

RITUXAN^{MC} et RITUXAN^{MC} SC– Lymphome

Avis transmis à la ministre en mai 2019

Marques de commerce : Rituxan et Rituxan SC

Dénomination commune : Rituximab

Fabricant : Roche

Formes : Solution pour perfusion I.V. et solution injectable S.C.

Teneurs : 10 mg/ml (10 ml et 50 ml) (Sol. Perf. I.V.) et 120 mg/ml (11,7 ml) (Sol. Inj. S.C.)

Modification des indications reconnues

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre de modifier deux des indications reconnues pour le rituximab de la *Liste des médicaments – Établissements*. Ces indications concernent le traitement du lymphome.

Condition

- Médicament d'exception.

Indications reconnues proposées pour le rituximab intraveineux

- ◆ 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.

Indications reconnues proposées pour le rituximab sous-cutané

- ◆ En monothérapie ou en association avec une chimiothérapie pour le traitement des personnes atteintes d'un lymphome folliculaire.

Un maximum de 8 cycles de rituximab est autorisé.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Il est à noter que le rituximab n'est pas autorisé si la maladie a progressé pendant un traitement incluant un anticorps dirigé contre le CD20, ou si elle 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 folliculaire ayant répondu au traitement avec le rituximab administré en monothérapie ou en association avec les protocoles de chimiothérapie CHOP ou CVP.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain dirigé contre l'antigène CD20. Il est utilisé notamment pour le traitement de lymphopathies malignes exprimant le CD20. Parmi celles-ci, on retrouve les formes indolentes et agressives de différents types de lymphome.

Ce médicament est commercialisé au Canada sous forme de solution pour perfusion intraveineuse (IV) depuis plusieurs années. Plus récemment, une nouvelle formulation pour administration sous-cutanée (SC), a été commercialisée. Au Canada, la forme IV est indiquée pour le traitement du lymphome non hodgkinien (LNH), de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), de la polyarthrite rhumatoïde et de la maladie de Wegener, alors que la forme SC est indiquée pour le traitement du LNH et de la LLC. En clinique, son utilisation dépasse largement les indications reconnues de Santé Canada.

BREF HISTORIQUE

Rituxan^{MC}

Octobre 2000 Avis d'inscription à la Liste Établissements – Médicament d'exception

Février 2007 [Avis d'ajout d'une indication reconnue – Liste Établissements](#)

Rituxan^{MC} SC

Septembre 2018 [Avis d'inscription à la Liste Établissements - Médicament d'exception](#)

Les indications reconnues en vigueur sont les suivantes :

- ◆ pour le traitement des patients atteints d'un lymphome non hodgkinien de type B, CD20 positif, folliculaire ou de faible grade, réfractaire ou récidivant.
- ◆ pour le traitement d'entretien des personnes atteintes d'un LNH folliculaire ayant répondu à un traitement d'induction, et ce, jusqu'à progression de la maladie ou pour une période maximale de 2 ans.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte d'évaluation

Il s'agit d'une réévaluation, à l'initiative de l'INESSS, des indications reconnues du rituximab à la *Liste des médicaments – établissements* pour le traitement du lymphome à la suite du constat que celles-ci ne correspondent plus aux données probantes actuelles, ni à l'utilisation généralement acceptée de ce

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

médicament en pratique clinique. L'objectif des présents travaux est d'arrimer les critères d'utilisation aux pratiques actuelles en se basant sur des preuves scientifiques et en prenant soin d'éviter tout risque d'usage non optimal. Au cours de cette réévaluation, des pharmaciens d'établissements et des médecins spécialistes œuvrant en oncologie ont été consultés.

