



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLINICA Y SANITARIA

REPORTE DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Biosimilares de rituximab

Rituximab biosimilars

Esta es una Actualización del
Informe de Respuesta Rápida N°
503. Marzo 2017

Informe de Respuesta Rápida N°574

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Julio de 2017

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.

Autores

Dra. Cecilia Mengarelli
Dr. Federico Augustovski
Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz
Dr. Ariel Bardach
Dr. Agustín Ciapponi

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Versiones: esta evaluación ha estado disponible por un período de 2 meses en una versión abierta a comentarios y sugerencias, realizados a través del siguiente link: [clic aquí](#). Habiendo finalizado dicho periodo, la misma ha sido reemplazada por esta versión definitiva, aunque se seguirán recibiendo comentarios en forma continua a través del mismo link.

Informe de Respuesta Rápida Nº 574

Biosimilares de rituximab

Fecha de realización: Julio de 2017
ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. www.iecs.org.ar / info@iecs.org.ar

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

Dirección

Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dra. Verónica Alfie
Dr. Ariel Bardach
Dr. Agustín Ciapponi
Lic. Daniel Comandé
Dr. Lucas Gonzalez
Dr. Roberto Klappenbach
Dra. Natacha Larrea
Dra. Cecilia Mengarelli
Dra. Leisa Molinari
Dr. Martín Oubiña
Dra. Belén Rodriguez
Dra. Anastasia Secco
Lic. Mónica Soria
Dra. Natalie Soto
Dra. Elena Tapia López
Lic. Sacha Virgilio

Para Citar este informe:

Mengarelli C, Augustovski F, Pichon-Riviere A, , García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. ***Biosimilares de rituximab***. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 574, Buenos Aires, Argentina. Julio 2017. Disponible en www.iecs.org.ar.

BIOSIMILARES DE RITUXIMAB

CONCLUSIONES

El rituximab TRUXINA® (molécula CT-P10) es el único biosimilar aprobado por la agencia de medicamentos europea en febrero 2017, y puede considerarse intercambiable con el rituximab MABTHERA® (Roche) al cumplir con los estándares internacionales para el desarrollo de moléculas biosimilares establecidos por Organización Mundial de la Salud así como las agencias regulatorias estadounidenses, europeas y latinoamericanas.

No se encontraron estudios aleatorizados que comparen desenlaces clínicos de eficacia y seguridad entre el rituximab MABTHERA® (Roche) versus otros biosimilares en desarrollo.

En Argentina actualmente se encuentra aprobado el rituximab NOVEX® (ELEA). No se encontraron publicados los resultados de los ensayos clínicos que comparen el uso de rituximab de referencia versus el biosimilar NOVEX® para las indicaciones autorizadas por Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de Argentina (linfoma difuso de células B, artritis reumatoidea, leucemia linfática crónica, granulomatosis de Wegener y poliangeitis microscópica). Tampoco se encontraron estudios de NOVEX® en la literatura científica indizada. De todos modos, al ser aprobado por ANMAT, implica que lo considera bioequivalente para las indicaciones aprobadas.

La sociedad de reumatología de Argentina considera adecuado el uso de moléculas biosimilares para la artritis reumatoidea siempre que cumplan con los estándares de aprobación con estudios clínicos. La sociedad de hematología de Argentina no hace referencia al uso de biosimilares. La diferencia de costos de ambos rituximab en Argentina es de alrededor del 10%.

En cuanto a la política de cobertura del rituximab NOVEX®, según el marco legal argentino, se encuentra aprobada por la ANMAT y por lo tanto lo considera biosimilar al rituximab original. Es por ello que la política de cobertura utilizada para las indicaciones aprobadas del rituximab NOVEX® sería la misma que para el rituximab original. Sin embargo, se debe tener en cuenta que no se encontraron estudios que evaluaran la efectividad y/o la seguridad del rituximab NOVEX®.

