

Master en Pharmacie

Travail Personnel de Recherche

La conception d'un modèle à chaînes de Markov permet-elle d'évaluer l'impact de l'introduction du CT-P13 au CHUV ?

présenté à la

Faculté des sciences de
L'Université de Genève

par

Sami Cailler

Pharmacie centrale du CHUV

Prof. Farshid Sadeghipour

Superviseurs

Dr. Jean-Christophe Devaud
Marko Krstic

Lausanne
Année académique 2021-2022

Remerciements

Tout d'abord, je souhaite remercier le Prof. Farshid Sadeghipour, pharmacien chef du service de pharmacie du CHUV, de m'avoir offert l'opportunité de réaliser mon travail de recherche.

Je tiens également à remercier le Prof. Pascal Bonnabry, pharmacien chef du service de pharmacie des HUG d'avoir gentiment accepté d'expertiser mon travail de recherche.

Je porte aussi mes remerciements à mon superviseur, le Dr. Jean-Christophe Devaud, pharmacien responsable de l'unité de logistique pharmaceutique, pour toute l'aide qu'il m'a apporté tout au long de ce projet et pour ces discussions toujours particulièrement enrichissantes jonchées de précieux conseils.

Un grand merci à Marko Krstic, pharmacien doctorant, pour tout le temps qu'il m'a consacré, l'énergie qu'il m'a transmise, l'aide et le soutien qu'il m'a apporté. Ces 25 semaines à tes côtés ont été un véritable plaisir.

Je remercie également toute l'équipe de l'unité de logistique pharmaceutique, pour leur accueil chaleureux.

Mes remerciements vont également aux membres de l'unité de pharmacie clinique, pour leur constante bonne humeur.

Merci à mes amis qui m'ont toujours épaulé durant toutes ces années d'études.

Enfin, je tiens particulièrement à remercier ma famille pour leur amour et leurs encouragements qui n'ont jamais cessés de me porter.

Résumé

Introduction : Les biosimilaires représentent aujourd’hui un intérêt majeur pour les institutions de santé puisqu’ils ont une efficacité clinique identique aux biologiques de référence (ou princeps) et sont proposés à moindre prix. Dans le but de freiner la hausse des coûts liés à l’utilisation de biologiques, le Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) a ajouté en 2017, le CT-P13 (biosimilaire de l’infliximab) à sa liste de médicaments. Le but de ce travail est d’étudier si la conception d’un modèle de Markov permet d’évaluer l’impact de l’introduction du CT-P13 au sein du CHUV.

Méthodes : Un modèle de décision analytique basé sur une chaîne de Markov à temps discret a été réalisé sur le logiciel TreeAge Pro (TreeAge Pro 2021, R1. TreeAge Software, Williamstown, MA). Ce modèle basé sur un horizon temporel de 176 semaines divisées en 22 cycles, comportait 3 différents états : « IP » (infliximab princeps) ; « CT-P13 » et « Autre traitement ». Les données de tous les patients ambulatoires du CHUV ayant reçu de l’IP et/ou du CT-P13 dans les services de gastro-entérologie, de rhumatologie et d’immuno-allergologie entre le 01.09.2017 et le 31.12.2020 ont été relevées. Les données du Service de comptabilité analytique relatifs aux séjours ambulatoires de ces patients ont été utilisées afin de calculer et attribuer les coûts associés aux différents états. Les coûts ont été séparés en deux catégories ; les coûts médicamenteux et les coûts non-médicamenteux. En outre, les probabilités de transition d’un état à un autre état, ont été calculées avec la base de données récoltée pour l’étude de cohorte de Krstic M. *et al.* Une analyse de sensibilité de type déterministe a été réalisée afin d’évaluer le type de coûts ayant la plus grande influence sur les coûts finaux.

Résultats et discussion : La comparaison des répartitions réelles et modélisées a montré une répartition finale des patients dans les différents états d’un même ordre de grandeur : données réelles : IP = 24% ; CT-P13 = 46% ; Autre traitement = 30% et données modélisées : IP = 25% ; CT-P13 = 40% ; Autre traitement = 35%. Des coûts médicamenteux et non-médicamenteux ont été associés à chaque état. Au total, douze postes de dépenses non-médicamenteux ont été relevés. Le modèle rapporte que cette cohorte de 205 patients traités en ambulatoire coûte à elle seule CHF 3.1 mio. par an. Si le CT-P13 n’avait pas été ajouté à la liste des spécialités du CHUV, l’estimation du coût de traitement de cette population s’élèverait à CHF 3.7 mio. par an, soit un coût plus important d’environ 17%. Enfin, l’analyse de sensibilité rapporte que ce sont les coûts médicamenteux associés à l’état « CT-P13 » qui ont eu le plus grand impact sur les résultats du modèle. Cela signifie que le potentiel économique de l’implémentation du CT-P13 réside principalement dans le rabais obtenu par l’hôpital durant les appels d’offres. L’analyse fait également apparaître que les coûts non-médicamenteux associés au CT-P13 ont un plus grand impact sur les résultats que les coûts non-médicamenteux associés à l’IP. À notre connaissance, c’est la première fois qu’un modèle de Markov est réalisé avec ce type d’états pour étudier l’impact de l’implémentation du CT-P13. Il existe cependant certaines études s’étant intéressées à une telle implémentation, présentant des économies supérieures à celles modélisées ici.

Conclusion : Le modèle de Markov élaboré a permis d’évaluer l’impact de l’introduction du CT-P13 au CHUV sur un horizon temporel de 176 semaines. Les résultats de cette étude rapportent que des économies sont attendues successivement à l’implémentation du CT-P13, et permet de modéliser la répartition des patients dans les différents états du modèle sur cet horizon. Au vu des hypothèses faites, et du manque de données, des investigations supplémentaires sont nécessaires.

Liste des abréviations

AMM	Autorisation de mise sur le marché
AOS	Assurance obligatoire de soins
CHUV	Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
CU	Colite ulcéreuse
ERP	Entreprise Ressource Planning
IP	Infliximab princeps
MC	Maladie de Crohn
MICI	Maladie intestinale chronique inflammatoire
SNM	Substitution pour des raisons non médicales
P	Probabilité de transition
PA	Principe actif
PR	Polyarthrite rhumatoïde
SA	Spondylarthrite ankylosante
TNF	Facteur de nécrose tumorale
TTT	Traitement

Table des matières

1.	Introduction.....	5
2.	Méthodes	8
2.1.	Population cible et sous-groupes de population	8
2.2.	Perspectives de l'étude et comparateurs.....	9
2.3.	Choix du modèle	9
2.3.1.	Estimation des probabilités de transition	11
2.3.2.	Estimation des ressources et des coûts	11
2.4.	Hypothèses et suppositions.....	13
2.5.	Méthode analytique.....	14
3.	Résultats.....	14
3.1.	Participants.....	14
3.2.	Analyses des données de comptabilité analytique.....	14
3.3.	Analyse des données cliniques de l'étude de Krstic M. <i>et al.</i>	15
3.4.	Modèle de Markov.....	18
3.4.1.	Paramètres finaux du modèle de Markov.....	18
3.4.2.	Résultats du modèle de Markov.....	19
4.	Discussion.....	23
4.1.	Participants.....	23
4.2.	Données de comptabilité analytique	24
4.3.	Paramètres finaux du modèle	24
4.3.1.	Probabilités de transition.....	24
4.3.2.	Coûts associés aux états IP et CT-P13.....	25
4.3.3.	Coûts associés à l'état autre traitement : une nouveauté.....	26
4.4.	Analyse de sensibilité.....	26
4.5.	Résultat final.....	27
4.6.	Limitations	28
4.6.1.	Limitations inhérentes aux hypothèses	28
4.6.2.	Limitations inhérentes aux données sources de coûts.....	28
4.6.3.	Limitations inhérentes aux données sources de population de patients	29
5.	Conclusion	29
6.	Perspectives.....	30
7.	Bibliographie.....	31
8.	Annexes.....	40

1. Introduction

Les médicaments biologiques (biologiques) ont connu un essor considérable depuis les années 1980 permettant la prise en charge d'un panel de maladies toujours plus large. Les biologiques sont définis comme « tout médicament dont la substance active est produite par une source biologique, ou en est extraite, et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessite une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques, ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle » (1). Au cours des deux dernières décennies, les biologiques ont permis de présenter des alternatives thérapeutiques innovantes dans le domaine de l'oncologie, de l'immuno-allergologie et pour plusieurs maladies inflammatoires (2,3). Nous distinguons, entre autres, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) comme la maladie de Crohn (MC) et la colite ulcéreuse (CU) (4), les maladies rhumatismales inflammatoires chroniques (MRCI) telles que la polyarthrite rhumatoïde (PR), la spondylarthrite ankylosante (SA), l'arthrite psoriasique et l'arthrite juvénile.

La part grandissante du marché des biologiques, associée à leur prix de vente élevé, sont à l'origine d'un des principaux enjeux auxquels doivent faire face les systèmes de santé (5). En effet, les industries pharmaceutiques produisant ces biologiques facturent des prix élevés en justifiant ceci par des coûts de recherche et de développement de plus en plus onéreux, et en revendiquant l'efficacité probante en clinique dans la prise en charge des pathologies concernées (6). De plus, le marché mondial des biologiques, estimé à 285,5 milliards de dollars (\$) en 2020 devrait passer à \$421,8 milliards d'ici 2025 (7). Ainsi, la pression de maîtrise des coûts exercée sur les systèmes de santé gouvernementaux, dont la mission est de garantir l'accessibilité de ces produits au maximum de patients, est vouée à s'accroître (8).

En Suisse, une des priorités du gouvernement est de mettre en place des mesures visant à freiner la hausse des coûts de la santé. Ces coûts représentent un enjeu sociétal et économique majeur puisque 11,3% du produit intérieur brut (PIB) a été consacré à la santé en 2019 (9). Ces coûts ont été supportés à hauteur de 63% par les ménages privés (10) et impact inévitablement sur leur pouvoir d'achat (11). Afin d'illustrer le phénomène global, tous les médicaments confondus en 2019 étaient en troisième position des dépenses de l'assurance obligatoire des soins (AOS), avec une part de 22,6% des coûts nets de l'assurance maladie (12). Cette part importante des dépenses de santé s'explique en grande partie par l'utilisation grandissante des biologiques par le système de santé (13). En effet, les biologiques ont représentés, en terme de valeur, 24% du marché des remboursements de l'AOS alors qu'ils n'ont occupés que 2% en terme de volume (14). L'arrivée à échéance des brevets de ces produits a permis l'introduction de biologiques moins onéreux sur le marché : les biosimilaires. Les biosimilaires figurent dans la Stratégie Santé 2020 de l'Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP) et y sont recommandés pour toutes initiations de traitement (15).

Les biosimilaires représentent un intérêt majeur pour les systèmes de santé puisqu'ils ont une efficacité clinique identique aux biologiques de référence, mais possèdent des prix moindres (16–18). Un biosimilaire est un médicament biologique très similaire à un médicament biologique de référence déjà autorisé à la vente (19). Il présente cependant des différences au niveau de sa structure quaternaire notamment à cause de sites de glycosylation variables lors des modifications post-traductionnelles ayant lieu dans les micro-organismes. Pour cette raison, les biosimilaires sont considérés comme « similaires » à leur biologique de référence et ne sont pas appelés « génériques » (20,21). En Suisse, les biosimilaires doivent être au moins 25 % meilleur marché que leur biologique de référence pour être considérés comme « économiques » et ainsi être inscrits sur la liste des spécialités (LS) (22).

Les politiques de substitution non médicale (SNM) permettent d'autoriser les établissements hospitaliers à remplacer des médicaments prescrits par des médicaments chimiquement différents pour des raisons autres que les effets secondaires, la mauvaise observance ou le manque d'efficacité clinique (23). La SNM ne possède un intérêt que lorsqu'elle permet de réduire les coûts de prise en charge médicamenteux tout en garantissant une qualité de soin identique. Dans le cas contraire, la légitimité de la SNM sera remise en cause (24). Néanmoins, à efficacité égale, la littérature permet de relancer le débat de la SNM des biologiques d'origine vers leurs biosimilaires (25–30).

La plupart des analyses économiques et d'impacts budgétaires des biosimilaires incluent principalement le prix des médicaments (31,32). En réalité, l'utilisation de tels produits est susceptible d'engendrer l'utilisation de ressources supplémentaires qui n'étaient jusque-là pas nécessaires. Il est important de pondérer les économies théoriques en se fixant non seulement sur le prix du médicament, mais aussi sur la réalité de la prise en charge clinique. Il est ainsi nécessaire de prendre en considération davantage de facteurs tels que le nombre de visites médicales, la fréquence d'effets indésirables, le changement de posologies ou les éventuelles journées d'hospitalisation supplémentaires (33). Contrairement aux études comparant l'efficacité des biosimilaires par rapport à leur biologique de référence, les études de coûts associés aux SNMs des biosimilaires ne sont pas unanimes dans la littérature (33–35).

La première autorisation de mise sur le marché (AMM) en Suisse pour un biosimilaire a été l'Omnitrope® en 2010 (le Genotonorm® étant le biologique de référence) (36). À ce jour, il existe 14 produits biologiques de références pour lesquels des biosimilaires ont été commercialisés. Au total 33 spécialités de biosimilaires sont disponibles sur le marché national (37). Parmi elles, est apparue en 2015 l'Inflectra® (CT-P13) qui est le biosimilaire du Remicade® (infliximab) (36).

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique ayant une grande spécificité ainsi qu'une affinité pour le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α). Le TNF- α est une cytokine aux propriétés pro-inflammatoires jouant un rôle clé dans l'apparition et le maintien des maladies

inflammatoires chroniques auto-immunes. Son affinité pour cette cytokine lui permet de s'y fixer, et ainsi d'en diminuer le taux sérique (38,39). Selon Swissmedinfo, l'infliximab est approuvé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR), l'arthrite psoriasique, la spondylarthrite ankylosante (SA), la maladie de Crohn (MC), la colite ulcéreuse (CU) et le psoriasis chronique (40). L'infliximab est administré par voie intraveineuse périphérique et presque exclusivement en ambulatoire (40).

Différentes études cliniques contrôlées ainsi que des données provenant de cohortes du monde réel plaident pour une efficacité non inférieure et une innocuité des biosimilaires par rapport à leurs biologiques de référence (16,30,41,42). Cette constatation se retrouve également pour l'infliximab et le CT-P13 et a été rapportée au travers de l'étude de cohorte DANBIO, ainsi que les études cliniques NOR-SWITCH, PLANETAS et PLANETRA (43,25,44,45). Ces études ont examiné la SNM de l'infliximab princeps (IP) par le CT-P13 dans différentes maladies (PR, SA, MC, CU, arthrite psoriasique et psoriasis en plaques chronique). Des revues systématiques de l'ensemble de ces études ont suggéré que l'IP et le CT-P13 ne présentent pas de différence d'efficacité et d'innocuité cliniquement significatifs, les rendant interchangeables, et que leur SNM est une stratégie réalisable et sûre à appliquer dans la pratique clinique réelle (46).

En 2017, le Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) a ajouté l'Inflextra® à sa liste de médicaments dans le but de freiner la hausse des coûts liés à l'utilisation de biologiques. Depuis l'introduction de l'Inflextra® au CHUV, le Service de pharmacie a surveillé les consommations d'IP et de CT-P13. Malgré des études de cohorte prometteuses et des revues systématiques rassurantes, un des premiers constats sur le terrain a été d'observer que l'IP n'est pas toujours remplacé à 100% par le CT-P13 et que la persistance au traitement était inférieure aux résultats présentés dans les études observatoires disponibles dans la littérature. Ceci est notamment le cas pour des patients traités dans le Service de gastro-entérologie, de rhumatologie et d'immuno-allergologie. Ces premières constatations ont remis en question la possibilité de générer des économies avec l'implémentation de l'Inflextra®, et dans une plus large mesure, les biosimilaires.

Afin d'estimer si une stratégie thérapeutique est coût-efficace, il est possible d'utiliser un modèle de Markov. Ce dernier est un modèle statistique composé d'états et de transitions. Une transition matérialise la possibilité de passer d'un état à un autre. Pour chaque état, il existe des transitions vers tous les autres états, y compris vers ce même état. Pour chaque transition, il existe une probabilité de transition qui lui est associée (47). Il est possible d'associer à chaque état un coût. Dans le cadre des études d'évaluation économique de la santé, la modélisation de Markov est une méthode de choix puisqu'elle permet une incorporation du temps et facilite la modélisation d'évènements répétés (48). Ainsi les patients parcourent des états de santé prédéfinis et accumulent les coûts en fonction de l'état qu'ils occupent. Les pathologies pour lesquelles l'infliximab est utilisé présentent un caractère

dynamique. En effet, ces pathologies sont dites chroniques, l'état et le traitement de ces patients sont donc amenés à changer en fonction du temps. Un tel modèle permet d'étudier l'évolution des états des patients dans le temps ainsi que l'évolution des coûts associés à ces maladies (49). En considérant les traitements suivis par ces patients comme des états de santé, l'utilisation d'un tel modèle pourrait ainsi permettre d'étudier l'impact de l'introduction d'un biosimilaire sur un horizon temporel choisis.

Ainsi, le but de ce travail est d'étudier si la conception d'un modèle de Markov permet d'évaluer l'impact de l'introduction du CT-P13 au sein du CHUV.

2. Méthodes

La présente étude de coûts a été réalisée en suivant les recommandations de la liste Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) éditée par la Professional Society for Health Economics and Outcomes Research (ISPOR) (50). Bien que les critères CHEERS s'appliquent en premier lieu aux études de coûts-efficacité et que notre étude n'inclut pas de mesures de l'efficacité, la liste CHEERS nous a permis de maintenir une systématique dans notre analyse et d'évaluer les résultats de manière objective.

2.1. Population cible et sous-groupes de population

L'étude a été menée au sein du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) et s'applique au domaine ambulatoire. La population cible regroupe tous les patients du CHUV ayant reçu de l'infliximab et/ou du CT-P13 dans les services de gastro-entérologie, de rhumatologie et d'immuno-allergologie. Les données anonymisées de ces patients ont été reprises d'une précédente étude de cohorte explorant les raisons responsables de l'arrêt du CT-P13 chez 308 patients du CHUV (51). Les caractéristiques des 205 patients inclus ainsi que les critères d'inclusion et d'exclusion utilisés dans cette précédente étude sont disponibles à l'Annexe I. Dans la présente analyse, les patients ont été inclus en fonction des critères définis dans le Tableau 1 (p.9).

L'entier de la population cible a été utilisée pour calculer les probabilités de transition et les coûts nécessaires au modèle à chaînes de Markov.

Tableau 1. Critères d’inclusion et d’exclusion de la présente étude. (Repris et adapté de Krstic M. *et al.* (51))

	Critères d’inclusion	Critères d’exclusion
Participants	Patients ayant reçu un traitement par IP ou CT-P13, quel que soit leur âge	Patients avec un diagnostic oncologique sous-jacent
Interventions	Au moins deux perfusions d’IP ou de CT-P13	Patients substitués avec < 3 mois de traitement par IP avant la substitution au CT-P13
Suivi	≥ 1 an avant et ≥ 6 mois après la première perfusion d’IP ou de CT-P13	Suivi < 6 mois après la première perfusion de CT-P13
Dossiers médicaux	Dates des perfusions de biologiques enregistrées avec précision (début, fin, arrêt, changement)	Dossiers médicaux incomplets ou trop complexes

IP = infliximab princeps.

2.2. Perspectives de l’étude et comparateurs

La présente étude s’intéresse aux dépenses liées à l’IP et au CT-P13 et s’applique au domaine ambulatoire. Les coûts ont été séparés en deux catégories ; les coûts médicamenteux et les coûts non-médicamenteux. Les patients inclus dans notre étude ont été classés en trois catégories : les patients initiateurs qui ont débuté leur traitement avec du CT-P13 et qui n’ont pas eu d’IP auparavant ; les patients substitués qui étaient sous IP avant d’être substitué avec du CT-P13 ; et les patients conservateurs qui ont maintenus leur traitement d’IP sans changer pour du CT-P13. Ces trois catégories ont permis de comparer les différentes stratégies possibles lorsqu’un hôpital envisage d’inclure un biosimilaire à sa liste de médicaments : 1) ne pas prendre le biosimilaire et continuer à uniquement fournir le biologique princeps ; 2) substituer tous les patients sous traitement par le biologique princeps avec le biosimilaire et ne proposer que le biosimilaire aux nouveaux patients.

2.3. Choix du modèle

Un modèle de décision analytique basé sur une chaîne de Markov à temps discret a été réalisé sur le logiciel TreeAge Pro (TreeAge Pro 2021, R1. TreeAge Software, Williamstown, MA). Ce modèle a été choisi à la place d’un arbre décisionnel étant donné la récurrence de l’événement (c’est-à-dire la substitution) dans l’horizon temporel étudié.

Le modèle de Markov utilisé dans le cadre de ce travail comporte 3 états de transitions et 9 transitions possibles, ceux-ci sont décrit dans le Tableau 2 (p.10) et le modèle est illustré à la Figure 1 (p.10).

