INDICAZIONI CIRCA L'USO DI RITUXIMAB BIOSIMILARE IN EMATOLOGIA

Bertetto O¹, Cattel F², Conconi AR³, Freilone R⁴, Ladetto M⁵, Massaia M⁶, Vitolo U⁷

¹ Dipartimento Rete Oncologica, AOU Citta' della Salute e della Scienza, Torino

² SC Farmacia, AOU Citta' della Salute e della Scienza, Torino

³ SOSD Ematologia Ospedale degli infermi – ASLBi, Biella

⁴ SSD Ematologia, ASLTO4 Piemonte,

⁵ SC Ematologia, AO Santi Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria

⁶ SC Ematologia, AO S. Croce e Carle, Cuneo

⁷ SC Ematologia, AOU Citta' della Salute e della Scienza, Torino

L'EMA e l'AIFA hanno recentemente autorizzato l'utilizzo del primo anticorpo biosimilare di rituximab, denominato Truxima[®] (Mundipharma). E' prevista nell'arco del prossimo anno la commercializzazione da parte di Sandoz di un secondo biosimilare di rituximab denominato Rixathon[®].¹ Al momento della stesura di queste raccomandazioni (Dicembre 2017), Truxima[®] è il solo rituximab biosimilare disponibile in Italia con le stesse indicazioni del prodotto di riferimento Mabthera[®] endovena.

L'AIFA, con Determinazione del 20.12.17 pubblicata in G.U. 302/2017 sulla base dei pareri espressi da EMA, Commissione Tecnico Scientifica di AIFA, ha disposto che le indicazioni relative a Rituximab presenti nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del SSN, ai sensi della L. 23.12.1996, n. 648, devono intendersi riferite a Rituximab originatore e Rituximab biosimilare.

L'introduzione del Mabthera[®] all'inizio degli anni 2000 ha rivoluzionato la terapia dei linfomi e della leucemia linfatica cronica determinando un significativo aumento delle risposte e della loro durata fino ad ottenere, in alcuni studi, anche un aumento della durata sopravvivenza rispetto alla sola chemioterapia (es. CVP vs R-CVP, CHOP vs R-CHOP, FC vs FCR etc).²⁻⁴ Il mantenimento con Mabthera[®] ha anche dimostrato un significativo aumento della sopravvivenza libera da malattia nel linfoma follicolare dopo un follow-up di quasi 10 anni.⁵ Questi dati rendono indispensabile che il rituximab biosimilare abbia la stessa efficacia e sicurezza del prodotto di riferimento Mabthera[®] endovena (*originator*).

Un dettagliato processo di comparazione (*comparative exercise*) ha dimostrato che le differenze strutturali e/o funzionali tra Truxima[®] e Mabthera[®] endovena sono irrilevanti e che le caratteristiche strutturali e le proprietà farmacologiche e farmacocinetiche sono molto simili tra biosimilare e *originator*.⁶ Uno studio randomizzato condotto su un piccolo numero di pazienti con linfoma follicolare ha dimostrato l'equivalenza di efficacia e sicurezza di Truxima[®] rispetto all'*originator*.⁷ Un secondo studio randomizzato condotto utilizzando il biosimilare Rixathon[®] su un numero significativamente maggiore di pazienti con linfoma follicolare ha dato gli stessi risultati.⁸ L'autorizzazione EMA è fondata sulle evidenze derivate dal processo di comparazione e da questi studi clinici che hanno valutato qualità, efficacia e sicurezza in accordo alle linee guida generali esistenti e a quelle specifiche per gli anticorpi monoclonali.

La disponibilità di farmaci biosimilari offre importanti opportunità per il SSN in termini di riduzione della spesa farmaceutica liberando risorse utili per incrementare l'accesso a farmaci innovativi più recenti ed efficaci (ad esempio vedi sotto clorambucil + rituximab vs clorambucil + obinutuzumab).⁹ I farmaci biosimilari quindi, se utilizzati in modo appropriato,

possono svolgere un ruolo rilevante nel percorso di cura e assistenza del paziente ematologico garantendo maggiori risorse al SSN.

La scelta di prescrivere il biosimilare piuttosto che l'*originator* è una decisione che spetta unicamente al medico il quale è responsabile della scelta terapeutica come riconosciuto dalla vigente normativa e dalle position papers di AIFA¹⁰ ed di ESMO¹¹.

