RUXIENCE[MC]

Lymphome non hodgkinien, leucémie lymphoïde chronique et polyarthrite rhumatoïde

Avis transmis au ministre en juin 2020

Marque de commerce : Ruxience
Dénomination commune : Rituximab
Fabricant : Pfizer
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneur : 10 mg/ml (10 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 à la ministre d'inscrire Ruxience[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PAR) et d'inscrire Ruxience[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du lymphome non hodgkinien (LNH) et de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception

Indication reconnue sur les listes des médicaments

- pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave, en association avec le méthotrexate, ou encore avec le léflunomide en cas d'intolérance ou de contre-indication au méthotrexate.

  Lors de la demande initiale :

  - la personne doit avoir, avant le début du traitement, 8 articulations ou plus avec synovite active et l'un des 5 éléments suivants :
    - un facteur rhumatoïde positif;
    - des érosions au plan radiologique;
    - un score supérieur à 1 au questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ);
    - une élévation de la valeur de la protéine C-réactive;
    - une augmentation de la vitesse de sédimentation;

    et
  - la maladie doit être toujours active malgré un traitement d'une durée suffisante avec un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNFα) inscrit sur les listes 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).

médicaments comme traitement biologique de première intention de la polyarthrite rhumatoïde, ou encore avec un agent biologique possédant un mécanisme d'action différent, inscrit aux mêmes fins, et ce, en cas d'intolérance ou de contre-indication sérieuses aux anti-TNFα.

L'autorisation initiale est donnée pour une période maximale de 6 mois.

Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer une réponse au traitement constatée au cours des premiers 6 mois suivant la dernière perfusion. La réponse au traitement est définie par :

- une diminution de 20 % ou plus du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 4 éléments suivants :
  - une diminution de 20 % ou plus de la valeur de la protéine C-réactive;
  - une diminution de 20 % ou plus de la vitesse de sédimentation;
  - une diminution de 0,20 du score au HAQ;
  - un retour au travail.

L'administration du traitement suivant est alors possible si la maladie n'est toujours pas en rémission ou si, à la suite de l'atteinte d'une rémission, la maladie se réactive.

Les demandes de poursuite du traitement sont autorisées pour une période minimale de 12 mois et pour un maximum de 2 traitements.

Un traitement est composé de 2 perfusions de 1 000 mg chacune.

Indications reconnues sur la *Liste des médicaments – Établissements*

♦ en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie, pour le traitement des personnes atteintes d'un lymphome exprimant le CD20.

Un maximum de 8 cycles est autorisé.

Il est à noter que le rituximab n'est pas autorisé pour le traitement d'un lymphome indolent qui a progressé pendant un traitement incluant un anticorps dirigé contre le CD20, ou qui a progressé dans les 6 mois suivant la fin de ce traitement.

♦ en monothérapie pour le traitement d'entretien des personnes atteintes d'un lymphome indolent ayant répondu au traitement avec le rituximab administré en monothérapie ou en association avec les protocoles de chimiothérapie CHOP ou CVP.

♦ en association avec la fludarabine et la cyclophosphamide, pour le traitement de première intention de la leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B) de stade B ou C de Binet.

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 autorisations pour le rituximab sont données pour un maximum de 6 cycles de traitement. Le rituximab s'administre le premier jour de chaque cycle à la dose de 375 mg/m2 pour le premier cycle et de 500 mg/m2 pour les cycles suivants

- en association avec la fludarabine et la cyclophosphamide, pour le traitement de deuxième intention de la leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B) de stade B ou C de Binet chez les personnes n'ayant jamais fait l'essai d'une chimiothérapie à base de rituximab pour cette maladie.

  Les autorisations pour le rituximab sont données pour un maximum de 6 cycles de traitement. Le rituximab s'administre le premier jour de chaque cycle à la dose de 375 mg/m2 pour le premier cycle et de 500 mg/m2 pour les cycles suivants.