RITUXIMAB BIOSIMILARS

CONCLUSIONS

The TRUXINA® (CT-P10 molecule) rituximab is the only biosimilar approved by the European Agency of Medicines in February 2017, and it may be exchanged with MABTHERA® (Roche) rituximab since it meets the international standards for biosimilar molecule development stated by the World Health Organization and the regulatory agencies from the United States, Europe and Latin America.

No randomized trials comparing the efficacy and safety clinical outcomes of MABTHERA® (Roche) rituximab versus other biosimilars under development have been found.

At present, NOVEX® (ELEA) rituximab is approved in Argentina. No published clinical trial results comparing the use of the reference rituximab with the NOVEX® biosimilar have been found for the indications authorized by the Argentine National Administration of Drugs, Food and Medical Technology (ANMAT) (diffuse B-cell lymphoma, rheumatoid arthritis, chronic lymphatic leukemia, Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis). Studies with NOVEX® have not been found in the indexed literature either. Anyway, if approved by ANMAT, it should be considered as a bioequivalent for the approved indications.

The Argentine Rheumatology Society considers the use of biosimilar molecules adequate in rheumatoid arthritis as long as the clinical trial approval standards are met. The Argentine Hematology Society does not make reference to the use of biosimilars. The difference in the price of both rituximabs in Argentina is approximately 10%.

As regards the NOVEX® rituximab coverage policy, according to the Argentine regulations, it is approved by ANMAT so it is considered a biosimilar to the original rituximab. Therefore, the coverage policy used for the approved indications of NOVEX® rituximab would be the same as for those of the original rituximab. However, it should be noted that no studies assessing the effectiveness and/or the safety of NOVEX® rituximab have been found.

1. CONTEXTO CLÍNICO

El rituximab es un anticuerpo monoclonal desarrollado por Roche y aprobado en noviembre de 1997 por la Administración de Drogas y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*), inicialmente para el tratamiento de pacientes con linfoma no hodgkin de bajo grado folicular.¹ En el año 2007 fue aprobado para pacientes con artritis reumatoidea que no responden al tratamiento con drogas anti-TNF α (adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab y golimumab).²

El desarrollo de agentes biológicos ha cambiado los algoritmos de tratamiento y pronóstico de pacientes con enfermedades como la artritis reumatoidea. Sin embargo, el acceso a estos tratamientos de alto costo sigue siendo aún subóptimo.

Luego del vencimiento de la protección de patente, y en forma similar a otras drogas, han surgido en muchos países moléculas biosimilares, y su marco regulatorio aún se encuentra en evolución.²

La biosimilitud se define cuando un producto biológico es similar al producto de referencia a pesar de poseer diferencias menores en componentes inactivos, pero no hay diferencia clínica en cuanto a seguridad, pureza y potencia (efectividad).³ El registro de productos biosimilares está basado en regulaciones y normativas que establecen las agencias regulatorias de los distintos países así como la Organización Mundial de la Salud (OMS).

En líneas generales las normativas exigen una comparación analítica y estructural in vitro y en vivo. La aprobación final dependerá habitualmente de estudios comparativos que incluyan evaluación de inmunogenicidad, farmacocinética y farmacodinamia para demostrar seguridad, pureza y eficacia clínica del biosimilar.³

Antes que se regulara el desarrollo de productos biosimilares, se introdujeron en el mercado de la salud productos definidos como pseudo-biosimilares o intención de copia (productos biológicos con estructura similar a un medicamento biológico de referencia, pero que no poseen estudios comparativos).²

Otro aspecto importante relacionado a la toma de decisiones con biosimilares es la intercambiabilidad, que es aquella situación en la que dos productos bioequivalentes (es decir que son idénticos desde el punto de vista farmacéutico) pueden ser intercambiados, el uno por el otro y viceversa, sin un riesgo significativo de un resultado adverso para la salud.

En Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) estableció los requisitos y exigencias para el registro de especialidades medicinales de origen biológico, incluyendo hemoderivados, productos obtenidos por la vía del ADN recombinante, anticuerpos monoclonales (la disposición 7075/11, disposición 7729/11,y

disposición 3397/12.). Definen que para la autorización de un producto genérico biosimilar se requiere información técnica del producto, descripción de proceso de producción del principio activo, información sobre el origen del banco de células maestro, informe físicoquímico, de impurezas e inmunológico del producto y sus excipientes principalmente, así como información de eficacia clínica y plan de vigilancia post-comercialización.

En la actualidad unos pocos pseudo-biosimilares (intención de copia) han sido aprobados por diferentes agencias regulatorias para la artritis reumatoidea, la mayoría de ellos sin evidencia que avale su comparabilidad clínica con la droga de referencia. Entre ellas se encuentran ETANAR® (etanercept, Lafranco), Reditux® (rituximab, Dr Reddy's), Yisaipu® (etanercept, Shanghai CP Guojian Pharmaceutical Co. Ltd.), CT-P13® (infiximab, Celltrion) y Kikuzubam® (rituximab, Probiomed).²

En Argentina se desarrolló localmente y aprobó en el año 2013 el rituximab NOVEX® (ELEA) y fue aprobado por la ANMAT como un producto genérico bioequivalente.

2. TECNOLOGÍA

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20, que depleciona los linfocitos B periféricos a través de diferentes mecanismos: citotoxicidad mediada por anticuerpos, citotoxicidad dependiente de complemento y apoptosis.

El rituximab MABTHERA® del laboratorio Roche fue aprobado para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoidea (AR) con inadecuada respuesta a una o más drogas anti-TNF α (adalimumab, etanercept, infiximab, certolizumab y golimumab) por la FDA, la Agencia de Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*) y por ANMAT. Además está indicado en pacientes con linfoma folicular no hodgkin estadios III y IV que no hayan sido tratados previamente, leucemia linfática crónica, granulomatosis de Wegener y poliangeitis microscópica.⁴

La EMA aprobó en el año 2017 el rituximab TRUXINA® para las mismas indicaciones.⁵ En Argentina en el año 2013 la ANMAT aprobó el rituximab NOVEX® (ELEA).⁶ La FDA no ha aprobado hasta el momento ningún rituximab biosimilar.

La dosis recomendada es 500 mg intravenosos (una dosis inicial y otra a los 15 días, pudiéndose aplicar a los 24 días una dosis adicional según la evolución clínica del paciente). El paciente debe recibir metilprednisolona (100 mg intravenosos 30 minutos previos a cada infusión) previamente a la infusión de rituximab.²

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura de los biosimilares de la molécula de rituximab.

4. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane, CRD, Lylacs), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: (MabThera[tiab] AND (Novex[tiab] OR Biosimilar Pharmaceuticals[Mesh] OR Biosimilar*[tiab] OR Reditux[tiab]))

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica y políticas de cobertura de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

5. RESULTADOS

Para el siguiente informe se incluyeron dos ECAs que evaluaban rituximab TRUXINA®, una RS, tres revisiones no sistemáticas sobre el uso de agentes biosimilares, una disposición de ANMAT, dos GPC y una política de cobertura.

No se encontraron ECAs que evalúen la eficacia y seguridad del rituximab MABTHERA® (Roche) versus rituximab NOVEX® (ELEA).

Dae Hyun y cols. publicó un ECA en 2017, y Coiffier y cols. publicaron otro ECA en 2016, para evaluar farmacocinética, inmunogenicidad, eficacia y seguridad del rituximab TRUXINA® (molécula CT-P10) versus rituximab MABTHERA® en pacientes con artritis reumatoidea (n=160) y linfoma folicular avanzado (n=121), respectivamente.^{7,8} No hubo diferencias entre ambas moléculas en lo que respecta efectividad medida por cuestionarios que evalúan la actividad de la AR y por la disminución de células B en pacientes con linfoma folicular. Tampoco hubo diferencias en eventos adversos. Estos estudios pudieron demostrar la biosimilitud del rituximab TRUXINA® en relación al rituximab MABTHERA®.