Analyse des données

Une revue de littérature non systématique a été réalisée afin de retracer les études comparatives portant sur le rituximab, en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie, en induction ou en traitement d'entretien, pour le traitement de différents types de lymphome. Les résultats des études retenues sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Sommaire des études publiées pour le rituximab IV

Auteur et année Devis	Traitements comparés	Population	Résultats des paramètres d'efficacité d'intérêt
LYMPHOME DIFFUS À GRANDES CELLULES B			
Coiffier 2010 Phase III	8 cycles : A) R-CHOP B) CHOP	399 patients, stades II à IV, 1 ^{re} intention	SSP médiane : 4,8 ans (A) c. 1,2 ans (B), (p < 0,001) SG médiane : 8,4 ans (A) c. 3,5 ans (B), (p < 0,001)
Pfreundschuh 2011 Phase III	6 cycles : A) R-CHOP B) CHOP	824 patients, stades I à IV, 1 ^{re} intention	SSE à 6 ans : 74,3 % (A) c. 55,8 % (B), (p < 0,0001) SG à 6 ans : 90,1 % (A) c. 80,0 % (B), (p = 0,046)
LYMPHOME FOLLICULAIRE			
Hiddemann 2005 Phase III	6 ou 8 cycles : A) R-CHOP B) CHOP	428 patients, stades III et IV, 1 ^{re} intention	Échec : 12,6 % (A) c. 29,8 % (B), (p < 0,001) Décès : 2,7 % (A) c. 8,3 % (B), (p = 0,016)
Marcus 2008 Phase III	8 cycles : A) R-CVP B) CVP	201 patients Stades III et IV, 1 ^{re} intention	SSP médiane: 34 mois (A) c. 15 mois (B), (p < 0,001) SG à 4 ans : 83 % (A) c. 77 % (B), (p = 0,029)
Schulz 2007 Méta-analyse	A) R-chimio B) chimio	1 943 patients, divers lymphomes indolents, 1 ^{re} intention	SG : RRI : 0,65 (0,54 à 0,78)
van Oers 2010 Phase III	Tx d'entretien A) R x 2 ans B) Observation	465 patients, Entretien après traitement maladie en rechute ou réfractaire	SSP médiane : 3,7 ans (A) c. 1,3 ans (B), RRI : 0,55 (p < 0,001) SG à 5 ans : 74 % c. 64 %, RRI : 0,70 (p = 0,07)
Salles 2013 Phase III	Tx d'entretien A) R x 2 ans B) Observation	1 018 patients principalement lymphome folliculaire, Entretien après traitement de 1 ^{re} intention	SSP à 6 ans : 59,2 % (A) c. 42,7 % (B), RRI 0,58 (p < 0,0001) SG à 6 ans : 87,4 % (A) c. 88,7 % (B)
LYMPHOME DE LA ZONE MARGINALE			
Zucca 2017 Phase III	A) R-Chl B) Chl	454 patients, Sous-type MALT, ≥ 1 ^{re} intention	SSE à 5 ans: 68 % (A) c. 51 % (B), RRI : 0,54 (p = 0,0009) SG à 5 ans : 90 % (A) c. 89 % (B), RRI : 1,24 (0,69 à 2,23)
LYMPHOME À CELLULES DU MANTEAU			

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Lenz 2005 Phase III	6 cycles : A) R-CHOP B) CHOP	122 patients, Stades avancés, 1 ^{re} intention	SSP médiane : 21 mois (A) c. 14 mois (B), (p = 0,0131)
Rule 2016 Phase II/III	A) R-FC B) FC	370 patients, 1 ^{re} intention	SSP médiane : 29,8 mois (A) c. 14,9 mois (B), RRI : 0,53 (p < 0,001) SG médiane : 44,5 mois (A) c. 37,0 mois (B), RRI : 0,69 (p = 0,005)
Abrahamsson 2014 Données de vie réelle	Information non présentée	1 389 patients (dont 766 ont reçu R)	Rituximab = facteur indépendant d'amélioration de la survie dans une analyse multivariée RRI : 0,66 (p = 0,001)
Le Gouill 2017 Phase III	Post- autogreffe : A) R x 3 ans B) Observation	299 patients, stades II à IV, traitement d'entretien	SSP à 4 ans : 83 % (A) c. 64 % (B), RRI : 0,40 (p < 0,001) SG à 4 ans : 89 % (A) c. 80 % (B), RRI : 0,50 (p = 0,04)
LYMPHOME DE BURKITT			
Ribrag 2016 Phase III	A) R-Chimio B) chimio	260 patients 1 ^{re} intention	SSE à 3 ans : 75 % (A) c. 62 % (B), (p = 0,024) SG à 3 ans : 83 % (A) c. 70 % (B), (p = 0,011)
MACROGLOBULINÉMIE DE WALDENSTRÖM			
Buske 2009 Phase III	A) R-CHOP B) CHOP	69 patients avec LLP (dont 48 patients MW), 1 ^{re} intention	Population totale: DET : 63 mois (A) c. 22 mois (B), (p = 0,0033) SG médiane : na c. na, p = 0,11 Sous-groupe MW: DET : 63 mois (A) c. 22 mois (B), (p = 0,0241) SG médiane : na c. na (p = 0,28)

