

RIXIMYO^{MC}

Lymphome non hodgkinien, leucémie lymphoïde chronique et polyarthrite rhumatoïde

Avis transmis au ministre en août 2020

Marque de commerce : Riximyo

Dénomination commune : Rituximab

Fabricant : Sandoz

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

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

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Riximyo^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PAR), et 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

Indications reconnues 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-TNF α) 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-TNF α .

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

Riximyo^{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. Riximyo^{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 troisième 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 Ruxience^{MC}, à propos duquel la décision du ministre est attendue. Il s'agit de la première évaluation par l'INESSS de Riximyo^{MC} pour ces indications.

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 28 avril 2020. Il vient confirmer que Riximyo^{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 de Riximyo^{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).

Perspective du patient

Une lettre provenant d'une association de patients a été reçue par l'INESSS pendant l'évaluation de Riximyo^{MC}. Dans le cadre de ses activités, le comité ACE (Arthritis Consumer Experts) demande à ses abonnés de partager leur expérience avec la PAR. Dans la lettre adressée à l'INESSS, il présente les commentaires de cinq patients ayant répondu à cette invitation. Tous mentionnent que la PAR a des répercussions importantes sur leur vie quotidienne, notamment en raison de la douleur, de la rigidité et de la perte de mobilité des articulations qui y sont associées. Ces symptômes ont pour effet de limiter les activités que les patients peuvent exercer, voire leur capacité à occuper un emploi et à participer à des activités sociales. Tous les patients rapportent utiliser plusieurs médicaments afin de contrôler les symptômes de la maladie et au moins l'un d'entre eux reçoit des perfusions de rituximab. Aucun n'a encore fait l'essai d'un médicament biosimilaire, mais tous sont d'avis qu'en dépit des traitements actuels, leur qualité de vie est diminuée et ils espèrent l'arrivée de nouvelles thérapies causant moins d'effets indésirables et permettant un meilleur contrôle de la maladie.

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

Le prix de vente garanti d'une fiole de 100 mg et de 500 mg de Rituxan^{MC} I.V. est de 453,10 \$ et de 2 265,50 \$, tandis que celui d'une fiole de 100 mg et de 500 mg de Riximyo^{MC} est de ■ \$ et de ■ \$, respectivement. Ces derniers prix correspondent à une diminution de ■ % par rapport aux prix respectifs 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 Riximyo^{MC}, qui est plutôt de ■ \$, lorsqu'utilisé à la même fréquence et selon la posologie usuelle recommandée de 375 mg/m² par cycle. Ce dernier coût de traitement correspond à une diminution de ■ % par rapport à la forme sous-cutanée de Rituxan^{MC}. Il est calculé pour une personne d'une surface corporelle moyenne de 1,85 m².

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a notamment pour but de comparer Riximyo^{MC} à Rituxan^{MC} I.V. et à Rituxan^{MC} SC dans l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires. Selon l'indication reconnue, il estime que le coût de traitement annuel avec Riximyo^{MC} est ■ de ■ à ■ \$ à celui de Rituxan^{MC} I.V. En analyse complémentaire, pour le traitement du LNH plus spécifiquement, il est plutôt ■ de ■ \$ à celui de Rituxan^{MC} SC en considérant les coûts d'acquisition en médicament et de leur administration.

L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée, car rien ne porte à croire que les différentes formulations intraveineuses de rituximab puissent avoir une efficacité et une innocuité différentielles. Par ailleurs, bien que l'efficacité et l'innocuité de Riximyo^{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 jugé comparable à Rituxan^{MC} I.V. ([INESSS 2018](#)) et ainsi, indirectement, les conclusions peuvent s'étendre à Riximyo^{MC}. Pour le traitement du LNH, de la LLC et de la PAR, le coût d'un traitement par Riximyo^{MC} est inférieur d'environ ■ % à celui de Rituxan^{MC} I.V. Cette différence de coût se retrouve toutefois réduite dans la comparaison avec le Rituxan^{MC} SC pour le traitement du lymphome folliculaire (■ %).

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).

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 de cliniques de perfusion privées financées par le fabricant de Rituxan^{MC}.

Ce modèle de soins sera également offert par le fabricant de Riximyo^{MC} aux patients atteints de PAR : le programme de soutien XPOSE de Sandoz leur donnera accès à un réseau de cliniques où le médicament sera administré par perfusion intraveineuse sous surveillance médicale. Ce réseau regroupe des cliniques situées dans plusieurs régions du Québec. Ainsi, aucune hausse du nombre de demandes de perfusion dans le réseau public n'est attendue.

