



TRUXIMA^{MC}

Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique graves

Avis transmis au ministre en juin 2021

Marque de commerce : Truxima^{MC}

Dénomination commune : Rituximab

Fabricant : Teva Innov

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

Teneurs : 10 mg/ml (10 ml et 50 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Truxima^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement des patients atteints de la forme grave de la granulomatose avec polyangéite (GPA) et de la polyangéite microscopique (PAM), si les conditions suivantes sont respectées.

Condition

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue pour le paiement

- ♦ pour le traitement des adultes atteints de la forme grave de la granulomatose avec polyangéite ou de la polyangéite microscopique, c'est-à-dire qui pourrait entraîner une défaillance d'organe ou mettre la vie en danger.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Truxima^{MC} est un médicament biosimilaire du rituximab, dont le produit de référence est Rituxan^{MC}. Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain dirigé contre l'antigène CD20 fixé à la surface des lymphocytes B. Cet antigène est notamment surexprimé à la surface des lymphocytes B des patients souffrant de la GPA ou de la PAM. De plus, les lymphocytes de type B joueraient un rôle déterminant dans la pathogenèse de la GPA et de la PAM.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Truxima^{MC}, en association avec des glucocorticoïdes, est notamment indiqué « chez les adultes comme traitement d'induction de la rémission de la granulomatose avec polyangéite (aussi connue sous le nom de granulomatose de Wegener) et de la polyangéite microscopique actives et graves ». Il s'administre par voie intraveineuse (I.V.). Le produit de référence, Rituxan^{MC}, est homologué pour le traitement de la forme grave de la GPA et de la PAM depuis 2011, toutefois, il n'a jamais fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS pour ces conditions. Il s'agit de la première évaluation de Truxima^{MC} par l'INESSS pour le traitement de la forme grave de la GPA et de la PAM.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La GPA et la PAM, deux formes graves de vasculites, sont des maladies rares. Bien qu'elles soient plus présentes chez les adultes, elles sont rapportées à tous les âges. Il y a une légère prépondérance masculine et l'incidence augmente avec l'âge (Geetha 2019). Selon des études réalisées notamment en Amérique du Nord, Europe et Asie, le taux de prévalence annuel estimé de la GPA varie de 23,7 à 160 par million de personnes et celui de la PAM varie de 9 à 94 par million de personnes (Gibelin 2011). Certains auteurs suggèrent que ces taux seraient comparables à ceux du Canada (Anderson 2013, Famera 2015).

Les vasculites sont définies par la présence d'un infiltrat inflammatoire de la paroi vasculaire conduisant à une ischémie, puis à une nécrose tissulaire. C'est au sein des vasculites touchant les vaisseaux sanguins de petit calibre que l'on retrouve notamment les vasculites à anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles (ANCA). Ces dernières appartiennent à un groupe de maladies chroniques auto-immunes hétérogènes imprévisibles ayant des manifestations multi-systémiques (par ex. atteintes pulmonaires et rénales) potentiellement mortelles. Les vasculites à ANCA incluent notamment la GPA, la PAM et les vasculites à ANCA limitées à un seul organe, par exemple, une vasculite à ANCA limitée à une atteinte rénale (Jennette janvier 2013). La vasculite à ANCA limitée à une atteinte rénale est considérée comme faisant partie d'un continuum, puisque les résultats histopathologiques dans le rein sont souvent indiscernables de ceux chez les patients atteints de la GPA ou de la PAM (Hauer 2002).

Les rechutes sont fréquentes, et ce, malgré les traitements, en survenant chez environ 50 % des patients dans les 5 années suivant le premier épisode de vasculite et elles sont associées à une accumulation de dommages aux organes (de Joode 2017). Les reins étant une cible fréquente, une insuffisance rénale progressive est souvent observée (Geetha). Des suites des complications liées à la maladie et à ses traitements, les patients atteints de la GPA ou de la PAM ont 2,7 fois plus de chance de décéder comparativement à la population générale (Tan 2017). Jusqu'à un tiers des décès, un an après le diagnostic, peut être attribué aux effets indésirables associés aux traitements (Tanna 2015).

Le diagnostic doit s'appuyer sur les caractéristiques clinico-pathophysiologiques de la maladie, mais les anticorps spécifiques (sérotypage ANCA protéinase 3 (PR3) ou myéloperoxydase (MPO)) pourraient être une information complémentaire pertinente (Jennette octobre 2013). Le sérotypage ANCA est un outil facilitant la stratification des patients, notamment quant au pronostic, au risque de rechute et à la réponse au traitement. La GPA, la PAM et la vasculite à ANCA limitée à une atteinte rénale sont actuellement considérées ensemble pour la prise en charge, puisqu'elles partagent plusieurs manifestations cliniques et histologiques (Hauer). Cependant, la PAM se distingue de la GPA sur le plan clinique par l'absence de manifestations granulomateuses et sur le plan sérologique par son association plus fréquente avec le sérotypage MPO-ANCA (Geetha). Quant à elle, la GPA est plus souvent associée au sérotypage PR3-ANCA. En

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

ce qui concerne la vasculite à ANCA limitée à une atteinte rénale, elle se distingue de la GPA et de la PAM par l'absence de symptômes de vasculite extra-rénaux.

Il n'y a pas de traitement curatif de la GPA et de la PAM. L'approche utilisée pour la prise en charge est similaire à celle d'autres maladies rhumatismales auto-immunes et comporte généralement trois phases : l'induction de la rémission, le maintien de la rémission et la surveillance. Les agents conventionnels consistent notamment en des traitements qui permettent de réduire l'inflammation, tels des glucocorticoïdes et des immunosuppresseurs. Plusieurs immunosuppresseurs couramment utilisés sont inscrits à la section régulière des listes des médicaments, notamment l'azathioprine (Imuran^{MC} et versions génériques), la cyclophosphamide (Procytox^{MC}), le léflunomide (versions génériques), le méthotrexate (versions génériques) et le mycophénolate mofétil (Cellcept^{MC} et versions génériques). Aucun de ceux-ci n'est approuvé au Canada pour le traitement de la GPA et de la PAM. Le rituximab est également un traitement présentement utilisé en pratique clinique. Bien que celui-ci ne soit pas inscrit sur les listes pour ces conditions, il peut être remboursé par la mesure du patient d'exception de la RAMQ ou autorisé par les comités de convenance en centre hospitalier.

Lors de l'induction de la rémission chez les patients atteints de la forme grave de la maladie, les lignes directrices canadiennes (Mendel 2020) et européennes (Yates 2016) actuelles recommandent la cyclophosphamide ou le rituximab, en association avec des glucocorticoïdes, comme traitement de première intention. Le rituximab est une option de traitement privilégiée notamment chez les patients à qui la cyclophosphamide est contre-indiquée (ex. : risque d'infertilité), chez ceux qui ont préalablement été traités par la cyclophosphamide et chez ceux présentant une rechute de leur maladie. Durant le maintien de la rémission, les lignes directrices canadiennes recommandent le rituximab comme traitement de première intention et, lorsqu'il ne peut être utilisé, des immunosuppresseurs tels l'azathioprine ou le méthotrexate.

Besoin de santé

Il n'existe pas de traitement curatif pour la GPA et la PAM, qui peuvent être hautement invalidantes avec des taux de morbidité et mortalité élevés. Bien que plusieurs traitements non spécifiques inscrits sur les listes, dont des immunosuppresseurs, soient utilisés en pratique afin de réduire l'inflammation et induire et maintenir la rémission, ils peuvent être associés à des effets indésirables non négligeables. Par ailleurs, le taux de rechute demeure élevé malgré une thérapie optimisée, ce qui augmente les risques de dommages aux organes. Ainsi, en l'absence d'un traitement curatif, et compte tenu de la nature récidivante de la maladie, il existe un besoin de traitements additionnels efficaces et bien tolérés afin de prévenir les rechutes et de limiter l'accumulation de dommages aux organes et les décès. Finalement, les patients atteints de la forme grave de la GPA ou de la PAM ont généralement une certaine perte de fonctionnalité et de qualité de vie. Ainsi, un traitement aux répercussions positives sur ces aspects est souhaitable.

Analyse des données

Parmi les données analysées, les études RAVE (Stone 2010) et MAINRITSAN (Guillevin 2014), de même que des données de prolongation de ces études (Specks 2013 et Terrier 2018), ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).
--

Toutes les études cliniques décrites ci-dessous ont été effectuées avec le produit biologique de référence (Rituxan^{MC}). En accord avec le processus d'évaluation des médicaments biosimilaires mis en place par l'INESSS en avril 2018, l'avis de conformité émis par Santé Canada confirme que Truxima^{MC} et Rituxan^{MC} I.V. sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. Par conséquent, les résultats obtenus peuvent être extrapolés au biosimilaire.

