

RIABNI^{MC}, RIXIMYO^{MC}, RUXIENCE^{MC}, TRUXIMA^{MC}

Lymphome non hodgkinien (LNH), leucémie lymphoïde chronique (LLC), Granulomatose avec polyangéite (GPA), polyangéite microscopique (PAM) et Polyarthrite rhumatoïde (PAR)

Avis transmis au ministre en avril 2022

Marque de commerce : Riabni
Dénomination commune : Rituximab
Fabricant : Amgen

Marque de commerce : Riximyo
Dénomination commune : Rituximab
Fabricant : Sandoz

Marque de commerce : Ruxience
Dénomination commune : Rituximab
Fabricant : Pfizer

Marque de commerce : Truxima
Dénomination commune : Rituximab
Fabricant : Teva Innov

Refus de transfert à la section régulière

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 de ne pas transférer les solutions pour perfusion intraveineuse de rituximab dans la section régulière des listes des médicaments.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

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 lymphome non hodgkinien (LNH) à cellules B, de granulomatose avec polyangéite (GPA) ou de polyangéite microscopique (PAM). De plus, ces lymphocytes joueraient un rôle déterminant dans la pathogenèse de la polyarthrite rhumatoïde (PAR). Quatre médicaments biosimilaires du rituximab intraveineux (I.V.), dont le produit de référence est Rituxan^{MC}, sont homologués au Canada (Riabni^{MC}, Riximyo^{MC}, Ruxience^{MC} et Truxima^{MC}). Ils sont actuellement inscrits dans la section des

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 d'exception sur les listes des médicaments pour le traitement des personnes atteintes de PAR, de GPA et de PAM, et sur la *Liste des Médicaments – Établissements* pour le traitement des personnes atteintes d'un LNH, ainsi que d'une LLC, à certaines conditions. Notons qu'il existe aussi une formulation de rituximab qui s'administre par voie sous-cutanée. Cette dernière ne fait pas l'objet des présents travaux.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

L'INESSS a récemment produit un avis sur les traitements alternatifs aux immunoglobulines I.V. (IgIV) dans une situation de diminution des réserves ou d'une pénurie en IgIV, pour traiter les 3 indications suivantes : la myasthénie grave (MG), la polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) et la thrombopénie immune (PTI) ([INESSS 2022](#)). Le rituximab en solution pour perfusion I.V. a été signalé comme une option de traitement pour les 3 indications précitées dans cette situation particulière. Un enjeu d'accès au rituximab a toutefois été soulevé, puisque les indications actuellement reconnues pour le paiement ne permettent pas son remboursement pour le traitement de ces 3 conditions. Présentement, le rituximab pourrait être remboursé à certaines conditions, dans le cadre de la mesure du patient d'exception de la RAMQ ou à la suite d'une demande de nécessité médicale particulière en établissement de santé.

Le fait que le rituximab n'ait pas d'avis de conformité émis par Santé Canada pour ces indications soulève toutefois des enjeux d'évaluation et de recommandation en raison de l'article 116 de la *Loi sur les services de santé et les services sociaux*. La possibilité d'un transfert à la section régulière des listes des médicaments du rituximab I.V. est notamment envisagée, puisque cela faciliterait l'accès à ce médicament comme traitement alternatif potentiel aux IgIV advenant une réduction des réserves ou une pénurie. Par conséquent, le but des présents travaux est d'analyser l'opportunité de retirer les indications reconnues pour le paiement du rituximab I.V. utilisé couramment en pratique clinique depuis plusieurs années et inscrit comme médicament d'exception sur les listes des médicaments.

Situation actuelle d'accès pour le rituximab I.V.

Contexte ambulatoire

Les demandes de remboursement actuellement autorisées par la RAMQ peuvent l'être pour les indications reconnues pour le paiement (médicament d'exception) ou pour des cas et conditions particulières (mesure du patient d'exception).

En médicament d'exception, le rituximab I.V. est autorisé pour le traitement de la PAR et, depuis récemment ([INESSS 2022](#)), pour le traitement de la GPA et de la PAM, pour autant que les exigences spécifiées dans l'indication de paiement soient satisfaites.

En patient d'exception, un nombre non négligeable de demandes ont été acceptées par la RAMQ au cours de la dernière année. Ces demandes concernent différentes indications touchant la rhumatologie, la néphrologie, la dermatologie, la neurologie et l'immunologie. Une faible proportion de demandes aurait été effectuée pour les 3 indications ciblées par les travaux de l'INESSS sur les IgIV, c'est-à-dire la PTI, la MG et la PIDC

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).

