

Medicinrådets vurdering af ibrugtagning af biosimilært rituximab til reumatoid arthritis, granulomatose med polyangiitis og mikroskopisk polyangiitis

Handelsnavn	Rixathon®
Generisk navn	Rituximab
Referencelægemiddel	MabThera®
Firma	Sandoz
ATC-kode	L01XC02
Virkningsmekanisme	Rituximab er et rekombinant monoklonalt antistof mod et antigen (CD 20) på B-lymfocytter. Bindingen af rituximab til CD20 interferer med aktiveringen og differentieringen af B-lymfocytterne.
Administration/dosis	Reumatoid arthritis: 1.000 mg efterfulgt af yderligere 1.000 mg efter 2 uger som intravenøs infusion. Gentages efter 6-12 måneder. Granulomatose med polyangiitis og mikroskopisk polyangiitis: 375 mg/m ² legemsoverflade 1 gang om ugen i 4 uger som intravenøs infusion.
Vurderet population ved Medicinrådet	<ul style="list-style-type: none"> a) Nye patienter, som ikke før har modtaget behandling med referencelægemidlet. b) Patienter, der tidligere har været i behandling med referencelægemidlet, som efter pause i behandlingen skal genoptage biologisk behandling. c) Patienter, som er i igangværende behandling med referencelægemidlet.
Godkendelsesdato	13. september 2018
Offentliggørelsesdato	13. september 2018
Dokumentnummer	26878
Versionsnummer	1.0

Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe, se afsnit 9

Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at biosimilært rituximab til reumatoid arthritis (RA), polyangiitis (Wegeners granulomatose) (GPA) eller mikroskopisk polyangiitis (MPA) kan ibrugtages til følgende patientgrupper:

- a) Nye patienter, som ikke før har modtaget behandling med rituximab.
- b) Patienter, der tidligere har været i behandling med rituximab, som får tilbagefald af sygdom og skal genoptage rituximabbehandling.
- c) Patienter, som er i igangværende behandling med rituximab.

Desuden vurderer Medicinrådet, at der ikke er faglige grunde til at begrænse antallet af efterfølgende skift mellem biosimilære rituximabpræparater, men at antallet af skift bør balanceres mellem hensynet til ressourcer og hensynet til patienter. Endelig er det Medicinrådets vurdering, at god patientinformation er vigtig for implementeringen.

Grundlaget for Medicinrådets vurdering:

Vurderingen af biosimilære lægemidler behandles i Rådets fagudvalg for de(t) relevante terapiområde(r). I tilfælde af at der ikke eksisterer et fagudvalg, som kan varetage opgaven, nedsættes et nyt.

Medicinrådet vurderer overordnet muligheden for at ibrugtage biosimilære lægemidler til tre grupper af patienter:

- a) Nye patienter, som ikke før har modtaget behandling med referencelægemidlet.
- b) Patienter der tidligere har været i behandling med referencelægemidlet, som efter pause i behandlingen skal genoptage biologisk behandling.
- c) Patienter, som er i igangværende behandling med referencelægemidlet.

Desuden tages stilling til, hvor ofte patienter kan skifte mellem biosimilære lægemidler og mellem biosimilære lægemidler og referencelægemidlet.

Udgangspunktet for Medicinrådets vurdering er, at biosimilære lægemidler ikke adskiller sig fra referencelægemidlet, hvad angår effekt, sikkerhed og kvalitet [1]. Medicinrådets vurdering er en sundhedsfaglig vurdering af, til hvilke patienter og under hvilke forhold det biosimilære lægemiddel kan ibrugtages. Vurderingen af ibrugtagning foretages ud fra en helhedsvurdering af fordele og ulemper for patienterne og sundhedsvæsenet. De konkrete problemstillinger vil variere på tværs af lægemidler og indikationer.

Fagudvalgets opgave er dermed at undersøge, om der er tungtvejende patienthensyn, som taler imod, at specifikke grupper behandles med eller skiftes til det biosimilære lægemiddel.