Induction de la rémission

L'étude RAVE est un essai multicentrique de non-infériorité de phase II/III à répartition aléatoire, à double insu et à double placebo, d'une durée de six mois. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du rituximab à celles de la cyclophosphamide, tous deux en association avec des glucocorticoïdes, chez 197 personnes âgées de 15 ans ou plus, atteintes de la forme grave de la GPA ou de la PAM selon la définition des recommandations de Chapel Hill Consensus Conference (Jennette 1994). Les patients des deux groupes ont reçu quotidiennement 1000 mg de méthylprednisolone par bolus intraveineux pendant 1 à 3 jours, suivis par de la prednisone par voie orale (1 mg/kg/jour, sans dépasser 80 mg/jour). Il importe de mentionner que la dose de prednisone devait être graduellement diminuée de telle sorte que six mois après le début du traitement, tous les patients ayant obtenu une rémission sans rechute l'avaient complètement cessée. Par ailleurs, les patients du groupe contrôle en rémission étaient admissibles à un transfert de la cyclophosphamide vers l'azathioprine, trois à six mois après le début du traitement. Les sujets admis devaient être ANCA-positif (sérotypage PR3 ou MPO), avoir un score d'au moins trois points au questionnaire *Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis* (BVAS/WG) et pouvaient être nouvellement diagnostiqués ou en rechute. Il y a eu stratification, notamment selon le sérotype ANCA (PR3-ANCA ou MPO-ANCA). Les patients ont été répartis pour recevoir soit :

- Groupe rituximab
 - 375 mg/m² de rituximab par voie I.V. toutes les semaines pendant quatre semaines.
- Groupe contrôle
 - 2 mg/kg de cyclophosphamide par voie orale quotidiennement pendant trois à six mois;
 - Si en rémission : 2 mg/kg d'azathioprine par voie orale quotidiennement.

Le paramètre principal d'évaluation est la proportion de patients ayant atteint une rémission complète à six mois, laquelle est définie par un score de 0 au questionnaire BVAS/WG et l'arrêt de la prednisone. L'analyse de la non-infériorité pour ce paramètre a été effectuée sur la population en intention de traiter et s'est appuyée sur la différence de pourcentage de participants ayant atteint une rémission complète entre les deux groupes. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque deux conditions sont remplies : 1) la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence est supérieure à -20 % et 2) advenant que la proportion de patients ayant une rémission complète dans le groupe rituximab soit inférieur à celui du groupe contrôle, la proportion de patients ayant une rémission dans le groupe contrôle est de 40 % ou plus. De plus, si la non-infériorité est démontrée, une analyse de supériorité est réalisée sur la population en intention de traiter pour ce même paramètre d'évaluation. Étant donné que l'évaluation de la non-infériorité et de la supériorité a été basée sur la même analyse, il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité des analyses. Les principaux résultats sont les suivants.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principaux résultats d'efficacité de l'étude RAVE (Stone 2010 et Specks 2013)

Paramètre d'évaluation ^a (à 6 mois)	Rituximab ^b (n = 99)	Cyclophosphamide ^c (n = 98)	Différence (IC95 %) Valeur p
PARAMÈTRE PRINCIPAL			
Rémission complète ^{d,e}	64 %	53 %	10,6 % (-3,2 à 24,3) p < 0,001 (non-infériorité) p = 0,09 (supériorité)
ANALYSE DE SOUS-GROUPE SELON LE PARAMÈTRE PRINCIPAL			
Rémission complète ^d chez les patients en rechute à l'entrée	(n = 51) 67 %	(n = 50) 42 %	25 % (6 à 44) p = 0,01 (supériorité) ^f
PARAMÈTRE SECONDAIRE			
Rémission ^g avec prednisone < 10 mg/jour	71 %	62 %	8,5 % (-4,7 à 21,7) p < 0,001 (non-infériorité) p = 0,10 (supériorité)

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

a Résultats exprimés en proportion de patients.

b Les patients du groupe rituximab ont reçu une dose de 375 mg/m² administrée par perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant quatre semaines.

c Les patients du groupe cyclophosphamide ont reçu une dose de 2 mg/kg de cyclophosphamide par voie orale quotidiennement. Les patients ayant une rémission entre trois à six mois étaient admissibles à un transfert de la cyclophosphamide vers l'azathioprine.

d Une rémission complète est définie par un score de 0 au questionnaire *Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis* (BVAS/WG) et l'élimination de la prednisone.

e La dose a été diminuée de sorte que, six mois après le début du traitement, tous les patients ayant obtenu une rémission sans rechute avaient complètement cessé la prednisone.

f Analyse de sous-groupe préspecifiée. L'analyse statistique est exploratoire, puisqu'il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité.

g Une rémission est définie par un score de 0 au questionnaire BVAS/WG.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Le nombre total de patients inclus est satisfaisant et la répartition aléatoire est adéquate. Le respect du double insu est favorisé par l'usage d'un double placebo.
- La répartition des patients a été stratifiée notamment en fonction du sérotype d'ANCA, ce qui est pertinent, puisque les caractéristiques clinico-pathophysiologiques des patients diffèrent selon celui-ci (Geetha). Par ailleurs, le sérotype ANCA est informatif notamment quant au pronostic, au risque de rechute et à la réponse au traitement.
- En moyenne, les patients étaient âgés de 53 ans, 75 % étaient atteints de GPA et 66 % avaient un sérotype PR3-ANCA. À l'inclusion, environ la moitié des patients étaient en rechute et 78 % de ceux-ci avaient déjà reçu de la cyclophosphamide pour traiter une rechute. De plus, les patients avaient des formes actives et graves (score moyen de 8,35 points au questionnaire BVAS/WG) de la GPA ou de la PAM, avec notamment des atteintes rénales et pulmonaires. Le ratio homme/femme est équilibré. Les caractéristiques des patients sont représentatives de celles des patients atteints de la forme grave de la GPA ou de la PAM au Québec.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Bien qu'environ 75 % des patients étaient atteints de GPA, les résultats peuvent être extrapolés à ceux atteints de PAM. En effet, les deux maladies ont une présentation clinique différente, mais leur présentation vasculitique est phénotypiquement très semblable et souvent indissociable.
- Le paramètre d'évaluation principal est d'intérêt, puisqu'il représente un objectif de traitement en clinique. Par ailleurs, la définition utilisée pour considérer une rémission complète est adéquate.
- Le choix des autres paramètres d'évaluation est approprié. Il est pertinent d'avoir inclus la proportion de patients ayant un score de 0 au BVAS/WG tout en recevant une faible dose de prednisone (moins de 10 mg/jour), puisqu'en pratique, plusieurs patients ayant atteint une rémission continuent de prendre des glucocorticoïdes pour contrôler des symptômes mineurs (ex. : arthralgie).
- Le choix de la thérapie immunosuppressive standard comme comparateur est jugé adéquat.
- Il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité des analyses, ce qui limite l'interprétation des paramètres d'évaluation secondaires.

Les résultats montrent qu'à six mois, le rituximab est non inférieur à la cyclophosphamide pour entraîner une rémission complète sans prednisone. L'analyse de supériorité pour ce paramètre d'évaluation ne démontre toutefois pas que le rituximab est plus efficace que la cyclophosphamide. À noter qu'environ 23 % des patients ayant reçu du rituximab et 25 % de ceux ayant reçu de la cyclophosphamide n'ont pas pu arrêter complètement la prednisone. Par ailleurs, malgré le fait que plus de patients avec un sérotype PR3-ANCA comparativement à ceux avec un sérotype MPO-ANCA aient été inclus, ils ont été stratifiés selon cette caractéristique et on ne note pas de différence entre les sous-groupes dans l'analyse du paramètre principal. Similairement aux résultats obtenus sur le paramètre d'évaluation principal, le rituximab est non inférieur, mais non supérieur à la cyclophosphamide pour entraîner une rémission chez les patients qui ont continué de recevoir la prednisone à une dose quotidienne inférieure à 10 mg.

De plus, bien qu'il s'agisse de résultats exploratoires, une analyse de sous-groupe préspecifiée chez les patients en rechute à l'inclusion suggère que le rituximab est supérieur à la cyclophosphamide pour entraîner une rémission complète. En terminant, il n'y a aucune différence notable entre les groupes quant aux scores du questionnaire *Vasculitis Damage Index* (VDI), qui évalue les conséquences d'avoir développé une vasculite et les conséquences de son traitement, et du questionnaire *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey* (SF-36), qui évalue l'état fonctionnel et le bien-être du patient.