Contexte hospitalier

Afin de mieux comprendre la situation actuelle et les besoins d'accès pour le rituximab I.V., des consultations ont été effectuées auprès de gestionnaires de département de pharmacie d'établissement. Les principaux éléments relevés sont les suivants :

- Le rituximab I.V. est largement utilisé dans les établissements de santé au Québec et son utilisation aurait un impact important sur les budgets en médicaments des établissements. Une proportion significative de rituximab I.V. utilisé en établissement concerne des indications qui ne sont pas inscrites sur la *Liste des médicaments – Établissements*.
- Dans les établissements, il existe des mécanismes internes d'autorisation pour l'utilisation des médicaments très coûteux, car l'usage responsable de ces médicaments est une préoccupation constante. Des mécanismes sont déjà en place pour fournir un médicament pour des motifs de nécessité médicale particulière. En cas de situation exceptionnelle, par exemple advenant une pénurie d'IgIV, ces mécanismes d'accès pourraient être assouplis et accélérés afin de combler le besoin de santé de patients qui, autrement, seraient sans traitement. Cela pourrait être le cas du rituximab.
- Les principales raisons de refus d'une demande de rituximab I.V. pour une indication non inscrite sur *Liste des médicaments – Établissements* concerneraient majoritairement une utilisation qui n'est pas jugée de dernier recours, ou des données probantes jugées insuffisantes.
- Le délai d'évaluation des demandes est relativement rapide selon les gestionnaires consultés. En ce sens, lorsque le comité de pharmacologie a évalué favorablement une indication de façon répétée, cette indication devient généralement reconnue au sein de l'établissement.
- En ce qui a trait à l'administration du rituximab I.V. dans les établissements pour des indications non inscrites sur la Liste et qui ne sont pas liées à l'oncologie, celle-ci s'effectue déjà dans les cliniques spécialisées des établissements pour la majorité des centres tertiaires et quaternaires. Néanmoins, dans un des centres consultés, toutes les perfusions de rituximab sont centralisées dans la clinique d'oncologie, ce qui induit une pression importante sur celle-ci dont l'achalandage atteindrait déjà la capacité maximale.
- Pour les indications hors oncologie, la majorité des gestionnaires sont favorables à l'administration des 2 premières doses de rituximab I.V. au sein de l'établissement, notamment en raison du risque de réaction à son administration, et ce, peu importe l'indication concernée ou si le patient est hospitalisé. Cependant, les gestionnaires consultés mentionnent que pour les traitements chroniques, ils priorisent un transfert en ambulatoire pour la poursuite du traitement. Dans une minorité des établissements, les patients qui ne sont pas hospitalisés sont largement dirigés vers un traitement en ambulatoire, notamment dans les cliniques d'injection privées, y compris pour les 1^{res} doses.
- Advenant un transfert du rituximab I.V. dans la section régulière de la *Liste des médicaments – Établissements*, il est attendu que les modalités d'accès restent globalement les mêmes dans la majorité des établissements. En effet, considérant l'impact budgétaire important associé au rituximab I.V., les multiples indications concernées et, surtout, le haut niveau d'incertitude associée au fait que la très grande majorité de ces indications ne sont pas encadrées par un avis de conformité de Santé Canada, une évaluation rigoureuse de chaque nouvelle indication ou nouveau dossier selon l'établissement avec les données probantes les plus à jour resterait la voie d'accès appliquée dans les établissements de santé.
- Un transfert dans la section régulière pourrait induire un faux sentiment de sécurité chez les cliniciens quant à son utilisation pour des indications dont certaines sont jugées expérimentales.

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).

Autres juridictions

Les indications de paiement ailleurs au Canada et dans d'autres pays consultés (p. ex. France, Australie) sont globalement similaires à celles actuellement en vigueur au Québec, c'est-à-dire que le rituximab est remboursé selon certains critères, notamment pour les personnes atteintes de LNH, de LLC, de GPA, et de PAM ou de PAR.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Une analyse des risques associés au transfert du rituximab I.V. dans la section régulière des listes des médicaments a été effectuée. Les principaux risques relevés sont les suivants :