Jackon y cols. publicaron una RS en 2016 sobre biosimilares en cáncer, enfermedades inflamatorias y otras patologías. Con respecto a biosimilares del rituximab describen que se desarrollaron dos moléculas catalogadas como intención de copia y que se encuentran en fase de desarrollo seis biosimilares de rituximab. No menciona al rituximab NOVEX®.⁹

Mysler (2016), Basy (2016) y Castaneda Hernández (2015) publicaron tres revisiones no sistemáticas que describen las regulaciones y el desarrollo de moléculas biosimilares e intención de copia para el tratamiento de enfermedades reumatológicas. Con respecto a las normativas regulatorias describen que las agencias regulatorias de Argentina (2011), Brasil (2010), Colombia (2014), Chile (2014), Ecuador (2013), México (2011) y Uruguay (2015) poseen sus propias guías y normativas para la producción de moléculas biosimilares.¹⁰ Y que Costa Rica, Guatemala, Panamá y Perú adoptaron los estándares de la FDA y EMA.^{11,12} Basy realiza una revisión de la literatura sobre las publicaciones del rituximab NOVEX® y concluye que la Argentina no tiene ningún biosimilar (según la definición de las normativas internacionales) aprobado para la comercialización.¹³

Con respecto al rituximab describen que en el año 2007 la India desarrollo el rituximab Reditux® como intención de copia y que fue usada dentro de Latinoamérica en Perú, México, Chile, Jamaica y Paraguay. En el año 2014 México reporta reacciones anafilácticas severas asociadas al rituximab Reditux® por lo que fue sacada del mercado latinoamericano.¹¹ No hacen referencia al rituximab NOVEX®.

La ANMAT aprobó en 2013 la realización, por el laboratorio ELEA, de un ECA fase III para comparar rituximab biosimilar (RTXM83) más la quimioterapia CHOP con rituximab de referencia más CHOP en pacientes con linfoma difuso de células B grandes administrado como primera línea. No se encontraron publicados sus resultados.¹⁴

La Sociedad Argentina de Reumatología, en sus guías de práctica clínica sobre el tratamiento de la AR del año 2013, luego de realizar una revisión de la literatura refieren apoyar el uso de agentes biosimilares siempre que hayan sido aprobados de acuerdo a las regulaciones internacionales del desarrollo de biosimilares (FDA, EMA y OMS). No apoyan el uso de las moléculas definidas como intención de copia. También sugieren que la intercambiabilidad de un producto original con un biosimilar debería realizarse luego de haber sido evaluado por un periodo de 5 años el perfil de seguridad (farmacovigilancia) del nuevo biosimilar.²

Las GPC de la Sociedad Argentina de enfermedades hematológicas del 2015 no hacen referencia al uso de biosimilares del rituximab para linfoma y leucemia.¹⁵

El programa médico obligatorio (P.M.O) de Argentina no incluye el rituximab. El Sistema Único de Reintegro (S.U.R) de Argentina contempla el reintegro del costo del rituximab en pacientes adultos con artritis reumatoide activa grave que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF: infliximab, etanercept, adalimumab) ,en linfoma no hodgkin, leucemia linfática crónica,

granulomatosis de Wegener y poliangeitis microscópica, no hace distinción entre diferentes marcas comerciales^{16 17}

El precio de venta al público del tratamiento completo con rituximab MABTHERA® (Roche) que incluye dos dosis de 500mg/50 ml es ARS 68.741 (pesos argentinos, julio 2017), equivalentes a USD 4.043 (dólares estadounidenses, julio /2017). El precio del rituximab NOVEX® (ELEA) es ARS 60.002 (pesos argentinos, julio 2017), equivalentes a USD 3.529 (dólares estadounidenses, Julio /2017), lo que hace una diferencia de un 11% o ARS 8.739 (pesos argentinos, julio 2017), equivalentes a USD 514 (dólares estadounidenses, julio 2017).