Quant à l'innocuité, les effets indésirables de tous grades rapportés sont similaires entre les deux groupes en termes de pourcentage. Cependant, on note que plus de patients ayant reçu de la cyclophosphamide ont présenté une leucopénie de grade 2 ou plus, alors que plus de patients ayant reçu du rituximab ont présenté une hypogammaglobulinémie. Toutefois, aucune différence entre les groupes n'a été rapportée du côté des infections. Il demeure qu'en raison de la courte durée de l'étude, il est difficile de tirer des conclusions fermes sur le profil d'innocuité. Il importe de mentionner que beaucoup d'effets indésirables, dont les maladies infectieuses, métaboliques, cardiovasculaires et endocriniennes ainsi que l'ostéoporose, peuvent être associés à l'utilisation concomitante des glucocorticoïdes. En terminant, environ 15 % des patients ont abandonné l'étude en raison d'effets indésirables.

La publication de Specks présente les résultats d'une étude de prolongation à 18 mois. Durant cette prolongation, les patients du groupe rituximab n'ont pas reçu de doses de cet agent et ceux du groupe contrôle ont reçu de l'azathioprine en continu jusqu'à 18 mois. Aucun glucocorticoïde n'était permis dans

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

cette prolongation. Similairement aux résultats obtenus à six mois, le rituximab reçu lors de l'induction sans agent de maintien supplémentaire durant la prolongation demeure non inférieur à la thérapie immunosuppressive standard continue (cyclophosphamide et azathioprine) pour maintenir la rémission à 18 mois. En effet, 39 % des patients du groupe rituximab ont atteint une rémission complète, comparativement à 33 % des patients du groupe contrôle pour une différence de 7 % (IC95% -7 à 20; $p < 0,001$ en non-infériorité et $p = 0,32$ en supériorité). De plus, le profil d'innocuité est toujours comparable à celui observé à six mois et aucun signal d'innocuité particulier n'a été rapporté.

Maintien de la rémission

L'étude MAINRITSAN est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert d'une durée de 28 mois. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du rituximab à celles de l'azathioprine, tous deux en association avec des glucocorticoïdes, dans le maintien de la rémission chez 115 adultes atteints d'une vasculite à ANCA limitée à une atteinte rénale ou d'une forme grave de la GPA ou de la PAM. Les sujets admis pouvaient être nouvellement diagnostiqués ou en rechute et devaient être ANCA-positif ou avoir une confirmation histologique du diagnostic. De plus, ils devaient être en rémission complète (score de 0 au questionnaire BVAS) après une phase de préinclusion pouvant varier de quatre à six mois pendant laquelle tous les patients ont été induits avec de la cyclophosphamide et des glucocorticoïdes. Il y a eu une stratification selon que les patients étaient nouvellement diagnostiqués ou en rechute. Les patients ont été répartis pour recevoir soit :

- Groupe rituximab
 - 500 mg de rituximab par voie I.V. aux jours 0 et 14, puis;
 - 500 mg de rituximab par voie I.V. aux 6^e, 12^e et 18^e mois.
- Groupe azathioprine (contrôle)
 - 2 mg/kg d'azathioprine par voie orale quotidiennement pendant 12 mois, puis;
 - 1,5 mg/kg d'azathioprine par voie orale quotidiennement pendant 6 mois, puis;
 - 1 mg/kg d'azathioprine par voie orale quotidiennement pendant 4 mois.

L'étude comprenait 18 mois de traitement et 10 mois de suivi dans le groupe rituximab, et 22 mois de traitement et 6 mois de suivi dans le groupe azathioprine. Les patients des 2 groupes recevaient tous une faible dose de prednisone d'environ 5 mg/jour pendant au moins 18 mois et celle-ci pouvait être cessée par la suite, à la discrétion de l'investigateur.

Le paramètre principal d'évaluation est la proportion de patients ayant une rechute majeure à 28 mois. Celle-ci est définie par la réapparition ou l'aggravation de la maladie, avec un score supérieur à 0 au questionnaire BVAS, en plus de l'atteinte d'au moins un organe majeur avec ou sans manifestation clinique potentiellement mortelle. Il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité des analyses pour les paramètres secondaires. Les principaux résultats, selon une analyse sur la population en intention de traiter, sont les suivants.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principaux résultats d'efficacité de l'étude MAINRITSAN (Guillevin 2014) et de sa prolongation à 60 mois (Terrier 2018)

Paramètre d'évaluation	Rituximab ^{a,b} (n = 57)	Azathioprine ^{b,c} (n = 58)	RRI (IC95 %) Valeur p
Proportion de patients ayant une rechute majeure ^d à 28 mois	5,3 %	29,3 %	6,61 (1,56 à 27,96) p = 0,002
Taux de survie sans rechute majeure ^d à 60 mois ^e	71,9 %	49,4 %	2,51 (1,35 à 4,69) p = 0,003

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; I.V. : Intraveineuse; RRI : Rapport des risques instantanés.

- a Les patients du groupe rituximab ont reçu une dose de 500 mg administrée par perfusion I.V. aux jours 0 et 14, puis au 6^e, 12^e et 18^e mois.
- b Tous les patients ont reçu une faible dose de prednisone d'environ 5 mg/jour pendant au moins 18 mois et celle-ci pouvait être cessée par la suite, à la discrétion de l'investigateur.
- c Les patients du groupe azathioprine ont reçu une dose de 2 mg/kg d'azathioprine par voie orale quotidiennement pendant 12 mois, puis 1,5 mg/kg pendant 6 mois et 1 mg/kg pendant 4 mois.
- d Une rechute majeure est définie par la réapparition ou l'aggravation de la maladie, avec un score supérieur à 0 au questionnaire *Birmingham Vasculitis Activity Score* (BVAS), en plus de l'atteinte d'au moins un organe majeur avec ou sans manifestation clinique potentiellement mortelle.
- e La prolongation de l'étude est un suivi et les patients n'ont pas reçu de rituximab ou d'azathioprine après leur traitement de maintien initial.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de l'étude sont les suivants :

- Bien qu'à devis ouvert, cette étude a été considérée comme de bonne qualité méthodologique. Le nombre total de patients inclus est satisfaisant et leurs caractéristiques de base sont relativement comparables entre les groupes. De plus, les patients ont été stratifiés selon que la maladie était nouvellement diagnostiquée ou en rechute, ce qui est adéquat.
- La durée de suivi de 10 mois après la dernière dose de rituximab est relativement courte sachant que 50 % ou plus des patients ont une rechute dans les deux années de la phase de maintien. Toutefois, le suivi à 60 mois est présenté dans une autre publication (Terrier 2018).
- À l'inclusion, les patients étaient en moyenne âgés de 55 ans et 76 % étaient atteints de la GPA, 20 % de la PAM et 4 % de vasculite à ANCA limitée à une atteinte rénale. En moyenne, 80 % des patients étaient nouvellement diagnostiqués. Avant la phase de préinclusion d'induction de la rémission, 94 % étaient ANCA-positif et 70 % avaient un sérotype PR3-ANCA.
- Bien que plus de trois quarts des patients étaient atteints de GPA, les résultats peuvent être extrapolés au reste de la cohorte pour les mêmes raisons mentionnées précédemment.
- Les caractéristiques des patients sont représentatives de celles des patients atteints de la forme grave de GPA ou de PAM ainsi que de vasculite à ANCA limitée à une atteinte rénale au Québec.
- Le paramètre d'évaluation principal est d'intérêt, puisqu'une rémission soutenue est un objectif de traitement en clinique. La définition utilisée pour considérer une rechute majeure est adéquate.
- Le choix de la thérapie immunosuppressive standard comme comparateur est jugé adéquat.
- Il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité des analyses, ce qui limite l'interprétation des paramètres d'évaluation secondaires.

En association avec une faible dose de prednisone, les résultats montrent que le rituximab est plus efficace que l'azathioprine pour réduire la proportion de patients ayant une rechute majeure à 28 mois. L'ampleur de l'efficacité a été jugée statistiquement et cliniquement significative. La valeur du rapport des risques

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

instantanés (6,61) est très fortement en faveur du rituximab. De plus, le taux de rechute majeure observé dans le groupe azathioprine (29,3 %) est plus faible que le taux attendu (40 %), comme le rapporte l'étude WEGENT (Pagnoux 2008).