- Un nombre important d'indications non approuvées par Santé Canada sont associées à l'utilisation du rituximab. En effet, plus d'une trentaine d'indications non approuvées ont été recensées dans des bases de données médicales telle UptoDate et lors d'une consultation exploratoire de listes de remboursement d'assureurs privés, notamment aux États-Unis et au Royaume-Uni (Aetna 2021, Cigna 2021, MCD 2021, NHS 2021, UnitedHealthcare 2021, UpToDate 2021). Ces indications sont variées, et concernent entre autres les domaines de la neurologie, de l'hématologie, de la rhumatologie et de l'oncologie. Certaines de ces indications concernent un nombre important de personnes à traiter, notamment pour le traitement de la sclérose en plaques, du lupus érythémateux systémique, du syndrome de Sjögren et de la fibrose pulmonaire idiopathique.
- Des données de bonne qualité méthodologique sont parfois insuffisantes ou ne sont pas disponibles pour démontrer l'efficacité du rituximab pour plusieurs des indications non homologuées. L'INESSS juge que plusieurs de ces indications sont au stade expérimental. Il semble toutefois peu plausible que des études contrôlées à répartition aléatoire comparant l'efficacité du rituximab à celle d'un placebo soient réalisées dans l'avenir pour les nombreuses indications qui ne sont pas encadrées par un avis de conformité.
- L'utilisation du rituximab est associée à plusieurs réactions indésirables, dont certaines sont graves et menacent le pronostic vital (Roche 2021). En ce sens, une évaluation par le clinicien du rapport bénéfice/risque pour le patient doit être effectuée avec diligence. Le faible niveau de preuve disponible pour plusieurs des indications non homologuées par Santé Canada rend toutefois difficile cette évaluation.

Perspective du clinicien

Des hématologues et neurologues consultés notamment lors des travaux portant sur les traitements alternatifs aux IgIV ont rapporté recourir au rituximab I.V. dans certaines situations particulières. Selon ces cliniciens, les patients dont la condition médicale le requiert reçoivent généralement le rituximab I.V. Cependant, les processus d'accès au rituximab peuvent être complexes, nécessitent un niveau d'effort considérable et peuvent augmenter le délai d'instauration du traitement. Certains cliniciens mentionnent qu'un transfert dans la section régulière des listes ferait qu'ils privilégieraient un traitement par le rituximab I.V. administré en clinique externe pour leur patient plutôt qu'en établissement.

Besoin de santé

Considérant le grand nombre d'indications possibles du rituximab, dont plusieurs ne sont pas approuvées par Santé Canada, ainsi que le volume important de demandes de nécessité médicale

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).
--

particulière en établissements et de patient d'exception à la RAMQ, il existe un besoin d'uniformiser les indications reconnues à travers les établissements du Québec et de faciliter le transfert et la poursuite du traitement en ambulatoire. Puisque la majorité des patients dont la condition le requiert reçoivent le rituximab, l'ampleur du besoin de santé pourrait être considéré actuellement comme faible. Cependant, les modalités d'accès sont parfois complexes et variables selon les centres, ce qui implique un risque important d'iniquité d'accès pour les patients. En ce qui concerne la possible réduction des réserves ou pénurie d'IgIV, certains établissements de santé ont établi des mécanismes pour faciliter l'accès à des alternatives dans de telles situations extraordinaires.

JUSTESSE DU PRIX

Les coûts d'acquisition du rituximab se trouvent dans le tableau suivant. Les indications présentées sont celles ayant reçu un avis de conformité de Santé Canada. Les autres usages possibles sont considérés dans la catégorie *Autres posologies*.

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).

Coûts d'acquisition du rituximab

Médicament	Posologies considérées ^a	Prix unitaire ^b	Coût d'acquisition du traitement ^c
Rituximab, Sol. Perf. I.V., versions biosimilaires	Polyarthrite rhumatoïde 1 000 mg I.V. au jour 1, puis 1 000 mg I.V., deux semaines plus tard (maximum de 2 traitements par année)		Polyarthrite rhumatoïde 5 940 à 11 880 \$ (annuel)
	Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique^d 375 mg/m ² I.V. une fois par semaine pour 4 doses		Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique (28 jours) 8 242 \$
	Lymphome non hodgkinien de faible grade ou folliculaire <i>Induction</i> : 375 mg/m ² I.V. une fois par semaine pour 4 doses ou 375 mg/m ² I.V. pour 8 cycles de 21 jours en association à la chimiothérapie <i>Maintien</i> : 375 mg/m ² I.V. toutes les 8 semaines (12 doses) ou tous les 3 mois (6 doses)	297 \$/100 mg 1 485 \$/500 mg	Lymphome non hodgkinien de faible grade ou folliculaire <i>Induction</i> : 8 242 \$ (4 doses) ou 16 484 \$ (8 cycles) <i>Maintien</i> : 16 484 ou 24 725 \$ (6 ou 12 doses)
	Lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B 375 mg/m ² I.V. au jour 1 du cycle de 21 jours en association à la chimiothérapie pour un total de 8 cycles de 21 jours	2,97 \$/mg	Lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B 16 484 \$
	Leucémie lymphoïde chronique 375 mg/m ² I.V. en association à la chimiothérapie, le jour 1 du 1 ^{er} cycle de traitement, puis 500 mg/m ² I.V. pour un total de 6 cycles de 28 jours		Leucémie lymphoïde chronique 15 797 \$
Autres posologies^e		Autres posologies 5 940 à 12 363 \$ (annuel)	

I.V. : Intraveineux; Sol. Perf. I.V. : Solution pour perfusion intraveineuse.