- pour le traitement des personnes atteintes d'une leucémie lymphoïde chronique, selon l'indication reconnue pour l'idélalisib.

- pour le traitement des personnes atteintes d'une leucémie lymphoïde chronique, selon l'indication reconnue pour le vénétoclax.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Ruxience[MC] est un médicament biosimilaire du rituximab, dont le produit de référence est Rituxan[MC]. Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre l'antigène CD20 présent à la surface des lymphocytes B. Cet antigène est notamment surexprimé à la surface de ces lymphocytes chez les patients souffrant de LNH à cellules B. De plus, ces lymphocytes joueraient un rôle déterminant dans la pathogénèse de la PAR. Rituxan[MC] est disponible sous deux formes, de teneurs différentes et non substituables, dont l'une est conçue pour une administration par perfusion intraveineuse (I.V.) et l'autre par injection sous-cutanée (Rituxan[MC] SC). Sous sa forme I.V., Rituxan[MC] est inscrit sur les listes des médicaments pour le traitement de la PAR, et sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du LNH et de la LLC, selon certaines conditions. Ruxience[MC], qui s'administre uniquement par voie I.V., est approuvé par Santé Canada pour les mêmes indications que Rituxan[MC]. Il s'agit du deuxième biosimilaire du rituximab évalué par l'INESSS pour le traitement du LNH, de la LLC et de la PAR après Truxima[MC], pour lequel la ministre a sursis à la décision d'inscription, et d'une première évaluation pour Ruxience[MC], celle-ci ayant débuté avant l'octroi de la conformité.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

En accord avec le processus d'évaluation des médicaments biosimilaires mis en place par l'INESSS en avril 2018, l'appréciation de la valeur thérapeutique d'un biosimilaire s'appuie sur l'avis de conformité émis par Santé Canada. Pour le présent dossier, cet avis a été émis le 4 mai 2020. Il vient confirmer que Ruxience[MC] et Rituxan[MC] 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 critère de la valeur thérapeutique pour Ruxience[MC] est donc satisfait.

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).

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

Le prix de vente garanti d'une fiole de 100 et 500 mg de Rituxan[MC] est de 453,10 et 2 265,50 $, tandis que celui d'une fiole de 100 ou 500 mg de Ruxience[MC] est de [redacted] et [redacted] $, respectivement. Ces derniers prix correspondent à une diminution de [redacted] % par rapport aux prix du produit de référence.

Pour le traitement du lymphome folliculaire, Rituxan[MC] SC est également remboursé. Son coût de traitement, à raison d'une dose fixe de 1 400 mg par cycle de 21 jours, est de 2 889 $. Il est supérieur à celui de Ruxience[MC], qui est plutôt de [redacted] $, lorsqu'utilisé à la même fréquence et selon la posologie recommandée de 375 mg/m^2 par cycle. Ce dernier coût de traitement correspond à une diminution de [redacted] % par rapport à Rituxan[MC] SC. Il est calculé pour une personne d'une surface corporelle moyenne de 1,85 m^2.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour but de comparer Ruxience[MC] à Rituxan[MC] dans l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires. Pour toutes les indications reconnues à Rituxan[MC], il estime que le coût de traitement par Ruxience[MC] est [redacted] de [redacted] et [redacted] $ à celui de Rituxan[MC] lorsque l'on considère respectivement des fioles contenant 100 et 500 mg.

L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée, car rien ne porte à croire que les différentes formulations de rituximab I.V. puissent avoir une efficacité et une innocuité différentielles. Par ailleurs, bien que l'efficacité et l'innocuité de Ruxience[MC] n'aient jamais été directement comparées à celles de Rituxan[MC] SC, il est présumé qu'elles pourraient être somme toute semblables. Cela s'appuie sur le fait que Rituxan[MC] SC a été jugée comparable à Rituxan[MC] (INESSS 2018) et ainsi, indirectement, les conclusions peuvent s'étendre à Ruxience[MC]. Pour le traitement du LNH, de la LLC et de la PAR, le coût d'un traitement par Ruxience[MC] est inférieur d'environ [redacted] % à celui de Rituxan[MC]. Cette différence de coût se retrouve toutefois réduite dans la comparaison avec Rituxan[MC] SC pour le traitement du lymphome folliculaire ([redacted] %). Le calcul de la dose de Ruxience[MC] est effectué en tenant compte d'une surface corporelle moyenne de 1,85 m^2.