Tableau 2. Descriptions des états de transitions du modèle de Markov et des probabilités de transitions entre ceux-ci.

Paramètre (abréviation)	Libellé (abréviation)	Description
État de transition	Infliximab princeps (IP)	Patients traités avec l'IP
	Infliximab biosimilaire (CT-P13)	Patients traités avec le CT-P13
	Autre traitement (Autre ttt)	Patients traités avec un autre médicament que l'IP ou le CT-P13
Probabilité de transition (p)	p de rester à l'état « IP » (pRR)	Ttt à l'IP ininterrompu
	p entre les états « IP » et « CT-P13 » (pRI)	Substitution de l'IP au CT-P13
	p entre les états « IP » et « Autre traitement » (pRA)	Substitution de l'IP à un autre ttt
	p entre les états « CT-P13 » et « IP » (pIR)	Substitution du CT-P13 à l'IP
	p de rester à l'état « CT-P13 » (pII)	Ttt au CT-P13 ininterrompu
	p entre les états « CT-P13 » et « Autre traitement » (pIA)	Substitution du CT-P13 à un autre ttt
	p entre les états « Autre traitement » et « IP » (pAR)	Substitution d'un Autre traitement à l'IP
	p entre les états « Autre traitement » et « CT-P13 » (pAI)	Substitution d'un Autre traitement au CT-P13
	p de rester à l'état « Autres médicaments » (pAA)	Ttt avec un Autre traitement ininterrompu

p = probabilité de transition, IP = infliximab princeps, ttt = traitement.

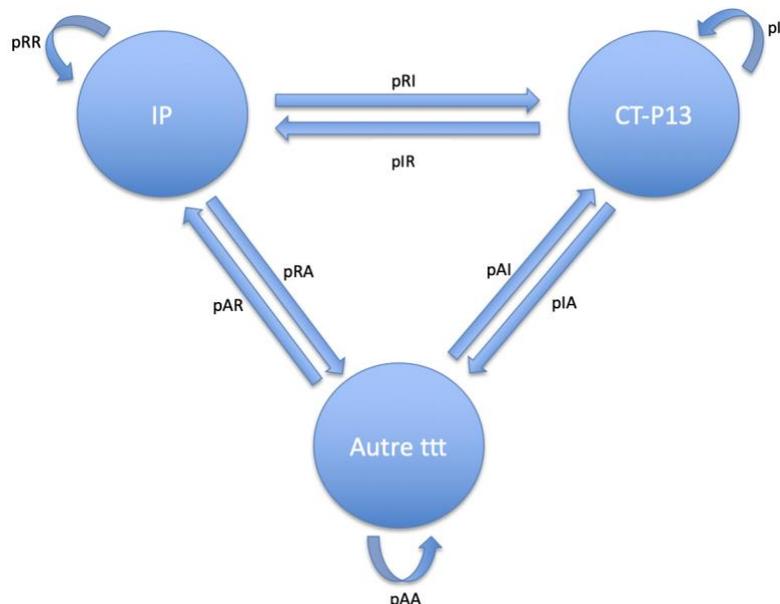


Figure 1. Modèle de Markov représentant les différents états de transitions et leurs relations pour les patients sous traitement par IP, CT-P13 ou sous Autre traitement. Tous les libellés des abréviations sont décrits dans le Tableau 2 ci-dessus.

Horizon temporel et taux d'actualisation. Aucun taux d'actualisation n'a été appliqué pour les coûts étant donné le faible horizon temporel. Celui-ci a été fixé à 176 semaines, soit la durée d'observation de l'étude de cohorte de Krstic M. *et al.* (51).

2.3.1. Estimation des probabilités de transition

Cycle 0 (base case). La dernière transition d'état a été relevée pour chaque patient. Cette dernière transition d'état correspond au passage de « avant dernier principe actif (PA) administré au patient », à « dernier PA administré au patient » (passage de PA₁ → PA₂). Ici, « Autre traitement », « IP » et « CT-P13 » sont considérés comme étant trois PA différents. Pour chaque patient, l'avant dernier PA de cette transition (PA₁) a été relevé, suit à quoi le nombre de patients ayant respectivement reçu comme avant dernier PA : IP, CT-P13 et Autre traitement a été calculé. Ainsi, pour un PA, la probabilité initiale correspond au nombre de patients traités avec ce PA, divisé par le nombre de patients total.

Un exemple de ce calcul pour la probabilité initiale de l'IP est présenté ci-dessous :

$$popIP = \frac{Nb \text{ pour qui } PA_1 \text{ est IP}}{Nb \text{ total}}$$

Nb = Nombre de patients ; PA = Principe actif.

Probabilités de transition. Pour chaque patient, la nature de sa dernière transition d'état a été relevée. Pour chacune des 9 transitions possibles, le nombre de fois qu'elle apparaît a été comptabilisé. Pour chaque transition, le nombre de fois qu'elle apparaît est divisé par le nombre de fois que des patients ont eu comme avant dernier principe actif « PA₁ ».

Un exemple de ce calcul pour une probabilité de transition de PA₁ à PA₂ est présenté ci-dessous :

$$p_{PA_1 \rightarrow PA_2} = \frac{Nb_{PA_1 \rightarrow PA_2}}{\text{Dernière transition ayant comme avant dernière spécialité } PA_1}$$

Nb = Nombre de patients ; p_{PA1→PA2} = probabilité de transition de PA₁ à PA₂ ; PA = Principe actif.

2.3.2. Estimation des ressources et des coûts

Toutes les données de coûts ont été fournies par le Service de comptabilité du CHUV, de l'ERP Cegid (Cegid, France (Lyon), version H2.01) ou reprises de la Liste des Spécialités et sont résumées dans le Tableau 3 (p.12) (52). Les données de comptabilité analytique comportaient en tout 37 postes de dépense, dont deux pour les médicaments. Douze postes de dépenses

ont été retenus pour le calcul des coûts non-médicamenteux, ceux-ci sont décrits à l'Annexe III.

Il n'a pas été possible de déterminer les coûts non-médicamenteux de l'état de transition « Autre traitement » car cette cohorte n'était pas disponible dans l'étude de Krstic M. *et al.* (51).

Tableau 3. Sources des coûts médicamenteux et non-médicamenteux des états de transition.

État de transition	Sources des coûts médicamenteux	Sources des coûts non-médicamenteux
« IP »	ERP Cegid et comptabilité analytique	Comptabilité analytique
« CT-P13 »	ERP Cegid et comptabilité analytique	Comptabilité analytique
« Autre traitement »	ERP Cegid et LS	NA

IP = infliximab princeps, ERP = entreprise ressource program, LS = liste des spécialités, ttt = traitement.

Coûts médicamenteux de l'état de transition « Autre traitement ». Toutes les spécialités utilisées par les patients lorsqu'ils n'étaient ni sous IP ni sous CT-P13 ont été relevées dans l'étude de Krstic M. *et al.* (51). Le nombre de patients traités a été comptabilisé afin de calculer une moyenne de coûts. Cette moyenne tient compte des posologies respectives des différents médicaments pour un patient de 72.8 kg (la masse moyenne d'un individu en Suisse) et une fréquence d'administration de toutes les 8 semaines (40,53). Les spécialités, leur fréquence d'utilisation et la source de coût utilisée pour les calculs sont présentés à l'Annexe IV.

Coûts non-médicamenteux de l'état de transition « Autre traitement ». Les coûts non-médicamenteux n'étant pas disponibles dans les données de comptabilité analytique, il a été considéré que les coûts ambulatoires principaux prennent source dans les consultations médicales. Ainsi par souci de simplification, le seul coût non-médicamenteux associé à l'état de transition « Autre traitement » est le prix d'une consultation chez le médecin spécialiste (54). La variabilité associée aux coûts non-médicamenteux utilisée s'est basée sur les deux extrêmes de prix pratiqués par les médecins spécialistes en ambulatoire.

Coûts non-médicamenteux des états de transition « IP » et « CT-P13 ». Il a été possible de relier les données de comptabilité analytique avec les données anonymisées issues de l'étude de Krstic M. *et al.* afin de déterminer les coûts non-médicamenteux associés aux états de transitions « IP » et « CT-P13 » (51). Les coûts non-médicamenteux de chaque patient ont été calculés pour une durée de 8 semaines en prenant la moyenne des coûts des 12 postes de dépenses cités plus haut.

Coûts médicamenteux des états de transition « IP » et « CT-P13 ». Une analyse préliminaire des coûts médicamenteux reportés dans les deux postes de dépenses « Médicament » de la comptabilité analytique a montré qu'un nombre trop important de médicaments différents y étaient comptabilisés. Les coûts médicamenteux de ces deux états de transition ont donc été calculé sur la base du coût d'un traitement de IP et de CT-P13, respectivement, à une dose de

5 mg/kg, pour un individu de 72.8 kg, à raison d'une injection toutes les 8 semaines (40). Les prix du Remicade® et de l'Inflextra® ont été repris de l'ERP Cegid (Cegid, France (Lyon), version H2.01). L'intervalle de confiance liés à ces coûts a été tiré des deux postes de dépense « médicaments » de la comptabilité analytique en suivant un calcul identique à celui des coûts non-médicamenteux des états de transition « IP » et « CT-P13 » décrit plus haut.

Devise, date de prix et conversion. Tous les coûts ont été exprimés en francs suisses (CHF). Les prix des médicaments utilisés correspondent aux prix d'achats obtenus par le Service de pharmacie du CHUV. Ces prix ont été relevés en septembre 2021 directement de l'ERP Cegid (Cegid, France (Lyon), version H2.01). Les prix rapportés dans cette étude ont également tenu compte des contrats signés entre le CHUV et les différentes industries, s'ils existaient. Lorsque qu'il n'y avait pas de contrat, seuls les prix d'achat du CHUV effectifs ont été relevés. Aucune conversion de prix n'a été effectuée car tous les prix retenus dans cette étude ont utilisé des médicaments du marché suisse.

2.4. Hypothèses et suppositions

Plusieurs suppositions ont été assumées afin de pouvoir mettre en place le modèle de Markov. La première a été qu'il n'existait pas d'état de transition « Décès » dans le modèle. Ainsi, l'ensemble des patients est resté vivant du début à la fin de la période évaluée, car aucun patient inclus dans l'étude de Krstic M. *et al.* n'était décédé (51). La deuxième supposition était qu'aucun patient n'était apparu au fur et à mesure de la progression des cycles. Par conséquent, le nombre de patients est resté constant du début à la fin de la période évaluée. La troisième supposition concernait les patients en rémission. Ces derniers se trouvaient tous dans l'état de transition « Autre traitement ». En effet, au vu des données de l'étude de Krstic M. *et al.* et de la nature des maladies des patients dans les cohortes étudiées, tous les patients sont restés sous traitement, même s'il ne s'agissait plus d'un biologique (51). La quatrième supposition a concerné la posologie des traitements administrés. Les injections avaient lieu toutes les 8 semaines, et aucune adaptation posologique n'a eu lieu. La durée des cycles dans le modèle de Markov a été définie à 8 semaines, car il s'agit de la fréquence d'entretien prescrite dans l'information professionnelle de l'IP et du CT-P13 (40). La cinquième supposition était que l'événement « substitution » ne pouvait avoir lieu avant 8 semaines. Cela signifie qu'aucune correction dite « de demi-cycle » n'a été implémentée dans le modèle. Enfin, la sixième supposition concernait la distribution des coûts issus des données de la comptabilité analytique. Bien que celles-ci semblaient suivre une loi de distribution gamma, nous avons décidé d'utiliser la loi de Student pour dériver les intervalles de confiance nécessaires au modèle de Markov pour les états de transition « IP » et « CT-P13 ». Nous avons jugé cette supposition acceptable au vu de la taille des échantillons (108 et 150, respectivement) malgré le test de normalité de Shapiro-Wilk effectué. Les distributions de ces coûts ainsi que les résultats du test de Shapiro-Wilk sont disponibles à l'Annexe VI.

2.5. Méthode analytique

La distribution des coûts reportés dans les données de comptabilité analytique a été analysée visuellement à l'aide d'histogrammes générés automatiquement dans le logiciel Microsoft® Excel (version 16.55) (55). Tous les tests statistiques ont été effectués à l'aide du logiciel R-Project (R Core Team (2021), version 4.1.1). Le test de normalité de Shapiro-Wilk réalisé a permis de déterminer si nos données suivent une loi normale. Afin d'évaluer l'égalité des variances, un test de Fisher a été effectué (56). Enfin, le test de Welch a été utilisé pour tester statistiquement l'hypothèse d'égalité de moyennes non appariées lorsque les variances sont différentes.

3. Résultats

3.1. Participants

Sur les 308 patients éligibles dans l'étude de Krstic M. *et al.*, un total de 205 a été inclus en fonction des critères d'inclusion et d'exclusion définis dans le Tableau 1 (p.9) (51). La majorité (76%) des patients (patients substitués et patients initiateurs) ont été ou était sous CT-P13 durant la période analysée. La plus grande partie des patients inclus étaient traités dans le service de gastroentérologie (GI) du CHUV. Les données descriptives des patients inclus sont résumées dans le Tableau 4 ci-dessous. Les détails des transitions de traitement des 205 patients inclus sont présentés à l'Annexe V.

Tableau 4. Données descriptives des patients inclus dans la présente étude. Les pourcentages ont été arrondis à la hausse et ne sont donnés qu'à titre indicatif.

		Patients substitués	Patients initiateurs	Patients conservateurs	Total
N. patients	no. (%)	85 (41)	71 (35)	49 (24)	205 (100)
N. patients GI	no. (%)	34 (40)	33 (46)	9 (18)	76 (37)
N. patients RHU	no. (%)	41 (48)	20 (28)	13 (27)	74 (36)
N. patients IA	no. (%)	10 (12)	18 (25)	27 (55)	55 (27)
N. femmes	no. (%)	43 (51)	36 (51)	25 (51)	104 (51)
Âge	$\mu \pm$ IC (95%)	43 \pm 2	35 \pm 2	41 \pm 2	40 \pm 1

GI = gastroentérologie, IA = immuno-allergologie, IC = Intervalle de confiance, no = nombre, RHU = rhumatologie, μ = moyenne.

3.2. Analyses des données de comptabilité analytique

Les résultats de l'analyse des coûts médicamenteux et non-médicamenteux relatifs aux patients sous IP, CT-P13 et Autre traitement, issus de la comptabilité analytique sont présentés dans le Tableau 5 (p.15). Les comparaisons des coûts médicamenteux et non-

médicamenteux de l'IP et du CT-P13 à l'aide des tests statistiques de Fisher et de Welch sont présentées dans le

Tableau 6 ci-dessous. Les données brutes sont quant à elles disponibles à l'Annexe VII.

Si l'on considère que ces séries de coûts suivent une loi de distribution normale, comme stipulé selon notre hypothèse, les moyennes de coûts médicamenteux et non-médicamenteux de l'IP et du CT-P13 sont significativement différentes (p value < 0.05 dans les deux cas). Cependant, comme mentionné dans la méthodologie, les deux postes de dépense « médicaments » issues de la comptabilité analytique regroupaient tous les médicaments qui ont pu être administrés aux patients. Il en est ainsi ressorti que les coûts médicamenteux associés au CT-P13 étaient presque deux fois plus élevés que ceux de l'IP. Dans un souci d'interprétation des résultats du modèle de Markov, nous n'avons pas utilisé ces valeurs.

Tableau 5. Résultats de l'analyse des données issues de la comptabilité analytique.

	Coûts médicamenteux			Coûts non-médicamenteux		
	Remicade®	Inflectra®	Autre ttt	Remicade®	Inflectra®	Autre ttt
Moyenne	1 085 CHF	2 054 CHF	2 328 CHF	290 CHF	713 CHF	285
Écart-type	2078CHF	5 292 CHF	559 CHF	667 CHF	1702 CHF	-
n	108	150	77	108	150	-
α	5%	5%	5%	5%	5%	-
IC 95%	332 CHF	715 CHF	127 CHF	107 CHF	229 CHF	-

α = seuil de signification ; IC = intervalle de confiance ; n = nombre ; ttt = traitement.

Tableau 6. Résultat des tests d'égalité des variances de Fisher et d'égalité des moyennes de Welch.

Données analysées	Test statistique	Statistique de test	p value	Résultat
Variance Coûts non-médicamenteux R® et INF®	Test de Fisher	F = 6.5002	< 2.2e-16	H ₀ rejetée
Variance Coûts médicamenteux R® et INF®	Test de Fisher	F = 6.5204	< 2.2e-16	H ₀ rejetée
Moyenne Coûts non-médicamenteux R® et INF®	Test de Welch	t = 2.7845	0.005863	H ₀ rejetée
Moyenne Coûts médicamenteux R® et INF®	Test de Welch	t = 2.0544	0.04121	H ₀ rejetée

INF® = Inflectra® ; R® = Remicade®.

3.3. Analyse des données cliniques de l'étude de Krstic M. et al.

La partition de l'étude de Krstic M. et al. en 22 cycles de 8 semaines a permis de tracer l'évolution des traitements administrés aux patients qui ont reçu de l'IP ou du CT-P13 entre le 01.09.2017 et le 31.12.2020 (51). L'évolution du nombre de patients est illustrée en

pourcentage dans à la Figure 2 ci-dessous. Au 01.09.2017, avant l'introduction de l'Inflectra au CHUV, les patients ne pouvaient être que sous IP ou sous Autre traitement. Au fur et à mesure du temps, les patients sous IP sont soit passés sous CT-P13, soit passés sous Autre traitement, soit restés sous IP. Les mêmes observations sont imputables aux deux autres groupes de patients.

Afin de déterminer les probabilités de transitions entre les différentes spécialités, il a été intéressant d'également visualiser l'évolution de ces transitions, selon la même méthode (Figure 3 p.17). Il en ressort que la majorité des patients reste sous un même médicament sans effectuer sans cesse des changements (traitillés pour les patients restés sous IP, CT-P13 ou Autre traitement). Il est intéressant de noter que la campagne de substitution de l'IP pour le CT-P13 au CHUV a eu lieu en décembre 2017 où 10% des transitions observées étaient de type IP à CT-P13. Il apparaît qu'en fine, 24% des patients se stabilisent sous IP ; 46% des patients se stabilisent sous CT-P13 et que 30% des patients se stabilisent sous Autre traitement.

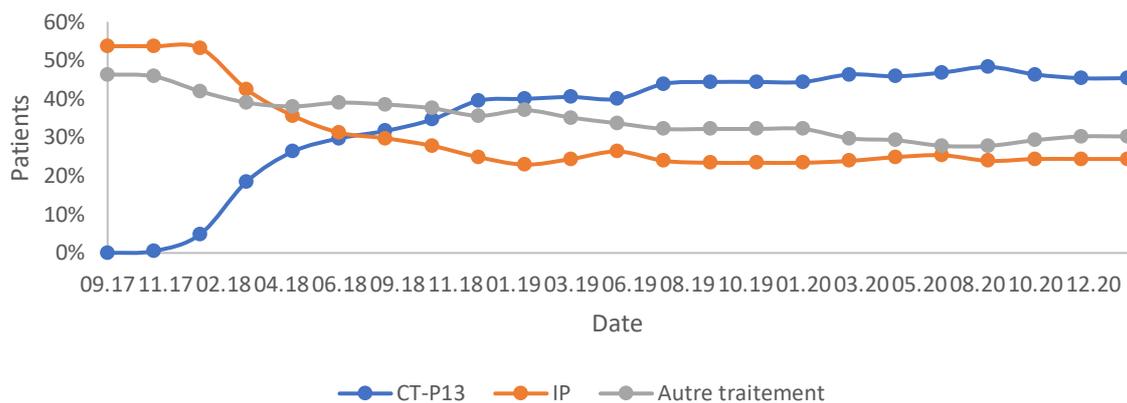


Figure 2. Évolution du pourcentage de patients, tous groupes thérapeutiques confondus, sous Remicade®, Inflectra® et sous Autre traitement dans la cohorte de l'étude de Krstic M. *et al.* Chaque cycle de 56 jours compte 205 patients.

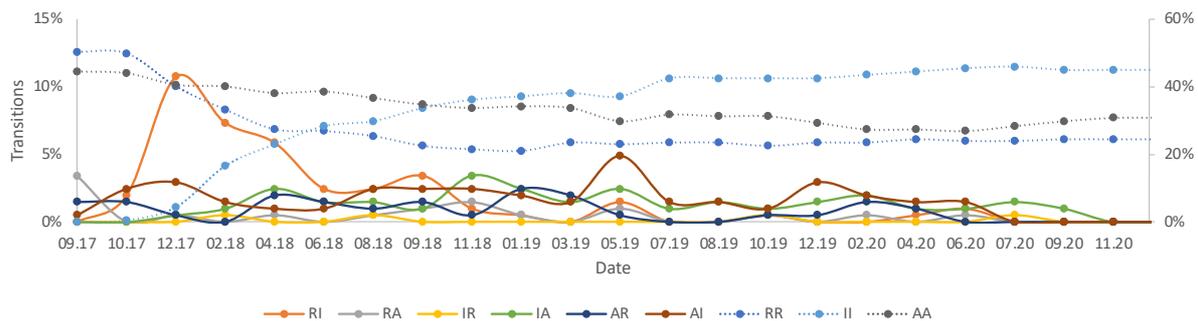


Figure 3. Évolution du pourcentage de transitions dans chacun des cycles de l'étude de Krstic M. *et al.* Les traits pleins correspondent aux transitions RI, RA, IR, IA, AR et AI (Remicade® vers Inflectra®, Remicade® vers Autre_ttt, Inflectra® vers Remicade®, Inflectra® vers Autre_ttt, Autre_ttt vers Remicade® et Autre_ttt vers Inflectra®, respectivement) et ont pour ordonnée l'axe de gauche allant de 0 à 15%. Les traitillés correspondent aux transitions RR, II et AA (Remicade® vers Remicade®, Inflectra® vers Inflectra® et Autre_ttt vers Autre_ttt, respectivement) et ont pour ordonnée l'axe de droite allant de 0 à 60%. Chaque cycle de 56 jours compte 205 patients.