Om Medicinrådet:

Medicinrådet er et uafhængigt råd, der vurderer, om nye lægemidler tilbyder patienter en bedre behandling end den behandling, som i forvejen er tilgængelig i Danmark. Medicinrådets opgave er at sikre hurtig og ensartet ibrugtagning af nye sygehuslægemidler. Medicinrådet består af tre enheder: Rådet, fagudvalgene/faglige fora og sekretariatet. Fagudvalgene/faglige fora bidrager til udarbejdelse af protokol og vurderingerne af klinisk merværdi. Rådet træffer beslutninger om anbefaling af ibrugtagning af nye lægemidler og nye indikationer som standardbehandling, og sekretariatet er overordnet metodeansvarlige og supporterer de forskellige fagudvalg/faglige fora samt Rådet.

Forkortelser

ACR20:	American College of Rheumatology 20 % forbedringskriterier
ADA:	Antilægemiddel antistof (<i>anti-drug antibody</i>)
ADCC:	<i>Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity</i>
AUC:	Arealet under plasmakonzentrationsstidskurven
CDC:	<i>Complement dependent cytotoxicity</i>
Cmax:	Maksimal plasmakonzentration
CHMP:	<i>The Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
DAS28:	<i>Disease activity score 28</i> (værktøj til vurdering af sygdomsaktivitet)
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European public assessment report</i>
FcRn:	<i>Neonatal Fc receptor</i>
FcγR:	<i>Fc gamma receptor</i>
GPA:	Granulomatose med polyangiitis
I.v.:	Intravenøs
MPA:	Mikroskopisk polyangiitis
NHL:	Non-Hodgkin lymfom
PD:	Farmakodynamik
PK:	Farmakokinetik
RA:	Reumatoid arthritis
RADS:	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie
S.c.:	Subkutan
TNF:	<i>Tumor Necrosis Factor</i>

Indhold

1	Formål.....	5
2	Baggrund.....	5
2.1	Definition af biosimilære lægemidler.....	5
2.2	EMAs procedure til godkendelse af biosimilære lægemidler.....	5
2.3	Tidligere erfaringer med skift til biosimilære lægemidler.....	6
2.4	Anvendelse af rituximab.....	6
2.5	Indikationer og behandlingsforløb.....	7
3	Metode.....	7
3.1	Patientgrupperne.....	8
4	Fagudvalgets vurdering.....	8
4.1	Nye patienter, som ikke før har været i behandling med referencelægemidlet.....	8
4.2	Patienter, der tidligere har været i behandling med referencelægemidlet, som efter pause i behandlingen skal genoptage biologisk behandling.....	8
4.3	Patienter, som er i igangværende behandling.....	9
5	Sammenligningsgrundlag.....	9
6	Andre overvejelser.....	9
7	Medicinrådets vurdering.....	9
8	Referencer.....	10
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	12
	Bilag 1: Sekretariatets gennemgang af EMA-godkendelsen af Rixathon®.....	13

1 Formål

Formålet er at vurdere ibrugtagning af biosimilære lægemidler indeholdende rituximab til behandling af patienter med RA, GPA eller MPA.

Denne vurdering af biosimilært rituximab gælder for biosimilært rituximab generelt.

2 Baggrund

2.1 Definition af biosimilære lægemidler

Et biosimilært lægemiddel er et lægemiddel, der har samme aktive indholdsstof som et andet biologisk lægemiddel, og som kommer på markedet, efter patentet på det originale biologiske lægemiddel (også kaldet referencelægemidlet) er udløbet. Et biosimilært lægemiddel har samme dispenseringsform og styrke som referencelægemidlet.