En ce qui concerne les patients en rechute à l'inclusion, ils ne représentent qu'un faible pourcentage de la cohorte (20 %). Toutefois, cela est compensé par le fait que la majorité des patients sont atteints de GPA et les patients qui en sont atteints sont reconnus pour faire plus de rechutes. Mentionnons cependant qu'une autre étude, RITAZAREM (Smith 2019), a évalué l'efficacité du rituximab comparativement à l'azathioprine dans le maintien de la rémission à 24 mois chez des patients exclusivement en rechute. Cette étude a démontré que le rituximab est supérieur à l'azathioprine pour prévenir les rechutes chez cette population, ce qui est rassurant. D'autre part, en dépit du fait que la cohorte contient plus de patients avec un sérotype PR3-ANCA, les experts sont d'avis que les résultats de l'étude peuvent être extrapolés aux patients ayant un sérotype MPO-ANCA. La documentation scientifique appuie principalement le traitement selon le diagnostic GPA ou PAM et non selon le sérotype. En terminant, une majorité des patients inclus étaient ANCA-positif. En pratique, la majorité des patients atteints de la forme grave de la GPA ou de la PAM sont ANCA-positif, mais une minorité est ANCA-négatif. Bien que certaines différences des manifestations cliniques puissent être présentes chez les patients ANCA-négatif comparativement aux ANCA-positif, l'évolution de la maladie et la réponse au traitement seraient similaires (Geetha). Cela dit, les résultats de l'étude peuvent être extrapolés aux patients ANCA-négatif, puisqu'ils sont traités de la même façon en clinique, selon les experts.

Malgré le fait que certains facteurs inhérents au devis de l'étude puissent limiter les conclusions pouvant être tirées sur une éventuelle épargne cortisonique, on note qu'à 28 mois, les patients du groupe rituximab reçoivent une dose quotidienne numériquement plus faible que celle reçue dans le groupe azathioprine. D'autre part, un résultat exploratoire suggère qu'il n'y a aucune différence entre les groupes à 28 mois quant au score au questionnaire VDI, qui évalue les dommages aux organes.

Quant au profil d'innocuité, il est similaire entre les groupes et cela est représentatif de ce qui est observé en clinique. Les effets indésirables graves les plus fréquemment observés incluent les infections et la leucopénie. Les infections graves sont numériquement plus élevées chez les patients ayant reçu du rituximab. Cependant, comme mentionné précédemment, il est difficile d'isoler un effet indésirable et de l'associer directement à la prise du rituximab, puisque plusieurs effets indésirables sont associés aux glucocorticoïdes pris pendant au moins 18 mois et à la cyclophosphamide utilisée pour induire tous les patients. De plus, on note que l'évolution du taux moyen d'immunoglobuline (IgG et IgM) est comparable entre les groupes et aucune diminution n'a été rapportée. Selon les experts, cela est rassurant, puisque les cas d'hypogammaglobulinémie seraient plus nombreux en vasculite à ANCA qu'en polyarthrite rhumatoïde (PAR). De plus, aucun patient du groupe rituximab n'a présenté de leucopénie, contre six patients du groupe azathioprine, ni aucun décès n'a été rapporté chez les patients ayant reçu du rituximab, contre deux du groupe azathioprine.

La publication de Terrier présente les résultats d'un suivi ayant pour but d'évaluer la rémission soutenue après un traitement de maintien (18 mois de traitement de maintien dans le groupe rituximab et 22 mois dans le groupe azathioprine). Après cette période de traitement, les patients ont été suivis jusqu'à 60 mois, et ce, sans prendre d'agent de maintien. À 60 mois, les résultats montrent que les patients ayant reçu du rituximab ont un taux de survie sans rechute majeure plus élevé que ceux ayant reçu de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

l'azathioprine. De plus, le profil d'innocuité est relativement similaire à celui observé à 28 mois. Les cancers étaient peu fréquents, mais il y a eu davantage de cas rapportés dans le groupe azathioprine comparativement au groupe rituximab (6 contre 2, respectivement).

Jusqu'à présent, les données disponibles quant à l'innocuité du rituximab corroborent ce qui a été observé durant son usage pour le traitement d'autres conditions médicales, telle la PAR.

Perspective du patient

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou d'association de patients.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une lettre de l'Association des néphrologues du Québec. Les éléments mentionnés proviennent de cette lettre ainsi que de l'opinion des cliniciens qu'il a consultés.

Chez les patients atteints d'une forme grave de GPA ou de PAM, la cyclophosphamide et l'azathioprine font partie des traitements conventionnels utilisés respectivement pour induire et maintenir la rémission. Bien que le rituximab ne soit pas inscrit sur les listes pour le traitement de ces maladies, il est utilisé depuis maintenant plusieurs années en pratique et est devenu un standard de soin. Le rituximab est par ailleurs privilégié, notamment chez les patients en situation de rechute, à risque de néoplasie, qui ont préalablement été traités par la cyclophosphamide ou chez les patients avec une présentation grave de la maladie accompagnée de dysfonction d'organe importante (dommage) et à risque élevé de rechute. Chez les patients dépendants de la dialyse ou en hémorragie alvéolaire grave nécessitant une ventilation mécanique entre autres, la cyclophosphamide est toutefois encore utilisée en raison d'un manque de données sur le rituximab dans cette population.

Bien que les lignes directrices canadiennes actuelles recommandent le rituximab comme traitement de première intention pour le maintien de la rémission, certains patients ne le reçoivent pas en raison du fait qu'il n'est pas inscrit sur les listes des médicaments; ils sont donc contraints à recevoir un traitement dont l'efficacité est inférieure. Les données probantes disponibles et l'expérience clinique acquise au cours des quelque 10 dernières années démontrent que le rituximab est un traitement supérieur aux autres thérapies actuellement utilisées dans le maintien de la rémission, et ce, peu importe le traitement choisi lors de l'induction. En effet, l'azathioprine, le méthotrexate, le mycophénolate mofétil ou le léflunomide sont associés à un plus haut taux de rechutes que le rituximab. Il importe de rappeler que les rechutes peuvent entraîner de graves complications chez certains patients.

Le choix du traitement d'induction dépendra d'un ensemble de facteurs, dont la gravité de la présentation clinique, l'historique et les comorbidités. En pratique, environ deux tiers des patients hospitalisés reçoivent du rituximab dans la phase d'induction de la rémission. Chez les patients ayant reçu du rituximab dans la phase d'induction, les cliniciens optent de plus en plus pour poursuivre le rituximab en phase de maintien. Ceci est d'autant plus vrai pour les patients avec un sérotype PR3-ANCA, puisque ces derniers ont un risque plus élevé de rechute.

Quant aux glucocorticoïdes, ils sont la pierre angulaire du traitement de la GPA et de la PAM, mais leur utilisation concomitante est associée à de nombreux effets indésirables. Un objectif important en clinique est de maintenir la rémission en arrêtant les glucocorticoïdes, ou, à tout le moins, en utilisant la plus faible

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

dose possible. Les résultats de données cliniques obtenues avec le rituximab, notamment l'étude MAINRITSAN, suggèrent que les patients recevant le rituximab pourraient nécessiter une dose inférieure de glucocorticoïdes comparativement aux patients recevant un immunosuppresseur standard. Étant donnée la toxicité cumulative des glucocorticoïdes, ces données fournissent un argument supplémentaire à l'utilisation prioritaire du rituximab dans la phase de maintien.

Le profil d'innocuité du rituximab semble similaire aux autres traitements présentement inscrits. Selon les experts, toutefois, le risque de cancer est probablement plus élevé à long terme avec l'emploi d'immunosuppresseurs tels que l'azathioprine. Jusqu'à présent, les données disponibles quant à l'innocuité du rituximab sont rassurantes, comme son profil d'innocuité différent des agents conventionnels. Le rituximab pourrait être un meilleur choix chez certains patients, notamment en ce qui a trait à la préservation de la fertilité. En effet, chez les patients ayant reçu une dose cumulative de cyclophosphamide supérieure à 6 à 8 g, des problèmes de fertilité pourraient survenir et ceux-ci augmentent exponentiellement avec l'âge du patient.

Finalement, le mode et la fréquence d'administration du rituximab pourraient être plus pratiques pour certains patients.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de Truxima^{MC} (rituximab) est démontrée pour le traitement de la forme grave de la granulomatose avec polyangéite et de la polyangéite microscopique chez les adultes.