ChI : Chlorambucil; CHOP : Chimiothérapie incluant cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone; CVP : Chimiothérapie incluant cyclophosphamide, vincristine, prednisone; DET : délai avant échec au traitement; Échec : Échec au traitement; FC : Chimiothérapie incluant fludarabine et cyclophosphamide; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; IV : Intraveineux; LLP : Lymphome lymphoplasmocytaire; MALT : *Mucosa-associated lymphoid tissue*; MW : Macroglobulinémie de Waldenström; na : Non atteinte; R : Rituximab; RRI : Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*); SG : Survie globale; SSE : Survie sans évènement; SSP : Survie sans progression; Tx : Traitement.

Les résultats des études appuient les usages en clinique du rituximab pour le traitement de divers types et stades de lymphomes, ainsi qu'en association avec divers protocoles de chimiothérapie. Les résultats présentés concernent le traitement d'induction, ainsi que celui d'entretien. L'ensemble des résultats démontre que le rituximab procure des bénéfices significatifs en termes de survie sans progression, de délai avant l'échec au traitement ou de survie globale. Les données sont d'un bon niveau de preuve, certaines études présentent des résultats considérés comme matures en raison de suivis médians prolongés.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Sommaire des études publiées pour le rituximab SC (dose de 1 400 mg)

Auteur et année Devis	Traitements comparés	Population	Résultats des paramètres d'efficacité d'intérêt
Lugtenburg 2017 Phase IIIb	En association avec chimio : A) R IV cycle 1 puis SC cycles 2 à 8 B) R IV cycles 1 à 8	576 patients, LDGCB, 1 ^{re} intention	RC/RCu : 50,6 % (A) c. 42,4 % (B), (p = 0,076) SSP : 72,2 % (A) c. 78,5 % (B), (p = 0,175)
Davies 2017 Phase III	En association avec chimio : A) R IV suivi de R IV en entretien B) R IV cycle 1 puis SC ensuite, suivi de R SC en entretien	410 patients, Lymphome folliculaire, 1 ^{re} intention	RTO : 84,9 % (A) vs 84,4 % (B) SSP : RRI : 0,84 (0,57 à 1,23)

IV : Intraveineux; LDGCB : lymphome diffus à grandes cellules B; RC : Réponse complète; RCu : Réponse complète non confirmée; RTO : Réponse tumorale objective; R : rituximab; SC : Sous-cutané; SSP : Survie sans progression.

La littérature scientifique qui appuie l'usage du rituximab SC, dont la commercialisation est plus récente, est moins exhaustive que celle portant sur le rituximab IV. Les résultats montrent, qu'en association avec la chimiothérapie, le rituximab administré par la voie SC en traitement de première intention, procure un taux de réponse tumorale d'ampleur comparable à celui obtenu avec le rituximab IV chez des personnes atteintes d'un lymphome folliculaire ou d'un lymphome diffus à grandes cellules B.