2.2 EMAs procedure til godkendelse af biosimilære lægemidler

For at blive godkendt som et biosimilært lægemiddel i Europa har producenten af lægemidlet en tæt dialog med Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) om, hvilke analyser der skal foretages for at dokumentere, at det biosimilære lægemiddel er tilsvarende referencelægemidlet (highly similar). EMA arbejder med en metode, de kalder ”Totality of Evidence”, som er en skræddersyet proces, hvor data fra de første fysisk-kemiske analyser bestemmer, hvilke analyser der skal udføres efterfølgende. Alle biosimilære lægemidler skal derfor ikke nødvendigvis levere de samme analyser [2][3].

Biosimilariteten vurderes på baggrund af en *comparability exercise*, der gør rede for lægemidlets primære, sekundære og tertiære struktur samt posttranslationelle modifikationer og den biologiske aktivitet. Desuden udføres toksikologiske og kliniske forsøg med det biosimilære lægemiddel for at vise samme farmakokinetik (PK), farmakodynamik (PD), effekt og sikkerhed som referencelægemidlet. Der skal udføres et klinisk forsøg i den population, der betragtes som den mest sensitive [2]. EMA stiller specifikke krav til fremstilling og produktionsproces, præklinisk farmakologi, toksikologi, PD og PK samt kliniske studier, hvor det biosimilære lægemiddel sammenlignes med referencelægemidlet med hensyn til effekt, sikkerhed og immunogenicitet. Godkendelsen beror til sidst på en samlet vurdering af de fremstillingsprocesbeskrivende, fysisk-kemiske, biologiske, prækliniske og kliniske data, der foreligger [3,4]. Processen indeholder foruden mere dybdegående analyser de samme trin, som producenten af et biologisk lægemiddel skal dokumentere, når de f.eks. foretager ændringer i deres fremstillingsproces.

Variationen mellem et biosimilært lægemiddel og et referencelægemiddel overskrider ikke den variation, der kan forekomme mellem to forskellige batches af et referencelægemiddel. EMAs krav til *comparability exercise* og kliniske studier fremgår af tabel 1 [4].

TABEL 1. EMAS KRAV TIL KARAKTERISTIK OG KLINISKE STUDIER VED GODKENDELSE AF BIOSIMILÆRE LÆGEMIDLER

Comparability exercise	EMAs krav til karakteristik af struktur og biologisk funktion
Primær aminosyresekvens	En afvigelse på én aminosyre i aminosyresekvensen udelukker biosimilaritet
Potens	Skal matche referencelægemidlet
Sekundær og højere struktur, posttranslationelle modifikationer og andre variationer	Skal være så ens som muligt med referenceproduktet, og egnede analyser skal demonstrere, at variationer ikke påvirker klinisk effekt, sikkerhed og immunogenicitet

Kliniske studier	EMAs krav til kliniske studier
Farmakokinetik (PK)	Enkelt dosis komparative humane studier
Farmakodynamik (PD)	Kombination med PK-studier, hvor et klinisk relevant PD-endepunkt er tilgængeligt. Alternativt er en ikke-klinisk evaluering nødvendig
Effekt	Højsensitive dosis-komparative PD-studier kan være tilstrækkelige. Alternativt mindst ét ækvivalensstudie med tilstrækkelig statistisk styrke
Sikkerhed	Mindst ét ækvivalensstudie med tilstrækkelig statistisk styrke
Immunogenicitet	Skal vurderes i sikkerhedsstudiet

2.3 Tidligere erfaringer med skift til biosimilære lægemidler

Nogle af de første biosimilære lægemidler, der er blevet godkendt og taget i brug, er lægemidler til behandling af inflammatoriske sygdomme. Erfaringer med skift findes derfor især inden for reumatoid arthritis (RA), psoriasis, spondyloarthritis, ankyloserende spondylitis, colitis ulcerosa og Crohns sygdom. Studier, der beskriver skift fra referencelægemidler til tilsvarende biosimilære lægemidler indeholdende infliximab, etanercept og adalimumab, er beskrevet i to reviews, der også beskriver de studiedesigns, der anvendes til at undersøge betydningen af at skifte mellem referencelægemidler og biosimilære lægemidler [5,6].