- a Selon les posologies recommandées dans la monographie de produit du rituximab pour des indications ayant reçu un avis de conformité de Santé Canada.
- b Ces prix proviennent de la *Liste des médicaments* de la RAMQ (décembre 2021) et sont les mêmes pour les établissements de santé, selon la base de données *Canadian Drug & Hospitals* d'IQVIA (2021).
- c Le coût des services professionnels du pharmacien, celui de la marge bénéficiaire du grossiste, celui des traitements d'association et les pertes en médicament ne sont pas inclus. Une surface corporelle moyenne de 1,85 m² est retenue.
- d Cette indication est uniquement remboursée pour une version biosimilaire du rituximab, soit Truxima^{MC}.
- e Celles-ci s'appliquent à l'utilisation hors indication officielle du rituximab dans divers champs thérapeutiques tels que l'hématologie, l'immunologie et la neurologie.

Le rituximab I.V. a fait l'objet de plusieurs évaluations depuis 2007. Le prix de vente garanti (PVG) du Rituxan^{MC}, le produit biologique d'origine, est de 4,53 \$ par milligramme. Quatre versions biosimilaires ont par la suite été inscrites sur les listes des médicaments. Avec le retrait du Rituxan^{MC} des listes des médicaments et la fin de la période de transition de la mesure sur les médicaments biosimilaires le

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).

12 avril 2022 ([Infolettre RAMQ 109](#)), l'ensemble des patients recevront une formulation biosimilaire. Le PVG du rituximab I.V. est de 2,97 \$ par milligramme pour tous les bénéficiaires. Enfin, ces versions biosimilaires du rituximab I.V. font l'objet d'ententes d'inscription ([RAMQ 2021](#)).

Le tableau ne présente pas les différents comparateurs pertinents du rituximab, en raison de la grande complexité entourant la sélection des produits devant être considérés comme des alternatives de traitement. Cela s'explique notamment par les nombreuses indications du rituximab, lesquelles touchent des champs thérapeutiques divers (oncologie, rhumatologie, neurologie, immunologie, néphrologie, etc.), le manque de documentation des usages en pratique clinique et les contextes variés d'utilisation (établissements de santé et milieu ambulatoire).

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Du point de vue pharmacoéconomique, les versions biosimilaires du rituximab I.V. ont été évaluées pour les indications approuvées par Santé Canada et certaines de celles-ci ont été jugées efficaces, soit pour le traitement du LNH, de la LLC et de la PAR. Toutefois, pour le traitement de la GPA et de la PAM, selon qu'il s'agit d'un traitement de la rémission d'induction ou de maintien, Truxima^{MC} n'a pas été reconnu comme une option efficace ou l'efficacité n'a pas pu être évaluée adéquatement. Concernant les autres indications possibles du rituximab I.V. n'ayant jamais reçu d'avis de conformité de Santé Canada, l'efficacité n'a pas été évaluée par l'INESSS. En effet, le nombre d'usages qui seraient permis advenant un transfert à la section régulière des listes et les nombreux comparateurs possibles rendent l'analyse complexe, voire impossible, à réaliser. Le rituximab I.V. pourrait remplacer des options à coûts plus ou moins élevés selon les conditions médicales ciblées tout en ignorant l'ampleur des bénéfices cliniques qui pourraient être supérieurs, égaux ou aussi inférieurs aux options actuellement remboursées.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

Capacité organisationnelle

- Il y a actuellement un risque d'inégalité d'accès au rituximab I.V. qui pourrait varier selon les régions du Québec, notamment en raison de décisions pouvant différer d'un établissement à un autre.
- Advenant un transfert du rituximab I.V. dans la section régulière des listes des médicaments, l'absence de contrôle sur son usage en milieu ambulatoire pourrait avoir une incidence sur les cliniques de perfusion de médicaments.
- Puisque l'achalandage des cliniques d'oncologie est très important selon les gestionnaires consultés, la centralisation de l'administration du rituximab I.V. exclusivement dans la clinique d'oncologie, même pour les indications qui ne sont pas liées à l'oncologie, représente un risque de débordement et de retard pour ce type de soins. Notons que cette pratique semble peu répandue selon les consultations effectuées.
- Advenant que le rituximab I.V. soit une alternative aux IgIV en cas de pénurie ou de réduction des quantités disponibles, les postes budgétaires différents touchés par ce transfert d'usage pourraient nécessiter un ajustement des prévisions de dépenses en médicament et en produits du système du sang des établissements.