Probabilités de transition. Les détails des calculs pour les probabilités de transition sont présentés à l'Annexe VIII.

Le Tableau 7 ci-dessous présente les 9 transitions d'états possibles, ainsi que les 3 probabilités correspondant aux états initiaux.

Tableau 7. Probabilités de transitions d'état calculées.

popIP	0.46	popCT-P13	0.30	popAutre_ttt	0.24
pRR	0.22	pIR	0.23	pAR	0.28
pRI	0.60	pII	0.00	pAI	0.72
pRA	0.18	pIA	0.77	pAA	0.00

popIP = population initiale Remicade® ; popCT-P13 = population initiale Inflectra® ; popAutre_TTT = population initiale autre traitement ; pRR = probabilité de transition de Remicade® vers Remicade® ; pRI = probabilité de transition de Remicade® vers Inflectra® ; pRA = probabilité de transition de Remicade® vers autre traitement ; pIR = probabilité de transition de Inflectra® vers Remicade® ; pII = probabilité de transition de Inflectra® vers Inflectra® ; pIA = probabilité de transition de Inflectra® vers autre traitement ; pAR = probabilité de transition de autre traitement vers Remicade® ; pAI = probabilité de transition de autre traitement vers Inflectra® ; pAA = probabilité de transition de autre traitement vers autre traitement.

3.4. Modèle de Markov

Le modèle de Markov est présenté à la Figure 4 (p.19).

3.4.1. Paramètres finaux du modèle de Markov

Les données finales utilisées dans le modèle de Markov pour 205 patients sont présentées dans le Tableau 8 ci-dessous.

Tableau 8. Intrants du modèle de Markov.

Paramètre	Abréviation	Valeur utilisée	IC 95%
Population initiale IP	popIP	0.46%	—
Population Initiale CT-P13	popCT-P13	0.30%	—
Population Initiale Autre_ttt	popAutre_TTT	0.24%	—
Probabilité de transition	pRR	0.22	—
Probabilité de transition	pRI	0.6	—
Probabilité de transition	pRA	0.18	—
Probabilité de transition	pIR	0.23	—
Probabilité de transition	pII	0	—
Probabilité de transition	pIA	0.77	—
Probabilité de transition	pAR	0.28	—
Probabilité de transition	pAI	0.72	—
Probabilité de transition	pAA	0	—
Coûts médicamenteux	cmIP	2387	332
Coûts médicamenteux	cmCT-P13	830	715
Coûts médicamenteux	cmAutre_ttt	2328	127
Coûts non-médicamenteux	cnmIP	290	107
Coûts non-médicamenteux	cnmCT-P13	713	229
Coûts non-médicamenteux	cnmAutre_ttt	285	135

popIP = population initiale Remicade® ; popCT-P13 = population initiale Inflectra® ; popAutre_TTT = population initiale autre traitement ; pRR = probabilité de transition de Remicade® vers Remicade® ; pRI = probabilité de transition de Remicade® vers Inflectra® ; pRA = probabilité de transition de Remicade® vers autre traitement ; pIR = probabilité de transition de Inflectra® vers Remicade® ; pII = probabilité de transition de Inflectra® vers Inflectra® ; pIA = probabilité de transition de Inflectra® vers autre traitement ; pAR = probabilité de transition de autre traitement vers Remicade® ; pAI = probabilité de transition de autre traitement vers Inflectra® ; pAA = probabilité de transition de autre traitement vers autre traitement ; cmIP = coûts médicamenteux Remicade® ; cmCT-P13 = coûts médicamenteux Inflectra® ; cmAutre_ttt = coûts médicamenteux autre traitement ; cnmIP = coûts non-médicamenteux Remicade® ; cnmCT-P13 = coûts non-médicamenteux Inflectra® ; cnmAutre_ttt = coûts non-médicamenteux autre traitement ; IC 95% = intervalle de confiance à 95%.

3.4.2. Résultats du modèle de Markov

Résultat visuel. La représentation visuelle du modèle de Markov dans le logiciel TreeAge Pro est présentée à la Figure 4 ci-dessous. Les différents types d'événements sont distingués à l'aide de formes appelées « nœuds ». Un nœud de décision (carré) indique un choix auquel est confronté le décideur. Le M entouré désigne un nœud de Markov. Un nœud de hasard (cercle) représente un événement qui a plusieurs issues possibles et qui n'est pas sous le contrôle du décideur. Un nœud terminal (triangle) indique la fin d'un scénario. Les branches directes du nœud de Markov représentent les états possibles. Les branches (ou sous-arbres) émanant d'un état représentent les événements possibles qui pourraient se produire au cours d'un cycle commencé dans cet état. Cela inclut, sans s'y limiter, les transitions vers d'autres états (57). À la fin de chaque cycle, le patient se trouvant dans un état donné, démarre le cycle suivant dans ce même état et ce jusqu'à la fin du 22ème cycle.

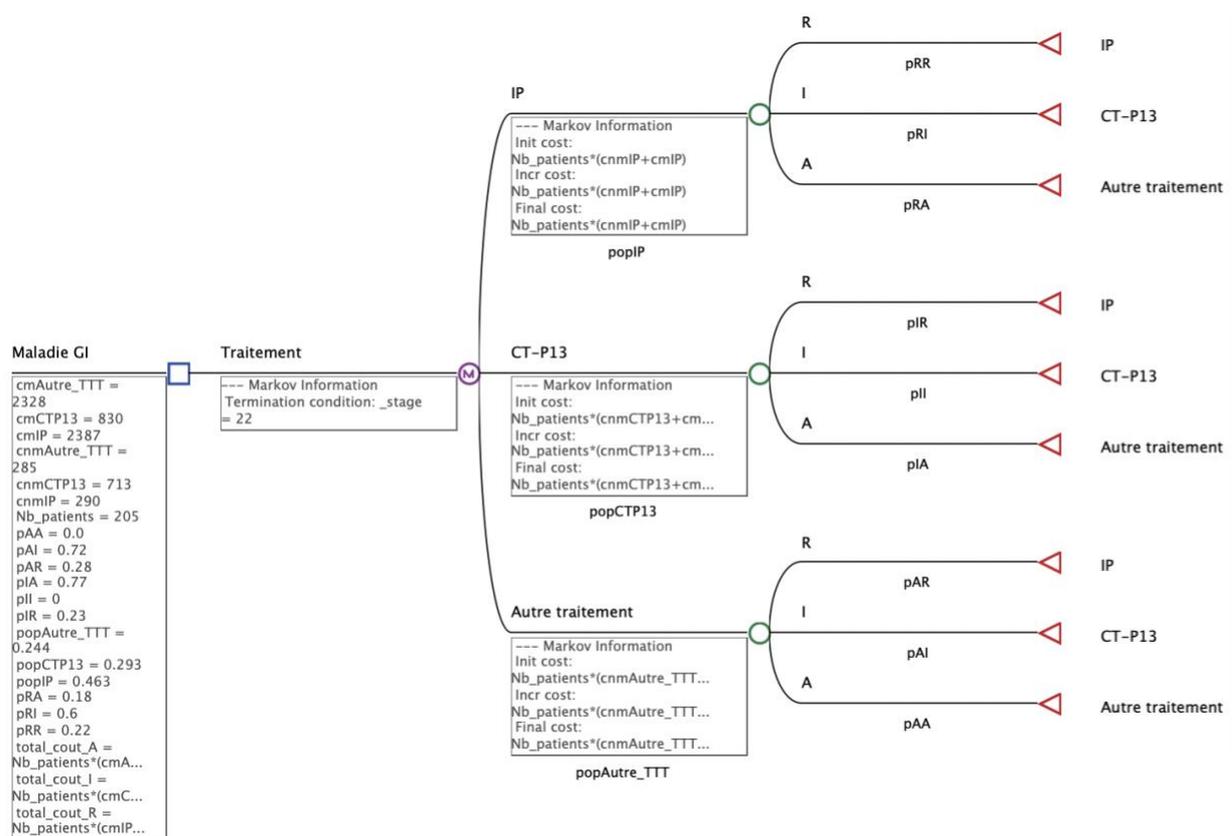


Figure 4. Modèle de Markov illustré avec logiciel TreeAge Pro. Toutes les abréviations des paramètres sont explicitées dans le Tableau 8 (p.18).

Résultats associés aux états de transition. Les coûts associés à chacun des états de transitions et les pourcentages de patients associés, pour les 22 cycles, sont présentés dans le Tableau 9 (p.22). Le modèle rapporte que cette cohorte de 205 patients traités en ambulatoire coûte à elle seule CHF 3.1 mio. par an. D’après les résultats du modèle, les patients sont déjà stabilisés entre le troisième et le quatrième cycle et ne changent plus d’état de transition ou alors sont immédiatement compensés par d’autres patients (Figure 5 ci-dessous). Ainsi, après 3 cycles (168 jours), 24 semaines de traitement pour cette cohorte hypothétique de 205 patients coûtent environ CHF 450'000. Il apparaît qu’in fine, 25% des patients se stabilisent sous IP ; 40% des patients se stabilisent sous CT-P13 et que 35% des patients se stabilisent sous Autre traitement.

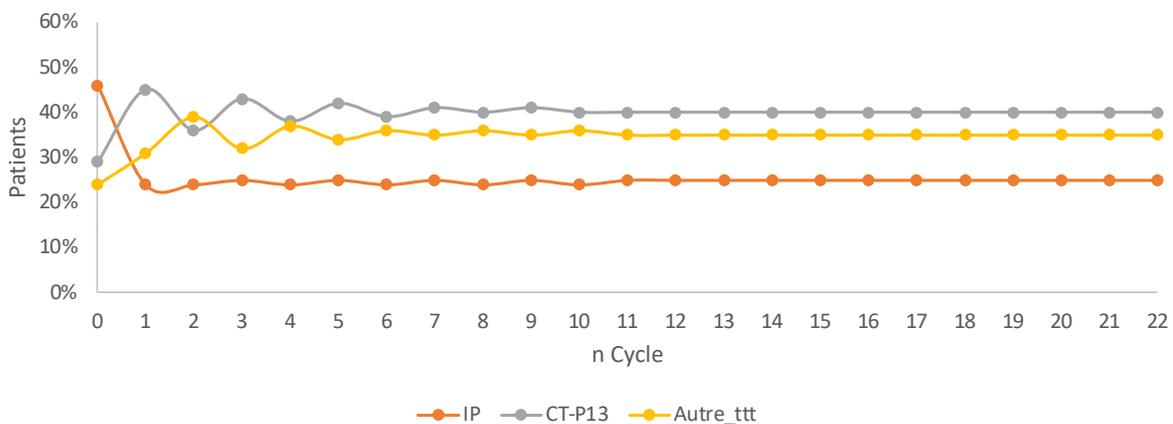


Figure 5. Évolution du pourcentage de patients modélisés, sous IP, CT-P13 et sous Autre traitement (Autre_ttt) selon le modèle de Markov. Chaque cycle de 56 jours compte 205 patients.

Analyse de sensibilité de type déterministe. Les résultats graphiques de l’analyse de sensibilité de type déterministe sont présentés dans le diagramme de Tornado à la Figure 6 (p.21). Il en ressort que les coûts médicamenteux du CT-P13 possèdent le plus grand impact sur le coût cumulé des 22 cycles du modèle en faisant varier celui-ci de CHF 9 millions (mio.) avec sa limite inférieure (CHF 115) à un peu plus de CHF 11.5 mio. avec sa limite supérieure (CHF 1545).

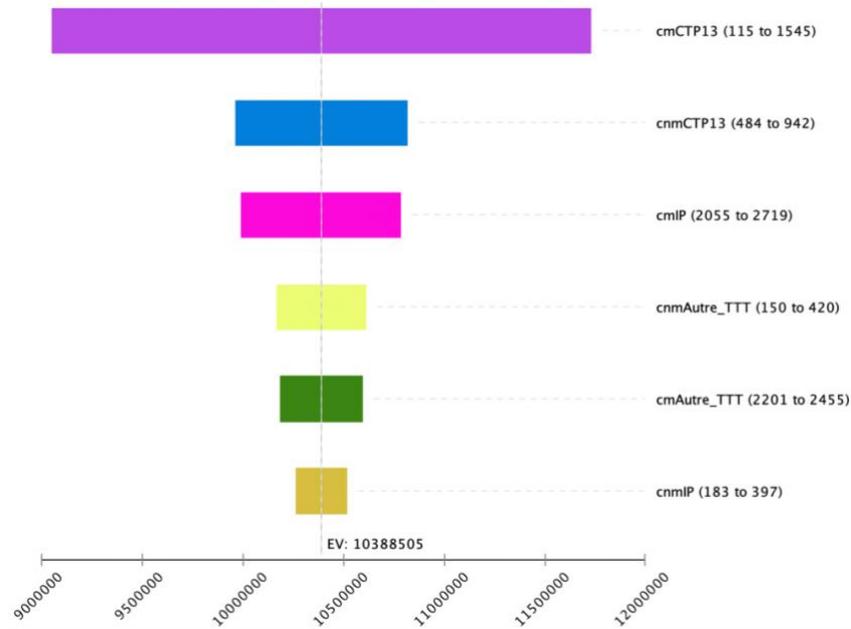


Figure 6. Diagramme de Tornado représentant l'impact individuel des paramètres entrés dans le modèle de Markov allant du plus grand (cmCTP13, barre violette), au plus faible (cmIP, barre marron). Toutes les abréviations des paramètres sont explicitées dans le Tableau 8 (p.18). EV = expected value.

Tableau 9. Pourcentages de patients et coûts associés à chacun des cycles de transition, pour les 22 cycles du modèle de Markov réalisé dans TreeAge Pro. Les coûts des cycles cumulés représentent la somme des coûts d'un nouveau cycle avec la somme des coûts des cycles précédents. L'évolution des coûts en fonction des cycles est illustrée dans l'Annexe IX.

Cycle	% - IP	% - CT-P13	% - Autre ttt	Coûts - IP [CHF]	Coûts - CT-P13 [CHF]	Coûts - Autre ttt [CHF]	Coûts Cycle [CHF]	Coûts Cycles cumulés [CHF]
<i>Base case</i>	0.46	0.29	0.24	254 087	92 680	130 702	477 470	477 470
1	0.24	0.45	0.31	130 375	143 443	165 494	439 311	916 781
2	0.24	0.36	0.39	133 394	115 451	209 950	458 794	1 375 576
3	0.25	0.43	0.32	135 641	135 396	173 980	445 017	1 820 592
4	0.24	0.38	0.37	133 776	120 880	200 383	455 039	2 275 631
5	0.25	0.42	0.34	135 147	131 460	181 126	447 734	2 723 365
6	0.24	0.39	0.36	134 147	123 748	195 164	453 059	3 176 424
7	0.25	0.41	0.35	134 876	129 370	184 931	449 177	3 625 601
8	0.24	0.4	0.36	134 345	125 271	192 391	452 007	4 077 608
9	0.25	0.41	0.35	134 732	128 259	186 953	449 944	4 527 552
10	0.24	0.4	0.36	134 450	126 081	190 917	451 448	4 979 000
11	0.25	0.4	0.35	134 656	127 669	188 027	450 352	5 429 352
12	0.25	0.4	0.35	134 506	126 511	190 134	451 151	5 880 503
13	0.25	0.4	0.35	134 615	127 355	188 598	450 568	6 331 071
14	0.25	0.4	0.35	134 535	126 740	189 717	450 993	6 782 064
15	0.25	0.4	0.35	134 593	127 188	188 901	450 683	7 232 747
16	0.25	0.4	0.35	134 551	126 862	189 496	450 909	7 683 656
17	0.25	0.4	0.35	134 582	127 100	189 063	450 745	8 134 401
18	0.25	0.4	0.35	134 559	126 926	189 379	450 864	8 585 265
19	0.25	0.4	0.35	134 576	127 053	189 148	450 777	9 036 042
20	0.25	0.4	0.35	134 564	126 961	189 316	450 841	9 486 883
21	0.25	0.4	0.35	134 573	127 028	189 194	450 794	9 937 677
22	0.25	0.4	0.35	134 566	126 979	189 283	450 828	10 388 505

Les pourcentages de patients et coûts associés à chacun des 22 cycles du modèle, dans le cas où l'implémentation du biosimilaire n'est pas réalisée, sont présentés dans l'Annexe X. Les coûts cumulés totaux sur les 176 semaines sont supérieurs de 17% par rapport au cas de figure où le CT-P13 est implémenté, avec un coût de traitement s'élevant à CHF 3.7 mio. par an.

4. Discussion

À notre connaissance, c'est la première fois qu'un modèle de Markov est développé pour évaluer l'introduction d'un nouveau médicament et de surcroît, un biosimilaire, dans un hôpital universitaire, en incluant les coûts non-médicamenteux et les coûts associés à d'autres traitements.

4.1. Participants

Les patients inclus dans notre étude répondent aux mêmes caractéristiques générales (âge et répartition homme/femme) que les études d'impact budgétaire, et d'efficacité retrouvées dans la littérature (25,43,58,59). Cependant, la majorité des études présentées dans la littérature ne s'intéressent soit qu'à un groupe de diagnostic (rhumatologique, gastroentérologique ou immuno-allergologique) (43,59–64,46,31), soit à une seule pathologie (29,42,65–70). Le choix de sélectionner les patients par groupes de diagnostic dans la littérature s'explique notamment par le cadre dans lequel se fait l'approbation des biosimilaires. En effet, l'approbation par les organismes de réglementation se fait selon un principe d'extrapolation (71). Ceci consiste à étendre les données cliniques investiguées pour une indication, aux autres indications non étudiées dans les essais randomisés contrôlés. Le CT-P13 n'a jamais été cliniquement testé chez les patients atteints d'une MICI avant d'être soumis pour approbation (71). Compte tenu de cette extrapolation, de l'option thérapeutique relativement nouvelle que représente les biosimilaires, et des coûts variant en fonction des pathologies, les experts ont besoin de preuves supplémentaires en ce qui concerne le passage d'un produit biologique référence à un biosimilaire dans le cadre d'une maladie donnée (65). Dans le cadre du CHUV, le CT-P13 a été introduit dans la liste de médicament indépendamment des pathologies traitées, c'est pourquoi l'impact de cette implémentation a été étudié sur la totalité des patients suivant un tel traitement. De la même manière, Jorgensen K. *et al.* ont inclus des patients traités pour différents groupes de diagnostic dans leur étude (25). Enfin, il apparaît qu'environ un tiers des patients inclus dans l'étude sont des initiateurs, ce qui est variable en fonction des études de la littérature (28,44,60,72,73). Certaines études, ne s'intéressant qu'au switch vers le biosimilaire et pas de son implémentation dans sa globalité, et n'ont donc pas inclus des patients initiateurs (25,59,63,74,75).

4.2. Données de comptabilité analytique

Les données utilisées pour les calculs de coûts des états ont été extraites du Service de comptabilité analytique du CHUV. Nous disposons ainsi de manière exhaustive des coûts ambulatoires des patients inclus dans l'étude. De plus, cela nous permet de disposer des coûts non-médicamenteux associés aux traitements de l'ensemble des patients. Il est ainsi possible d'améliorer l'homogénéité des sources de données alimentant le modèle et d'avoir une meilleure représentativité de l'impact réel de l'introduction du CT-P13 sur la population de patients du CHUV. Les modèles de Markov présentés dans la littérature incluent des coûts provenant de diverses sources : opinions d'experts, littérature, estimateurs de coûts, et prix publics de médicaments (65,76–78). La majorité des études de la littérature qui s'intéressent à l'impact économique d'une telle introduction sont multicentriques et se font à une échelle nationale, voire internationale (13,31,70,79–81). Ceci engendre l'inclusion de coûts de plusieurs hôpitaux et de plusieurs sources de données. Or, il apparaît que les coûts médicamenteux et non-médicamenteux sont susceptibles de varier en fonction du pays, de la région ou de l'hôpital dans lequel l'étude est menée (négociation des prix du médicament différentes, et coûts non-médicamenteux différents) (31,33,35,70). L'utilisation de données du Service de comptabilité analytique pour un site donné est donc un atout majeur à la réalisation d'un tel modèle.