Évaluations de l'INESSS concernant d'autres médicaments

Il est à noter que lors d'évaluations précédentes, l'INESSS a reconnu le rituximab comme étant un comparateur ou un traitement antérieur adéquat, bien que l'indication ciblée ne soit pas inscrite à la *Liste des médicaments – Établissements*. Cela est le cas pour les évaluations de la bendamustine (Treanda^{MC}) pour le traitement du lymphome folliculaire, d'ibrutinib (Imbruvica^{MC}) pour le traitement du lymphome du manteau et de la macroglobulinémie de Waldenström et de Gazyva^{MC} (obinutuzumab) pour le traitement du lymphome folliculaire en première intention. Ainsi, bien que l'évaluation du rituximab n'ait pas été effectuée formellement pour ces indications selon l'ensemble des aspects prévus à la loi, l'INESSS a indirectement reconnu sa valeur thérapeutique dans ces cas.

Perspective du clinicien

Les éléments mentionnés proviennent des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Ce médicament étant utilisé depuis plusieurs années, ceux-ci ont une expérience clinique appréciable avec cette molécule. Ils constatent que l'utilisation actuelle du rituximab dans leurs centres dépasse largement les indications reconnues par l'INESSS. Les cliniciens consultés soulignent l'importance que les indications reconnues s'approchent de la pratique clinique, en autant que celles-ci soient en lien avec des données probantes de bonne qualité. Ils sont soucieux d'éviter les risques d'usage non optimal.

Besoin de santé

Le besoin de santé est comblé puisque le rituximab est déjà utilisé dans le contexte proposé par les indications reconnues modifiées. Cependant, il est possible que son usage actuel diffère d'un centre hospitalier à un autre, ce qui peut entraîner des iniquités pour la population atteinte d'un lymphome.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

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 du rituximab par voie IV est démontrée pour le traitement de différents types de lymphome et que celle du rituximab par voie SC est démontrée pour le traitement du lymphome folliculaire.

Motifs de la position unanime

- Nombreuses sont les études portant sur le rituximab IV pour le traitement de divers lymphomes. Les résultats démontrent des bénéfices cliniquement significatifs en termes de survie sans progression ou de survie globale.
- Les données appuient l'usage du rituximab IV pour le traitement de plusieurs types de lymphome pour le traitement de première intention ou pour celui d'une maladie réfractaire ou récidivante, en monothérapie ou en association avec différents protocoles de chimiothérapie, en traitement d'induction ou d'entretien.
- Les données évaluées sont plus exhaustives avec la formulation IV que celle SC, ce qui justifie la distinction entre les indications proposées pour chacune des deux formes.
- La démarche répond aux besoins des patients, notamment en ce qui concerne l'accès équitable aux médicaments requis par leur état de santé dans l'ensemble des établissements de santé.

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

Le prix d'une fiole contenant 1 400 mg de rituximab SC est de 2 888,51 \$, tandis qu'il est de 2 265,50 \$ et 453,10 \$ pour une fiole contenant 500 mg et 100 mg de rituximab IV, respectivement. Leur coût de traitement par cycle de 21 jours, à raison d'une dose fixe de 1 400 mg ou d'une dose de 375 mg/m², est de 2 889 \$ et de 2 939 \$, respectivement. Ces coûts sont calculés pour une personne d'une surface corporelle de 1,73 m².

Du point de vue pharmacoéconomique, une revue de la littérature ciblée a été effectuée. Elle avait pour objectif d'identifier les études pharmacoéconomiques de type coût-utilité et coût-efficacité publiées depuis 2009 évaluant l'efficacité du rituximab lorsqu'il est utilisé en association à une chimiothérapie pour le traitement du lymphome. La recherche d'information scientifique a été effectuée dans la base de données MEDLINE. De plus, une recherche spécifique a été menée afin de répertorier les études ou documents qui n'ont pas été publiés dans des périodiques ayant un processus de révision par les pairs. La démarche a permis d'identifier 13 études et deux revues de la littérature. Parmi ces études, huit évaluaient l'efficacité du rituximab dans le lymphome folliculaire, trois dans le LDGCB, une dans le lymphome du manteau et une autre dans le LNH avancé ou indolent.