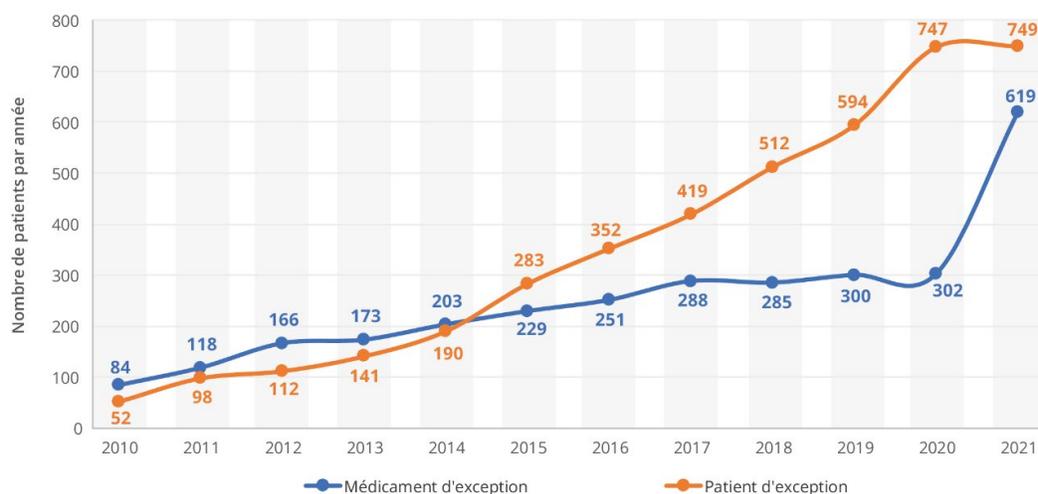
Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection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

Analyse d'impact budgétaire

Au regard du fardeau budgétaire, des données rétrospectives du marché du rituximab selon le contexte d'utilisation sont présentées. Également, sont émis une série de constats sur de potentielles conséquences budgétaires d'un transfert du rituximab I.V. à la section régulière des listes des médicaments.

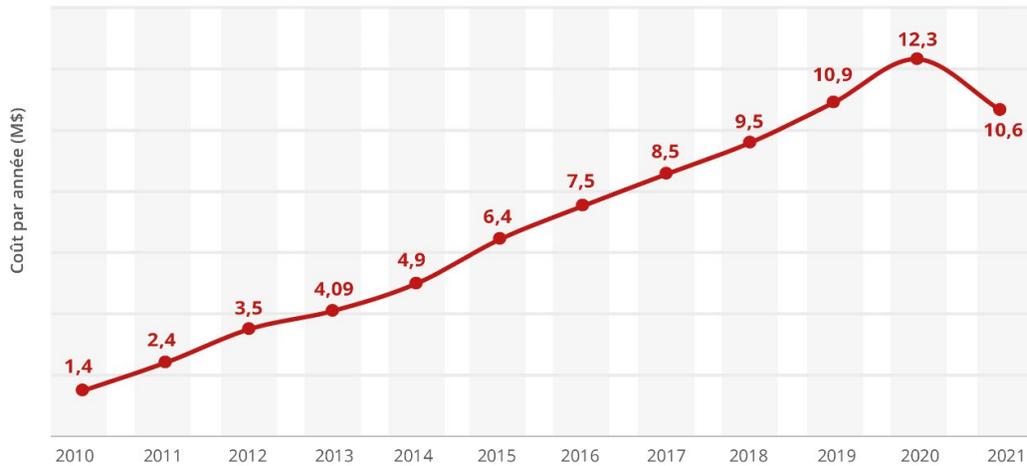
- En milieu ambulatoire, l'utilisation du rituximab est en augmentation constante, selon les statistiques de facturation de la RAMQ de 2010 à 2021 (figure 1). Ces données incluent les remboursements selon ses indications de paiement en médicament d'exception (en date des statistiques recueillies, la seule alors remboursée était la PAR) et les remboursements autorisés en vertu de la mesure du patient d'exception. Par ailleurs, depuis 2015, il y a plus de bénéficiaires qui reçoivent du rituximab I.V. selon la mesure du patient d'exception que selon l'indication de paiement autorisée. Quant aux coûts (figure 2), ceux-ci ont augmenté de manière plutôt constante entre 2010 et 2020. On remarque une légère diminution dans l'année 2021, que l'INESSS attribue au recours plus fréquent à des formulations biosimilaires. En effet, celles-ci sont d'un coût inférieur d'environ 34 % à celui du produit de référence Rituxan^{MC}. La proportion d'utilisation des biosimilaires était de 2 % en 2020, alors qu'elle était de 27 % en 2021, sur la base des quantités de fioles réclamées.

Figure 1. Nombre de patients avec une ordonnance de rituximab par année (RAMQ)



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).