4.3. Paramètres finaux du modèle

4.3.1. Probabilités de transition

Afin d'assurer au mieux la prédictivité d'un modèle, il est essentiel d'assurer une bonne qualité de ses intrants (coûts et probabilités) (82,83). Or, la répartition des patients dans les différents états dépend de la probabilité de transition associée à chacun des états (83). Il apparaît que le nombre de patients initialement traités avec IP, CT-P13 et Autre traitement soit différent selon si l'on considère les données modélisées ou les données provenant du monde réel. L'explication prend source dans le temps de latence entre l'introduction du CT-P13 dans la liste de médicament du CHUV, et le temps où il a été proposé et accepté par les patients. C'est pourquoi dans les données réelles, aucun patient n'avait encore commencé un traitement sous CT-P13 au temps 0. Néanmoins, la concordance entre les résultats modélisés et les résultats réels apparaît au cours de l'avancement du temps. In fine, les répartitions entre ce qui a été observé dans la cohorte de Krstic M. *et al.* et ce qui a été modélisé présentent le même ordre de grandeur (51). Cela suggère que la manière dont ont été calculées les probabilités de transition permette d'obtenir une bonne représentativité des patients traités avec l'inflximab au CHUV.

Les modèles de Markov des différentes études présentent des « états » cliniques et pathologiques (rémission, rémission partielle, réponse, non réponse, chirurgie, etc.)

similaires, alors que les « états » de notre modèle de Markov correspondent à des traitements (IP, CT-P13 et Autre traitement) (65,66,68,76–79,84–86). Les états n'étant pas les mêmes, les probabilités de transitions associées aux états de la littérature ne sont pas directement comparables aux probabilités de transition alimentant notre modèle. Les probabilités de transition de ces études ont donc été calculées à partir de données cliniques : taux de perte de réponse, taux de rémission clinique, scores de maladies (Indice de Harvey Bradshaw, score de Mayo, BADSAI 50, etc.). Dans le cadre de notre étude, les états correspondent à des traitements médicamenteux. Cette approche novatrice, ne permet pas de confronter la méthode de calcul des probabilités de transitions, ni les valeurs de ces probabilités avec la littérature. Néanmoins en considérant les patients qui restent sous l'état CT-P13 (correspondant aux transitions de type pRI et pAI) comme étant stabilisés, il est possible de comparer ces probabilités avec les modèles précédemment réalisés. L'étude de Hughes A. *et al.* utilise une probabilité de rémission d'une valeur de 0.62 à la suite d'un traitement sous CT-P13. Nous observons donc que les probabilités de transitions alimentant notre modèle sont semblables à celles du modèle présenté dans cette étude.

4.3.2. Coûts associés aux états IP et CT-P13

Les coûts médicamenteux du CT-P13 calculés et entrés dans le modèle sont inférieurs aux coûts médicamenteux de l'IP. Cette même observation a été faite dans l'ensemble des études de la littérature (59,62,73,87–91). Certaines études décrivent des augmentations de doses consécutives au switch, il n'apparaît cependant dans aucune étude qu'une augmentation de dose pour le CT-P13 puisse rendre les coûts médicamenteux associées supérieurs ou égaux à ceux de l'IP (74,87,90,92,93).

Les coûts non-médicamenteux du CT-P13 calculés et entrés dans le modèle sont supérieurs aux coûts non-médicamenteux de l'IP. La majorité des études qui rapportent des coûts non-médicamenteux pré-switch et post-switch indiquent que ces coûts sont plus importants après la substitution (19,34,35,62,94). Différentes hypothèses peuvent expliquer cette augmentation : une réaction différente des patients au biosimilaire qu'au princeps, nécessitant ainsi un ajustement posologique (dose ou fréquence d'administration) ; une augmentation des tests de laboratoire ; une augmentation du nombre de visites médicales ; une augmentation des consultations téléphoniques (19). La considération des coûts non-médicamenteux nous a donc permis d'étudier au mieux l'impact de l'introduction du CT-P13 au CHUV. L'étude de Glinborg B. *et al.* nuance toutefois cette observation en concluant qu'il n'y a pas d'augmentation pertinente de l'utilisation des ressources de soins de santé ambulatoires 3 mois après par rapport à 3 mois avant le passage obligatoire de l'IP au CT-P13 (43).

4.3.3. Coûts associés à l'état autre traitement : une nouveauté

Bien que certaines études décrivent des transitions vers d'autres traitements que « CT-P13 » ou « IP » (35,59,62,94–96), seule l'étude de Hughes A. *et al.* prend en compte un état « autre traitement » dans les coûts successifs à l'implémentation du CT-P13 (65). Différentes raisons permettent d'expliquer la non-considération de cet état : 1) le nombre de patients s'étant orienté vers un autre médicament était trop faible, 2) la persistance à l'infliximab ne présentait pas de différence significative entre l'IP et le CT-P13, 3) l'étude visait à comparer les coûts entre le princeps et le biosimilaire uniquement. Or, dans leur étude, Krstic M. *et al.* décrivent une persistance au CT-P13 des patients moindre que ce qui est décrit dans les études d'observation du monde réel (25,43,51). Compte tenu de la faible persistance au CT-P13, une partie des patients transite du biosimilaire vers un autre traitement, avec des coûts différents. Il est donc nécessaire de les inclure afin de se rapprocher au plus de la réalité. En effet, l'étude de Phillips K. *et al.* fait apparaître que les patients ayant switché vers le CT-P13 étaient significativement plus susceptibles d'arrêter le traitement par rapport à ceux qui ont continué l'IP (94). De même, l'arbre de décisionnel de Tarallo M. *et al.* fait apparaître que 14.2% des patients qui ont switchés de l'éta nercept d'origine à son biosimilaire ont de nouveau changé pour aller vers un autre médicament biologique (et donc un autre traitement) (35). Dans le cadre de notre étude, nous avons déterminé que les coûts associés à l'état Autre traitement sont environ supérieurs de 40% par rapport aux coûts associés à l'état CT-P13. Les coûts associés à l'état IP sont également environ supérieurs de 40% par rapport à ceux associés au CT-P13. Ainsi, le départ des patients vers l'état Autre traitement ne correspond pas à un départ vers un traitement plus onéreux, et n'est donc pas susceptible de provoquer une augmentation de coûts par rapport à l'état IP.

4.4. Analyse de sensibilité

L'analyse de sensibilité a révélé que ce sont les coûts médicamenteux associés à l'état « CT-P13 » qui ont eu le plus grand impact sur les résultats du modèle. En outre, il ressort du modèle que les coûts non-médicamenteux ne semblent pas pouvoir exercer une influence suffisante pour perdre l'opportunité économique d'un tel switch. Il ressort également des analyses de sensibilité des études s'intéressant à l'impact d'une telle implémentation que l'impact économique a été principalement influencé par les réductions de prix des thérapie anti-TNF α (97,86,66,79). Ainsi, le potentiel économique de l'introduction du CT-P13 réside principalement dans le rabais obtenu par l'hôpital durant les appels d'offres. Or, dans le cadre du CHUV, la réduction obtenue sur le prix d'achat du CT-P13 (67% pour l'Inflectra®) est comparable aux réductions accordées à l'étranger, avec par exemple une valeur de 64% sur Remsima® en Norvège (75).

4.5. Résultat final

La modélisation fait donc apparaître qu'une telle introduction permet d'entraîner une diminution des coûts de traitement. Cependant, les économies escomptées de cette étude sont inférieures à ce que l'on retrouve dans la majorité des études décrivant une diminution des coûts. En effet, Aladul M. *et al.* relèvent une diminution de 35% des coûts (98) ; Brodzsky V. *et al.* de 27% (70) ; Rodriguez-Glez G.E. *et al.* de 25% (89) et Plevris N. *et al.* de 46% (87). Il existe différentes hypothèses permettant d'expliquer les différences observées.

Tout d'abord, nous relevons qu'environ un quart des patients inclus dans notre étude ayant été traité avec l'IP n'ont jamais été switchés vers le CT-P13, ce qui traduit une mauvaise pénétration du biosimilaire. En effet, il apparaît qu'en Norvège et au Danemark, les biosimilaires de l'IP détiennent plus de 90% du marché. Or, ces études décrivent des économies substantielles observées (75). L'étude de Aladul M. *et al.* indique que les économies escomptées n'ont pas été atteintes lors la première année successive à l'introduction du CT-P13, et explique cela par une mauvaise pénétration du marché (98). La mauvaise pénétration du CT-P13 dans le cadre du CHUV semble donc être un premier élément expliquant les moindres économies observées.

Par ailleurs, les différences inhérentes aux biosimilaires peuvent également avoir un impact sur les coûts associés aux SNMs. En effet, après le SNM, une réponse inadéquate peut entraîner l'arrêt du traitement, qui est un facteur pouvant être associé à une augmentation des coûts totaux (19). Cette réponse inadéquate se retrouve dans la moins bonne persistance au CT-P13 décrite par Krstic M. *et al.* (51). Les coûts totaux par patient et par cycle associés à cet état se sont révélés être les moins importants en comparaison avec les autres états. Ainsi, une mauvaise persistance des patients pour cet état signifie qu'ils se dirigent vers un état plus coûteux, inhibant ainsi le potentiel économique du biosimilaire (19).

De plus, il apparaît que les populations de patients débutant leur traitement avec du CT-P13 (initiateurs) présentent une moindre persistance que les patients switcheurs (44,45,51). Or, comme cela a été discuté au point 4.1 (p.23), une majorité d'étude ne s'intéresse pas à l'implémentation du CT-P13 dans sa globalité, mais uniquement au switch (25,59,63,74,75). Ainsi, ces études ne prennent pas en compte les patients initiateurs, qui dans la population de patients étudiée, présentent une mauvaise persistance au CT-P13 (51). Or, une augmentation des coûts est associée à une mauvaise persistance au CT-P13 (19).

Enfin, comme le rapporte la revue de Hillhouse E. *et al.*, la majorité des études investiguant l'impact économiques de l'implémentation du CT-P13 n'a pas pris en compte les coûts non-médicamenteux (19). Ainsi les économies annoncées par ces études se voient probablement être surestimées.

4.6. Limitations

4.6.1. Limitations inhérentes aux hypothèses

Comme indiqué dans la méthodologie, la structuration du modèle a nécessité d'assumer un grand nombre d'hypothèses. Des hypothèses se trouvent dans chacune des composantes du modèle : coûts, probabilités de transitions, distributions de la population. Ces suppositions apportent des incertitudes à chaque étape de l'élaboration du modèle, contribuant ainsi à la versatilité des résultats obtenus.

4.6.2. Limitations inhérentes aux données sources de coûts

Les coûts des traitements ont été calculés en fonction de la posologie, prenant comme valeur le poids moyen des individus Suisse. Or, la variabilité associée au poids n'a pas été entrée de manière directe dans le modèle. Il a été considéré que celle-ci était déjà incluse dans la variabilité des coûts réels médicamenteux des patients. En effet, les médicaments ont été administrés avec une posologie déjà ajustée en fonction du poids.

Les données fournies par le service de comptabilité du CHUV ont permis de discriminer les coûts ambulatoires des coûts qui ne l'étaient pas. Cependant il n'a pas été possible de dissocier les coûts ayant un rapport avec la pathologie traitée par infliximab des coûts associés à d'autres raisons médicales. Ainsi, les coûts utilisés dans le présent modèle sont partiellement alimentés par des coûts ne correspondant pas aux pathologies d'intérêt. Des données plus détaillées auraient permis une meilleure exactitude des coûts associés aux différents états du modèle. De plus, nous n'avons pas fait la demande au Service de comptabilité analytique des coûts associés à l'état Autre traitement. Les coûts non-médicamenteux associés à cet état n'ont pas été calculés de la même manière que les coûts non-médicamenteux associés aux états IP et CT-P13, ceci a comme conséquence de baisser l'homogénéité des données approvisionnant le modèle.

La littérature fait également état de traitements combinés pour les pathologies qui nous ont intéressé (77,99). Aucune donnée de traitement combiné n'a pu être extraite de l'étude de Krstic M. *et al.* Les coûts médicamenteux transmis par le Service de comptabilité analytique ne permettent pas de dissocier les différents médicaments. Cependant, les données utilisées pour associer une variabilité aux coûts théoriques sont susceptibles de contenir des coûts de traitements combinés. Par souci de simplification, le modèle a donc été structuré sans inclure de tels traitements.

De plus, il apparaît dans la littérature que ce switch puisse mener à des augmentations de dose pour le biosimilaire (81–84). Bien que ces augmentations de doses traduisent une augmentation du coût médicamenteux du CT-P13, ce paramètre n'a pas été pris en compte de manière directe dans le présent modèle. Cependant, la variabilité des coûts

médicamenteux associés à l'état CT-P13 provient des données réelles de patients, cette augmentation de dose est donc susceptible d'être contenue dans la variabilité.

4.6.3. Limitations inhérentes aux données sources de population de patients

Il existe une hétérogénéité de la population étudiée. En effet, l'analyse de coûts porte sur l'intégralité des pathologies traitées avec de l'infliximab au CHUV. Cependant les probabilités de changement d'états et les coûts associés aux différents états sont susceptibles de varier d'un groupe de maladie à l'autre.

Le modèle a été construit sans inclure de variabilité associée aux probabilités de transitions, celles-ci n'étaient pas disponibles puisque les probabilités ont été calculées à partir des dernières transitions d'état. En effet il n'existe à ce jour pas d'autre modèle dans la littérature utilisant de tels transitions et correspondant à un reflet ce qui s'est réellement passé.

Ainsi, les résultats obtenus avec ce modèle ne sont valables que pour le cas de l'implémentation du CT-P13 dans la structure du CHUV. En effet, il a été alimenté avec des probabilités de transitions d'états, ainsi que des coûts propres à la situation des patients de cet hôpital.

5. Conclusion

Un modèle de Markov a été élaboré pour évaluer l'impact de l'introduction du CT-P13 dans les services de gastroentérologie, de rhumatologie et d'immuno-allergologie du CHUV. L'horizon temporel de ce modèle est de 176 semaines, divisées en 22 cycles de 8 semaines. Le modèle comprend trois différents états : IP, CT-P13 et Autre traitement. Un total de 205 patients a été inclus en fonction des critères d'inclusion et d'exclusion. Les probabilités de transition d'état ont été calculées à partir d'une précédente étude de cohorte explorant les raisons responsables de l'arrêt du CT-P13 chez 308 patients du CHUV (51). Les coûts non-médicamenteux et médicamenteux associés à chacun des trois états ont respectivement été calculés à partir des données transmises par le Service de comptabilité analytique du CHUV et à partir des prix d'achat des différentes spécialités. Une analyse de sensibilité de type déterministe a été effectuée afin de déterminer le type de coûts ayant la plus grande influence sur les résultats du modèle.

Les résultats de cette étude ont permis d'estimer à environ 17% les économies attendues à la suite d'une telle implémentation. La modélisation fait apparaître qu'en fin 25% des patients se stabilisent sous IP, 40% sous CT-P13 et 35% sous Autre traitement. Ces résultats concordent avec ce qui a été observé dans l'étude de cohorte sur laquelle nous sommes basés. Il ressort de l'analyse de sensibilité que le facteur ayant le plus d'influence sur la capacité à

générer des économies soit le prix du biosimilaire. Cependant, malgré le prix d'achat moindre de dernier, les résultats affichent que les économies globales générées par le changement de produit soient réduites par une augmentation des coûts non-médicamenteux pour les patients sous CT-P13.

Bien que cette étude suggère que l'implémentation du CT-P13 permette des économies, au vu des hypothèses faites, et du manque de données, des investigations supplémentaires sont nécessaires.

6. Perspectives

La littérature fait état de programmes de transitions mis en place pour l'instauration du CT-P13 qui semblent être favorables à l'acceptation du biosimilaire et aux économies observées lors de son introduction (73,90,95). La mise en place d'un tel programme n'a pas eu lieu au CHUV. Bien qu'il existe des coûts supplémentaires relatifs à l'instauration de tels programmes, qui s'ajouteraient donc aux coûts pris en compte dans le cadre de cette étude, cela pourrait permettre une meilleure implémentation/utilisation des biosimilaires, et ainsi augmenter les économies générées par leur introduction (59,73,90,95).

En plus de permettre la discussion de cette implémentation, l'intérêt de ce travail prend source dans la construction de la structure d'un tel modèle. En effet, il peut également être alimenté avec d'autres données. Sa structure pourrait donc être réutilisée par d'autres hôpitaux, ainsi que pour d'autres introductions/rajouts de biosimilaires. Au vu du nombre grandissant de biosimilaires arrivant sur le marché Suisse, l'impact de l'introduction de nouveaux biosimilaires dans la liste de médicaments du CHUV pourra donc être évaluée en reprenant ce modèle et en l'alimentant avec de nouvelles données.

Au travers d'un tel modèle, il devient également assez simple de rajouter un bras à l'arbre du Markov (Figure 4 p.19) afin de déterminer l'impact économique que pourrait avoir l'arrivée d'un deuxième biosimilaire au CHUV. Ce modèle permettra d'avoir une idée du temps potentiel et des coûts engendrés permettant d'arriver à un équilibre entre le biologique de référence, l'ancien biosimilaire et le nouveau. Comme il n'y aura pas de négociation de prix sur le biologique de référence et le précédent biosimilaire, le temps d'équilibrage et les coûts associés pourraient être plus long et plus coûteux en l'absence d'une stratégie claire d'implémentation.

7. Bibliographie

1. Juillard-Condat B, Taboulet F. Chapitre 5. L'encadrement des médicaments biosimilaires à la croisée des logiques sanitaires et économiques. J Int Bioethique Ethique Sci. 27 juill 2018;Vol. 29(2):87-111.
2. Burchiel SW, Aspbury R, Munday J. The search for biosimilars and biobetters. Drug Discov Today. 1 mai 2019;24(5):1087-91.
3. Cazap E, Jacobs I, McBride A, Popovian R, Sikora K. Global Acceptance of Biosimilars: Importance of Regulatory Consistency, Education, and Trust. The Oncologist. oct 2018;23(10):1188-98.
4. Danese S, Vuitton L, Peyrin-Biroulet L. Biologic agents for IBD: practical insights. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. sept 2015;12(9):537-45.
5. Mulcahy AW, Hlavka JP, Case SR. Biosimilar Cost Savings in the United States. Rand Health Q. 30 mars 2018;7(4):3.
6. Saving money in the European healthcare systems with biosimilars - GaBI Journal [Internet]. [cité 7 oct 2021]. Disponible sur: <http://gabi-journal.net/saving-money-in-the-european-healthcare-systems-with-biosimilars.html>
7. Biologic Therapeutic Drugs Market Size & Growth Analysis Report [Internet]. [cité 7 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.bccresearch.com/market-research/biotechnology/biologic-therapeutic-drugs-technologies-markets-report.html>
8. Kabir ER, Moreino SS, Sharif Siam MK. The Breakthrough of Biosimilars: A Twist in the Narrative of Biological Therapy. Biomolecules. sept 2019;9(9):410.
9. Health resources - Health spending - OECD Data [Internet]. theOECD. [cité 13 juill 2021]. Disponible sur: <http://data.oecd.org/healthres/health-spending.htm>
10. statistique O fédéral de la. Coût et financement du système de santé - 2019 | Diagramme [Internet]. Office fédéral de la statistique. 2021 [cité 10 août 2021]. Disponible sur: <https://www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiques/catalogues-banques-donnees/graphiques.assetdetail.16964191.html>
11. Cinquième conférence nationale Santé2020 : des mesures pour maîtriser la croissance des coûts [Internet]. [cité 16 août 2021]. Disponible sur: <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/das-bag/aktuell/medienmitteilungen.msg-id-69621.html>
12. Daly M-J, Guignard B, Nendaz M. Médicaments génériques et biosimilaires : une panacée ? Rev Médicale Suisse. 2015;11(490):1909.
13. Jensen TB, Bartels D, Sædder EA, Poulsen BK, Andersen SE, Christensen MMH, et al. The Danish model for the quick and safe implementation of infliximab and etanercept biosimilars. Eur J Clin Pharmacol. 1 janv 2020;76(1):35-40.