I Danmark indførte Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) i 2015 skift fra referencelægemidlet Remicade til det biosimilære Remsima og siden til Inflectra (infliximab) og fra Enbrel til Benepali (etanercept) i 2016 [3]. Betydningen af de skift er undersøgt ved at sammenligne sygdomsaktiviteten 3 mdr. før og 3 mdr. efter skiftet i patienter med RA, psoriasis og spondylarthritis. Resultaterne er publiceret og viser, at skiftet ikke har medført ændringer i sygdomsaktivitet eller forekomst af bivirkninger [7,8]. Et andet stort studie, finansieret af den norske stat, undersøger skift af patienter med colitis ulcerosa og Crohns sygdom fra Remicade til Remsima sammenlignet med patienter, der forbliver på Remicade. Her findes ingen forskelle i sygdomsaktivitet eller bivirkninger i de to arme [9]. En nylig rapport fra Lægemiddelstyrelsen viser også at skift til biosimilære lægemidler generelt ikke medfører øget risiko for bivirkninger [10].

2.4 Anvendelse af rituximab

Rituximab er et rekombinant monoklonalt antistof mod CD20 på B-lymfocytter. Rituximab (MabThera[®]) har været godkendt af EMA til indikationen non-Hodgkin lymfom (NHL) siden 1998. I 2006 blev MabThera[®] godkendt til indikationen RA, i 2009 til indikationen kronisk lymfatisk leukæmi og i 2013 til indikationerne GPA og MPA.

Biosimilært rituximab med handelsnavnet Rixathon[®] fik EMA-godkendelse i juni 2017. Rixathon[®] er godkendt til de samme indikationer som MabThera[®]. Vurderingen af biosimilært rituximab til indikationerne RA, GPA og MPA er baseret på dette lægemiddel.

Andre biosimilære rituximabpræparater har fået markedsføringstilladelse i EU til undergrupper af MabThera[®]s indikationer og er markedsført eller forventes markedsført i Danmark.

Denne vurdering gælder alle nuværende og fremtidige biosimilære rituximabpræparater, der markedsføres i Danmark til én eller flere af de vurderede indikationer, og som er godkendt af EMA uden forbehold.

2.5 Indikationer og behandlingsforløb

Rituximab er i kombination med methotrexat indiceret til behandling af svær, aktiv RA hos voksne patienter, som har haft et utilstrækkeligt respons på eller er intolerante over for andre sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs) inklusive en eller flere behandlinger med tumor-nekrose-faktor (TNF)-hæmmere [11].

I behandlingen af RA gives rituximab [12]:

- I en dosis på 1.000 mg efterfulgt af yderligere 1.000 mg efter 2 uger som langsom intravenøs (i.v.) infusion.
- Derudover gives, 30 minutter før hver infusion, methylprednisolon 100 mg i.v., paracetamol og antihistamin.
- Ved tilbagevendende sygdomsaktivitet kan behandlingen gentages 6-12 mdr. efter det tidligere behandlingsforløb. Forholdet mellem risici og effekt må nøje overvejes ved gentagen behandling.

Rixathon[®] er i kombination med glukokortikoider indiceret til induktion af remission hos voksne patienter med svær, aktiv GPA eller MPA [13].

I behandling af GPA eller MPA gives rituximab [12]:

- I en dosis på 375 mg/m² legemsoverflade 1 gang om ugen i 4 uger som i.v. infusion.
- I 1-3 dage forud for første infusion gives methylprednisolon i.v. (1.000 mg dagligt) efterfulgt af oralt prednison (1 mg/kg/dag - dog højst 80 mg/kg/dag) med nedtitrering så hurtigt som muligt baseret på det kliniske behov.
- Derudover gives, 30 minutter før hver infusion, methylprednisolon 100 mg i.v., paracetamol og antihistamin.

Biosimilært rituximab gives på samme måde som referencelægemidlet. Behandling med rituximab skal ordineres af speciallæger eller efter konference med speciallæger.