Figure 2. Coûts associés au remboursement du rituximab par année (RAMQ)



- Au sein des établissements de santé, les données québécoises portant sur l'usage du rituximab de 2016 à 2021, issues de la base de données CDH d'IQVIA, dressent un portrait relativement stable (figures 3 et 4). En effet, bien qu'une tendance légèrement à la baisse soit observée sur l'utilisation du rituximab, en milligrammes, celle-ci est atténuée lorsque l'usage du rituximab sous-cutané (Rituxan SC^{MC}) est considéré (un ratio 2 : 1 entre les 2 voies d'administration est postulé aux fins de calculs). Toutefois, une baisse certaine est observée sur les coûts au cours des 3 dernières années. Une augmentation du recours aux formulations biosimilaires explique très certainement cette diminution. En effet, la proportion des biosimilaires était de 13 % en 2020, tandis qu'elle était de 95 % en 2021 parmi les formulations de rituximab I.V.. De plus, une publication récente analysant l'utilisation du rituximab dans un centre hospitalier universitaire québécois (Boidart 2020) a été jugée pertinente afin d'apporter un éclairage sur l'ampleur du fardeau associé à cette molécule. On y rapporte que le rituximab représente une part significative du budget, soit 7,7 % de l'ensemble des dépenses annuelles en médicaments de l'établissement. Les indications oncologiques sont largement majoritaires, représentant 81 % des patients traités. Les indications non approuvées par Santé Canada (oncologiques ou non) et non évaluées par l'INESSS concernent plutôt environ 40 % des patients traités. Ces constats liés à l'utilisation du rituximab ont été également validés lors d'entretiens réalisés avec des experts provenant de divers centres offrant des soins tertiaires et quaternaires.

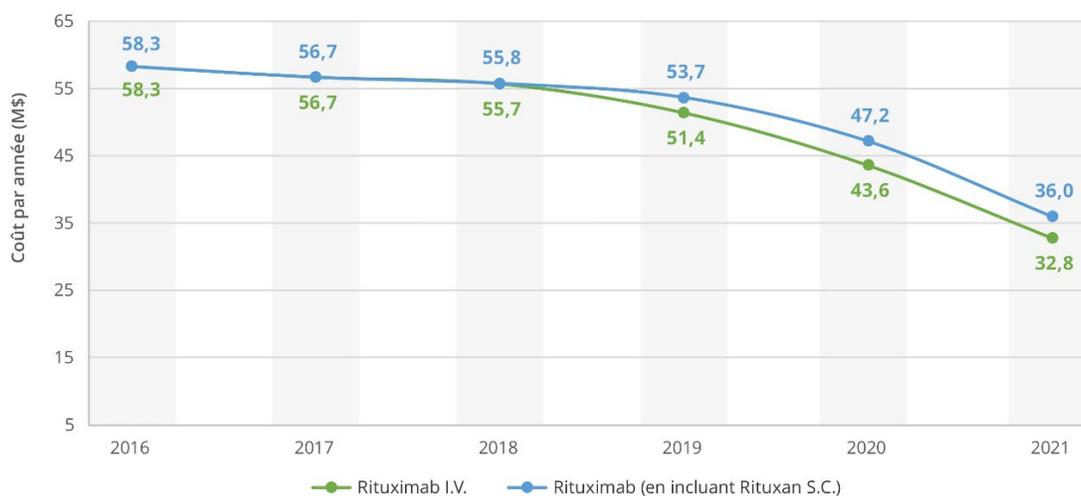
Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection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

Figure 3. Volume d'achat du rituximab par année (Établissements de santé)



Un ratio 2 : 1 entre les 2 voies d'administration est considéré. Cela se base sur l'hypothèse qu'une dose de 1 400 mg S.C. remplace une dose de 375 mg/m² I.V.

Figure 4. Coûts associés aux achats de rituximab par année (Établissements de santé)



L'INESSS n'est pas en mesure de fournir une estimation quantifiable et juste de l'impact budgétaire qui pourrait découler d'un transfert du rituximab I.V. dans la section régulière des listes des médicaments. Pour ce faire, l'évaluation de la taille de la population admissible ainsi que la détermination de tous les comparateurs pertinents à chacun des usages possibles seraient requises. Une telle analyse constituerait une entreprise nécessitant d'importantes ressources. Différents constats peuvent toutefois être émis :

- Selon des données fournies par la RAMQ sur les refus de demandes de remboursement du rituximab pour la mesure du patient d'exception et l'indication de paiement en médicament d'exception, ceux-ci sont peu nombreux. Ils ont été évalués à environ ■ par année, et ce chiffre est estimé relativement stable d'une année à l'autre. Considérant qu'en cas de transfert à la section régulière de la *Liste des médicaments*, ces patients recevraient du rituximab, les coûts associés attendus seraient de faible ampleur;