14. Facts & Figures [Internet]. Biosimilar.ch. [cité 30 juill 2021]. Disponible sur: <https://biosimilar.ch/fr/facts-figures/>
15. 50085.pdf [Internet]. [cité 17 août 2021]. Disponible sur: <https://www.news.admin.ch/news/message/attachments/50085.pdf>
16. Feagan BG, Lam G, Ma C, Lichtenstein GR. Systematic review: efficacy and safety of switching patients between reference and biosimilar infliximab. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(1):31-40.
17. Baji P, Péntek M, Szántó S, Géher P, Gulácsi L, Balogh O, et al. Comparative efficacy and safety of biosimilar infliximab and other biological treatments in ankylosing spondylitis: systematic literature review and meta-analysis. *Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care.* mai 2014;15 Suppl 1:S45-52.
18. Dos Reis C, Teixo R, Mendes F, Cruz RS. Biosimilar medicines - Review. *Int J Risk Saf Med.* 16 mars 2016;28(1):45-60.
19. Hillhouse E, Mathurin K, Bibeau J, Parison D, Rahal Y, Lachaine J, et al. The Economic Impact of Originator-to-Biosimilar Non-medical Switching in the Real-World Setting: A Systematic Literature Review. *Adv Ther* [Internet]. 15 nov 2021 [cité 27 nov 2021]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01951-z>
20. Scherlinger M, Pellegrin J-L, Germain V, Lazaro E, Duffau P, Schaeffer T. Les biosimilaires en France, bien en comprendre les enjeux pour bien les utiliser. *Rev Médecine Interne.* 1 janv 2019;40(1):5-8.
21. Biological Product Definitions. :2.
22. Instructions concernant la liste des spécialités Valable dès le 01.05.2017 (1).pdf.
23. Weeda ER, Nguyen E, Martin S, Ingham M, Sobieraj DM, Bookhart BK, et al. The impact of non-medical switching among ambulatory patients: an updated systematic literature review. *J Mark Access Health Policy.* 1 janv 2019;7(1):1678563.
24. Krstic M, Devaud J-CA, Sadeghipour F. Pharmacists' considerations on non-medical switching at the hospital: a systematic review of the economic outcomes of cost-saving therapeutic drug classes. *Eur J Hosp Pharm* [Internet]. 20 janv 2021 [cité 29 juill 2021]; Disponible sur: <https://ejhp.bmj.com/content/early/2021/01/20/ejhpharm-2020-002652>
25. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet.* juin 2017;389(10086):2304-16.
26. Goll GL, Jørgensen KK, Sexton J, Olsen IC, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. Long-term efficacy and safety of biosimilar infliximab (CT-P13) after switching from originator infliximab: open-label extension of the NOR-SWITCH trial. *J Intern Med.* 2019;285(6):653-69.

27. Gonczi L, Gecse KB, Vegh Z, Kurti Z, Rutka M, Farkas K, et al. Long-term Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Biosimilar Infliximab After One Year in a Prospective Nationwide Cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 1 nov 2017;23(11):1908-15.
28. Jung YS, Park DI, Kim YH, Lee JH, Seo PJ, Cheon JH, et al. Efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of infliximab, in patients with inflammatory bowel disease: A retrospective multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;30(12):1705-12.
29. Cohen S, Genovese MC, Choy E, Perez-Ruiz F, Matsumoto A, Pavelka K, et al. Efficacy and safety of the biosimilar ABP 501 compared with adalimumab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, phase III equivalence study. *Ann Rheum Dis.* 1 oct 2017;76(10):1679-87.
30. Genovese MC, Sanchez-Burson J, Oh M, Balazs E, Neal J, Everding A, et al. Comparative clinical efficacy and safety of the proposed biosimilar ABP 710 with infliximab reference product in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 26 mars 2020;22(1):60.
31. Jha A, Upton A, Dunlop WCN, Akehurst R. The Budget Impact of Biosimilar Infliximab (Remsima®) for the Treatment of Autoimmune Diseases in Five European Countries. *Adv Ther.* 1 août 2015;32(8):742-56.
32. Araújo FC, Gonçalves J, Fonseca JE. Pharmacoeconomics of Biosimilars: What Is There to Gain from Them? *Curr Rheumatol Rep.* 11 juill 2016;18(8):50.
33. Glintborg B, Sørensen J, Hetland ML. Does a mandatory non-medical switch from originator to biosimilar infliximab lead to increased use of outpatient healthcare resources? A register-based study in patients with inflammatory arthritis. *RMD Open.* 1 juill 2018;4(2):e000710.
34. Liu Y, Yang M, Garg V, Wu EQ, Wang J, Skup M. Economic Impact of Non-Medical Switching from Originator Biologics to Biosimilars: A Systematic Literature Review. *Adv Ther.* août 2019;36(8):1851-77.
35. Tarallo M, Onishchenko K, Alexopoulos ST. Costs associated with non-medical switching from originator to biosimilar etanercept in patients with rheumatoid arthritis in the UK. *J Med Econ.* nov 2019;22(11):1162-70.
36. Swissmedic : Médicaments autorisés à usage humain avec un principe actif produit par génie génétique. État au: 31.10.2021 [Internet]. [cité 25 nov 2021]. Disponible sur: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwjHz8e0j6n0AhV5g_0HHVEMCtkQFnoECA4QAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.swissmedic.ch%2Fdam%2Fswissmedic%2Fen%2Fdokumente%2Finternetlisten%2Fgentechnologisch_ws_ham.xlsx.download.xlsx%2FGentechliste%2520HAM.xlsx&usq=AOvVaw0pbVjfZ9eR7gTn4bfQpZrh
37. Biosimilaires autorisés [Internet]. Biosimilar.ch. [cité 17 nov 2021]. Disponible sur: <https://biosimilar.ch/fr/biosimilaires-autorises/>
38. Prescription de médicaments génériques : impact du nouveau système de prix sur les coûts et les économies potentielles [Internet]. *Revue Medicale Suisse.* [cité 12 août 2021].

Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2006/revue-medicale-suisse-59/prescription-de-medicaments-generiques-impact-du-nouveau-systeme-de-prix-sur-les-couts-et-les-economies-potentielles>

39. Lichtenstein L, Ron Y, Kivity S, Ben-Horin S, Israeli E, Fraser GM, et al. Infliximab-Related Infusion Reactions: Systematic Review. *J Crohns Colitis*. 1 sept 2015;9(9):806-15.
40. Information sur le médicament [Internet]. [cité 25 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.swissmedinfo.ch/?Lang=FR>
41. D'Amico F, Pouillon L, Argollo M, Hart A, Fiorino G, Vegni E, et al. Multidisciplinary management of the nocebo effect in biosimilar-treated IBD patients: Results of a workshop from the NOCE-BIO consensus group. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. févr 2020;52(2):138-42.
42. Ye BD, Pesegova M, Alexeeva O, Osipenko M, Lahat A, Dorofeyev A, et al. Efficacy and safety of biosimilar CT-P13 compared with originator infliximab in patients with active Crohn's disease: an international, randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority study. *Lancet Lond Engl*. 27 avr 2019;393(10182):1699-707.
43. Glintborg B, Sørensen IJ, Loft AG, Lindegaard H, Linauskas A, Hendricks O, et al. A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*. août 2017;76(8):1426-31.
44. Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis*. 1 oct 2013;72(10):1605-12.
45. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramiterre E, Piotrowski M, Shevchuk S, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis*. oct 2013;72(10):1613-20.
46. Becciolini A, Raimondo MG, Crotti C, Agape E, Biggioggero M, Favalli EG. A review of the literature analyzing benefits and concerns of infliximab biosimilar CT-P13 for the treatment of rheumatologic diseases: focus on interchangeability. *Drug Des Devel Ther*. 28 juin 2017;11:1969-78.
47. Les modèles de Markov [Internet]. [cité 2 déc 2021]. Disponible sur: <http://laurent.jeanpierre1.free.fr/recherche/markov.html>
48. [guide_methodo_vf.pdf](#) [Internet]. [cité 13 déc 2021]. Disponible sur: https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf
49. Béresniak A, Taboulet F, Cros-Friedmann S. *Comprendre La PharmacoEconomie*. Paris: John Libey Eurotext; 1996.

50. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) - Explanation and Elaboration [Internet]. ISPOR | International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research. [cité 19 nov 2021]. Disponible sur: [https://www.ispor.org/heor-resources/good-practices/article/consolidated-health-economic-evaluation-reporting-standards-\(cheers\)---explanation-and-elaboration](https://www.ispor.org/heor-resources/good-practices/article/consolidated-health-economic-evaluation-reporting-standards-(cheers)---explanation-and-elaboration)
51. Krstic M, Devaud J-CA, Sadeghipour F. Article à venir : La perte d'efficacité et les effets indésirables sont les raisons de la montée en flèche des taux d'abandon chez les patients qui commencent ou changent de CT-P13 : une étude de cohorte rétrospective dans un hôpital universitaire suisse utilisant des données enregistrées de façon routinière.
52. Liste des spécialités - Aperçu [Internet]. [cité 30 nov 2021]. Disponible sur: <http://www.xn--speziallittenliste-yqb.ch/default.aspx>
53. statistique O fédéral de la. Poids moyen (en kg) - 1992, 1997, 2002, 2007, 2012, 2017 | Tableau [Internet]. Office fédéral de la statistique. 2019 [cité 8 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiques/catalogues-banques-donnees/tableaux.assetdetail.7586020.html>
54. annexe-2-tarmed-1.9-fr.pdf [Internet]. [cité 30 nov 2021]. Disponible sur: https://sggssg.ch/fileadmin/user_upload/broschueren/Tarifeingriff/annexe-2-tarmed-1.9-fr.pdf
55. Tableur Microsoft Excel | Microsoft 365 [Internet]. [cité 29 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.microsoft.com/fr-ch/microsoft-365/excel>
56. R : Le projet R pour l'informatique statistique [Internet]. [cité 29 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.r-project.org/>
57. TreeAge Pro 2019 User's Manual. :881.
58. Eberl A, Huoponen S, Pahikkala T, Blom M, Arkkila P, Sipponen T. Switching maintenance infliximab therapy to biosimilar infliximab in inflammatory bowel disease patients. *Scand J Gastroenterol*. 2 déc 2017;52(12):1348-53.
59. Razanskaite V, Bettey M, Downey L, Wright J, Callaghan J, Rush M, et al. Biosimilar Infliximab in Inflammatory Bowel Disease: Outcomes of a Managed Switching Programme. *J Crohns Colitis*. 1 juin 2017;11(6):690-6.
60. Fiorino G, Manetti N, Armuzzi A, Orlando A, Variola A, Bonovas S, et al. The PROSIT-BIO Cohort: A Prospective Observational Study of Patients with Inflammatory Bowel Disease Treated with Infliximab Biosimilar. *Inflamm Bowel Dis*. 1 févr 2017;23(2):233-43.
61. Guerrero Puente L, Iglesias Flores E, Benítez JM, Medina Medina R, Salgueiro Rodríguez I, Aguilar Melero P, et al. Evolution after switching to biosimilar infliximab in inflammatory bowel disease patients in clinical remission. *Gastroenterol Hepatol Engl Ed*. 1 nov 2017;40(9):595-604.
62. Huoponen S, Eberl A, Räsänen P, Roine RP, Sipponen T, Arkkila P, et al. Health-related

quality of life and costs of switching originator infliximab to biosimilar one in treatment of inflammatory bowel disease. *Medicine (Baltimore)*. janv 2020;99(2):e18723.

63. Buer LCT, Moum BA, Cvancarova M, Warren DJ, Medhus AW, Høvik ML. Switching from Remicade® to Remsima® is well Tolerated and Feasible: A Prospective, Open-label Study. *J Crohns Colitis*. 1 mars 2017;11(3):297-304.

64. Scherlinger M, Germain V, Labadie C, Barnette T, Truchetet M-E, Bannwarth B, et al. Switch de l'infliximal original pour le CT-P13 en vie réelle : le poids de l'acceptation du patient. *Rev Rhum*. 1 mai 2019;86(3):262-8.

65. Hughes A, Marshall JK, Moretti ME, Ungar WJ. A Cost-Utility Analysis of Switching from Reference to Biosimilar Infliximab Compared to Maintaining Reference Infliximab in Adult Patients with Crohn's Disease. *J Can Assoc Gastroenterol*. 1 févr 2021;4(1):48-48.

66. Mahmoud R, van Lieshout C, Frederix GWJ, Jharap B, Oldenburg B, on behalf of the AWARE study group. Continuation of Anti-TNF in Patients With Ulcerative Colitis in Remission Is Not Cost-effective Compared With Treatment Withdrawal: A Markov Model. *J Crohns Colitis*. 4 mai 2021;15(5):709-18.

67. Cost-utility analysis of infliximab and adalimumab for refractory ulcerative colitis | Cost Effectiveness and Resource Allocation | Full Text [Internet]. [cité 22 juill 2021]. Disponible sur: <https://resource-allocation.biomedcentral.com/articles/10.1186/1478-7547-7-20>

68. Purmonen T, Puolakka K, Mishra D, Gunda P, Martikainen J. Cost-effectiveness of secukinumab compared to other biologics in the treatment of ankylosing spondylitis in Finland. *Clin Outcomes Res CEOR*. 15 févr 2019;11:159-68.

69. Kim H-A, Lee E, Lee S-K, Park Y-B, Lee YN, Kang HJ, et al. Retention rate and long-term safety of biosimilar CT-P13 in patients with ankylosing spondylitis: data from the Korean College of Rheumatology Biologics registry. *Clin Exp Rheumatol*. avr 2020;38(2):267-74.

70. Brodzky V, Baji P, Balogh O, Péntek M. Budget impact analysis of biosimilar infliximab (CT-P13) for the treatment of rheumatoid arthritis in six Central and Eastern European countries. *Eur J Health Econ*. mai 2014;15(S1):65-71.

71. Chang S, Hanauer S. Extrapolation and Interchangeability of Infliximab and Adalimumab in Inflammatory Bowel Disease. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2017;15(1):53-70.

72. Argüelles-Arias F, Guerra Veloz MF, Perea Amarillo R, Vilches-Arenas A, Castro Laria L, Maldonado Pérez B, et al. Effectiveness and Safety of CT-P13 (Biosimilar Infliximab) in Patients with Inflammatory Bowel Disease in Real Life at 6 Months. *Dig Dis Sci*. mai 2017;62(5):1305-12.

73. Rahmany S, Cotton S, Garnish S, McCabe L, Brown M, Saich R, et al. PTH-157 The Introduction of Biosimilar Infliximab (CT-P13) through A Managed Switching Programme Generates Significant Cost Savings with High Levels of Patient Satisfaction. *Gut*. 1 juin 2016;65(Suppl 1):A297-A297.

74. Bergqvist V, Kadivar M, Molin D, Angelison L, Hammarlund P, Olin M, et al. Passage de l'infliximab d'origine au CT-P13 biosimilaire chez 313 patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin. *Ther Adv Gastroenterol*. 1 janv 2018;11:1756284818801244.
75. Jahnsen J, Jørgensen KK. Experience with Biosimilar Infliximab (Remsima®) in Norway. *Dig Dis*. 2017;35(1-2):83-90.
76. Beilman CL, Ma C, McCabe C, Fedorak R, Halloran BP. A104 COST-EFFECTIVENESS OF INFLIXIMAB BIOSIMILAR FOR THE MANAGEMENT OF CROHN'S DISEASE. *J Can Assoc Gastroenterol*. févr 2018;1(Suppl 1):179.
77. Vasudevan A, Ip F, Liew D, van Langenberg DR. The Cost-effectiveness of Initial Immunomodulators or Infliximab Using Modern Optimization Strategies for Crohn's Disease in the Biosimilar Era. *Inflamm Bowel Dis*. 11 févr 2020;26(3):369-79.
78. Malone DC, Waters HC, Van Den Bos J, Popp J, Draaghtel K, Rahman MI. A claims-based Markov model for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(3):448-58.
79. Phisalprapa P, Kositamongkol C, Limsrivilai J, Aniwon S, Charatcharoenwitthaya P, Pisesongsa P, et al. Cost-effectiveness and budget impact analysis of infliximab and its biosimilar in patients with refractory moderate-to-severe Crohn's disease using real world evidence in Thailand. *J Med Econ*. 1 nov 2020;23(11):1302-10.
80. Goeree R, Chiva-Razavi S, Gunda P, Jain M, Jugl SM. Cost-effectiveness analysis of secukinumab in ankylosing spondylitis from the Canadian perspective. *J Med Econ*. 2 janv 2019;22(1):45-52.
81. Goeree R, Chiva-Razavi S, Gunda P, Graham CN, Miles L, Nikoglou E, et al. Cost-effectiveness analysis of secukinumab for the treatment of active psoriatic arthritis: a Canadian perspective. *J Med Econ*. 1 févr 2018;21(2):163-73.
82. Godard O, Legay J-M. Modélisation et simulation : une approche de la prédictivité. In: Jollivet M, éditeur. *Sciences de la nature, sciences de la société : Les passeurs de frontières* [Internet]. Paris: CNRS Éditions; 2013 [cité 13 déc 2021]. p. 491-507. (Sociologie). Disponible sur: <http://books.openedition.org/editions-cnrs/4214>
83. ENSmarkov.pdf [Internet]. [cité 13 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.di.ens.fr/~lelarge/proba09/ENSmarkov.pdf>
84. Beilman CL, Ma C, McCabe C, Fedorak R, Halloran BP. A73 COST-EFFECTIVENESS OF INFLIXIMAB BIOSIMILAR COMPARED TO ORIGINATOR INFLIXIMAB FOR THE MANAGEMENT OF CROHN'S DISEASE. *J Can Assoc Gastroenterol*. 1 févr 2018;1(suppl_2):114-5.
85. Bodger K, Kikuchi T, Hughes D. Cost-effectiveness of biological therapy for Crohn's disease: Markov cohort analyses incorporating United Kingdom patient-level cost data. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(3):265-74.
86. Rencz F, Gulácsi L, Péntek M, Gecse KB, Dignass A, Halfvarson J, et al. Cost-utility of biological treatment sequences for luminal Crohn's disease in Europe. *Expert Rev*

Pharmacoecon Outcomes Res. 2 nov 2017;17(6):597-606.

87. Plevris N, Deekae A, Jones GR, Manship TA, Noble CL, Satsangi J, et al. Sa1893 - A Novel Approach to the Implementation of Biosimilar Infliximab CT-P13 for the Treatment of IBD Utilising Therapeutic Drug Monitoring: The Edinburgh Experience. *Gastroenterology*. 1 avr 2017;152(5, Supplement 1):S385.
88. O'Brien GL, Carroll DG, Walshe V, Mulcahy M, Courtney G, O'Mahony C, et al. PGI34 - A COST SAVING MEASURE FROM THE UTILISATION OF BIOSIMILAR INFLIXIMAB IN THE IRISH SECONDARY CARE SETTING. *Value Health*. 1 oct 2018;21:S147.
89. Rodríguez Glez GE, Díaz Hernández L, Morales Barrios JA, Vela González M, Tardillo Marín CA, Viña Romero MM, et al. P629 Efficacy, safety and economic impact of the switch to biosimilar of infliximab in inflammatory bowel disease patients in clinical practice: results of one year. *J Crohns Colitis*. 1 févr 2017;11(suppl_1):S402-S402.
90. St. Clair Jones A, Smith M. P527 Infliximab biosimilar switching program overseen by specialist pharmacist saves money, realises investment and optimises therapy. *J Crohns Colitis*. 1 févr 2017;11(suppl_1):S348.
91. Glintborg B, Loft AG, Omerovic E, Hendricks O, Linauskas A, Espesen J, et al. To switch or not to switch: results of a nationwide guideline of mandatory switching from originator to biosimilar etanercept. One-year treatment outcomes in 2061 patients with inflammatory arthritis from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*. févr 2019;78(2):192-200.
92. Suivi à long terme après le passage de l'infliximab original à un biosimilaire d'infliximab : données du monde réel - María Fernanda Guerra Veloz, María Belvis Jiménez, Teresa Valdes Delgado, Luisa Castro Laria, Belén Maldonado Pérez, Raúl Perea Amarillo, Vicente Merino Bohórquez, Ángel Caunedo Álvarez, Ángel Vilches Arenas, Federico Argüelles-Arias, 2019 [Internet]. [cité 13 déc 2021]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1756284819858052>
93. Kang B, Lee K, Choe YH. P542 Long-term outcomes after switching from originator infliximab to biosimilar in paediatric-onset inflammatory bowel disease patients: a single centre prospective observational study. *J Crohns Colitis*. 1 févr 2017;11(suppl_1):S355-6.
94. Phillips K, Juday T, Zhang Q, Keshishian A. SAT0172 Economic outcomes, treatment patterns, and adverse events and reactions for patients prescribed infliximab or ct-p13 in the turkish population. *Ann Rheum Dis*. 1 juin 2017;76(Suppl 2):835-835.
95. Chan A, Kitchen J, Scott A, Pollock D, Marshall R, Herdman L. Implementing and delivering a successful biosimilar switch programme – the Berkshire West experience. *Future Heal J*. 1 juin 2019;6(2):143-5.
96. Ratnakumaran R, To N, Gracie DJ, Selinger CP, O'Connor A, Clark T, et al. Efficacy and tolerability of initiating, or switching to, infliximab biosimilar CT-P13 in inflammatory bowel disease (IBD): a large single-centre experience. *Scand J Gastroenterol*. juin 2018;53(6):700-7.
97. Severs M, Oldenburg B, van Bodegraven AA, Siersema PD, Mangen M-JJ, on behalf of

the initiative of Crohn's and Colitis. The Economic Impact of the Introduction of Biosimilars in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 1 mars 2017;11(3):289-96.

98. Aladul MI, Fitzpatrick RW, Chapman SR. Impact of Infliximab and Etanercept Biosimilars on Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs Utilisation and NHS Budget in the UK. *BioDrugs*. 1 déc 2017;31(6):533-44.

99. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 15 avr 2010;362(15):1383-95.