Motifs de la position unanime

- Le rituximab est non inférieur à la cyclophosphamide, tous deux en association avec des glucocorticoïdes, pour induire une rémission complète.
- Lorsqu'il est utilisé comme traitement pour le maintien de la rémission, une proportion plus faible de patients ayant reçu du rituximab a eu une rechute majeure comparativement à ceux ayant reçu de l'azathioprine. L'ampleur de la différence entre les traitements est statistiquement et cliniquement significative.
- Après un suivi de 60 mois, les patients ayant reçu du rituximab comme traitement de maintien de la rémission ont un taux de survie sans rechute majeure plus élevé que ceux ayant reçu de l'azathioprine comme traitement de maintien de la rémission.
- Le profil d'innocuité du rituximab est acceptable et considéré comme globalement similaire à celui observé durant son usage pour le traitement d'autres conditions médicales, telle la polyarthrite rhumatoïde.
- Les études d'efficacité et d'innocuité ont été réalisées avec le produit biologique de référence Rituxan^{MC}. Cependant, l'avis de conformité émis par Santé Canada confirme que Truxima^{MC} et Rituxan^{MC} I.V. sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. Les données cliniques obtenues avec Rituxan^{MC} peuvent être extrapolées à Truxima^{MC}.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Le rituximab représente un choix de traitement supplémentaire pour les patients atteints de la forme grave de la granulomatose avec polyangéite et de la polyangéite microscopique. Il pourrait cependant combler un besoin de santé en induction chez les patients qui ont des antécédents d'échec de la cyclophosphamide ou lorsque celle-ci est contre-indiquée, chez les patients ayant une maladie récidivante et chez un sous-groupe avec une présentation grave de la maladie accompagnée de dysfonction d'organe importante (dommage) et à risque élevé de rechute. Quant au traitement de maintien, le rituximab représente une option de traitement d'efficacité supérieure à celle du standard de soins pour prévenir les rechutes. Par ailleurs, le rituximab, du fait de son profil d'innocuité différent, pourrait être un meilleur choix chez certains patients.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix de vente garanti d'une fiole de Truxima^{MC} contenant 100 ou 500 mg de rituximab est respectivement de 297 et 1 485 \$. Son coût d'acquisition pour l'induction de la rémission, à raison d'une dose de 375 mg/m² par voie I.V. toutes les semaines pendant quatre semaines, est de 8 242 \$. Ce coût est supérieur à celui de la cyclophosphamide, administrée par voie I.V. (■ à ■ \$) ou orale (116 à 254 \$), lequel repose sur une durée d'induction de la rémission qui s'étend sur trois à six mois. Pour le maintien de la rémission, le coût d'acquisition de Truxima^{MC}, à raison d'une administration de 500 à 1 000 mg par voie I.V. tous les 4 à 6 mois sur une durée moyenne de 20 à 24 mois, varie de 4 455 à 17 820 \$. Ce coût est supérieur à celui de l'azathioprine (144 à 481 \$), du léflunomide (1 584 à 1 901 \$), du méthotrexate administré par voie sous-cutanée (95 à 321 \$) ou orale (318 à 633 \$) et du mycophénolate mofétil (1 332 à 3 197 \$), également administré sur une durée de traitement moyenne de 20 à 24 mois. Ces coûts sont calculés pour une personne d'un poids de 76 kg ou d'une surface corporelle de 1,85 m² et ne tiennent pas compte des pertes en médicament.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-conséquences non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif de comparer Truxima^{MC} à Rituxan^{MC}, à la cyclophosphamide et à l'azathioprine pour le traitement des patients atteints de la forme grave de la GPA ou de la PAM. La comparaison réalisée porte entre autres sur l'efficacité clinique de ces traitements, leur profil d'innocuité (principaux effets indésirables, contre-indications et précautions d'utilisation), leur modalité d'administration, les suivis et la qualité de vie des patients ainsi que sur le coût d'acquisition des médicaments et de perte de productivité des patients. Il en ressort globalement que Truxima^{MC} se démarque favorablement en termes d'efficacité comparativement à l'azathioprine, que chacun des produits a un profil d'innocuité qui lui est propre, mais que le suivi des patients pourrait être plus lourd avec la cyclophosphamide et l'azathioprine, puisque Truxima^{MC} serait moins coûteux que Rituxan^{MC}.

Induction de la rémission

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, notamment à la lumière des résultats l'étude RAVE et de sa prolongation, il est d'avis que l'efficacité du rituximab est à tout le moins comparable à celle de la cyclophosphamide pour le traitement d'induction de la rémission et qu'en dépit des différences sur le plan de l'innocuité, le fardeau des effets indésirables est similaire. Ces particularités, inhérentes aux médicaments, ne sont pas considérées comme étant des avantages pour l'un ou l'autre, mais bien comme des caractéristiques permettant d'individualiser la thérapie en fonction des caractéristiques des patients. De plus, les données démontrent qu'aucune différence statistiquement significative ne ressort de la comparaison entre ces traitements pour la qualité

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

de vie. Ainsi, il juge qu'une analyse de minimisation des coûts est davantage adéquate dans ce contexte. Cette analyse repose notamment sur l'hypothèse selon laquelle les patients reçoivent la totalité de leur traitement d'induction par Truxima^{MC} en établissement de santé.

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant Truxima^{MC} aux différentes formulations de cyclophosphamide pour le traitement d'induction de la rémission de la forme grave de la granulomatose avec polyangéite et de la polyangéite microscopique (INESSS)

Médicament	Truxima ^{MC}	Cyclophosphamide (par voie I.V.)	Cyclophosphamide (par voie orale)
SCÉNARIO DE BASE			
Coûts d'acquisition en médicament ^a	8 316 \$	■ \$	190 \$
Services professionnels du pharmacien et marge bénéficiaire du grossiste	s. o.	s. o.	54 \$
Coûts d'administration ^b	469 \$	703 \$	s. o.
Coûts indirects ^c	407 \$	813 \$	s. o.
Coût moyen total	9 192 \$	■ \$	244 \$
Différence de coût par rapport à Truxima ^{MC}	s. o.	■ \$	8 948 \$
BORNE INFÉRIEURE ^d			
Coût moyen total	6 753 \$	■ \$	151 \$
Différence de coût par rapport à Truxima ^{MC}	s. o.	■ \$	6 602 \$
BORNE SUPÉRIEURE ^e			
Coût moyen total	9 254 \$	■ \$	416 \$
Différence de coût par rapport à Truxima ^{MC}	s. o.	■ \$	8 838 \$

I. V. : Intraveineuse; s. o. : Sans objet.

- a Les coûts d'acquisition proviennent de la *Liste des médicaments* (cyclophosphamide par voie orale) et des contrats négociés par le Centre d'acquisitions gouvernementales pour les établissements de santé de la région de Montréal (cyclophosphamide par voie I.V.). Ils incluent les pertes en médicaments et ont été calculés pour une posologie de 375 mg/m² par semaine pendant 4 semaines pour Truxima^{MC}, 12,5 mg/kg toutes les 2 semaines pour 3 doses, puis toutes les semaines pendant 4,5 mois pour la cyclophosphamide I.V., et 1,75 mg/kg par jour pendant 4,5 mois pour la cyclophosphamide orale.
- b La durée moyenne d'une perfusion I.V. de Truxima^{MC} est de 3,75 heures et de 2,5 heures pour la cyclophosphamide.
- c Une perte d'une demi-journée de travail par administration I.V. est retenue.
- d Les estimations ont été réalisées en tentant compte d'une dose inférieure (s'établissant à 1 g toutes les 2 semaines pour 2 doses pour Truxima^{MC}, 10 mg/kg toutes les 2 semaines pour 3 doses, puis toutes les semaines pendant 3 mois pour la cyclophosphamide I.V. et 1,5 mg/kg par jour pendant 3 mois pour la cyclophosphamide orale) ainsi que d'une durée d'administration I.V. inférieure (3,25 heures pour Truxima^{MC} et 1 heure pour la cyclophosphamide I.V.).
- e Les estimations se basent sur une dose supérieure pour la cyclophosphamide (15 mg/kg toutes les 2 semaines pour 3 doses, puis toutes les semaines pour 6 mois pour la forme I.V. et 2 mg/kg par jour pendant 6 mois pour la forme orale) et sur une durée d'administration I.V. supérieure (4,25 heures pour Truxima^{MC} et 4 heures pour la cyclophosphamide).

Il en ressort, selon une perspective sociétale, que le coût de traitement par Truxima^{MC} pour l'induction de la rémission est supérieur à celui de la cyclophosphamide administrée par voie I.V. ou orale, ce qui s'explique principalement par son coût d'acquisition plus élevé. Ainsi, bien que l'ampleur soit moindre, il demeure malgré tout plus coûteux lorsque la perspective du ministère de la Santé et des Services sociaux est considérée.