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 les experts consultés, le rituximab est rarement utilisé en première intention de traitement, mais plutôt pour les patients réfractaires ou en dernier recours. L'usage hors indication, permis par un transfert à la section régulière, resterait donc probablement faible et réservé à des situations particulières;
- Dans le cas précis où le rituximab serait utilisé comme alternative aux IgIV, des économies seraient à prévoir. En effet, le coût d'acquisition annuel du rituximab est inférieur à celui des IgIV pour les 3 indications analysées ayant un volume important ([INSPQ 2021](#)), soit la MG, la PIDC et la PTI;
- Bien qu'il y ait des disparités entre les établissements de santé, ceux-ci exercent présentement un contrôle important de l'usage du rituximab, pour des raisons tant cliniques qu'économiques. La question principale est de savoir si ces contrôles seront maintenus advenant un retrait des critères de la *Liste des médicaments – Établissements*. Plusieurs gestionnaires consultés étaient d'ailleurs d'avis que ces contrôles continueraient, mais cette affirmation n'était pas unanime.

Malgré ces constats appuyant l'absence de conséquences importantes d'un retrait de l'ensemble des mesures de contrôle (médicament d'exception et patient d'exception), les suivants invitent plutôt à la prudence :

- Bien que le nombre de demandes de remboursement refusées par la RAMQ soit de faible ampleur, celui-ci pourrait être sous-estimé. Cela découle de la supposition que des cliniciens ne transmettent probablement pas de demande chaque fois qu'ils considèrent que le risque de refus est élevé, en se basant sur un refus antérieur dans une situation clinique comparable;
- Le retrait des vérifications effectuées par la RAMQ quant au remboursement du rituximab I.V. ouvrira la voie à son utilisation pour d'autres conditions médicales, mais aussi pour d'autres intentions de traitement et permettra sans contrainte des ajustements de doses et d'intervalles posologiques. Cela pourrait donc entraîner un usage plus élevé de ce produit, même pour les patients actuellement en traitement. À cet égard, une revue sommaire de la documentation scientifique a été réalisée afin de cibler plusieurs autres indications où l'utilisation de rituximab pourrait être faite, certaines très faiblement étayées par des données probantes;
- Bien que cela contreviendrait à la circulaire 2000 ([MSSS 2000](#)), certains établissements de santé pourraient y voir une opportunité, au profit du patient, de transférer l'administration du rituximab I.V. en milieu ambulatoire pour des indications oncologiques;
- Des avis de transfert dans la section régulière des listes ont déjà été réalisés par l'INESSS dans le passé. Selon les cas, l'utilisation du produit peut être estimée faible ou même négligeable pour les usages non évalués qui seraient automatiquement autorisés à la suite du transfert; dans d'autres cas, l'usage peut être significatif, mais quantifiable en raison d'usages thérapeutiques déterminés et attendus. Malgré cela, il n'a pas été toujours facile de prévoir avec précision les impacts d'un transfert dans la section régulière des listes des médicaments. Dans la situation du rituximab I.V., en l'absence de précision des usages additionnels, il est impossible pour l'INESSS de déterminer si celui-ci remplacerait des options de traitement plus dispendieuses ou non, et, donc, si ce transfert à la section régulière des listes des médicaments engendrerait des coûts ou des économies nettes sur le système public de soins de santé, et de prévoir l'ampleur de ces écarts. Une grande incertitude demeure sur l'impact budgétaire possible.

En somme, l'incapacité actuelle d'estimer l'impact économique du transfert du rituximab à la section régulière des listes des médicaments sur le budget de la RAMQ et des établissements de santé tend à

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).