Al momento della stesura di queste raccomandazioni, sono a disposizione del medico prescrittore le seguenti formulazioni di rituximab:

- Mabthera[®] endovena (rituximab originale di riferimento);
- Truxima[®] endovena (rituximab biosimilare);
- Mabthera[®] sottocute (rituximab originale sottocute);

Come già detto, è prevista nel 2018 l'autorizzazione in commercio da parte di AIFA del Rixathon[®], mentre per ora non sono previsti sviluppi del rituximab biosimilare sottocute. E' importante segnalare che nè Truxima[®] endovena, né Rixathon[®] endovena, quando disponibile, sono farmaci biosimilari del Mabthera[®] sottocute.

La Tabella 1 riassume le indicazioni approvate per i tre prodotti dalle quali si evince che Mabthera[®] endovena, Truxima[®] endovena e Mabthera[®] sottocute hanno indicazioni sovrapponibili nel linfoma follicolare e nel linfoma diffuso a grandi cellule. Nell'ambito del contenimento della spesa farmaceutica e riallocazione delle risorse nell'interesse stesso dei pazienti, è giustificato privilegiare l'uso di Truxima[®] endovena al Mabthera[®] endovena qualora questa sia la modalità di somministrazione scelta dal medico.

L'EMA non regola la sostituzione (o switch terapeutico) e la sostituibilità automatica (interchangeability) che sono demandate ai singoli stati membri dell'EC. Lo switch terapeutico consiste nella pratica medica di sostituire un farmaco con un altro che ha lo stesso profilo beneficio-rischio e lo stesso effetto clinico in un determinato contesto. Lo switch terapeutico rimane una decisione clinica affidata al medico prescrittore. Non esistono dati circa lo switch terapeutico da Mabthera[®] endovena a rituximab biosimilare nei pazienti con linfoma e/o leucemia linfatica cronica. Esiste uno studio in un numero limitato di pazienti con artrite reumatoide nel quale è stato valutato lo switch da Mabthera[®] a Truxima[®] (in associazione a metotrexate), senza segnalazione di problemi di efficacia e sicurezza rispetto a un gruppo di controllo trattato solo con Truxima[®].¹⁵ Esistono invece esperienze in altri campi con altri anticorpi come l'infliximab biosimilare rispetto al prodotto di riferimento che non hanno evidenziato criticità particolari, soprattutto in termini di immunogenicità) a seguito dello switch sia nei soggetti adulti che nei soggetti pediatrici.¹⁶

L'AIFA ritiene che i biosimilari siano un'opzione terapeutica il cui rapporto rischio-beneficio sia il medesimo di quello dei corrispondenti prodotti di riferimento. Tale considerazione vale anche per i pazienti già in trattamento, nei quali l'opportunità di switch terapeutico resta affidata esclusivamente al medico. L'opportunità di fare multipli switches nei pazienti che sono in remissione e che fanno terapie di lunga durata (approccio definito *non-medical switch* in quanto motivato da ragioni economiche) è da valutare con attenzione nell'ipotesi

che l'esposizione a un maggior carico antigenico (viste le differenze anche minime tra i vari farmaci biologici) possa favorire lo sviluppo di anti-drug antibody (ADA). Il medico deve considerare con attenzione l'opportunità di proporre un *non-medical switch* nei pazienti che eseguono trattamenti di breve durata e che hanno già ricevuto varie infusioni del *originator*.

Per quanto riguarda la sostituibilità automatica, questa è possibile solo per i medicinali equivalenti inseriti nella lista di trasparenza. L'AIFA ha stabilito che i medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati alla stregua dei prodotti equivalenti escludendo quindi la loro sostituibilità automatica.

In conclusione, i vantaggi della somministrazione di Truxima® endovena sono soprattutto economici e considerata l'equivalenza con il Mabthera® endovena, il rituximab biosimilare (attualmente Truxima®, nell'immediato futuro Rixathon®) è preferibile quando si opta per questa modalità di somministrazione per quelle che sono le indicazioni attualmente approvate.