For yderligere information om kriterier for opstart, skift af behandling, kombinationsterapi og seponering af behandling med rituximab til indikationerne RA, GPA og MPA henvises til den regionale behandlingsvejledning på området [14,15].

3 Metode

Vurderingen af biosimilære lægemidler behandles i Rådets fagudvalg for de(t) relevante terapiområde(r). I tilfælde af, at der ikke eksisterer et fagudvalg, som kan varetage opgaven, nedsættes et nyt.

Medicinrådet vurderer overordnet muligheden for at ibrugtage biosimilære lægemidler til tre grupper af patienter:

- a) Nye patienter, som ikke før har modtaget behandling med referencelægemidlet.
- b) Patienter, der tidligere har været i behandling med referencelægemidlet, som efter pause i behandlingen skal genoptage biologisk behandling.
- c) Patienter, som er i igangværende behandling med referencelægemidlet.

Derudover tages stilling til, hvor ofte patienter kan skifte mellem biosimilære lægemidler og mellem biosimilære lægemidler og referencelægemidlet.

Udgangspunktet for Medicinrådets vurdering er, at biosimilære lægemidler ikke adskiller sig fra referencelægemidlet, hvad angår effekt, sikkerhed og kvalitet [1]. Medicinrådets vurdering er en sundhedsfaglig vurdering af, til hvilke patienter og under hvilke forhold det biosimilære lægemiddel kan

ibrugtages. Vurderingen af ibrugtagning foretages ud fra en helhedsvurdering af fordele og ulemper for patienterne og sundhedsvæsenet. De konkrete problemstillinger vil variere på tværs af lægemidler og indikationer.

Fagudvalgets opgave er dermed at undersøge, om der er tungtvejende patienthensyn, som taler imod, at specifikke grupper behandles med eller skiftes til det biosimilære lægemiddel.

3.1 Patientgrupperne

- a) Nye patienter med RA, GPA eller MPA, som ikke før har modtaget behandling med rituximab.
- b) Patienter med RA, GPA eller MPA, der tidligere har været i behandling med rituximab, som får tilbagefald af sygdom og skal genoptage rituximabbehandling.
- c) Patienter med RA, GPA eller MPA, som er i igangværende behandling med rituximab.

4 Fagudvalgets vurdering

Fagudvalget anerkender EMAs vurdering af ligestilling mellem biosimilært rituximab og MabThera[®] (se bilag 1).

Fagudvalget vurderer endvidere, at biosimilært rituximab er at betragte som klinisk ligestillet med referencelægemidlet og derfor kan tages i brug til behandling af alle tre patientgrupper. Ibrugtagning og skifte mellem rituximabpræparater skal ske på baggrund af en lægelig ordination.

Ved ibrugtagning af biosimilært rituximab skal patienten nøje informeres om, at et præparatskift ikke forventes at være årsag til en anden bivirkningsprofil eller andet behandlingsrespons. Ved præparatskift forstås både skift mellem præparater, der har forskelligt handelsnavn samt forskellige administrationsformer. Fagudvalget vurderer, at der ikke er lægefaglige grunde til at begrænse antallet af skift mellem biosimilære rituximabpræparater og mellem biosimilære rituximabpræparater og referencelægemidlet.

Fagudvalget bemærker dog, at skift mellem præparater er forbundet med øget ressourceforbrug grundet behov for information til patienter. Sammenholdt med, at præparatskift under igangværende behandling potentielt kan skabe utryghed hos nogle patienter, anbefaler fagudvalget, at antallet af skift mellem præparater så vidt mulig begrænses.

Ved præparatskift skal patienterne tilbydes mundtlig og skriftlig information om biosimilære lægemidler. Lægemiddelstyrelsen og EMA har udarbejdet informationsmateriale, der kan anvendes til dette formål.