inciter à une position de prudence. Malgré certains constats rassurants, d'autres laissent entrevoir que l'incidence budgétaire d'un tel transfert, sans mesure de contrôle approprié, pourrait devenir encore plus importante.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Considérant les éléments mentionnés précédemment, il est recommandé au ministre de ne pas transférer les solutions de rituximab pour perfusion intraveineuse dans la section régulière des listes des médicaments. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- L'utilisation du rituximab est associée à un très grand nombre d'indications sans avis de conformité. De plus, il ne semble pas y avoir toujours de consensus sur les indications pour lesquelles l'efficacité serait clairement démontrée.
- L'ampleur du besoin de santé à combler est jugée faible. En effet, il semble que la plupart des patients dont la condition médicale le requiert reçoivent le rituximab en médicament d'exception, dans le cadre de la mesure du patient d'exception ou encore par nécessité médicale particulière.
- L'utilisation du rituximab est associée à plusieurs réactions indésirables, dont certaines sont graves. Par conséquent, une évaluation des bénéfices et des risques spécifiques à son utilisation, et ce, pour chacune des indications, doit être rigoureusement menée.
- Un transfert dans la section régulière pourrait induire un faux sentiment de sécurité chez les cliniciens quant à son utilisation pour des indications dont certaines sont jugées expérimentales.
- Compte tenu du nombre important d'usages possibles ainsi que de l'insuffisance ou la non-disponibilité de données de bonne qualité méthodologique pour démontrer les bénéfices du rituximab, l'INESSS n'a pas été en mesure d'évaluer l'efficacité de ce produit pour les indications non approuvées par Santé Canada.
- En raison de l'incertitude entourant les traitements auxquels le rituximab viendrait se substituer, l'INESSS n'est pas en mesure d'estimer l'impact budgétaire d'un transfert du rituximab à la section régulière des listes.
- Les constats émis laissent entrevoir qu'un transfert dans la section régulière des listes des médicaments pourrait avoir une incidence budgétaire trop importante. Les indications de paiement et les indications reconnues devraient être maintenues.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- À la suite de l'inscription de Truxima^{MC} pour le traitement des personnes atteintes de GPA et de PAM, une réduction d'environ 30 % du nombre de demandes de patients d'exception est attendue, demandes qui seront traitées en médicament d'exception.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Aetna.** Rituximab [Medicare]. [En ligne. Page consultée le 9 décembre 2021.] http://www.aetna.com/cpb/medical/data/300_399/0314m.html
- **Boidart A, Darveau M, Dery N, et coll.** Real-World Budget Impact of Listing a Biosimilar of Rituximab. *Can J Hosp Pharm.* 2020;73(1):13-18.
- **Cigna.** Rituximab for Non-Oncology Indications. [En ligne. Page consultée le 9 décembre 2021.] https://static.cigna.com/assets/chcp/pdf/coveragePolicies/pharmacy/ph_5108_coveragepositioncriteria_rituximab_rituxan.pdf

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).

- **Hoffmann-La Roche (Roche)**. Monographie de produit Rituxan^{MC} : Solution à 10 mg/ml pour perfusion intraveineuse. Mississauga; 28 janvier 2021.
https://www.rochecanada.com/PMs_Fr/Rituxan/RituxanIV_PM_F.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Pénurie d'immunoglobulines - traitements alternatifs aux immunoglobulines humaines non spécifiques. Avis rédigé par Audrey Magron, Julie Lefebvre et Isabelle Dufort. Québec, Qc : INESSS; 2022a Disponible à :
https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS_Penurie_Ig_Avis.pdf.
- **Institut national de santé publique du Québec (INSPQ)**. (2 novembre 2021). Utilisation des immunoglobulines non spécifiques intraveineuses et sous-cutanées au Québec 2019-2020. [En ligne.]
<https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2823-utilisation-immunoglobulines-intraveineuses-cutanees.pdf>
- **Medicare Coverage Database (MCD)**. Off-label use of rituximab and rituximab biosimilars DL38920 [En ligne. Page consultée le 9 décembre 2021.]
<https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/lcd.aspx?lcdid=38919&ver=6>
- **Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS)**. Normes et pratiques de gestion. Circulaire du 26 juin 2000 : [En ligne.]
[http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/3f4763bf7e3c23a78525660f00727c27/d6da7cdf54a465cf8525690a006f1db2/\\$FILE/2000-028_Circulaire\(2000-06-26\).pdf](http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/3f4763bf7e3c23a78525660f00727c27/d6da7cdf54a465cf8525690a006f1db2/$FILE/2000-028_Circulaire(2000-06-26).pdf)
- **National Health Service (NHS)**. (Octobre 2021). **MEDICINES NOT REIMBURSED THROUGH NATIONAL PRICES AND DIRECTLY COMMISSIONED BY NHS ENGLAND**. [En ligne. Page consultée le 18 novembre 2021.]
<https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/04/NHS-England-drugs-list-v16.1-Oct-2021-March-2022.pdf>
- **Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ)**. (2021) Rapport annuel de gestion 2020-2021. [En ligne.]
<https://www.ramq.gouv.qc.ca/sites/default/files/documents/rapport-annuel-2020-2021.pdf>
- **Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ)**. (6 juillet 2021). Infolettre 109 : Transition aux médicaments biosimilaires pour les patients utilisant des médicaments biologiques de référence. [En ligne.]
<https://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/infolettres/2021/info109-21.pdf>
- **UpToDate (Lexicomp)**. Rituximab (intravenous) including biosimilars of rituximab: Drug information. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. [En ligne. Page consultée le 9 décembre 2021.]
<https://www.uptodate.com>

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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).