En considérant les différents objectifs de la réévaluation des indications reconnues pour le rituximab et l'absence d'étude pharmacoéconomique dans les formes plus rares de lymphome, une synthèse des principales études pharmacoéconomiques ayant évalué le rituximab dans le traitement de première intention du lymphome folliculaire et le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) a été réalisée. Les études présentées dans le tableau ci-dessous ont été sélectionnées, car elles répondaient à au moins une des conditions suivantes : 1) elles ont été réalisées en contexte canadien et 2) les traitements comparés étaient appropriés.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Sommaire des principales études pharmacoéconomiques évaluant le rituximab pour le traitement du lymphome

Traitements comparés	Population	Description du modèle économique	RCUI ou RCEI ^a
LYMPHOME FOLLICULAIRE			
Papaioannou D, et coll. (2012) – contexte anglais			
R-CVP c. CVP R-CHOP c. CHOP R-MCP c. MCP	Lymphome folliculaire de stade III ou IV n'ayant jamais été traité	<ul style="list-style-type: none"> Modèle semi-markovien à 4 états de santé : SSP1, SSP2, progression, décès Horizon temporel de 25 ans Données cliniques issues d'ERC pour chacune de ces comparaisons Coûts : médicament et administration, monitoring et suivi, traitements subséquents et soins de fin de vie Perspective du système de santé 	<p><u>Sans entretien</u></p> <p>R-CVP c. CVP : 14 728 \$/QALYg</p> <p>R-CHOP c. CHOP 20 434 \$/QALYg</p> <p>R-MCP c. MCP 17 510 \$/QALYg</p> <p><u>Avec R en entretien</u></p> <p>R-CVP c. CVP 28 480 \$/QALYg</p> <p>R-CHOP c. CHOP 40 757 \$/QALYg</p> <p>R-MCP c. MCP 38 318 \$/QALYg</p>
Ray JA, et coll. (2010) – contexte anglais			
R-MCP c. MCP R-CVP c. CVP R-CHOP c. CHOP R-CHVPi c. CHVPi	Lymphome folliculaire n'ayant jamais été traité	<ul style="list-style-type: none"> Modèle de Markov à 3 états de santé : SSP, progression et décès Horizon temporel à vie Données cliniques issues d'ERC pour chacune de ces comparaisons Coûts considérés : médicament et administration, monitoring et suivi, traitements subséquents Perspective du système de santé 	<p>R-MCP c. MCP 15 358 \$/QALYg</p> <p>R-CVP c. CVP 17 749 \$/QALYg</p> <p>R-CHOP c. CHOP 21 996 \$/QALYg</p> <p>R-CHVPi c. CHVPi 17 508 \$/QALYg</p>
LYMPHOME DIFFUS À GRANDES CELLULES B (LDGCB)			
Johnston KM, et coll. (2010) – contexte canadienne			
R-CHOP c. CHOP	LDGCB n'ayant jamais été traité chez deux populations distinctes : < 60 ans ou ≥ 60 ans	<ul style="list-style-type: none"> Modèle de microsimulation basé sur les données de lymphome du registre BCCA Horizon temporel de 15 ans Données cliniques issues du registre de l'agence du cancer de la Colombie-Britannique Coûts: traitement, visites en oncologie, temps en soins infirmiers, analyses biomédicales, hospitalisations et coûts en lien avec la greffe de cellules souches 	<p>Patient < 60 ans 22 955 \$/QALYg</p> <p>Patients ≥ 60 ans 7 018 \$/QALYg</p>
Khor S, et coll. (2014) – contexte canadienne			
R-CHOP c. CHOP	LDGCB n'ayant jamais été traité	<ul style="list-style-type: none"> Étude populationnelle menée en Ontario avec coûts directs et données sur la survie extraits directement d'un registre Appariement des deux cohortes de patients selon 1) âge et intensité du traitement, 2) 	<p>Horizon 3 ans 159 874 \$/AVG</p> <p>Horizon 5 ans 71 485 \$/AVG</p>

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

		<p>score de propension (sexe, comorbidité, histologie, etc.)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ajustement des résultats afin de tenir compte de la censure des observations • Horizon temporel de 3 ans et 5 ans • Données cliniques issues du croisement de plusieurs bases de données médico-administratives de l'Ontario • Coûts : médicament et administration, monitoring et suivi, traitements subséquents, hospitalisation, soins à domicile et soins de fin de vie 	
--	--	---	--

