

LINEE DI INDIRIZZO SULL'UTILIZZO DEI BIOSIMILARI DI RITUXIMAB  
NELLE MALATTIE REUMATICHE

La Commissione Regionale per lo sviluppo della rete reumatologica della Regione Piemonte, costituita con determinazione n. 862 del 20 dicembre 2017, nella riunione del 19 giugno 2018 ha approvato le linee guida relative all'utilizzo dei farmaci biosimilari di rituximab nelle malattie reumatiche, il cui testo è di seguito riportato.

Tutti i farmaci, approvati dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e da AIFA, rispondono ai requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia, elementi necessari per la loro autorizzazione all'immissione in commercio. Lo stesso vale per i farmaci biotecnologici, siano essi innovativi o biosimilari.

Il secondo position paper AIFA sui farmaci biosimilari, adottato con Determina DG/629/2018 del 20/04/2018 (G.U. 104 del 07/05/2018), sottolinea che, pur considerando che la scelta di trattamento rimane una decisione clinica affidata al medico prescrittore, a questo è anche affidato il compito di contribuire ad un utilizzo appropriato delle risorse ai fini della sostenibilità del sistema sanitario e la corretta informazione del paziente sull'uso dei biosimilari.

L'AIFA considera i biosimilari come prodotti intercambiabili con i rispettivi originatori di riferimento.

Tale considerazione vale tanto per i pazienti "naïve" quanto per i pazienti già in trattamento.

È altresì ribadito che non è consentita, per i farmaci biologici, la sostituibilità automatica da parte del farmacista.

L'EMA e l'AIFA hanno recentemente autorizzato biosimilari di rituximab, denominati Truxima (Mundipharma) e Rixathon (Sandoz).

**Indicazioni di Rituximab in Reumatologia (da RCP):**

- Artrite reumatoide:  
in associazione a metotrexato è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide attiva di grado severo in pazienti adulti che hanno mostrato un'inadeguata risposta o un'intolleranza ad altri farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD), comprendenti uno o più inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF).
- Granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica:  
in associazione con glucocorticoidi è indicato per l'induzione della remissione nei pazienti adulti con granulomatosi con poliangite (di Wegener) (GPA) e poliangite microscopica (MPA) attiva di grado severo.

– Indicazioni ai sensi della L. 23/12/1996 n. 648:

Indicazioni di interesse reumatologico secondo legge 648 (lista farmaci ad uso consolidato – allegato Ematologia –aggiornamento gennaio 2018) – al momento unicamente autorizzato Rituximab ev:

1. Anemia emolitica autoimmune da anticorpi caldi, recidivata o refrattaria, in pazienti già sottoposti o con controindicazioni a splenectomia, e crioglobulinemia idiopatica;
2. Porpora trombotica trombocitopenica, recidivata o refrattaria a plasma-exchange;
3. Trombocitopenia immune primitiva o porpora trombocitopenica idiopatica (PTI) in pazienti resistenti ai trattamenti standard;
4. Crioglobulinemia mista HCV-correlata refrattaria alla terapia antivirale, crioglobulinemia mista HCV-correlata con gravi manifestazioni sistemiche, crioglobulinemia HCV-negativa. Criteri di inclusione: Pazienti adulti con crioglobulinemia sintomatica HCV-associata resistenti o con controindicazione alla terapia antivirale, o con crioglobulinemia sintomatica non HCV-associata. Pazienti con manifestazioni acute di vasculite crioglobulinemica con rischio per la vita o per la funzionalità d'organo (es. nefropatia, gravi ulcere cutanee, neuropatia periferica acuta), eventualmente in associazione a terapia antivirale (Det. AIFA 18/4/2014 G.U. n. 103 del 06/05/2014, pag. 40).

L'AIFA, su parere della Commissione tecnico-scientifica, ha disposto, con determinazione n. 2107/2017 del 20/12/2017, pubblicata in G.U. 302 del 29/12/2017, che *"le indicazioni relative a rituximab presenti nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, devono intendersi riferite a rituximab originatore e rituximab biosimilare"*. Pertanto per l'utilizzo del farmaco biosimilare valgono le stesse regole sia per quanto riguarda le indicazioni già autorizzate sia per quanto attiene alle indicazioni previste in legge 648/96.

É inoltre ormai consolidato nella pratica l'utilizzo di rituximab nel trattamento del Lupus Eritematoso Sistemico severo refrattario alle terapie convenzionali e vi sono esperienze più limitate d'impiego in alcune malattie autoimmuni refrattarie ad altre terapie immunomodulanti, quali la Sclerosi Sistemica, la Sindrome di Sjogren e la Dermatopolimiosite.