8. Annexes

Annexe I. Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude de Kristic M. <i>et al.</i>	41
Annexe II. Données descriptives des patients inclus dans l'étude de Krstic M. <i>et al.</i>	42
Annexe III. Légendes et catégories des coûts fournis par le service de comptabilité analytique du CHUV	45
Annexe IV. Coûts médicamenteux de l'état de transition Autre traitement	46
Annexe V. Détails des transitions de traitement des patients inclus	47
Annexe VI. Distribution des données de coûts issues de la comptabilité analytique	55
Annexe VII. Données brutes utilisées pour le calcul des coûts médicamenteux et non-médicamenteux des trois états de transition	58
Annexe VIII. Détails des calculs des probabilités de transition	60
Annexe IX. Évolution des coûts en fonction des cycles	67
Annexe X. Pourcentages et coûts dans le cas de figure où le biosimilaire n'est pas implémenté	68

Annexe I. Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude de Krstic M. *et al.*

Les critères d'inclusion et d'exclusion des patients dans l'étude de cohorte rétrospective de Krstic M. *et al.* sont présentés dans le Tableau 10 ci-dessous.

Tableau 10. Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude de Krstic M. *et al.*

	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Participants	Patients ayant reçu un traitement par infliximab ou CT-P13, quel que soit leur âge	Patients avec un diagnostic oncologique sous-jacent
Interventions	Au moins deux perfusions de CT-P13	≤ 1 perfusion CT-P13, Patients substitués avec < 3 mois de traitement par IP avant la substitution au CT-P13
Suivi	≥ 1 an avant et ≥ 6 mois après la première perfusion de CT-P13	Suivi < 6 mois après la première perfusion de CT-P13
Dossiers médicaux	Dates des perfusions d'infliximab enregistrées avec précision (début, fin, arrêt, changement)	Dossiers médicaux incomplets ou trop complexes

IP = infliximab princeps.

Annexe II. Données descriptives des patients inclus dans l'étude de Krstic M. *et al.*

Les données descriptives des patients inclus dans l'étude de Krstic M. *et al.* sont présentées dans le Tableau 11 (p.43).

Tableau 11. Caractéristiques de base des patients inclus dans l'étude de Krstic M. *et al.*, détaillées par groupe de diagnostic (rhumatologique, gastroentérologique ou immuno-allergologique) et par statut (patients substitués ou initiateurs). Les pourcentages ont été arrondis à la hausse et ne sont donnés qu'à titre indicatif.

Tous les patients inclus		GAS (n = 67)	RHU (n = 61)	IMM (n = 28)	Total (n = 156)
Age	moyenne ± CI _{95%} ans	33 ± 4	53 ± 4	47 ± 6	43 ± 3
Femme	no. (%)	34 (51)	28 (46)	17 (61)	79 (51)
No. de patients qui ont arrêté le CT-P13					
à 6 mois	no. (%)	16 (24)	18 (30)	3 (11)	37 (24)
à 12 mois	no. (%)	27 (40)	25 (41)	6 (21)	58 (37)
Patients substitués		(n = 34)	(n = 41)	(n = 10)	(n = 85)
Femme	no. (%)	21 (62)	17 (41)	5 (50)	43 (51)
Age lors de la substitution au CT-P13	moyenne ± CI _{95%} ans	32 ± 6	55 ± 4	43 ± 13	44 ± 2
No. de biologiques avant la substitution	Min.-Max.	0-2	0-3	0-2	0-3
No. of de biologiques après la substitution	Min.-Max.	0-1	0-1	0-2	0-2
Durée d'IP avant la substitution au CT-P13	médiane (IQR) ans	3 (2-5)	8 (4-12)	6 (5-9)	5 (3-10)
No. de patients qui ont arrêté le CT-P13					
à 6 mois	IPno. (%)	3 (9)	10 (24)	1 (10)	14 (16)
à 12 mois	no. (%)	7 (21)	14 (34)	2 (20)	23 (27)
Durée du CT-P13 avant l'arrêt					
à 6 mois	médiane (IQR) jours	0 (0-28)	55 (33-80)	104 (84-135)	63 (39-107)
à 12 mois	médiane (IQR) jours	211 (28-237)	81 (50-228)	135 (94-181)	117 (55-214)
Initiateurs		(n = 33)	(n = 20)	(n = 18)	(n = 71)
Femme	no. (%)	18 (55)	10 (50)	8 (44)	36 (51)
Age lors de la substitution au CT-P13	moyenne ± CI _{95%} ans	30 ± 6	41 ± 7	45 ± 8	37 ± 4
No. de biologiques avant la substitution	Min.-Max.	0-1	0-5	0-4	0-5
No. of de biologiques après la substitution	Min.-Max.	0-3	0-2	0-2	0-3
Durée d'IP avant la substitution au CT-P13	médiane (IQR) ans	13 (39)	8 (40)	2 (11)	23 (32)
No. de patients qui ont arrêté le CT-P13					
à 6 mois	no. (%)	20 (61)	11 (55)	4 (22)	35 (49)
à 12 mois	no. (%)	42 (38-136)	92 (69-97)	123 (106-133)	92 (42-123)
		142 (42-194)	99 (91-200)	142 (123-199)	123 (57-202)

Durée du CT-P13 avant l'arrêt

à 6 mois

médiane (IQR) jours

à 12 mois

médiane (IQR) jours

CI = Intervalle de confiance à 95%, GAS = Patients gastroentérologiques, IMM = Patients immuno-allergologiques, IQR = Intervalle interquartile, RHU = Patients rhumatologiques, IP = infliximab princeps.

Annexe III. Légendes et catégories des coûts fournis par le service de comptabilité analytique du CHUV

Les codes des postes de dépenses ainsi que les classifications de ceux-ci dans les catégories « coûts non-médicamenteux » et « coûts médicamenteux » sont présentés dans le Tableau 12 ci-dessous.

Tableau 12. Libellé des postes de dépense en coûts non-médicamenteux.

Libellé
Anesthésie
Médecine nucléaire et radiooncologie
Laboratoire
Corps médical
Physiothérapie
Thérapies non médicales et conseils
Diagnostic médical et thérapeutique
Soins
Pathologie
Corps médical
Honoraires de médecins, médecins hospitaliers
Prestations médicales, diagnostiques et thérapeutiques de tiers

Annexe IV. Coûts médicamenteux de l'état de transition Autre traitement

Les sources des prix des spécialités utilisées dans le calcul des coûts médicamenteux de l'état de transition Autre traitement ainsi que leur fréquence d'utilisation sont présentées dans le Tableau 13 ci-dessous.

Tableau 13. Spécialités, fréquence d'utilisation et source des prix nécessaires au calcul des coûts médicamenteux de l'état de transition Autre traitement.

Spécialité	Source de prix	N. patients traités
Actemra®	ERP CEGID	5
Cimzia®	ERP CEGID	5
Colchicine	Liste des spécialités	1
Cosentyx®	ERP CEGID	4
Entyvio®	ERP CEGID	13
Humira®	ERP CEGID	14
Illumetri®	Liste des spécialités	1
Mabthera®	ERP CEGID	1
Métoject®	ERP CEGID	2
Olumiant®	Liste des spécialités	6
Orencia®	ERP CEGID	2
Pentasa®	Liste des spécialités	1
Rixathon®	ERP CEGID	1
Simponi®	ERP CEGID	10
Skyrizi®	ERP CEGID	1
Stelara®	ERP CEGID	3
Taltz®	ERP CEGID	2
Xeljanz®	Liste des spécialités	5

Annexe V. Détails des transitions de traitement des patients inclus

Les détails des transitions de traitement des 205 patients inclus sont présentés dans les tableaux **Tableau 14** (p.48) et

Tableau 15 (p.54).

Tableau 14. Détails des transitions de traitement des 205 patients inclus.

Patient	Diagnostic	Statut	Numéro de cycle																							Dernière substitution
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
1	RHU	S	R	R	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI
2	RHU	S	R	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI
3	GAS	S	R	R	R	R	R	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI
4	IMM	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	I	I	I	I	I	AI
5	RHU	S	R	R	R	R	I	I	I	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	IA
6	RHU	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI
7	GAS	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	I	I	I	I	I	I	I	I	I	AI
8	IMM	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	AI
9	RHU	S	R	R	R	R	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI
10	RHU	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	I	I	I	I	RI
11	IMM	S	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI
12	GAS	S	R	R	R	R	I	I	I	I	I	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	IR
13	RHU	S	R	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	A	A	R	R	R	R	R	R	R	IR
14	RHU	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	AI
15	RHU	I	A	A	A	A	A	A	A	A	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	IA
16	RHU	I	A	A	A	A	A	A	A	A	I	I	I	I	I	I	I	A	A	A	A	A	A	A	A	IA
17	GAS	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	I	I	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	IA
18	IMM	I	A	A	A	A	A	A	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	AI
19	GAS	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	I	I	I	I	I	I	I	I	I	AI
20	GAS	S	A	R	R	R	R	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI
21	RHU	S	R	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	IA
22	RHU	S	R	R	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI
23	IMM	S	R	R	R	R	I	I	I	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	IR
24	RHU	S	R	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	IA
25	RHU	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	I	I	I	I	RI
26	RHU	S	R	R	R	R	R	R	I	I	I	I	I	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	IR
27	GAS	S	R	R	R	I	I	I	I	A	R	R	R	R	R	R	R	R	R	A	A	A	A	A	A	RA
28	RHU	S	R	R	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI
29	RHU	S	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	IA
30	RHU	S	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI
31	RHU	S	R	R	R	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI
32	IMM	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	AI

Patient	Diagnostic	Statut	Numéro de cycle																							Dernière substitution
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
33	GAS	I	A	A	A	A	A	A	A	A	I	I	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	IA
34	IMM	S	R	R	I	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	IR
35	IMM	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	I	I	I	I	I	I	I	AI	
36	RHU	S	R	R	R	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI	
37	RHU	S	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI	
38	RHU	S	R	R	R	R	I	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	IA	
39	RHU	S	R	R	R	R	I	A	R	R	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	RA	
40	IMM	S	R	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI	
41	RHU	S	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI	
42	RHU	S	R	R	R	I	I	I	I	A	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	IR	
43	GAS	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	AI	
44	GAS	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI	
45	RHU	S	R	R	R	I	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	IR	
46	RHU	I	A	A	A	I	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	IA	
47	RHU	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	I	I	I	I	A	A	IA	
48	GAS	S	R	R	R	R	R	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI	
49	RHU	S	R	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI	
50	IMM	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	I	I	I	I	A	A	A	A	A	A	A	A	IA	
51	RHU	S	R	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI	
52	IMM	I	A	A	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	AI	
53	RHU	I	A	A	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	AI	
54	GAS	S	R	R	R	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI	
55	GAS	S	R	R	R	R	R	R	R	R	I	I	I	I	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	IA	
56	RHU	S	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI	
57	RHU	S	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI	
58	RHU	S	R	R	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI	
59	RHU	S	R	R	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	R	R	R	R	R	R	R	R	R	IR	
60	RHU	S	R	R	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI	
61	IMM	S	R	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI	
62	RHU	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	AI	
63	RHU	S	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI	
64	GAS	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	I	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	IA	
65	IMM	S	R	R	R	R	I	I	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	IA	
66	RHU	S	R	R	R	I	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	IR	

Patient	Diagnostic	Statut	Numéro de cycle																							Dernière substitution
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
67	GAS	S	R	R	R	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI
68	RHU	S	R	R	R	R	R	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI
69	RHU	I	A	A	A	A	A	A	A	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	AI
70	RHU	S	R	R	R	A	I	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	IR
71	GAS	S	R	R	R	R	R	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI
72	RHU	S	R	R	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI
73	RHU	S	R	R	R	R	R	I	I	I	I	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	IR
74	RHU	I	A	A	A	A	A	I	I	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	IR
75	RHU	I	A	A	A	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	AI
76	RHU	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	AI
77	IMM	I	A	A	A	A	A	A	A	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	AI
78	RHU	S	A	A	R	R	I	A	R	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	RA
79	RHU	S	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI
80	IMM	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	I	A	A	A	A	A	IA
81	RHU	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	AI
82	IMM	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	I	A	A	A	A	IA
83	RHU	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI
84	GAS	I	A	A	A	A	A	A	I	I	I	I	I	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	IA
85	IMM	I	A	A	I	I	I	I	I	I	I	I	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	IA
86	GAS	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	I	A	A	A	IA
87	IMM	I	A	A	A	A	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	AI
88	RHU	I	A	A	A	I	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	IA
89	IMM	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	I	I	I	I	I	I	I	I	I	AI
90	GAS	S	R	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI
91	GAS	S	R	R	R	R	R	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI
92	IMM	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	AI
93	IMM	I	A	A	A	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	AI
94	GAS	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	I	A	A	A	A	A	A	A	IA
95	GAS	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	RI
96	GAS	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	I	I	I	I	I	I	I	I	I	AI
97	IMM	S	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI
98	RHU	S	R	R	R	R	R	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	A	A	A	IA
99	GAS	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	I	I	I	I	I	A	A	A	IA
100	GAS	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	I	I	I	I	I	I	I	I	I	AI

Patient	Diagnostic	Statut	Numéro de cycle																				Dernière substitution			
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20		21	22	23
101	GAS	S	R	R	R	R	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI
102	GAS	S	R	R	R	R	R	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI
103	GAS	S	R	R	R	R	R	R	R	R	I	A	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	AI
104	RHU	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	I	I	I	I	A	A	A	A	A	A	A	IA
105	IMM	S	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	A	A	A	A	A	A	A	A	IA
106	RHU	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	IA
107	RHU	I	A	A	A	A	A	A	A	A	I	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	IA
108	IMM	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	I	I	I	I	AI
109	GAS	I	A	A	A	A	A	A	A	A	I	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	IA
110	GAS	S	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI
111	GAS	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	AI
112	GAS	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI
113	RHU	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	AI
114	GAS	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	I	I	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	IA
115	GAS	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	I	I	I	I	A	A	A	A	A	A	IA
116	GAS	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	AI
117	GAS	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	IA
118	GAS	S	R	R	R	R	R	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI
119	GAS	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	I	I	I	A	A	A	A	IA
120	IMM	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	I	I	I	A	A	A	A	IA
121	GAS	S	R	R	R	R	R	I	I	I	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	IA
122	GAS	I	A	A	A	A	A	A	A	A	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	AI
123	RHU	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI
124	IMM	I	A	A	A	A	A	A	A	A	I	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	IA
125	GAS	S	R	R	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI
126	RHU	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	I	I	I	I	I	A	A	A	A	A	A	IA
127	GAS	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	I	I	I	RI
128	GAS	S	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI
129	IMM	S	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI
130	GAS	S	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	IA
131	GAS	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	I	I	I	I	I	I	I	AI
132	GAS	S	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI
133	GAS	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	I	I	I	R	R	R	IR	
134	GAS	I	A	A	A	A	A	A	A	A	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	IA

Patient	Diagnostic	Statut	Numéro de cycle																				Dernière substitution		
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20		21	22
135	GAS	S	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI
136	GAS	I	A	A	A	A	A	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	IA
137	GAS	S	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI
138	GAS	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	I	I	I	I	I	I	I	I	AI
139	RHU	I	A	A	A	A	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	A	A	A	A	A	IA
140	RHU	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	AI
141	GAS	S	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI
142	GAS	S	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI
143	GAS	S	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI
144	GAS	I	A	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	AI
145	GAS	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	I	I	I	I	I	AI
146	GAS	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	I	I	I	I	I	A	A	A	A	A	A	IA
147	GAS	S	R	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI
148	GAS	S	A	A	A	A	A	A	A	R	R	R	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	IA
149	GAS	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	I	I	I	I	A	A	A	A	A	A	IA
150	GAS	S	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI
151	GAS	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	IA
152	GAS	S	R	A	A	I	I	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	IR
153	GAS	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	IA
154	IMM	S	R	R	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	RI
155	GAS	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	AI
156	GAS	I	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	I	I	I	I	I	AI
157	IMM	M	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	R	R	R	R	R	R	R	R	AR
158	IMM	M	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	RR
159	RHU	M	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	RR
160	RHU	M	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	RR
161	IMM	M	A	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	AR
162	RHU	M	A	A	A	A	A	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	AR
163	GAS	M	R	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	RA
164	GAS	M	R	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	RA
165	GAS	M	R	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	RA
166	IMM	M	A	A	A	A	A	A	A	A	A	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	AR
167	IMM	M	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	RR
168	IMM	M	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	A	A	A	A	A	A	A	A	A	RA

Patient	Diagnostic	Statut	Numéro de cycle																							Dernière substitution
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
169	RHU	M	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	RR	
170	RHU	M	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	RR	
171	RHU	M	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	RR	
172	GAS	M	A	A	A	A	A	A	A	A	A	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	AR	
173	IMM	M	A	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	AR	
174	RHU	M	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	RR	
175	IMM	M	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	RR	
176	IMM	M	A	A	A	A	A	A	A	A	A	R	R	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	RA	
177	IMM	M	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	RR	
178	RHU	M	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	RR	
179	RHU	M	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	RR	
180	IMM	M	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	R	R	R	A	A	A	A	A	A	A	A	A	RA	
181	IMM	M	A	A	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	RR	
182	IMM	M	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	R	R	R	R	R	R	AR	
183	IMM	M	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	RR	
184	IMM	M	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	R	R	R	R	R	AR	
185	RHU	M	R	R	R	R	R	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	RA	
186	GAS	M	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	RR	
187	IMM	M	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	R	R	R	A	A	A	A	RA	
188	IMM	M	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	RR	
189	RHU	M	R	R	R	R	R	R	R	R	R	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	RA	
190	GAS	M	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	RR	
191	GAS	M	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	R	R	R	R	R	AR	
192	IMM	M	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	AR	
193	RHU	M	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	RR	
194	IMM	M	R	R	R	R	R	R	R	R	R	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	RA	
195	IMM	M	R	R	R	R	R	R	R	R	R	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	RA	
196	GAS	M	A	A	A	R	R	R	R	R	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	RA	
197	IMM	M	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	RR	
198	IMM	M	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	RR	
199	IMM	M	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	RR	
200	IMM	M	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	R	R	R	R	R	R	AR	
201	GAS	M	R	R	R	R	R	R	R	R	R	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	RA	
202	IMM	M	A	A	A	A	A	A	A	A	A	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	AR	

Patient	Diagnostic	Statut	Numéro de cycle																				Dernière substitution			
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20		21	22	23
203	IMM	M	A	A	A	A	A	A	A	A	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	AR
204	IMM	M	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	R	R	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	RA
205	RHU	M	A	A	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	AR

A = Autre traitement ; I = Inflectra® ; R = Remicade®.

Tableau 15. Résumé des nombres de transitions dans chaque cycle.

Transition	Numéro de cycle																					
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
R → R	103	102	82	68	56	55	52	46	44	43	48	47	48	48	46	48	48	50	49	49	50	50
R → I	0	4	22	15	12	5	5	7	2	1	0	3	0	0	1	0	0	1	2	0	0	0
R → A	7	0	1	0	1	0	1	2	3	1	0	2	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0
I → R	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
I → I	0	1	9	34	47	58	61	69	74	76	78	76	87	87	87	87	89	91	93	94	92	92
I → A	0	0	1	2	5	3	3	2	7	5	3	5	2	3	2	3	4	2	2	3	2	0
A → R	3	3	1	0	4	3	2	3	1	5	4	1	0	0	1	1	3	2	0	0	0	0
A → I	1	5	6	3	2	2	5	5	5	4	3	10	3	3	2	6	4	3	3	0	0	0
A → A	91	90	83	82	78	79	75	71	69	70	69	61	65	64	64	60	56	56	55	58	61	63

A = Autre traitement ; I = Inflectra® ; R = Remicade®.

Annexe VI. Distribution des données de coûts issues de la comptabilité analytique

Les histogrammes des coûts issues de la comptabilité analytique sont présentées aux figures Figure 7 et Figure 8 (p.56) pour le Remicade® et aux figures Figure 9 et Figure 10 (p.57) pour l'Inflectra®. Les données brutes sont quant à elles présentées dans le Tableau 23 (p.61). Les résultats du test de normalité de Shapiro-Wilk avec l'hypothèse H₀ = « Les données sont distribuées selon une loi normale » sont présentés dans le Tableau 16 ci-dessous. Les résultats des tests d'égalité des variances de Fisher et d'égalité des moyennes non appariées de Welch avec les hypothèses H₀ respectives « Les variances sont identiques » et « Les moyennes identiques » sont présentés dans le Tableau 17 ci-dessous.

Tableau 16. Résultat du test de normalité de Shapiro-Wilk.

Données analysées	Statistique de test W	p value	Résultat
Coûts non-médicamenteux Inflectra®	0.4219	< 2.2e-16	H ₀ rejetée
Coûts médicamenteux Inflectra®	0.40454	< 2.2e-16	H ₀ rejetée
Coûts non-médicamenteux Remicade®	0.43927	< 2.2e-16	H ₀ rejetée
Coûts médicamenteux Remicade®	0.56254	< 2.2e-16	H ₀ rejetée

Tableau 17. Résultat des tests de Fisher, Welch et Wilcoxon.