AVG : Année de vie gagnée; BCCA : *British Columbia Cancer Agency*; CHOP : Cyclophosphamide + doxorubicine + vincristine + prednisone; CHVPi : Cyclophosphamide + étoposide + doxorubicine + prednisolone + interferon alpha; CVP : Cyclophosphamide + vincristine + prednisone; ERC : essai randomisé contrôlé; MCP : Mitoxantrone + chlorambucil + prednisolone; SSP : État de survie sans progression; SSP1 : État de survie sans progression/traitement de 1^{re} intention; SSP2 : État de survie sans progression/traitement de 2^e intention; QALYg : Année de vie gagnée pondérée par la qualité; R : Rituximab; RCEI : Ratio coût-efficacité incrémental; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a Tous les coûts sont exprimés en dollars canadiens 2019. Lorsque nécessaire, ceux-ci ont été convertis à l'aide du taux de parité de pouvoir d'achat de l'OCDE (lorsque indiqué en monnaie étrangère) puis ramené en dollars canadiens constants de 2019 en appliquant le taux d'inflation disponible sur le site de Statistique Canada (groupe soins de santé et soins personnels).

Les études de Papaioannou (2012) et Ray (2010) montrent que lorsque l'on compare l'effet d'ajouter rituximab à différents protocoles de chimiothérapies pour le traitement de première intention du lymphome folliculaire, son ratio coût-utilité incrémental (RCUI) varie de 14 700 \$/QALY gagné à 22 000 \$/QALY gagné. En ce qui concerne le traitement de première intention du LDGCB, l'étude de Johnston (2010) suggère des résultats comparables par rapport à un protocole de chimiothérapies (7 000 \$/QALY gagné et 23 000 \$/QALY gagné). L'étude de Khor (2014), effectuée sur un horizon temporel d'au plus 5 ans, montre plutôt que son ratio coût-efficacité incrémental serait d'environ 71 000 \$ par année de vie gagnée (AVG). Les courts horizons temporels retenus dans cette étude ne permettent toutefois pas de capturer adéquatement l'ensemble des bénéfices de santé et des coûts des traitements comparés.

Dans l'ensemble, cette recherche d'information scientifique a permis de répertorier les principales études pertinentes à l'évaluation de l'efficacité du rituximab IV pour le traitement du lymphome. Ces études ont été jugées de bonne qualité méthodologique. Compte tenu de l'impossibilité de valider la totalité des intrants de ces analyses, une incertitude demeure. Malgré cette incertitude, l'INESSS estime plausibles les résultats cliniques et les coûts générés.

Analyse d'impact budgétaire

L'impact budgétaire net attendu des modifications proposées au rituximab IV serait neutre ou marginal pour le budget des établissements de santé, considérant qu'il s'agit de coûts déjà engagés.

Une analyse d'impact budgétaire pour la modification des indications reconnues du rituximab SC pour le traitement du lymphome folliculaire a quant à elle été réalisée. Elle s'est appuyée sur l'analyse précédemment effectuée en 2018 lors de l'évaluation du rituximab SC pour le traitement du lymphome folliculaire récidivant ou réfractaire (INESSS 2018). Elle repose sur des données épidémiologiques, ainsi

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

que sur des postulats appuyés par des données non publiées et des avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT	
Taux d'incidence du lymphome folliculaire	2,7 cas par 100 000 personnes-année
Proportion de patients recevant un traitement à base de rituximab en première intention de traitement	92 %
Introduction des patients dans l'analyse	Introduction progressive
Nombre de personnes à traiter (3 ans)	314, 320, 327
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS	
Parts de marché du rituximab sous-cutané (3 ans)	50 %, 70 %, 90 %
Provenance de ces parts de marché	Rituximab intraveineux
COÛT DES TRAITEMENTS	
Coût moyen du rituximab intraveineux	58 790 \$
Coût moyen du rituximab sous-cutané	57 829 \$

L'impact budgétaire de l'INESSS considère les éléments suivants :