Il convient de mentionner que, bien que tous les patients reçoivent leur première dose de cyclophosphamide en établissement de santé et que la majorité vont y poursuivre leur traitement pour la

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

totalité de l'induction de la rémission, certains patients vont poursuivre leur traitement en milieu ambulatoire; il est toutefois difficile d'estimer la proportion de chacun. Ainsi, il serait hasardeux de calculer un coût qui pondère les voies I.V. et orale. Cependant, peu importe la pondération utilisée, la conclusion demeure à l'effet que Truxima^{MC} est plus coûteux.

Maintien de la rémission

Selon l'INESSS, bien que la méthodologie du fabricant soit jugée adéquate, il aurait été préférable de réaliser une analyse coût-utilité comparant le rituximab à l'azathioprine sur la base de l'étude MAINRITSAN pour le traitement du maintien de la rémission. Il importe de préciser que plusieurs enjeux se seraient toutefois présentés avec une telle analyse, notamment en raison de données cliniques reposant sur une étude de relativement courte durée et du fait que seule la première rechute majeure était considérée. Cela aurait fait qu'une grande incertitude aurait été attribuée à la modélisation, incertitude liée au moment de survenue et à la fréquence des rechutes subséquentes (pendant la phase d'induction, de maintien ou de surveillance active) sur un horizon temporel adéquat, au traitement entrepris à la suite de ces rechutes et aux complications pouvant survenir à moyen et long terme. Ainsi, en l'absence de modèle pharmacoeconomique et compte tenu des enjeux énumérés, l'INESSS juge adéquate l'analyse coût-conséquences, laquelle permet de mettre en parallèle les données cliniques et économiques du rituximab comparativement à l'azathioprine; il a cependant réalisé sa propre analyse, sur la base de l'étude MAINRITSAN.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).
--

Résultats de l'analyse coût-conséquences comparant Truxima^{MC} à l'azathioprine pour le traitement de maintien de la rémission de la forme grave de la granulomatose avec polyangéite et de la polyangéite microscopique (INESSS)

	Truxima ^{MC}	Azathioprine
Données cliniques ^a		
Proportion de patients ayant une rechute majeure à 28 mois ^b	5 %	29 %
	Diminution du risque de rechute majeure jugée cliniquement et statistiquement significative	
Profil d'innocuité	Le fardeau des effets indésirables à court et moyen terme est jugé similaire	
Avantage Truxima ^{MC}		
Autres données		
Voie d'administration	Intraveineuse	Orale
Fréquence d'administration	Tous les 4 à 6 mois	Quotidienne
Modalités d'administration	Perfusion d'au moins 3 heures par administration	s. o.
Suivis médicaux additionnels	Selon l'avis d'experts, un dépistage de néoplasies supplémentaire pourrait être effectué chez les patients traités par l'azathioprine, en raison du risque accru de cancer à long terme	
Données économiques ^c		
Coût de traitement ^d	6 133 à 18 110 \$	407 à 771 \$
Coûts d'administration – système de soins	406 à 796 \$ ^e	s. o.
Coûts indirects	407 à 610 \$ ^f	s. o.
Coût de traitement total	6 946 à 19 516 \$	407 à 771 \$
Avantage l'azathioprine		

BVAS : *Birmingham Vasculitis Activity Score*; s. o. : Sans objet.

- a Les données proviennent de l'étude MAINRITSAN (Guillevin 2014), dans laquelle les patients ont reçu en concomitance des glucocorticoïdes.
- b Une rechute majeure est définie par la réapparition ou l'aggravation de la maladie, avec un score > 0 au questionnaire BVAS, et l'atteinte d'au moins un organe majeur ou une manifestation clinique potentiellement mortelle.
- c Ces coûts sont calculés pour une durée de traitement de 24 mois. De plus, faute de données, les coûts, les pertes de productivité et le gain en années de vie pondérées par la qualité en lien avec les rechutes n'ont pu être calculés.
- d Ce coût inclut celui d'acquisition du médicament, qui provient de la *Liste des médicaments*, le coût moyen en services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- e La durée d'une perfusion intraveineuse varie de 3,25 à 4,25 heures.
- f La perte de productivité du patient est d'une demi-journée par administration, au taux horaire moyen au Québec.

Il ressort de cette analyse que Truxima^{MC} démontre une supériorité du point de vue de l'efficacité comparativement à l'azathioprine, s'accompagne d'un fardeau d'effets indésirables comparables, de modalités d'administration différentes, mais présenterait un risque de néoplasies à long terme possiblement moins important que l'azathioprine, et ce, pour un coût supérieur lorsque l'on considère le médicament et son administration.

Il convient de préciser que la perte de productivité de l'analyse concerne uniquement celle en lien avec l'administration intraveineuse du médicament. Bien que cette perte soit en défaveur de Truxima^{MC}, son efficacité supérieure quant à la réduction du risque de rechutes pourrait s'accompagner d'une réduction de la fréquence d'hospitalisations et d'une amélioration de la qualité de vie des patients. Ainsi, les coûts de perte de productivité pourraient être favorables à Truxima^{MC} dans ce contexte. Toutefois, en l'absence de données à long terme et d'une modélisation permettant de simuler l'évolution de la condition du

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

patient ainsi que sa trajectoire de soins, il demeure une incertitude importante autour de ces paramètres. Dans ce contexte, il serait hasardeux pour l'INESSS de se prononcer sur les coûts différentiels qui tiennent compte de l'efficacité incrémentale et sur la possibilité qu'ils soient compensés par un gain suffisant en années de vie pondérées par la qualité.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Lorsque graves, la GPA et la PAM sont des maladies chroniques au potentiel de dommage aux organes et au taux de morbidité et de mortalité élevés. Les dommages peuvent être permanents et invalidants, telle la progression d'une insuffisance rénale grave vers la dialyse ou la transplantation, ou une sclérite qui peut compromettre la vue. Les patients atteints de la forme grave de la GPA ou de la PAM graves requièrent plusieurs visites chez le médecin et plusieurs d'entre eux sont hospitalisés en raison de la maladie.

Le traitement de ces conditions s'accompagne presque toujours de glucocorticoïdes. Leur utilisation concomitante peut comporter cependant des effets indésirables et des complications qui ne sont pas souhaitables, surtout s'ils sont utilisés à long terme. Un objectif important en clinique est de maintenir la rémission en cessant les glucocorticoïdes ou, à tout le moins, en utilisant la plus faible dose possible. Le rituximab semble associé à une plus faible utilisation de glucocorticoïdes que les agents conventionnels dans le maintien de la rémission. Par ailleurs, la diminution ou l'arrêt de la prise de corticothérapie orale serait bénéfique à l'ensemble des composantes du système de santé.

Les conséquences de la forme grave de la maladie peuvent grandement affecter la qualité de vie du patient et sa productivité, et avoir un impact sur ses proches. Par ailleurs, certains patients, bien qu'en rémission clinique, doivent composer avec des symptômes persistants et suffisamment dérangeants pour affecter leur fonctionnement sur le plan tant personnel que professionnel.

La diminution des rechutes, la préservation des organes, la diminution de la toxicité cumulative des traitements ainsi que l'amélioration de la qualité de vie des patients constitueraient des bénéfices tangibles pour l'ensemble des composantes du système de santé.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de Truxima^{MC} pour le traitement de la forme grave de la GPA et de la PAM. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques et des écrits scientifiques ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).
--

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Prévalence de la GPA	0,0044 %	s. o.
Prévalence de la PAM	0,0020 %	s. o.
Proportion de patients atteints de la forme active de la maladie sévère ou grave	■ %	s. o.
Proportion de patients séropositifs PR3-ANCA ou MPO-ANCA	■ %	s. o.
Proportion de patients qui ont subi un échec thérapeutique de la cyclophosphamide	■ %	s. o.
Taux de couverture de la portion publique du RGAM	■ %	48 %
Nombre de patients admissibles au traitement (sur 3 ans)	■, ■ et ■	206, 250 et 303 ^a
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du médicament (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	100 %
Provenance des parts de marché	Rituxan ^{MC}	Rituxan ^{MC}
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Intégration des patients dans l'analyse	En début d'année	Graduelle
Prise en charge des patients		
Induction	Ambulatoire	Établissements de santé
Maintien	s. o.	Ambulatoire
Durée moyenne de traitement par le rituximab	■ mois	25 mois ^b
Coût moyen de traitement par patient		
Truxima ^{MC}	■ \$	8 316 et 4 849 \$ ^c
Rituxan ^{MC}	■ \$	■ et 7 402 \$ ^{c,d}

ANCA : Anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles; GPA : Granulomatose avec polyangéite; MPO : Myéloperoxydase; PAM : Polyangéite microscopique; PR3 : Protéinase 3; RGAM : Régime général d'assurance médicaments; s. o. : Sans objet.

a Nombre estimé à partir de la banque de Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière (MED-ÉCHO) et des données de facturation de la RAMQ relatives au rituximab pour le traitement de la forme grave de la GPA et de la PAM, du 1^{er} janvier 2015 au 31 décembre 2020.

b La durée de traitement est de 1 mois pour l'induction de la rémission, puis de 24 mois pour le maintien de celle-ci.

c Correspond au coût de traitement pour l'induction de la rémission et pour le maintien de celle-ci, respectivement.

d Rituxan^{MC} est présentement remboursé hors indication, par la mesure du patient d'exception et l'approbation du comité de convenance des établissements de santé. Pour le scénario excluant ces mesures, un coût de 0 \$ lui est attribué afin de tenir compte du fait qu'il ne possède pas l'indication de paiement faisant l'objet de cette évaluation.