BIBLIOGRAFÍA

1. Espinosa Estrada E. Rituximab: historia, farmacología y perspectivas. 2010. http://www.bvs.sld.cu/revistas/hih/vol_26_3_10/hih02310.htm. Accessed 2 oct 2016.
2. Grupo de estudio de Artritis Reumatoidea Sociedad Argentina de Reumatología. Actualización de las Guías de práctica clínica en el tratamiento de la Artritis Reumatoidea. 2013. http://www.reumatologia.org.ar/docs/guias_sar_2013.pdf. Accessed 2 oct 2016.
3. Hope S. Rugo Kim M. Linton. A clinician's guide to biosimilars in oncology. *Cancer Treatment Reviews* 2016;46:73-79.
4. La Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica ANMAT. Prospecto de envase MabThera® Rituximab 2016. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/abril_2014/Dispo_1994-14.pdf. Accessed 2 oct 2016.
5. Buske O Kwon Y. An introduction to biosimilar cancer therapeutics. *Future Oncol.* . 2017;15(5-16).
6. La Administración Nacional de Medicamentos ANMAT. Prospecto de envase NOVEX. 2013. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/octubre_2013/Dispo_6314-13.pdf. Accessed 2 oct 2016.
7. Coiffier B Sancho J. Pharmacokinetic and safety of CT-P10, a biosimilar candidate to the rituximab reference product, in patients with newly diagnosed advanced stage follicular lymphoma (AFL). . *Blood* 2016;128(22):1807.
8. Dae Hyun Y Chang-Hee S. 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 DOI 10.1007/s40259-017-0232-7*. 2017.
9. Jacobs I Petersel D. Monoclonal Antibody and Fusion Protein Biosimilars Across Therapeutic Areas: A Systematic Review of Published Evidence. *BioDrugs (2016) 30:489–523*. 2016;30:489-523.
10. Gaviria A Claudia Vaca González P. El debate de la regulación de medicamentos biotecnológicos: Colombia en el contexto internacional. *Rev Panam Salud Publica* 40. 2016;40(1).
11. Mysler E Pineda C. Clinical and regulatory perspectives on biosimilar therapies and intended copies of biologics in rheumatology. *Rheumatol Int (2016) 36:613–625*. 2016 36:613-625.
12. Castaneda Hernández G Szekanecz Z. Biopharmaceuticals for rheumatic diseases in Latin America, Europe, Russia, and India: Innovators, biosimilars, and intended copies. *Joint Bone Spine* 2014;81:471-477
13. Bas TG. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2016. https://www.researchgate.net/publication/308050636_Research_Journal_of_Pharmaceutical_Biological_and_Chemical_Sciences_Biosimilars_in_two_developing_economies_of_South_America_Argentina_and_Brazil_and_one_developed_economy_of_Oceania_Australia_Facts_r?enrichId=rgreq-c7ef2f08338b956deb293a325e13f6c5-XXX&enrichSource=Y292ZXJQYWdlOzMwODA1MDYzNjUzOjU0MDU4OTYNTA3MDQzODRAMTQ3Mzc4MzQyMzA0Mg%3D%3D&el=1_x_2&_esc=publicationCoverPdf. Accessed 9 julio 1017.
14. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición 0778. 2013. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/febrero_2013/Dispo_0778-13.pdf. Accessed 2 oct 2016.
15. Sociedad Argentina de Hematología. Guías de diagnóstico y tratamiento de enfermedades hematológicas. 2015. www.sah.org.ar. Accessed 2 oct 2016.
16. Superintendencia de Servicios de Salud Programa Médico Obligatorio. Res 201/2002 Buenos Aires. 2002. <http://www.sssalud.gov.ar/index/index.php?cat=pmo&opc=pmoprincipal>. Accessed 2 oct 2016.
17. Superintendencia de Servicios de Salud. Sistema Unico de reintegro resolucion 400/16 2016 <https://www.boletinoficial.gob.ar/#!DetalleNorma/152932/null>. Accessed 25 marzo 2017