- Proportion de patients recevant un traitement à base de rituximab en première intention de traitement : Selon les experts consultés, la proportion de 92 % utilisée dans l'avis de Rituxan^{MC} SC publié en 2018 reste toujours appropriée.
- Coût des traitements : Afin de déterminer le coût moyen du rituximab, tant SC que IV, le nombre maximal de cycles, soit 8 cycles d'induction et 12 cycles d'entretien, est retenu. L'INESSS se base sur ce qui est observé dans l'étude de Salles (2011).
- Parts de marché du rituximab SC : En considérant les bénéfices associés à la voie d'administration sous-cutanée, les experts consultés ont jugés que les parts de marché du rituximab IV seraient grandement diminuées advenant une modification de l'indication du rituximab de la forme sous-cutanée.

Il convient également de mentionner que, en raison du manque de données fiables, l'analyse ne tient pas compte des patients présentement en traitement (induction ou entretien) qui opteraient pour le rituximab SC en cours de traitement. La considération de cet élément aurait toutefois eu pour effet d'augmenter les économies anticipées sur le budget des établissements de santé.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Impacts budgétaires de la modification de l'indication reconnue de Rituxan^{MC} SC à la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement du lymphome folliculaire (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	5 401 367 \$	10 662 232 \$	15 062 943 \$	31 126 542 \$
Personnes	157	381	675	675 ^a
IMPACT NET				
Établissements	-43 589 \$	-133 024 \$	-203 784 \$	-380 397 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles ^b			-298 698 \$
	Pour 3 ans, économies les plus élevées ^c			-462 097 \$

a Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse que les patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.

b Les estimations tiennent compte d'un nombre plus faible de personnes à traiter sur trois ans (passant de 961 à 721).

c Les estimations tiennent compte d'un nombre plus élevé de personnes à traiter sur trois ans (passant de 961 à 1 201).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, la modification de l'indication reconnue de Rituxan^{MC} SC à la Liste des médicaments – Établissements permettrait une réduction des coûts estimée à environ 380 000 \$ au cours des trois prochaines années.

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 qu'il est raisonnable de modifier les critères d'utilisation apparaissant à la Liste des médicaments - Établissements pour Rituxan^{MC} et Rituxan^{MC} SC pour le traitement du lymphome.

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

Motifs de la position unanime

- La valeur thérapeutique est reconnue pour le rituximab IV pour le traitement de plusieurs types de lymphome pour le traitement de première intention ou pour celui d'une maladie réfractaire ou récidivante, en monothérapie ou en association avec différents protocoles de chimiothérapie, en traitement d'induction ou d'entretien.
- Les données évaluées sont plus exhaustives avec la formulation IV que SC, ce qui justifie la distinction entre les indications proposées pour chacune des deux formes.
- L'INESSS procède à des réévaluations dans un contexte de soins en perpétuelle évolution et il se doit de s'ouvrir à l'évolution de pratiques si celles-ci s'appuient sur des données probantes de bonne qualité.
- La démarche répond aux besoins des patients, notamment en ce qui concerne l'accès équitable aux médicaments requis par leur état de santé dans l'ensemble des établissements de santé.
- Malgré les incertitudes entourant les résultats des diverses études répertoriées, l'usage du rituximab pour le traitement du lymphome serait une stratégie efficiente. De plus, il est présumé que l'impact financier des modifications proposées à Rituxan^{MC} IV serait neutre ou marginal, considérant qu'il s'agit de coûts déjà engagés. Celles apportées à Rituxan^{MC} SC génèreraient plutôt des économies d'environ 380 000 \$ sur trois ans sur le budget des

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

établissements de santé.