Données de transfert

Les résultats d'un essai multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu (Tony 2019) effectué sur des patients atteints de PAR montrent que la réponse clinique et les profils d'innocuité et d'immunogénicité observés chez des patients ayant été traités par Rituxan^{MC} sont semblables à ceux des patientes ayant transféré de Rituxan^{MC} à Riximyo^{MC}.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de Riximyo^{MC} pour le traitement de la LLC, du LNH et de la PAR. Elle repose principalement sur des données de vente de produits pharmaceutiques du Canadian Drugstore & Hospital (CDH) d'IQVIA^{MC}, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre annuel de fioles de Rituxan ^{MC} I.V. en établissement de santé utilisées pour le traitement de la LLC et du LNH (sur 3 ans)	100 mg : ■, ■ et ■ 500 mg : ■, ■ et ■	500 mg : 21 634, 20 901 et 20 168 ^a
Nombre annuel de fioles de Rituxan ^{MC} I.V. remboursées en pharmacie communautaire pour le traitement de la PAR (sur 3 ans)	500 mg : ■, ■ et ■	500 mg : 269, 394 et 432 ^a
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de Riximyo ^{MC} (sur 3 ans) LLC et LNH PAR	■ %, ■ % et ■ % ■ %, ■ % et ■ %	55 %, 88 % et 98 % 100 %, 100 % et 100 %
COÛT DES TRAITEMENTS		
Prix d'une fiole de Riximyo ^{MC}	100 mg : ■ \$ 500 mg : ■ \$	100 mg : ■ \$ 500 mg : ■ \$
Prix d'une fiole de Rituxan ^{MC} I.V.	100 mg : ■ \$ 500 mg : ■ \$	100 mg : 453,10 \$ 500 mg : 2 265,50 \$

PAR : Polyarthrite rhumatoïde; LLC : Leucémie lymphoïde chronique; LNH : Lymphome non hodgkinien; s. o. : Sans objet.

a Correspond à un nombre équivalent de fioles de 500 mg de rituximab. Ce nombre est estimé à partir des statistiques de facturation de la RAMQ sur la période de 2014 à 2020.

Selon le fabricant, au cours des trois premières années suivant l'inscription de Riximyo^{MC} pour le traitement de la LLC, du LNH et de la PAR, des économies de l'ordre de ■ \$ sont attendues sur le budget de la RAMQ et des établissements de santé.

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 CDH d'IQVIA^{MC} pour son utilisation en établissements de santé et sur les statistiques de facturation de la période du 1^{er} mars 2014 au 29 février 2020 pour la RAMQ, l'INESSS estime que ces deux marchés seraient plutôt en décroissance. Cette modification diminue les économies estimées.

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

Impacts budgétaires de l'inscription de Riximyo^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique et du lymphome non hodgkinien 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	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
Nombre de fioles	11 899	18 393	19 765	50 057
RAMQ ^b	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
Nombre de fioles	269	394	432	1 095
IMPACT NET				
Établissements	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
RAMQ ^c	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
Total	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, économies les plus faibles ^d			■ \$
	Sur 3 ans, économies les plus élevées ^e			■ \$

- a Les estimations tiennent compte du remboursement de Riximyo^{MC} pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique et du lymphome non hodgkinien.
- b Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Elles tiennent compte du remboursement de Riximyo^{MC} pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.
- c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- d Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché plus faibles pour Riximyo^{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.
- e Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché plus élevées pour Riximyo^{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} I.V. devait être remplacé par Riximyo^{MC}, des économies d'environ ■ \$ et ■ \$ 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.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

L'INESSS recommande au ministre d'inscrire Riximyo^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PAR), et sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du lymphome non hodgkinien (LNH) et de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), sous condition. Celle-ci figure au début de cet avis. Les éléments suivants ont été considérés pour formuler cette recommandation :

- L'avis de conformité émis par Santé Canada vient confirmer que Riximyo^{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 efficace.
- Des économies totales d'environ ■ \$ pourraient être générées sur le budget du système de santé au cours des trois premières années suivant son inscription.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- En novembre 2019 et en juin 2020, l'INESSS a transmis à la ministre des recommandations d'inscription concernant deux autres médicaments biosimilaires de Rituxan^{MC} (Truxima^{MC} et Ruxience^{MC}) pour les mêmes indications. Les prix soumis pour ces médicaments biosimilaires sont

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).

- [REDACTED] à celui de Riximyo^{MC} ([REDACTED]).
- La ministre ayant sursis à ces décisions d'inscription, leur utilisation n'a pas été considérée dans les analyses économiques du présent avis. Advenant des recommandations favorables ainsi que leur remboursement subséquent, la taille du marché du Riximyo^{MC} serait potentiellement réduite de façon importante.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Truxima^{MC} - Lymphome non hodgkinien, leucémie lymphoïde chronique et polyarthrite rhumatoïde. Québec, Qc INESSS;2019 : 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.
- **Tony HP, Krüger K, Cohen SB, et coll.** Brief report: Safety and immunogenicity of rituximab biosimilar GP 2013 after switch from reference rituximab in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019;71(1):88-94.

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

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