4.1 Nye patienter, som ikke før har været i behandling med referencelægemidlet

Fagudvalget vurderer, at der ikke findes tungtvejende argumenter imod at ibrugtage biosimilær rituximab til nye patienter, som ikke før har modtaget behandling med rituximab.

4.2 Patienter, der tidligere har været i behandling med referencelægemidlet, som efter pause i behandlingen skal genoptage biologisk behandling

Fagudvalget vurderer, at der ikke findes tungtvejende argumenter imod at ibrugtage biosimilær rituximab til patienter, der tidligere har været i behandling med rituximab, som får tilbagefald af sygdom og skal genoptage behandling med rituximab.

4.3 Patienter, som er i igangværende behandling

Fagudvalget vurderer, at der ikke findes tungtvejende argumenter imod at ibrugtage biosimilær rituximab til patienter, som er i igangværende behandling med rituximab.

Der kan forekomme situationer, hvor helt særlige individuelle patienthensyn forhindrer et skift.

5 Sammenligningsgrundlag

Fagudvalget vurderer, at der ikke er yderligere omkostninger forbundet med selve brugen af biosimilært rituximab sammenlignet med referencelægemidlet.

6 Andre overvejelser

Fagudvalget vurderer, at der vil være omkostninger forbundet med at *skifte* patienter fra MabThera® til biosimilært rituximab, da et skifte indebærer, at patienterne modtager information om biosimilære lægemidler generelt. Der forventes at være store regionale forskelle i implementeringen ved et eventuelt præparatskifte, men fagudvalget vurderer, at informationen til patienterne gives af læger og sygeplejersker, og dette medfører dermed et øget ressourceforbrug fordelt på disse personalegrupper.

7 Medicinrådets vurdering

Medicinrådet vurderer, at biosimilært rituximab til RA, GPA og MPA kan ibrugtages til følgende patientgrupper:

- a) Nye patienter, som ikke før har modtaget behandling med rituximab.
- b) Patienter, der tidligere har været i behandling med rituximab, som får tilbagefald af sygdom og skal genoptage rituximabbehandling.
- c) Patienter, som er i igangværende behandling med rituximab.

Desuden vurderer Medicinrådet, at der ikke er faglige grunde til at begrænse antallet af efterfølgende skift mellem biosimilære rituximabpræparater, men at antallet af skift bør balanceres mellem hensynet til ressourcer og hensyn til patienter. Endelig er det Medicinrådets vurdering, at god patientinformation er vigtig for implementeringen.

8 Referencer

1. Lægemiddelstyrelsen. Spørgsmål og svar om biologiske og biosimilære lægemidler [internet]. København: Lægemiddelstyrelsen; 2015. Tilgængelig fra: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/bivirkninger/biologiske-og-biosimilaere-laegemidler/ofte-stillede-spoergsmaal/~media/74711F92CE484F4680F73FA1686055B4.ashx>
2. Markus R, Liu J, Ramchandani M, Landa D, Born T, Kaur P. Developing the Totality of Evidence for Biosimilars: Regulatory Considerations and Building Confidence for the Healthcare Community. *BioDrugs*. 2017;31(3):175–87.
3. RADS (Rådet for anvendelse af dyr sygehusmedicin). RADS informerer – Biosimilære biologiske lægemidler – fokus på infliximab og etanercept. København: RADS (Rådet for anvendelse af dyr sygehusmedicin); 2016.
4. Dörner T, Strand V, Castañeda-Hernández G, Ferraccioli G, Isaacs JD, Kvien TK, et al. The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(3):322–8.
5. Moots R, Azevedo V, Coindreau JL, Dörner T, Mahgoub E, Mysler E, et al. Switching Between Reference Biologics and Biosimilars for the Treatment of Rheumatology, Gastroenterology, and Dermatology Inflammatory Conditions: Considerations for the Clinician. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(6).
6. Faccin F, Tebbey P, Alexander E, Wang X, Cui L, Faccin F, et al. Expert Opinion on Biological Therapy The design of clinical trials to support the switching and alternation of biosimilars. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;16(12):1445–53.
7. Glintborg B, Sørensen IJ, Loft AG, Lindegaard H, Linauskas A, Hendricks O, et al. A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2017;annrheumdis-2016-210742.
8. Glintborg B, Sørensen IJ, Loft AG, Esbesen J, Lindegaard H, Jensen D V, et al. FRI0190 Clinical outcomes from a nationwide non-medical switch from originator to biosimilar etanercept in patients with inflammatory arthritis after 5 months follow-up. results from the danbio registry. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(Suppl 2):553 LP-554.
9. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. 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;389(10086):2304–16.
10. Lægemiddelstyrelsen. Bivirkningsindberetninger om og forbrug af udvalgte biologiske lægemidler. 2018;(december 2017):1–30.
11. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé - Rixathon [internet]. 2017. Tilgængelig fra: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003780/human_med_001855.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
12. MabThera [internet]. pro.medicin.dk. 2018 [citeret 10. august 2018]. Tilgængelig fra: <http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/2509>
13. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé - Rixathon. 2017.
14. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Behandlingsvejledning for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandling af Reumatoid Arthritis (RA). København; 2017.
15. Dansk Reumatologisk Selskab. Reumatoid Artrit - Klinisk Retningslinje. 2012.