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)

Suivi des patients

Le rituximab doit être administré par perfusion intraveineuse et nécessite une surveillance étroite en raison du potentiel d'effets indésirables graves lors de son administration. Les patients atteints d'un LNH ou d'une LLC reçoivent le rituximab en établissements de santé en vertu de la circulaire ministérielle 2000-028. Quant aux patients atteints de PAR, qui sont surtout traités en contexte ambulatoire, ils ont accès à un réseau des cliniques de perfusion privées financées par le fabricant de Rituxan[MC]. Le fabricant de Ruxience[MC] nous a confirmé qu'il met présentement en place un programme de soutien aux patients similaire à celui qui existe présentement, y compris un réseau de cliniques de perfusion à travers le Québec. Ainsi, une hausse du nombre de demandes de perfusion dans le réseau public n'est pas attendue.

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).

Données de transfert

L'INESSS a effectué une recherche documentaire afin de relever des données d'efficacité et d'innocuité chez des patients pour qui Ruxience[MC] remplace le produit de référence (*switch*). Une étude d'équivalence (Cohen 2016, Cohen 2018) effectuée sur des patients atteints de PAR a été analysée. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de Rituxan[MC], de Ruxience[MC] ou d'un transfert de traitement du produit de référence au biosimilaire. Les résultats montrent que la transition des patients de Rituxan[MC] à Ruxience[MC] est sécuritaire et procure un profil d'efficacité et d'innocuité comparable au produit de référence, sans être associée à un risque accru d'immunogénicité.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de Ruxience[MC] pour le traitement du LNH, de la LLC et de la PAR. Elle repose principalement sur des données de facturation, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre annuel de fioles de 100 mg et de 500 mg de Rituxan[MC] en établissement de santé	100 mg : [redacted][a] 500 mg : [redacted][a]	21 634[b]
Nombre annuel de fioles de 100 mg et de 500 mg de Rituxan[MC] en pharmacie communautaire[a]	100 mg : [redacted][a] 500 mg : [redacted][a]	269[b,c]
Marché touché par l'arrivée du biosimilaire	[redacted] %	100 %
Répartition du marché entre la PAR et l'oncologie Établissements de santé Pharmacies communautaires	 [redacted] % / [redacted] % [redacted] % / [redacted] %	s. o.
Proportion de patients assurés par le régime public d'assurance médicaments	[redacted] %	s. o.
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de Ruxience[MC] (3 ans) Oncologie PAR	 [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % [redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	 55 %, 88 % et 98 % 100 %
COÛT DES TRAITEMENTS		
Prix d'une fiole de Ruxience[MC]	100 mg : [redacted] $ 500 mg : [redacted] $	100 mg : [redacted] $ 500 mg : [redacted] $
Prix d'une fiole de Rituxan[MC]	100 mg : 453,10 $ 500 mg : 2 265,50 $	100 mg : 453,10 $ 500 mg : 2 265,50 $

PAR : Polyarthrite rhumatoïde; s. o. : Sans objet.

a Étant donné que les données des années 1, 2 et 3 sont très similaires, seules celles de la première année sont indiquées à des fins de simplification du tableau.

b Correspond au nombre de fioles équivalent à 500 mg de rituximab.

c Correspond au nombre de fioles de 500 mg extrapolé pour le traitement de la PAR selon les statistiques de facturation de la RAMQ sur la période du 1er mars 2014 au 29 février 2020.

Selon le fabricant, au cours des trois premières années suivant l'inscription de Ruxience[MC] pour le traitement du LNH, de la LLC et de la PAR, des économies de l'ordre de [redacted] $ sont attendues sur le budget de la RAMQ et des établissements de santé.