Données analysées	Test statistique	Statistique de test	p value	Résultat
Coûts non-médicamenteux	Test de Fisher	F = 6.5002	< 2.2e-16	H ₀ rejetée
Coûts médicamenteux	Test de Fisher	F = 6.5204	< 2.2e-16	H ₀ rejetée
Coûts non-médicamenteux	Test de Welch	t = 2.7845	0.005863	H ₀ rejetée
Coûts médicamenteux	Test de Welch	t = 2.0544	0.04121	H ₀ rejetée
Coûts non-médicamenteux	Test de Wilcoxon	W = 10798	2.899e-06	H ₀ rejetée
Coûts médicamenteux	Test de Wilcoxon	W = 9344	0.02733	H ₀ rejetée

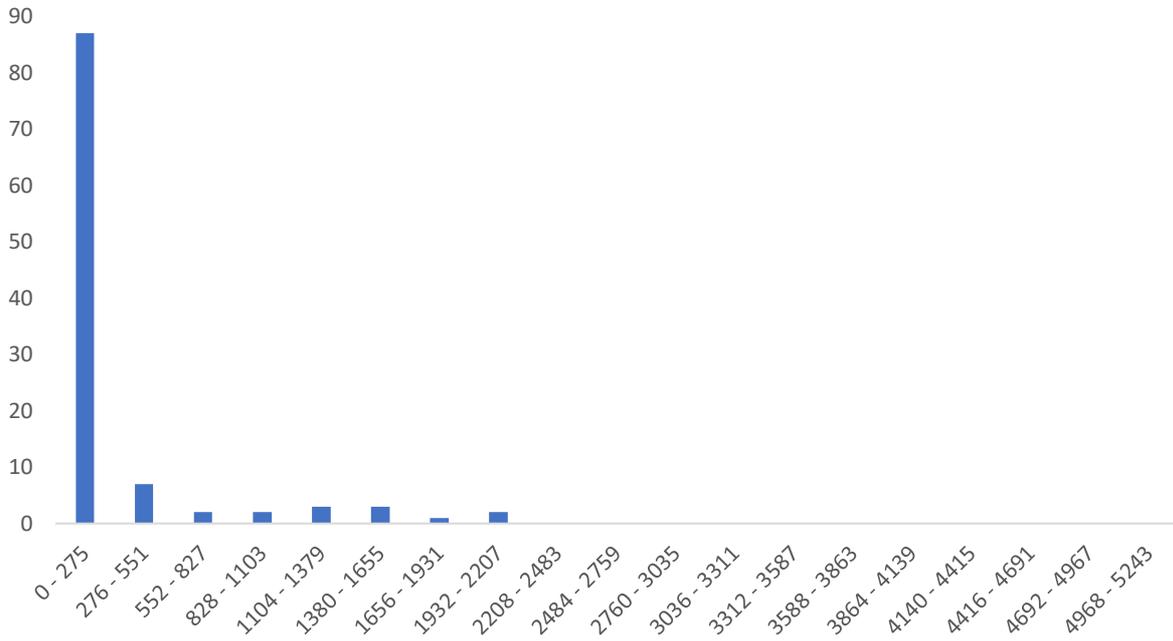


Figure 7. Distribution des coûts non-médicamenteux pour l'état de transition « IP ».

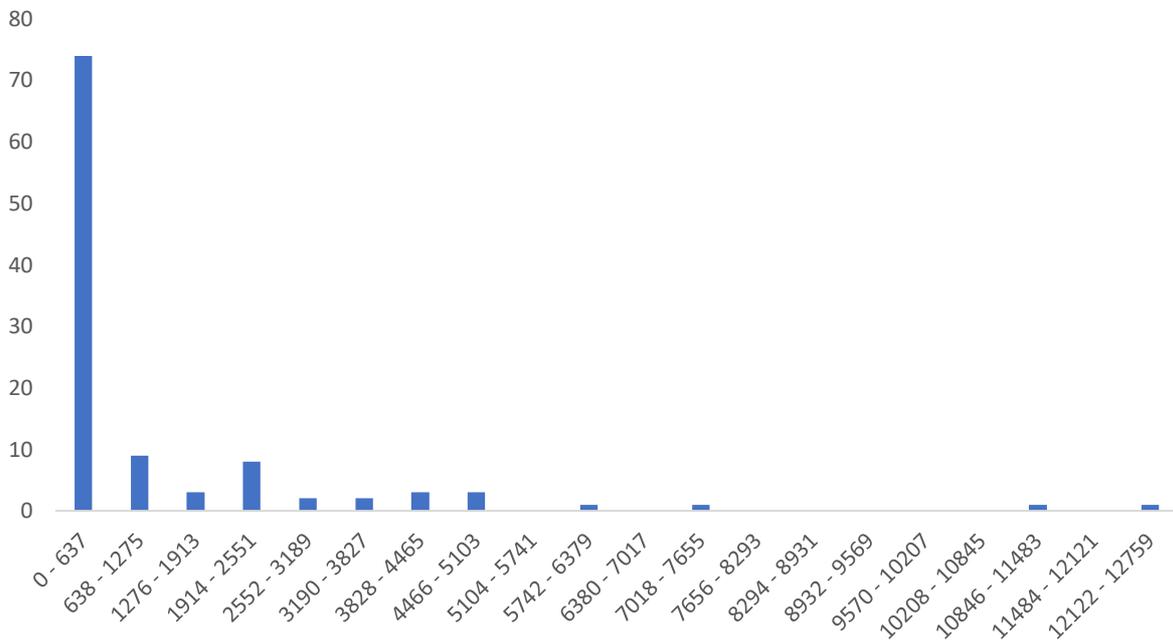


Figure 8. Distribution des coûts médicamenteux pour l'état de transition « IP ».

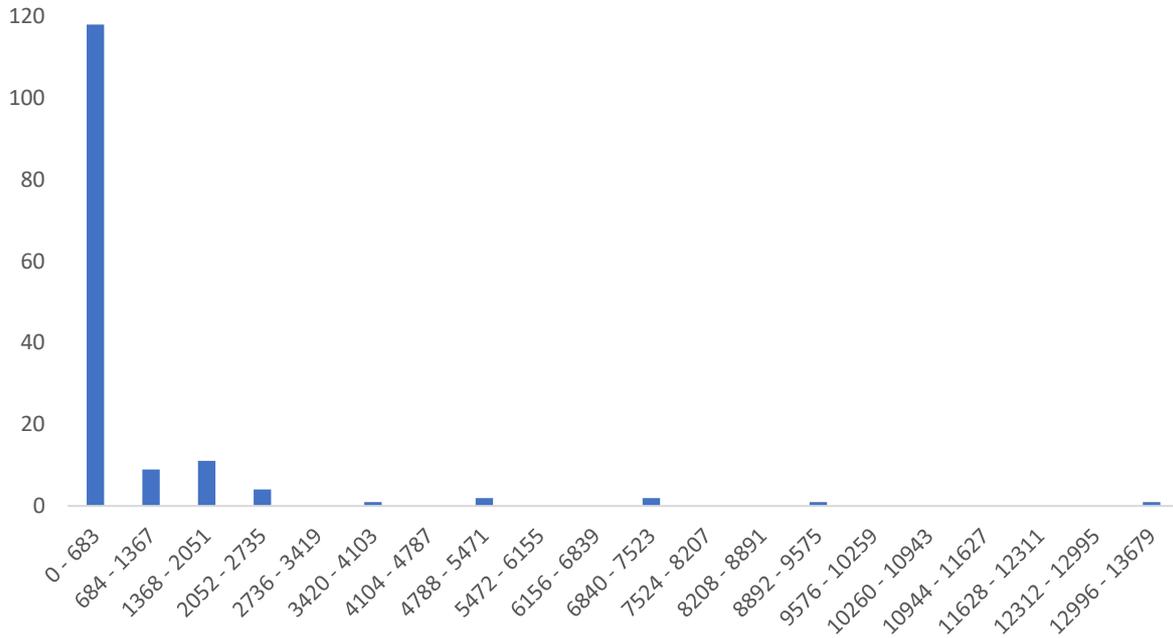


Figure 9. Distribution des coûts non-médicamenteux pour l'état de transition « CT-P13 ».

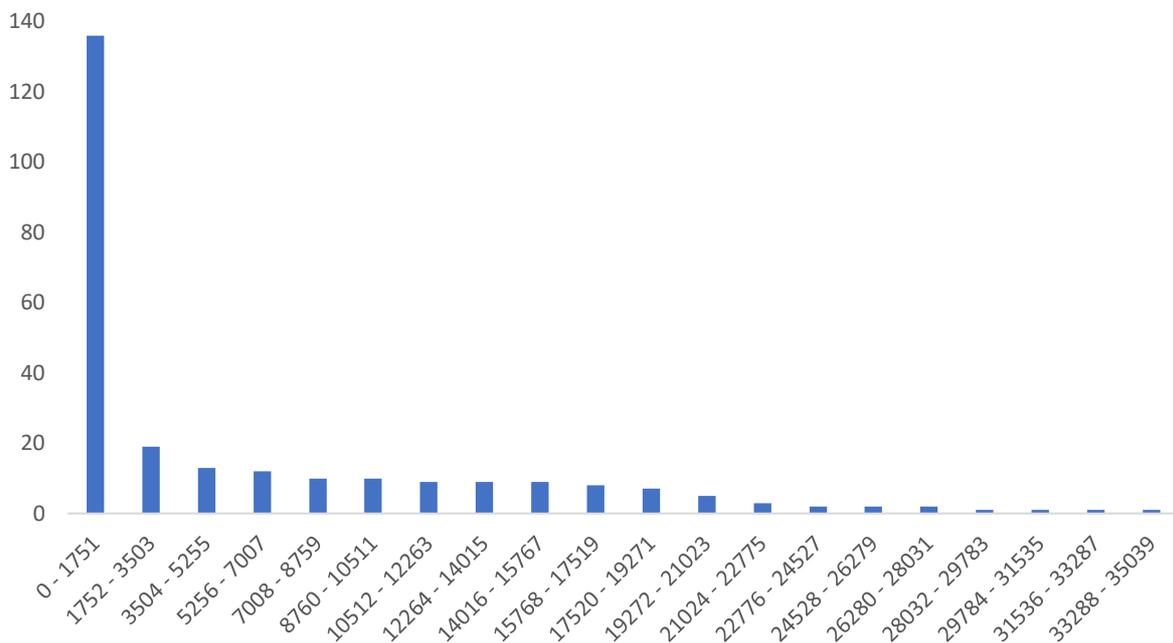


Figure 10. Distribution des coûts médicamenteux pour l'état de transition « CT-P13 ».

Annexe VII. Données brutes utilisées pour le calcul des coûts médicamenteux et non-médicamenteux des trois états de transition

Coûts médicamenteux de l'état de transition « Autre traitement ». Les coûts utilisés dans le calcul des coûts médicaments de l'état de transition « Autre traitement » sont présentés dans le Tableau 18 ci-dessous. Les statistiques descriptives de base sont présentées dans le Tableau 19 ci-dessous.

Tableau 18. Valeurs des coûts utilisés dans le calcul des coûts médicamenteux de l'état de transition « Autre traitement ».

Spécialité	Nombre d'apparition dans les données Krstic M. et al.	Posologie selon swissmedicinfo	Coûts pour 8 semaines de ttt
Actemra®	5	8 mg/kg/8 semaines	2 274 CHF
Cimzia®	5	400 mg/4 semaines	2 154 CHF
Colchicine	1	60 mg/jour	1 764 CHF
Cosentyx®	4	150 mg-300 mg/mois	2 581 CHF
Entyvio®	13	300 mg/8 semaines	2 505 CHF
Humira®	14	40 mg/2 semaines	2 303 CHF
Ilumetri®	1	100 mg/12 semaines	2 343 CHF
Mabthera®	1	1400 mg/8 semaines	1 710 CHF
Métoject®	2	20 mg/semaine	162 CHF
Olumiant®	6	4 mg/j	2 211 CHF
Orencia®	2	750 mg/4 semaines	2 504 CHF
Pentasa®	1	500 mg 3x/jour	214 CHF
Rixathon®	1	4000 mg/8 semaines	4 703 CHF
Simponi®	10	50 mg/mois	2 413 CHF
Skyrizi®	1	150 mg/12 semaines	2 381 CHF
Stelara®	3	90 mg/12 semaines	3 233 CHF
Taltz®	2	80 mg/4 semaines	2 222 CHF
Xeljanz®	5	5 mg 2x/jour	2 401 CHF

Tableau 19. Statistiques descriptives de base pour le calcul du coût pondéré moyen pour l'état de transition « Autre traitement ».

Paramètre	Résultat
n	77
Moyenne pondérée	2 328 CHF
Écart-type	559 CHF
IC 95%	127 CHF

Coûts médicamenteux de l'état de transition « IP ». Le prix de la spécialité Remicade® a été relevée sur ERP CEGID. Les coûts par cycles pour IP ont été calculés selon leur posologie. La posologie pour les maladies traitées est de 5mg/kg toutes les 8 semaines. Le poids retenu pour le calcul de la posologie est des 72.8kg, soit la masse moyenne d'un individu Suisse.

Pour 8 semaines de traitement, 362.5mg d'infliximab sont donc nécessaires.

Une ampoule de substance contient 100mg, pour le calcul du coût, le prix de 4 ampoules a été utilisé.

Coûts médicamenteux de l'état de transition « CT-P13 ». Le calcul des coûts médicamenteux de l'état CT-P13 a été effectué de la même manière que pour l'état IP. Le prix de la spécialité Inflectra® a été relevée sur ERP CEGID. Les coûts par cycles pour IP ont été calculés selon leur posologie. La posologie pour les maladies traitées est de 5mg/kg toutes les 8 semaines. Le poids retenu pour le calcul de la posologie est des 72.8kg, soit la masse moyenne d'un individu Suisse.

Pour 8 semaines de traitement, 362.5mg d'infliximab sont donc nécessaires.

Une ampoule de substance contient 100mg, pour le calcul du coût, le prix de 4 ampoules a été utilisé.

Annexe VIII. Détails des calculs des probabilités de transition

Probabilité d'état initial : La dernière transition d'état correspond au passage de l'avant dernière spécialité administrée au patient, à la dernière spécialité administrée (passage de $PA_1 \rightarrow PA_2$). Ici, Autre traitement est considéré comme étant une spécialité.

La dernière transition d'état a été relevée pour chaque patient. Pour chaque patient, l'avant dernière spécialité a été relevée.

Le nombre de patients ayant respectivement comme avant dernière spécialité Inflectra[®], Remicade[®] et Autre[®] a été calculé et rapporté dans le Tableau 20 ci-dessous.

Tableau 20. Dernière transition ayant comme avant dernier principe actif R, I et A.

État	Nombre de patients
R	95
I	60
A	50

Les probabilités des états initiaux sont rapportées dans le Tableau 21 ci-dessous.

Tableau 21. Probabilité des états initiaux.

État initial	Probabilité
R	0,46
I	0,30
A	0,24

Probabilité de transition d'état : Pour chaque patient, la nature de sa dernière transition d'état a été relevée. Pour chacune des 9 transitions possibles, le nombre de fois qu'elle apparaît a été comptabilisé et reporté dans le Tableau 22 ci-dessous.

Tableau 22. Comptabilisation des patients terminant leur dernier switch avec R, I et A.

Patients terminant sous I		Patients terminant sous A		Patients terminant sous R	
RI	57	RA	17	RR	21
II	0	IA	46	IR	14
AI	36	AA	0	AR	14

Pour chaque transition, le nombre de fois qu'elle apparaît est divisé par le nombre de fois que des patients ont eu comme avant dernier PA « PA_1 » de la manière suivante :

$$p_{PA_1 \rightarrow PA_2} = \frac{Np_{PA_1 \rightarrow PA_2}}{\text{Dernière transition ayant comme avant dernière spécialité } PA_1}$$

Tableau 23. Données brutes de la comptabilité analytique pour l'analyse des coûts médicamenteux et non-médicamenteux des états de transitions « IP » et « CT-P13 ».

n jours INF®	Coûts non- médicamenteux INF®		Coûts médicamenteux INF®		n jours R®	Coûts non- médicamenteux R®		Coûts médicamenteux R®	
	Coûts totaux	Coûts 8 sem.	Coûts totaux	Coûts 8 sem.		Coûts totaux	Coûts 8 sem.	Coûts totaux	Coûts 8 sem.
1008	2 125 CHF	118 CHF	3 492 CHF	194 CHF	280	676 CHF	135 CHF	6 347 CHF	1 269 CHF
336	532 CHF	89 CHF	3 671 CHF	612 CHF	2240	323 CHF	8 CHF	7 963 CHF	199 CHF
1120	861 CHF	43 CHF	- CHF	- CHF	896	4 691 CHF	293 CHF	27 CHF	2 CHF
840	370 CHF	25 CHF	1 297 CHF	86 CHF	3864	636 CHF	9 CHF	7 257 CHF	105 CHF
1120	1 888 CHF	94 CHF	11 717 CHF	586 CHF	2240	302 CHF	8 CHF	3 191 CHF	80 CHF
168	207 CHF	69 CHF	1 220 CHF	407 CHF	3864	1 886 CHF	27 CHF	7 256 CHF	105 CHF
280	1 067 CHF	213 CHF	7 136 CHF	1 427 CHF	3864	3 192 CHF	46 CHF	12 586 CHF	182 CHF
1008	983 CHF	55 CHF	6 442 CHF	358 CHF	2688	1 084 CHF	23 CHF	8 864 CHF	185 CHF
1064	6 167 CHF	325 CHF	50 CHF	3 CHF	280	873 CHF	175 CHF	7 927 CHF	1 585 CHF
504	374 CHF	42 CHF	1 018 CHF	113 CHF	280	1 052 CHF	210 CHF	11 884 CHF	2 377 CHF
1008	891 CHF	50 CHF	8 406 CHF	467 CHF	3024	3 544 CHF	66 CHF	19 783 CHF	366 CHF
224	2 826 CHF	707 CHF	13 086 CHF	3 271 CHF	224	2 308 CHF	577 CHF	4 764 CHF	1 191 CHF
112	2 308 CHF	1 154 CHF	4 764 CHF	2 382 CHF	3696	1 182 CHF	18 CHF	15 022 CHF	228 CHF
504	3 520 CHF	391 CHF	9 912 CHF	1 101 CHF	3360	1 078 CHF	18 CHF	19 891 CHF	332 CHF
728	1 425 CHF	110 CHF	12 CHF	1 CHF	4032	305 CHF	4 CHF	1 609 CHF	22 CHF
56	1 611 CHF	1 611 CHF	17 511 CHF	17 511 CHF	112	318 CHF	159 CHF	6 372 CHF	3 186 CHF
112	2 996 CHF	1 498 CHF	15 710 CHF	7 855 CHF	280	1 677 CHF	335 CHF	38 056 CHF	7 611 CHF
224	347 CHF	87 CHF	1 973 CHF	493 CHF	392	865 CHF	124 CHF	3 542 CHF	506 CHF
616	3 140 CHF	285 CHF	- CHF	- CHF	3360	375 CHF	6 CHF	3 983 CHF	66 CHF
280	1 899 CHF	380 CHF	5 CHF	1 CHF	224	4 476 CHF	1 119 CHF	18 214 CHF	4 554 CHF
1008	1 562 CHF	87 CHF	26 008 CHF	1 445 CHF	672	1 475 CHF	123 CHF	29 915 CHF	2 493 CHF
448	344 CHF	43 CHF	1 459 CHF	182 CHF	112	333 CHF	166 CHF	7 963 CHF	3 982 CHF
560	3 930 CHF	393 CHF	16 071 CHF	1 607 CHF	1568	6 691 CHF	239 CHF	577 CHF	21 CHF
56	1 465 CHF	1 465 CHF	27 862 CHF	27 862 CHF	3864	2 133 CHF	31 CHF	6 CHF	- CHF
56	3 893 CHF	3 893 CHF	5 455 CHF	5 455 CHF	3864	923 CHF	13 CHF	10 473 CHF	152 CHF
1120	2 824 CHF	141 CHF	37 CHF	2 CHF	3864	1 188 CHF	17 CHF	25 504 CHF	370 CHF