Tabella 1: INDICAZIONI PER L'USO DI RITUXIMAB EV ORIGINATOR E BIOSIMILARE

Indicazione	Mabthera® endovenoso	Truxima® endovenoso
MabThera è indicato per il trattamento di pazienti affetti da <u>linfoma follicolare</u> in III-IV stadio precedentemente non trattati, in associazione a chemioterapia.	X	XXX
La terapia di mantenimento con MabThera è indicata per il trattamento di pazienti con linfoma follicolare che rispondono a terapia d'induzione.	X	X
MabThera in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti con linfoma follicolare in III-IV stadio che sono chemioresistenti o sono in seconda o successiva ricaduta dopo chemioterapia.	X	XXX
MabThera è indicato per il trattamento di pazienti affetti da linfoma non-Hodgkin, CD20 positivo, diffuso a grandi cellule B, in associazione a chemioterapia CHOP (ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina, prednisolone).	X	XXX
MabThera in associazione a chemioterapia è indicato per il trattamento di pazienti con leucemia linfatica cronica precedentemente non trattata e recidiva/refrattaria. Sono disponibili solo dati limitati sull'efficacia e la sicurezza per pazienti precedentemente trattati con anticorpi monoclonali, incluso MabThera, o per pazienti refrattari a un trattamento precedente con MabThera più chemioterapia	X	XXX

Nota: XXX, XX, X da più a meno consigliato

Tabella 2: Indicazioni secondo Legge 648 (lista farmaci ad uso consolidato -allegato Ematologia ultimo aggiornamento Luglio 2016)

1. Linfomi non-Hodgkin a cellule B (CD20 positivi), di qualunque istologia, in associazione con regimi vari di polichemioterapia (includenti farmaci quali antracicline, fludarabina, cisplatino, citarabina, etoposide, metotrexato) impiegati per il trattamento di prima linea o di salvataggio, inclusi i regimi di condizionamento pre-trapianto di cellule staminali emopoietiche;
2. Leucemia linfatica cronica a cellule B, in associazione con regimi di polichemioterapia (includenti antracicline, fludarabina) impiegati per il trattamento di prima linea o di salvataggio;
3. Profilassi e terapia dei disordini linfoproliferativi EBV-correlati in soggetti trapiantati (organi o cellule staminali emopoietiche);
4. Terapia della GVHD acuta e cronica steroideo-resistente;
5. Utilizzo in monochemioterapia nei linfomi follicolari nei pazienti non candidabili al trattamento chemioterapico;
6. Linfomi di Hodgkin a predominanza linfocitaria in monoterapia e in associazione a chemioterapia e in 1° linea e come terapia di salvataggio e di mantenimento;
7. Anemia emolitica autoimmune da anticorpi caldi, recidivata o refrattaria, in pazienti già sottoposti o con controindicazioni a splenectomia, e crioagglutininemia idiopatica;
8. Porpora trombotica trombocitopenica, recidivata o refrattaria a plasmaexchange;
9. Trombocitopenia immune primitiva o porpora trombocitopenica idiopatica (PTI) in pazienti resistenti ai trattamenti standard;
10. Emofilia acquisita in pazienti resistenti ai trattamenti standard

Tabella 3: Lista 648 Malattie Rare

1. Trattamento della crioglobulinemia mista HCV-correlata refrattaria alla terapia antivirale,
2. crioglobulinemia mista HCV-correlata con gravi manifestazioni sistemiche,
3. crioglobulinemia HCV-negativa. G.U. 6/05/14 n. 103

Referenze

- 1 Blair HA. GP2013: A Rituximab Biosimilar. *BioDrugs*. 2017 Oct;31(5):465-468.:
- 2 Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, Catalano JV, Dmoszynska A, Raposo JC, Offner FC, Gomez-Codina J, Belch A, Cunningham D, Wassner-Fritsch E, Stein G. [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 Oct 1;26(28):4579-86.
- 3 Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van Den Neste E, Salles G, Gaulard P, Reyes F, Lederlin P, Gisselbrecht C. [CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma](#). *N Engl J Med*. 2002 Jan 24;346(4):235-42.
- 4 Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, Hensel M, Hopfinger G, Hess G, von Grünhagen U, Bergmann M, Catalano J, Zinzani PL, Caligaris-Cappio F, Seymour JF, Berrebi A, Jäger U, Cazin B, Trneny M, Westermann A, Wendtner CM, Eichhorst BF, Staib P, Bühler A, Winkler D, Zenz T, Böttcher S, Ritgen M, Mendila M, Kneba M, Döhner H, Stilgenbauer S; International Group of Investigators; German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group. [Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial](#). *Lancet*. 2010 Oct 2;376(9747):1164-74.
- 5 Salles GA, Seymour JF, Feugier P, Offner F, Lopez-Guillermo A, Belada D, Xerri L, Bouabdallah R, Catalano J, Brice P, Haioun C, Martín A, Moller Pedersen L, Delmer AJ, Simpson D, Leppa S, Soubeyran P, Casasnovas RO, Intragumtornchai T, Ribrag V, Gomes Silva M, Nicolas-Virelizier E, Lister T, Estell J, Milone G, Sonet A, Assemat J, Zeuner H, Coiffier B and Tilly H. Long term follow-up of the PRIMA study: half of the patients receiving Rituximab maintenance remain progression free at 10 years. *Blood* 2017 130:486