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).

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a apporté des modifications sur un ensemble de valeurs. Celle ayant le plus d'effet sur les résultats porte sur l'évolution du marché du rituximab. En s'appuyant sur les données de vente de produits pharmaceutiques du Canadian Drugstore & Hospital (CDH) d'IQVIA[MC] pour son utilisation en établissements de santé et sur les statistiques de facturation sur la période du 1er mars 2014 au 29 février 2020 pour la RAMQ, l'INESSS estime que ces deux marchés seraient plutôt en diminution. Cette modification diminue les économies estimées.

Impacts budgétaires de l'inscription de Ruxience[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du lymphome non hodgkinien et de la leucémie lymphoïde chronique ainsi que sur les listes des médicaments pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements[a]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Nombre de fioles[b]	11 899	18 393	19 765	50 057
RAMQ[c]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Nombre de fioles[b]	269	394	432	1 095
IMPACT NET				
Établissements	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
RAMQ[d]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Total	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, économies les plus faibles[e]			[redacted] $
	Sur 3 ans, économies les plus élevées[f]			[redacted] $

a Les estimations tiennent compte du remboursement de Ruxience[MC] pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique et du lymphome non hodgkinien.
b Correspond au nombre de fioles équivalent à 500 mg de rituximab.
c Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Elles tiennent compte du remboursement de Ruxience[MC] pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.
d Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
e Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché plus faibles pour Ruxience[MC] au sein des établissements de santé (45 %, 60 % et 80 %), ainsi qu'un nombre plus faible de fioles (242, 355 et 389) remboursées par la RAMQ.
f Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché plus élevées pour Ruxience[MC] au sein des établissements de santé (80 %, 100 % et 100 %), ainsi qu'un nombre plus élevé de fioles (390, 666 et 882) remboursées par la RAMQ.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, si Rituxan[MC] devait être remplacé par Ruxience[MC] chez les nouveaux patients traités, des économies d'environ [redacted] $ et [redacted] $ pourraient être générées sur le budget des établissements de santé et sur celui de la RAMQ, respectivement, au cours des trois premières années suivant son inscription. À noter que les économies estimées sont probablement sous-estimées étant donné que certains établissements de santé pourraient transférer tous leurs patients (y compris les patients présentement traités par Rituxan[MC]) au biosimilaire, et ce, dès la première année.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

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'avis de conformité émis par Santé Canada vient confirmer que Ruxience[MC] et Rituxan[MC] 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.
- La nouvelle formulation est jugée efficiente.
- Des économies totales d'environ [redacted] $ pourraient être générées sur le budget du système de santé au cours des trois premières années suivant son inscription.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Truxima[MC] a été évalué par l'INESSS en novembre 2019 pour le traitement du LNH, de la LLC et de la PAR (Avis d'inscription – Avec conditions). La décision de la ministre est en sursis. Advenant son inscription, et dépendamment de son indication reconnue, il pourrait également devenir un comparateur de Ruxience[MC].

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Cohen SB, Burgos-Vargas R, Emery P, et coll.** Extension Study of PF-05280586, a potential rituximab biosimilar, versus rituximab in subjects with active rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2018;70(11):1598-606.
- **Cohen S, Emery P, Greenwald M, et coll.** A phase I pharmacokinetics trial comparing PF-05280586 (a potential biosimilar) and rituximab in patients with active rheumatoid arthritis. Br J Clin Pharmacol. 2016;82(1):129-38.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Truxima[MC]- Produit biosimilaire – Traitement du lymphome non hodgkinien, de la leucémie lymphoïde chronique et de la polyarthrite rhumatoïde. Québec, Qc INESSS; 2019: Disponible à https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Novembre_2019/Truxima_2019_10.pdf
- **Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS).** Responsabilités des établissements en regard de la chimiothérapie contre le cancer, Circulaire 2000-028, 2000, 4 p.

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).