Si sottolinea che la terapia con rituximab rappresenta in alcune patologie reumatiche una terapia utilizzata in casi particolarmente gravi refrattari ad altre terapie in cui sono esaurite tutte le altre opzioni terapeutiche.

Esiste per ora in letteratura un solo studio relativo allo switch terapeutico da Mabthera a biosimilare in reumatologia, nel quale 20 pazienti affetti da artrite reumatoide sono stati sottoposti a switch da Mabthera a Truxima (in associazione a Methotrexate), senza perdita di efficacia e sicurezza rispetto ad un gruppo di controllo di pazienti trattati solo con Truxima.

Tenendo conto di tutti questi aspetti e nell'ottica di un corretto utilizzo delle risorse disponibili si ritiene che:

1. L'utilizzo di Rituximab biosimilare sia auspicabile nei pazienti con artrite reumatoide in terapia di associazione a Methotrexate, sia in caso di prima somministrazione, sia in caso di ri-trattamenti dopo un periodo non inferiore a 6 mesi.
2. Sulla base della esperienza acquisita nei primi 6 mesi, l'utilizzo di Rituximab biosimilare in monoterapia avvenga, nei seguenti casi :
  - ✓ Vasculiti ANCA correlate naïve a precedenti trattamenti
  - ✓ Vasculiti ANCA correlate in fase di mantenimento, dopo un periodo non inferiore a 24 settimane.

Si consiglia particolare attenzione in pazienti che devono completare un ciclo di trattamento già iniziato (somministrazioni successive alla prima nell'ambito di uno stesso ciclo).

Non esistono dati di letteratura in relazione a switches multipli; Il medico deve valutare l'opportunità di proporre un nuovo switch nei pazienti che ne hanno già effettuato uno negli ultimi 6 mesi.

**Lo switch può essere, a giudizio dello specialista e sulla base dell'esperienza progressivamente acquisita, più attentamente valutato nelle seguenti condizioni:**

1. in corso di trattamento di pazienti con patologie di interesse reumatologico in cui Rituximab rappresenti una opportunità terapeutica in casi refrattari ad altri trattamenti;
2. Pazienti poliallergici e/o con particolare ipersensibilità cutanea;
3. Pazienti eccessivamente fragili dal punto di vista psicologico e emotivo;
4. Pazienti in età pediatrica;
5. Pazienti per i quali sia prevista a breve una interruzione della terapia (es. interventi chirurgici programmati, previsione di gravidanza);
6. Pazienti in fase di malattia non sufficientemente controllata, per cui si presume a breve termine una modifica della terapia.

Riferimenti bibliografici:

1. Secondo position paper AIFA sui Farmaci biosimilari.  
[http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/pp\\_biosimilari\\_27.03.2018.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/pp_biosimilari_27.03.2018.pdf)
2. Determina AIFA n. 2017 del 20 dicembre 2017. Aggiornamento dell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per quanto attiene rituximab biosimilare. GU Serie Generale n.302 del 29-12-2017
3. Coiffier B. *Pharmacokinetics, efficacy and safety of the rituximab biosimilar CT-P10*, Expert Rev Clin Pharmacol. 2017 Sep; 10(9) 923-933
4. Huiun D, Suh, CH et al. *Efficacy, safety and pharmacokinetics of up to two courses of the Rituximab biosimilar CT-P10 versus innovator Rituximab in patients with Rheumatoid Arthritis: results up to Week 72 of a phase I randomized controlled trial*. Biodrugs (2017)

5. Kay J, Schoels M, Dörner T, Emery P, Kvien T, Smolen J, Breedveld F, on behalf of the Task Force on the Use of Biosimilars to Treat Rheumatological Diseases. *Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases*. BMJ November 15, 2017
6. Lee K, Lee J, et al *Analytical similarity assessment of rituximab biosimilar CT-P10 to reference medicinal product*. MAbs, 2018 Feb 22
7. Yoo DH, Suh CH, Shim SC et al. *A multicenter randomized controlled trial to compare the pharmacokinetics, efficacy and safety of CT-P10 and innovator rituximab in patients with rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis 2017; 76: 566-570
8. Gulacsi L, Brodsky et al *The Rituximab biosimilar CTP10 in Rheumatology and Cancer: a budget impact analysis in 28 european countries*. Adv Ther 2017; 34(5):1128-1144
9. Park W, Suh CH et al *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) 31: 369-377
10. Dörner T, Strand V, Castañeda-Hernández G, Ferraccioli G, Isaacs J, Kvien T, Martin-Mola, Mittendorf E, Smolen J, Burmester G *The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases* ard.bmj.com on February 25, 2018