- 6 Coiffier B. Pharmacokinetics, efficacy and safety of the rituximab biosimilar CT-P10. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017 Sep;10(9):923-933
- 7 Kim WS, Buske C, Ogura M, Jurczak W, Sancho JM, Zhavrid E, Kim JS, Hernández-Rivas JÁ, Prokharau A, Vasilica M, Nagarkar R, Osmanov D, Kwak LW, Lee SJ, Lee SY, Bae YJ, Coiffier B. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of the biosimilar CT-P10 compared with rituximab in patients with previously untreated advanced-stage follicular lymphoma: a randomised, double-blind, parallel-group, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2017 Aug;4(8):e362-e373.
- 8 Jurczak W, Moreira I, Kanakasetty GB, Munhoz E, Echeveste MA, Giri P, Castro N, Pereira J, Akria L, Alexeev S, Osmanov E, Zhu P, Alexandrova S, Zubel A, Harlin O, Amersdorffer J. Rituximab biosimilar and reference rituximab in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma (ASSIST-FL): primary results from a confirmatory phase 3, double-blind, randomised, controlled study. *Lancet Haematol.* 2017 Aug;4(8):e350-e361.
- 9 Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, Chagorova T, de la Serna J, Dilhuydy MS, Illmer T, Opat S, Owen CJ, Samoylova O, Kreuzer KA, Stilgenbauer S, Döhner H, Langerak AW, Ritgen M, Kneba M, Asikanius E, Humphrey K, Wenger M, Hallek M. [Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions.](#) *N Engl J Med.* 2014 Mar 20;370(12):1101-10.
- 10 http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/AIFA_POSITION_PAPER_FARMACI_BIOSIMILARI.pdf
- 11 Schiestl M, Krendyukov A. [The ESMO position paper on biosimilars in oncology: enhancing the provision of accurate education and information.](#) *ESMO Open.* 2017 Aug 17;2(3):e000245
- 12 Davies A, Merli F, Mihaljević B, Mercadal S, Siritanaratkul N, Solal-Céligny P, Boehnke A, Berge C, Genevray M, Zharkov A, Dixon M, Brewster M, Barrett M, MacDonald D. [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 Jun;4(6):e272-e282.
- 13 Lugtenburg P, Avivi I, Berenschot H, Ilhan O, Marolleau JP, Nagler A, Rueda A, Tani M, Turgut M, Osborne S, Smith R, Pfreundschuh M. [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 Nov;102(11):1913-1922.
- 14 Brown JR, Cymbalista F, Sharman J, Jacobs I, Nava-Parada P, Mato A. The Role of Rituximab in Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment and the Potential Utility of Biosimilars. *Oncologist.* 2017 Dec 6. pii: theoncologist.2017-0150
- 15 Park W, Suh CH, Shim SC, Molina FFC, Jeka S, Medina-Rodriguez FG, Hrycaj P, Wiland P, Lee EY, Shesternya P, Kovalenko V, Myasoutova L, Stanislav M, Radominski S, Lim MJ, Choe JY, Lee SJ, Lee SY, Kim SH, Yoo DH. Efficacy and Safety of Switching from Innovator Rituximab to Biosimilar CT-P10 Compared with Continued Treatment with CT-P10: Results of a 56-Week Open-Label Study in Patients with Rheumatoid Arthritis. *BioDrugs.* 2017 Aug;31(4):369-377.
- 16 Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, Lundin KEA, Mørk C, Jahnsen J, Kvien TK; NOR-SWITCH study group. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2017 Jun 10;389(10086):2304-2316.