Coûts non-médicamenteux INF®		Coûts médicamenteux INF®		Coûts non-médicamenteux R®		Coûts médicamenteux R®			
n jours INF®	Coûts totaux	Coûts 8 sem.	Coûts totaux	Coûts 8 sem.	n jours R®	Coûts totaux	Coûts 8 sem.	Coûts totaux	Coûts 8 sem.
1120	2 824 CHF	141 CHF	37 CHF	2 CHF	3864	1 188 CHF	17 CHF	25 504 CHF	370 CHF
448	2 961 CHF	370 CHF	5 552 CHF	694 CHF	448	1 883 CHF	235 CHF	15 963 CHF	1 995 CHF
952	344 CHF	20 CHF	1 838 CHF	108 CHF	1344	284 CHF	12 CHF	4 779 CHF	199 CHF
56	1 939 CHF	1 939 CHF	14 731 CHF	14 731 CHF	3528	2 882 CHF	46 CHF	21 136 CHF	335 CHF
952	1 026 CHF	60 CHF	2 996 CHF	176 CHF	336	932 CHF	155 CHF	3 970 CHF	662 CHF
112	307 CHF	153 CHF	1 736 CHF	868 CHF	224	2 106 CHF	526 CHF	23 733 CHF	5 933 CHF
1120	2 039 CHF	102 CHF	21 658 CHF	1 083 CHF	224	1 033 CHF	258 CHF	- CHF	- CHF
1064	1 991 CHF	105 CHF	18 605 CHF	979 CHF	392	1 130 CHF	161 CHF	19 887 CHF	2 841 CHF
1064	1 115 CHF	59 CHF	- CHF	- CHF	3864	3 252 CHF	47 CHF	99 748 CHF	1 446 CHF
896	1 446 CHF	90 CHF	14 963 CHF	935 CHF	1456	3 202 CHF	123 CHF	- CHF	- CHF
392	458 CHF	65 CHF	952 CHF	136 CHF	3696	2 242 CHF	34 CHF	9 CHF	- CHF
1120	1 607 CHF	80 CHF	8 042 CHF	402 CHF	3864	1 917 CHF	28 CHF	13 717 CHF	199 CHF
280	1 203 CHF	241 CHF	6 651 CHF	1 330 CHF	2016	555 CHF	15 CHF	11 172 CHF	310 CHF
784	1 358 CHF	97 CHF	11 035 CHF	788 CHF	3864	6 329 CHF	92 CHF	- CHF	- CHF
336	519 CHF	86 CHF	1 048 CHF	175 CHF	112	3 984 CHF	1 992 CHF	25 461 CHF	12 730 CHF
1064	5 669 CHF	298 CHF	12 575 CHF	662 CHF	224	6 834 CHF	1 709 CHF	15 850 CHF	3 962 CHF
168	384 CHF	128 CHF	917 CHF	306 CHF	560	186 CHF	19 CHF	4 779 CHF	478 CHF
224	326 CHF	82 CHF	2 366 CHF	591 CHF	3864	1 715 CHF	25 CHF	- CHF	- CHF
112	988 CHF	494 CHF	- CHF	- CHF	3864	948 CHF	14 CHF	9 671 CHF	140 CHF
1008	368 CHF	20 CHF	1 485 CHF	83 CHF	840	167 CHF	11 CHF	2 390 CHF	159 CHF
616	1 641 CHF	149 CHF	7 482 CHF	680 CHF	3024	2 172 CHF	40 CHF	16 975 CHF	314 CHF
224	2 172 CHF	543 CHF	16 975 CHF	4 244 CHF	3864	1 119 CHF	16 CHF	19 344 CHF	280 CHF
56	418 CHF	418 CHF	1 050 CHF	1 050 CHF	1456	1 513 CHF	58 CHF	12 343 CHF	475 CHF
448	1 222 CHF	153 CHF	- CHF	- CHF	2240	387 CHF	10 CHF	6 371 CHF	159 CHF
560	1 558 CHF	156 CHF	7 739 CHF	774 CHF	336	270 CHF	45 CHF	- CHF	- CHF
672	397 CHF	33 CHF	2 968 CHF	247 CHF	1344	2 125 CHF	89 CHF	1 082 CHF	45 CHF
1120	3 582 CHF	179 CHF	15 183 CHF	759 CHF	3024	2 386 CHF	44 CHF	16 140 CHF	299 CHF
952	5 265 CHF	310 CHF	- CHF	- CHF	3528	3 605 CHF	57 CHF	18 791 CHF	298 CHF

Coûts non-médicamenteux INF®		Coûts médicamenteux INF®		Coûts non-médicamenteux R®		Coûts médicamenteux R®			
n jours INF®	Coûts totaux	Coûts 8 sem.	Coûts totaux	Coûts 8 sem.	n jours R®	Coûts totaux	Coûts 8 sem.	Coûts totaux	Coûts 8 sem.
448	1 275 CHF	159 CHF	- CHF	- CHF	336	578 CHF	96 CHF	- CHF	- CHF
224	1 730 CHF	432 CHF	11 903 CHF	2 976 CHF	560	180 CHF	18 CHF	3 187 CHF	319 CHF
1120	8 152 CHF	408 CHF	16 182 CHF	809 CHF	336	258 CHF	43 CHF	3 284 CHF	547 CHF
1008	383 CHF	21 CHF	1 746 CHF	97 CHF	392	1 049 CHF	150 CHF	5 949 CHF	850 CHF
1176	2 674 CHF	127 CHF	15 593 CHF	743 CHF	672	1 609 CHF	134 CHF	9 CHF	1 CHF
168	4 931 CHF	1 644 CHF	5 603 CHF	1 868 CHF	6048	271 CHF	3 CHF	2 396 CHF	22 CHF
896	736 CHF	46 CHF	3 583 CHF	224 CHF	280	1 140 CHF	228 CHF	12 696 CHF	2 539 CHF
0	443 CHF		1 108 CHF		3864	8 296 CHF	120 CHF	80 314 CHF	1 164 CHF
1064	2 327 CHF	122 CHF	26 CHF	1 CHF	168	5 852 CHF	1 951 CHF	10 024 CHF	3 341 CHF
1120	2 071 CHF	104 CHF	3 972 CHF	199 CHF	560	3 063 CHF	306 CHF	- CHF	- CHF
784	316 CHF	23 CHF	1 760 CHF	126 CHF	224	1 540 CHF	385 CHF	9 553 CHF	2 388 CHF
448	3 846 CHF	481 CHF	3 289 CHF	411 CHF	280	2 219 CHF	444 CHF	19 442 CHF	3 888 CHF
616	377 CHF	34 CHF	1 041 CHF	95 CHF	280	7 847 CHF	1 569 CHF	23 489 CHF	4 698 CHF
56	374 CHF	374 CHF	398 CHF	398 CHF	23184	308 CHF	1 CHF	3 931 CHF	9 CHF
1008	1 200 CHF	67 CHF	9 699 CHF	539 CHF	168	3 991 CHF	1 330 CHF	- CHF	- CHF
504	1 240 CHF	138 CHF	6 134 CHF	682 CHF	336	1 277 CHF	213 CHF	13 162 CHF	2 194 CHF
1120	1 630 CHF	81 CHF	14 145 CHF	707 CHF	1960	448 CHF	13 CHF	4 782 CHF	137 CHF
168	4 087 CHF	1 362 CHF	- CHF	- CHF	3864	869 CHF	13 CHF	10 739 CHF	156 CHF
1176	1 705 CHF	81 CHF	8 848 CHF	421 CHF	1008	1 622 CHF	90 CHF	15 585 CHF	866 CHF
1120	449 CHF	22 CHF	399 CHF	20 CHF	336	1 306 CHF	218 CHF	7 942 CHF	1 324 CHF
896	2 082 CHF	130 CHF	8 349 CHF	522 CHF	3360	2 487 CHF	41 CHF	40 581 CHF	676 CHF
1120	4 286 CHF	214 CHF	7 439 CHF	372 CHF	24472	314 CHF	1 CHF	2 543 CHF	6 CHF
112	868 CHF	434 CHF	4 374 CHF	2 187 CHF	1792	273 CHF	9 CHF	2 590 CHF	81 CHF
224	1 540 CHF	385 CHF	9 553 CHF	2 388 CHF	560	311 CHF	31 CHF	4 106 CHF	411 CHF
1008	2 124 CHF	118 CHF	12 322 CHF	685 CHF	1344	2 279 CHF	95 CHF	8 235 CHF	343 CHF
728	7 038 CHF	541 CHF	6 468 CHF	498 CHF	2016	3 642 CHF	101 CHF	- CHF	- CHF
224	1 935 CHF	484 CHF	9 977 CHF	2 494 CHF	2016	305 CHF	8 CHF	2 391 CHF	66 CHF
224	3 159 CHF	790 CHF	4 299 CHF	1 075 CHF	56	5 483 CHF	5 483 CHF	11 175 CHF	11 175 CHF

Coûts non-médicamenteux INF®		Coûts médicamenteux INF®		Coûts non-médicamenteux R®		Coûts médicamenteux R®			
n jours INF®	Coûts totaux	Coûts 8 sem.	Coûts totaux	Coûts 8 sem.	n jours R®	Coûts totaux	Coûts 8 sem.	Coûts totaux	Coûts 8 sem.
56	1 957 CHF	1 957 CHF	19 127 CHF	19 127 CHF	168	3 396 CHF	1 132 CHF	14 283 CHF	4 761 CHF
840	387 CHF	26 CHF	1 673 CHF	112 CHF	1176	415 CHF	20 CHF	3 187 CHF	152 CHF
952	1 184 CHF	70 CHF	6 697 CHF	394 CHF	3696	2 141 CHF	32 CHF	20 136 CHF	305 CHF
56	2 581 CHF	2 581 CHF	35 015 CHF	35 015 CHF	1288	2 402 CHF	104 CHF	2 396 CHF	104 CHF
280	8 546 CHF	1 709 CHF	6 452 CHF	1 290 CHF	504	5 425 CHF	603 CHF	26 CHF	3 CHF
280	3 804 CHF	761 CHF	5 239 CHF	1 048 CHF	1120	2 508 CHF	125 CHF	35 CHF	2 CHF
224	5 496 CHF	1 374 CHF	4 179 CHF	1 045 CHF	1400	405 CHF	16 CHF	2 391 CHF	96 CHF
168	278 CHF	93 CHF	1 268 CHF	423 CHF	3864	1 454 CHF	21 CHF	- CHF	- CHF
616	1 073 CHF	98 CHF	4 307 CHF	392 CHF	168	4 365 CHF	1 455 CHF	7 500 CHF	2 500 CHF
56	6 924 CHF	6 924 CHF	17 061 CHF	17 061 CHF	3864	10 129 CHF	147 CHF	- CHF	- CHF
1176	255 CHF	12 CHF	1 578 CHF	75 CHF	2688	2 518 CHF	52 CHF	40 658 CHF	847 CHF
840	322 CHF	21 CHF	1 189 CHF	79 CHF	3192	4 379 CHF	77 CHF	11 914 CHF	209 CHF
56	13 655 CHF	13 655 CHF	642 CHF	642 CHF	1960	366 CHF	10 CHF	3 187 CHF	91 CHF
1176	4 169 CHF	199 CHF	- CHF	- CHF	3864	2 052 CHF	30 CHF	11 304 CHF	164 CHF
1120	3 774 CHF	189 CHF	4 283 CHF	214 CHF	1792	249 CHF	8 CHF	2 391 CHF	75 CHF
616	1 799 CHF	164 CHF	6 896 CHF	627 CHF	1568	275 CHF	10 CHF	3 984 CHF	142 CHF
784	342 CHF	24 CHF	974 CHF	70 CHF	1064	365 CHF	19 CHF	2 391 CHF	126 CHF
336	422 CHF	70 CHF	832 CHF	139 CHF	336	5 315 CHF	886 CHF	13 CHF	2 CHF
1176	5 711 CHF	272 CHF	8 571 CHF	408 CHF	504	9 306 CHF	1 034 CHF	19 208 CHF	2 134 CHF
1120	2 675 CHF	134 CHF	12 542 CHF	627 CHF	168	4 886 CHF	1 629 CHF	7 651 CHF	2 550 CHF
560	3 999 CHF	400 CHF	6 208 CHF	621 CHF	1456	4 461 CHF	172 CHF	286 CHF	11 CHF
112	401 CHF	200 CHF	1 395 CHF	697 CHF	2520	7 744 CHF	172 CHF	191 CHF	4 CHF
616	339 CHF	31 CHF	974 CHF	89 CHF	2240	313 CHF	8 CHF	3 187 CHF	80 CHF
896	309 CHF	19 CHF	1 445 CHF	90 CHF	224	488 CHF	122 CHF	3 187 CHF	797 CHF
392	1 655 CHF	236 CHF	1 583 CHF	226 CHF	3528	373 CHF	6 CHF	3 983 CHF	63 CHF
1120	1 861 CHF	93 CHF	12 055 CHF	603 CHF	112	705 CHF	352 CHF	- CHF	- CHF
56	2 488 CHF	2 488 CHF	19 903 CHF	19 903 CHF	2352	7 759 CHF	185 CHF	13 546 CHF	323 CHF
896	1 071 CHF	67 CHF	4 697 CHF	294 CHF	-	-	-	-	-

n jours INF®	Coûts non- médicamenteux INF®		Coûts médicamenteux INF®		n jours R®	Coûts non- médicamenteux R®		Coûts médicamenteux R®	
	Coûts totaux	Coûts 8 sem.	Coûts totaux	Coûts 8 sem.		Coûts totaux	Coûts 8 sem.	Coûts totaux	Coûts 8 sem.
1232	4 608 CHF	209 CHF	7 561 CHF	344 CHF	-	-	-	-	-
392	2 485 CHF	355 CHF	5 530 CHF	790 CHF	-	-	-	-	-
280	12 161 CHF	2 432 CHF	1 414 CHF	283 CHF	-	-	-	-	-
672	334 CHF	28 CHF	1 250 CHF	104 CHF	-	-	-	-	-
616	3 438 CHF	313 CHF	10 450 CHF	950 CHF	-	-	-	-	-
224	3 532 CHF	883 CHF	8 746 CHF	2 186 CHF	-	-	-	-	-
1120	4 239 CHF	212 CHF	7 026 CHF	351 CHF	-	-	-	-	-
280	5 500 CHF	1 100 CHF	7 589 CHF	1 518 CHF	-	-	-	-	-
56	1 553 CHF	1 553 CHF	2 707 CHF	2 707 CHF	-	-	-	-	-
56	1 707 CHF	1 707 CHF	20 685 CHF	20 685 CHF	-	-	-	-	-
168	4 360 CHF	1 453 CHF	- CHF	- CHF	-	-	-	-	-
56	5 029 CHF	5 029 CHF	9 577 CHF	9 577 CHF	-	-	-	-	-
728	1 787 CHF	137 CHF	8 732 CHF	672 CHF	-	-	-	-	-
112	1 969 CHF	985 CHF	7 449 CHF	3 724 CHF	-	-	-	-	-
896	328 CHF	21 CHF	1 192 CHF	75 CHF	-	-	-	-	-
672	344 CHF	29 CHF	1 704 CHF	142 CHF	-	-	-	-	-
1120	3 390 CHF	169 CHF	4 721 CHF	236 CHF	-	-	-	-	-
840	337 CHF	22 CHF	979 CHF	65 CHF	-	-	-	-	-
1120	3 021 CHF	151 CHF	6 152 CHF	308 CHF	-	-	-	-	-
784	10 151 CHF	725 CHF	20 064 CHF	1 433 CHF	-	-	-	-	-
840	425 CHF	28 CHF	970 CHF	65 CHF	-	-	-	-	-
224	352 CHF	88 CHF	832 CHF	208 CHF	-	-	-	-	-
952	377 CHF	22 CHF	682 CHF	40 CHF	-	-	-	-	-
728	2 592 CHF	199 CHF	5 942 CHF	457 CHF	-	-	-	-	-
1176	6 385 CHF	304 CHF	12 820 CHF	610 CHF	-	-	-	-	-
224	447 CHF	112 CHF	1 887 CHF	472 CHF	-	-	-	-	-
168	378 CHF	126 CHF	1 335 CHF	445 CHF	-	-	-	-	-
1120	4 650 CHF	233 CHF	6 602 CHF	330 CHF	-	-	-	-	-
448	1 610 CHF	201 CHF	3 439 CHF	430 CHF	-	-	-	-	-

n jours INF®	Coûts non- médicamenteux INF®		Coûts médicamenteux INF®		n jours R®	Coûts non- médicamenteux R®		Coûts médicamenteux R®	
	Coûts totaux	Coûts 8 sem.	Coûts totaux	Coûts 8 sem.		Coûts totaux	Coûts 8 sem.	Coûts totaux	Coûts 8 sem.
1120	6 143 CHF	307 CHF	25 CHF	1 CHF	-	-	-	-	-
840	328 CHF	22 CHF	1 350 CHF	90 CHF	-	-	-	-	-
1064	331 CHF	17 CHF	1 329 CHF	70 CHF	-	-	-	-	-
784	608 CHF	43 CHF	1 224 CHF	87 CHF	-	-	-	-	-
448	400 CHF	50 CHF	1 491 CHF	186 CHF	-	-	-	-	-
784	7 830 CHF	559 CHF	439 CHF	31 CHF	-	-	-	-	-
56	7 363 CHF	7 363 CHF	2 587 CHF	2 587 CHF	-	-	-	-	-
56	5 107 CHF	5 107 CHF	5 325 CHF	5 325 CHF	-	-	-	-	-
56	494 CHF	494 CHF	831 CHF	831 CHF	-	-	-	-	-
56	9 042 CHF	9 042 CHF	21 165 CHF	21 165 CHF	-	-	-	-	-
224	539 CHF	135 CHF	975 CHF	244 CHF	-	-	-	-	-
112	4 915 CHF	2 458 CHF	2 495 CHF	1 248 CHF	-	-	-	-	-

INF® = Inflectra® ; n = nombre ; R® = Remicade® ; sem. = semaine.

Annexe IX. Évolution des coûts en fonction des cycles

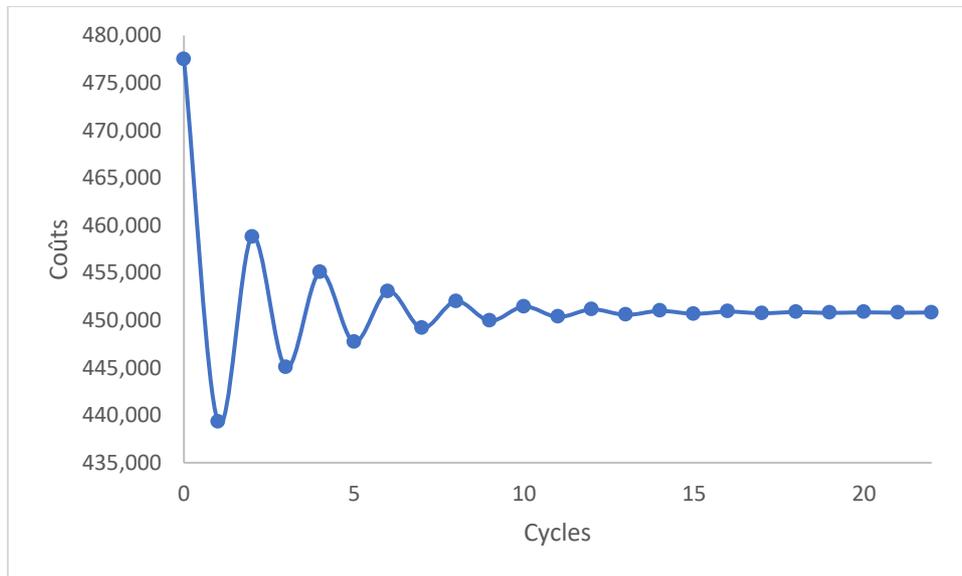


Figure 11. Évolution des coûts en fonction des cycles (CHF).

Annexe X. Pourcentages et coûts dans le cas de figure où le biosimilaire n'est pas implémenté

Tableau 24. Pourcentages de patients et coûts associés à chacun des cycles de transition, pour les 22 cycles du modèle de Markov réalisé dans TreeAge Pro, dans le cas de figure où l'implantation du biosimilaire n'est pas réalisée. Les coûts des cycles cumulés représentent la somme des coûts d'un nouveau cycle avec la somme des coûts des cycles précédents.

Cycle	% - IP	% - Autre ttt	Coûts - IP [CHF]	Coûts - Autre ttt [CHF]	Coûts Cycle [CHF]	Coûts Cycles cumulés [CHF]
<i>Base case</i>	0,75	0,25	414 272	130 702	544 974	544 974
1	0,69	0,31	374828	165494	540322	1085296
2	0,60	0,39	333485	209950	543435	1628731
3	0,68	0,32	368944	173980	542924	2171655
4	0,62	0,37	345588	200383	545971	2717626
5	0,67	0,34	362194	181126	543320	3260946
6	0,63	0,36	352136	195164	547300	3808246
7	0,66	0,35	356073	184931	541004	4349249
8	0,64	0,36	358253	192391	550644	4899894
9	0,66	0,35	355692	186953	542645	5442539
10	0,64	0,36	358533	190917	549450	5991990
11	0,65	0,35	350106	188027	538133	6530122
12	0,65	0,35	349716	190134	539850	7069972
13	0,65	0,35	349999	188598	538597	7608569
14	0,65	0,35	349791	189717	539508	8148077
15	0,65	0,35	349942	188901	538843	8686920
16	0,65	0,35	349833	189496	539329	9226248
17	0,65	0,35	349913	189063	538976	9765224
18	0,65	0,35	349853	189379	539232	10304457
19	0,65	0,35	349898	189148	539046	10843502
20	0,65	0,35	349866	189316	539182	11382685
21	0,65	0,35	349890	189194	539084	11921769
22	0,65	0,35	349872	189283	539155	12460923