- Les changements proposés faciliteront l'application des conditions de la circulaire ministérielle 2016-07-20.
- Dans les établissements, il existe des mécanismes internes pour l'utilisation adéquate et responsable des médicaments très coûteux, car il s'agit d'une préoccupation constante.
- L'INESSS considère qu'il est crucial que les médicaments soient évalués pour leurs différentes indications. Dans le présent contexte, l'adoption d'une approche pragmatique d'évaluation *a posteriori* apparaît raisonnable.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Abrahamsson A, Albertsson-Lindblad A, Brown PN, et coll.** Real world data on primary treatment for mantle cell lymphoma: a Nordic Lymphoma Group observational study. *Blood* 2014;124(8):1288-95.
- **Buske C, Hoster E, Dreyling M, et coll.** The addition of rituximab to front-line therapy with CHOP (R-CHOP) results in a higher response rate and longer time to treatment failure in patients with lymphoplasmacytic lymphoma: results of a randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Leukemia* 2009;23(1):153-61.
- **Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et coll.** Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2010;116(12):2040-5.
- **Davies A, Merli F, Mihaljevic B, et coll.** Efficacy and safety of subcutaneous rituximab versus intravenous rituximab for first-line treatment of follicular lymphoma (SABRINA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2017;4(6):e272-82.
- **Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et coll.** Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005;106(12):3725-32.
- **Johnston KM, Marra CA, Connors JM, et coll.** Cost-effectiveness of the addition of rituximab to CHOP chemotherapy in first-line treatment for diffuse large B-cell lymphoma in a population-based observational cohort in British Columbia, Canada. *Value Health* 2010;13(6):703-11.
- **Khor S, Beca J, Krahn M, et coll.** Real world costs and cost-effectiveness of Rituximab for diffuse large B-cell lymphoma patients: a population-based analysis. *BMC Cancer* 2014;14:586.
- **Le Guill S, Thieblemont C, Oberic L, et coll.** Rituximab after autologous stem-cell transplantation in mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377(13):1250-60.
- **Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et coll.** Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* 2005;23(9):1984-92.
- **Lugtenburg P, Avivi I, Berenschot H, et coll.** Efficacy and safety of subcutaneous and intravenous rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in first-line diffuse large B-cell lymphoma: the randomized MabEase study. *Haematologica* 2017;102(11):1913-22.
- **Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, et coll.** Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26(28):4579-86.
- **Ministère de la Santé et des Services sociaux.** Normes et pratiques de gestion. Circulaire du 20 juillet 2016 : [En ligne. Page consultée le 27 mars 2019] : <http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/6bf0324580595c9c8525656b0015cbc3/b2e6e3551c45526f85257ff600491cdb?OpenDocument>.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- **Papaioannou D, Rafia R, Rathbone J, et coll.** Rituximab for the first-line treatment of stage III-IV follicular lymphoma (review of Technology Appraisal No. 110): a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2012;16(37):1-253, iii-iv.
- **Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, et coll.** CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2011;12(11):1013-22.
- **Ray JA, Carr E, Lewis G, et coll.** An evaluation of the cost-effectiveness of rituximab in combination with chemotherapy for the first-line treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma in the UK. *Value Health* 2010;13(4):346-57.
- **Ribrag V, Koscielny S, Bosq J, et coll.** Rituximab and dose-dense chemotherapy for adults with Burkitt's lymphoma: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387(10036):2402-11.
- **Rule S, Smith P, Johnson PWM, et coll.** The addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide chemotherapy results in a significant improvement in overall survival in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: results of a randomized UK National cancer research institute trial. *Haematologica* 2016;101(2):235-40.
- **Salles G, Seymour JF, Feugier P, et coll.** Updated 6 year follow-up of the PRIMA study confirms the benefit of 2-year rituximab maintenance in follicular lymphoma patients responding to frontline immunochemotherapy. *Blood* 2013;122:509.
- **Schulz H, Bohlius JF, Trelle S, et coll.** Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(9):706-14.
- **van Oers MHJ, Van Glabbeke M, Giurgea L, et coll.** Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-hodgkin's lymphoma; long-term outcome of the EORTC 20981 Phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 2010;28(17):2853-8.
- **Zucca E, Conconi A, Martinelli G, et coll.** Final Results of the IELSG-19 randomized trial of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: improved event-free and progression-free survival with rituximab plus chlorambucil versus either chlorambucil or rituximab monotherapy. *J Clin Oncol* 2017;35(17):1905-12.

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

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).