Selon le fabricant, des économies de l'ordre de ■ \$ sont attendues sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription de Truxima^{MC}, et ce, pour le traitement de ■ patients.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. En effet, l'approche épidémiologique a été jugée bien documentée et plausible, en dépit du fait que certaines données ne sont pas canadiennes. Il a toutefois apporté un ensemble de modifications et celles présentées ci-dessous ont le plus d'effet sur les résultats :

- Nombre de patients admissibles au traitement : Bien que l'approche du fabricant soit adéquate pour estimer ce nombre, des données portant sur les codes diagnostiques ainsi que des statistiques de facturation de la RAMQ s'échelonnant sur la période du 1^{er} janvier 2015 au 31 décembre 2020 sont disponibles, ce qui permet de mieux circonscrire la population admissible. Par ailleurs, l'INESSS considère que tous les patients aux prises avec une forme grave de la GPA ou de la PAM seraient admissibles à Truxima^{MC}, et non exclusivement ceux ayant eu un échec thérapeutique de la cyclophosphamide. Cette approche augmente le nombre de patients ciblés.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Provenance des parts de marché : Le fabricant retient que les parts de marché de Truxima^{MC} proviendront exclusivement de Rituxan^{MC}. Or, bien que ce dernier possède l'indication de Santé Canada et qu'il soit considéré comme étant un standard de soins en pratique, étant approuvé par les comités de convenance des établissements de santé et par la mesure du patient d'exception de la RAMQ, il n'est présentement pas inscrit sur les listes pour le traitement de la forme grave de la GPA et de la PAM. Il en résulte deux scénarios possibles, qui se basent sur l'hypothèse selon laquelle l'utilisation actuelle qui est faite du rituximab en pratique ne serait pas modulée à la suite de l'ajout d'une indication reconnue sur les listes, ainsi que sur l'hypothèse selon laquelle les patients ayant commencé un traitement par Rituxan^{MC} seraient tous transférés vers Truxima^{MC} advenant son inscription. Le premier scénario tient compte du fait que, puisque Rituxan^{MC} n'est pas inscrit sur les listes, aucun coût n'est déboursé par le système de santé pour ce traitement. Le deuxième tient compte du fait que, bien que le remboursement du Rituxan^{MC} ait lieu par des mesures de dernier recours, des dépenses sont actuellement engrangées pour son utilisation actuelle.
- Prise en charge des patients : Les patients reçoivent la première dose en établissement de santé et, de l'avis des experts consultés, la grande majorité d'entre eux vont y poursuivre leur traitement durant toute la durée du traitement d'induction de la rémission. Puisque la proportion exacte est difficile à estimer, il est supposé pour la présente analyse que la totalité des patients reçoit l'induction complète en établissement de santé. Pour le maintien de la rémission, il est toutefois supposé que le traitement se poursuit en clinique externe. Ces modifications ont pour effet de diminuer les économies générées.

Par ailleurs, une limite de cette analyse est soulevée concernant le nombre de patients qui reçoivent un traitement d'induction en établissement de santé. Tout au long de leur traitement ou de la phase de surveillance active, les patients sont à risque de rechute et ceux qui en subiront une devront commencer une nouvelle phase d'induction. Bien que les patients en rechute soient considérés dans l'analyse, par l'entremise de la phase de maintien (perspective RAMQ), il a été jugé hasardeux de considérer que ceux-ci devront recevoir des doses pour l'induction de la rémission (perspective établissements). Ainsi, le nombre de patients en établissement de santé est sous-estimé, mais d'ampleur difficilement estimable.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Truxima^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la forme grave de la granulomatose avec polyangéite et de la polyangéite microscopique (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	978 912 \$	1 188 000 \$	1 439 856 \$	3 606 768 \$
Nombre de personnes	206	250	303	303 ^b
Établissements ^c	216 216 \$	241 164 \$	282 744 \$	740 124 \$
Nombre de personnes	26	29	34	89
IMPACT NET – EXCLUANT L'USAGE DU RITUXIMAB ^{MC} HORS INDICATION ^d				
RAMQ ^e	998 803 \$	1 212 140 \$	1 469 114 \$	3 680 057 \$
Établissements	216 216 \$	241 164 \$	282 744 \$	740 124 \$
Total	1 215 019 \$	1 453 304 \$	1 751 858 \$	4 420 181 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^f			2 856 179 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^g			7 878 860 \$
IMPACT NET – INCLUANT L'USAGE DU RITUXIMAB ^{MC} HORS INDICATION ^h				
RAMQ ^e	-525 926 \$	-638 260 \$	-773 571 \$	-1 937 757 \$
Établissements	\$	\$	\$	\$
Total	\$	\$	\$	\$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, économies les plus faibles ^f			\$
	Sur 3 ans, économies les plus élevées ^g			\$

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Elles tiennent compte uniquement du traitement de maintien de la rémission.
- b Le nombre total de patients, au terme des trois années, tient compte du fait que les patients poursuivent leur traitement de maintien sur plus d'une année (jusqu'à un maximum de 24 mois). Cependant, il est sous-estimé, puisqu'il ne tient pas compte du fait que certains patients cesseront le traitement au cours d'une année et que d'autres, en raison d'une récurrence ou en tant que patients nouvellement traités, commenceront une phase de maintien.
- c Les estimations tiennent compte seulement du traitement d'induction de la rémission.
- d Cette analyse tient compte du fait que, tant en établissement de santé qu'en milieu ambulatoire, aucun coût n'est actuellement déboursé pour l'utilisation du Rituxan^{MC}, puisqu'il n'est pas inscrit sur les listes pour ces indications.
- e Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- f Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une dose plus faible de rituximab (tant pour Truxima^{MC} que pour Rituxan^{MC}), soit de 1 g toutes les deux semaines pour deux doses pour l'induction de la rémission et de 500 mg tous les six mois pour le maintien de la rémission.
- g Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une croissance plus importante du nombre de patients incidents et d'une dose de rituximab plus élevée s'établissant à 1 g tous les 4 mois (Benard 2020). Cette analyse tient compte du fait que, bien que Rituxan^{MC} ne soit pas inscrit sur les listes pour ces indications, des coûts sont actuellement déboursés pour son utilisation.
- h Cette analyse tient compte du fait que, même s'il n'est pas inscrit sur les listes pour ces indications, des coûts sont actuellement déboursés pour l'utilisation du Rituxan^{MC}, par le biais de mesures de dernier recours.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 4,4 M\$ pourraient s'ajouter sur le budget du système de santé dans les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue à Truxima^{MC}, si l'on retient un scénario dans lequel l'usage actuel hors indication du Rituxan^{MC} est exclu. Si au contraire, on venait à l'inclure, des économies de \$ pourraient être observées. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle plus de 303 patients seraient traités au cours de ces années.

Il convient de préciser qu'il demeure une incertitude quant au produit de rituximab utilisé actuellement en pratique. Dans les scénarios présentés ci-dessus, il est estimé que le Rituxan^{MC} serait celui privilégié. Toutefois, différents biosimilaires du rituximab sont inscrits sur les listes et il est également possible que

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

ceux-ci soient utilisés pour ces indications. Si tel était le cas, les économies générées dans le scénario incluant l'usage hors indication seraient inférieures.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'ajouter une indication de paiement reconnue à Truxima^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la forme grave de la granulomatose avec polyangéite et la polyangéite microscopique, si certaines conditions sont respectées.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- Lorsqu'il est utilisé comme traitement d'induction de la rémission, le rituximab est non inférieur à la cyclophosphamide, tous deux pris en concomitance avec des glucocorticoïdes.
- Le rituximab est supérieur à l'azathioprine, tous deux en association avec des glucocorticoïdes, pour maintenir la rémission, et ce, sur une période allant jusqu'à 60 mois.
- Le profil d'innocuité est acceptable et considéré comme globalement similaire à celui observé durant son usage pour le traitement d'autres conditions médicales, telle la polyarthrite rhumatoïde.
- Truxima^{MC} est un médicament biosimilaire du rituximab, dont le produit de référence est Rituxan^{MC}. Bien que les études d'efficacité et d'innocuité évaluées aient été réalisées avec le produit de référence, les données cliniques obtenues avec Rituxan^{MC} peuvent être extrapolées à Truxima^{MC}. En effet, l'avis de conformité émis par Santé Canada confirme que Truxima^{MC} et Rituxan^{MC} I.V. sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité.
- Le rituximab représente un choix supplémentaire chez les patients atteints de la forme grave de la granulomatose avec polyangéite et la polyangéite microscopique. Toutefois, il pourrait combler un besoin de santé chez plusieurs patients, dont ceux chez qui il est suspecté que les agents conventionnels seraient moins efficaces, ceux ayant une maladie récidivante et ceux avec une présentation grave de la maladie accompagnée de dysfonction d'organe importante (dommage) et à risque élevé de rechute. Quant au traitement de maintien, le rituximab représente une option de traitement d'efficacité supérieure à celle des agents conventionnels pour prévenir les rechutes. D'autre part, du fait de son profil d'innocuité différent, le rituximab pourrait être un meilleur choix chez certains patients.
- Pour l'induction de la rémission, Truxima^{MC} ne constitue pas une option efficiente en comparaison de la cyclophosphamide, puisque son coût de traitement est supérieur, et ce, pour une efficacité et une innocuité jugées comparables.
- Pour le maintien de la rémission, Truxima^{MC} réduit de façon cliniquement et statistiquement significative le risque de rechutes majeures, présente un fardeau d'effets indésirables comparable et serait possiblement associé à un risque de néoplasies à long terme inférieur à l'azathioprine, mais ce, pour un coût de traitement supérieur. En l'absence d'un modèle pharmacoéconomique permettant d'estimer le rapport entre les coûts globaux et l'efficacité

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

(les effets sur la durée de vie et la qualité de vie), il n'est cependant pas possible de statuer sur l'efficacité de Truxima^{MC} comparativement à l'azathioprine.

- Il est attendu que Truxima^{MC} entraîne des coûts supplémentaires d'environ 4,4 M\$ sur le budget du système de santé dans les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue, si l'on retient un scénario dans lequel l'usage actuel hors indication du Rituxan^{MC} est exclu. Si, au contraire, on venait à l'inclure, des économies d'environ ■ \$ seraient plutôt observées.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de Truxima^{MC} pour le traitement de la forme grave de la granulomatose avec polyangéite et de la polyangéite microscopique constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication reconnue qui favorise un usage approprié et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Il est important de rappeler que Truxima^{MC} est négocié de manière confidentielle pour d'autres indications reconnues et que les présentes analyses ne tiennent pas compte de son entente d'inscription. À partir de l'analyse qui exclut la mesure du patient d'exception, chaque réduction de 1 % du prix de Truxima^{MC} diminue l'impact budgétaire net sur trois ans de 43 469 \$.
- Les analyses économiques du présent avis reposent sur les prix de vente garantis ainsi que ceux provenant des contrats négociés par le Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour les établissements de santé de la région de Montréal et ne tiennent pas compte d'ententes d'inscription confidentielles. Un rabais ou une ristourne sur Rituxan^{MC} se traduirait par une diminution des économies estimées dans le scénario d'impact budgétaire net qui inclut son usage. De fait, chaque baisse de prix de 1 % du prix de Rituxan^{MC} diminue les économies attendues de l'inscription de Truxima^{MC} de ■ \$.
- Bien qu'ils soient homologués par Santé Canada, Rituxan^{MC} et Ruxience^{MC} ne sont présentement pas inscrits sur les listes pour le traitement de la forme grave de la GPA et de la PAM. C'est pourquoi ils n'ont pu être considérés dans les analyses pharmacoéconomiques principales, même si le rituximab constitue un standard de soins et qu'il représente le comparateur le plus pertinent à Truxima^{MC}. Comme mentionné précédemment, l'avis de conformité émis par Santé Canada confirme qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre Truxima^{MC} et Rituxan^{MC} I.V. aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité; le même constat comparatif au Rituxan^{MC} I.V. a été rapporté lors de l'évaluation de Ruxience^{MC} ([INESSS 2020](#)). Par conséquent, rien ne porte à croire que les bénéfices cliniques des différentes formulations de rituximab puissent être distincts. Puisque, sur la *Liste des médicaments*, le coût d'acquisition de Truxima^{MC} est inférieur à celui de Rituxan^{MC} et identique à celui de Ruxience^{MC}, il constitue une stratégie efficiente. Un rabais ou une ristourne sur Rituxan^{MC}, ou Ruxience^{MC}, aurait toutefois pour effet de réduire cette efficacité.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Anderson K, Klassen J, Stewart SA, et coll.** Does geographic location affect incidence of ANCA-associated renal vasculitis in northern Saskatchewan, Canada? *Rheumatology (Oxford)* 2013;52(10):1840-4.
- **Benard V, Farhat C, Zarandi-Nowroozi M, et coll.** Comparison of two rituximab regimens for induction of remission in antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: Systematic review and meta-analysis [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72 (suppl 10). [En ligne. Page consultée le 6 mai 2021] Disponible au

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

<https://acrabstracts.org/abstract/comparison-of-two-rituximab-regimens-for-induction-of-remission-in-antineutrophil-cytoplasm-antibody-associated-vasculitis-systematic-review-and-meta-analysis/>

- **de Jooe AAE, Sanders JSF, Puéchal X, et coll.** Long term azathioprine maintenance therapy in ANCA-associated vasculitis: combined results of long-term follow-up data. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56(11):1894-901.
- **Famorca L, Twilt M, Barra L, et coll.** Development of Canadian recommendations for the management of ANCA-associated vasculitides: Results of the national needs assessment questionnaire. *Open Rheumatol J* 2015;14:9:16-20.
- **Geetha D, Jefferson JA.** ANCA-associated vasculitis: Core curriculum 2020. *Am J Kidney Dis* 2020;75(1):124-37.
- **Gibelin A, Maldini C, Mahr A.** Epidemiology and etiology of Wegener granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and Goodpasture syndrome: vasculitides with frequent lung involvement. *Semin Respir Crit Care Med* 2011;32(3):264-73.
- **Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et coll.** Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014;371:1771-80.
- **Hauer HA, Bajema IM, van Houwelingen HC, et coll.** Renal histology in ANCA-associated vasculitis: differences between diagnostic and serologic subgroups. *Kidney Int.* 2002;61(1):80-9.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Ruxience^{MC}- Lymphome non hodgkinien, leucémie lymphoïde chronique et polyarthrite rhumatoïde. Québec, Qc: INESSS;2020. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juillet_2020/Ruxience_2020_06.pdf.
- **Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et coll.** 2012 revised International Chapel Hill Consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):1-11.
- **Jennette JC.** Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol* 2013 Oct;17(5):603-6.
- **Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et coll.** Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37(2):187-92.
- **Mendel A, Ennis D, Go E, et coll.** CanVasc consensus recommendations for the management of antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: 2020 Update. *J Rheumatol* 2021;48(4):555-66.
- **Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, et coll.** Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2008;359(26):2790-803.
- **Smith R, Jayne D, Merkel P.** A Randomized, controlled trial of rituximab versus azathioprine after induction of remission with rituximab for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71 (suppl 10). [En ligne. Page consultée le 27 avril 2021] Disponible au : <https://acrabstracts.org/abstract/a-randomized-controlled-trial-of-rituximab-versus-azathioprine-after-induction-of-remission-with-rituximab-for-patients-with-anca-associated-vasculitis-and-relapsing-disease>
- **Smith RM, Jones RB, Specks U, et coll.** Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2020;79(9):1243-9.
- **Specks U, Merkel PA, Seo P, et coll.** Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2013;369(5):417-27.
- **Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et coll.** Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363(3):221-32.
- **Tan JA, Dehghan N, Chen W, et coll.** Mortality in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2017;76(9):1566-74.
- **Tanna A, Pusey C.** Clinical trials. Rituximab for maintenance of remission in AAV. *Nat Rev Nephrol* 2015;11(3):131-2.
- **Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau É, et coll.** Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2018;77(8):1150-6.
- **Yates M, Watts RA, Bajema IM, et coll.** EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016;75(9):1583-94.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).