16. European Medicines Agency. EPAR - Assessment report – Rixtahon EMA/303207/2017. London: European Medicines Agency; 2017.
17. Visser J, Feuerstein I, Stangler T, Schmiederer T, Fritsch C, Schiestl M. Physicochemical and functional comparability between the proposed biosimilar rituximab GP2013 and originator rituximab. *BioDrugs*. 2013;27(5):495–507.
18. da Silva A, Kronthaler U, Koppenburg V, Fink M, Meyer I, Papandrikopoulou A, et al. Target-directed development and preclinical characterization of the proposed biosimilar rituximab GP2013. *Leuk Lymphoma* [internet]. 2014;55(July 2013):1–9.
19. Smolen JS, Cohen SB, Tony H-P, Scheinberg M, Kivitz A, Balanescu A, et al. A randomised, double-blind trial to demonstrate bioequivalence of GP2013 and reference rituximab combined with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* [internet]. 2017;annrheumdis-2017-211281.
20. Smolen JS, Scheinberg M, Tony H-P, Zhu P, Shisha T. FRI0222 Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and efficacy of proposed rituximab biosimilar (GP2013) vs. EU-approved rituximab (RTX) in patients with rheumatoid arthritis: Results from a randomized controlled trial(GP13-201) over 52 weeks. *Ann Rheum Dis* [internet]. 2016;75(Suppl 2):512–3.
21. Jurczak W, Moreira I, Kanakasetty GB, Munhoz E, Echeveste MA, Giri P, et al. A phase III efficacy and safety study of the proposed rituximab biosimilar GP2013 versus rituximab in 629 patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *Br J Haematol* [internet]. 2017;176(Table 1):62–3.
22. Jurczak W, Moreira I, Kanakasetty GB, Munhoz E, Echeveste MA, Giri P, et al. 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;3026(17):1–12.
23. Tony HP et al. Comparison of Switching from the Originator Rituximab to the Biosimilar Rituximab GP2013 or Re-Treatment with the Originator Rituximab in Patients with Active Rheumatoid Arthritis: Safety and Immunogenicity Results from a Multicenter, Randomized, Double-B. *Arthritis Rheumatol* [internet]. 2017 [citeret 6. august 2018];69(Suppl 10).

9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Ulrik Tarp Overlæge, dr.med.	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Reumatologisk Selskab
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Claus Rasmussen Overlæge, klinisk lektor	Region Nordjylland
Kan ikke finde egnede kandidater, der ønsker at deltage i fagudvalget	Region Midtjylland
Hanne M. Lindegaard Overlæge, klinisk lektor, ph.d.	Region Syddanmark
Thomas Adelsten Uddannelsesansvarlig overlæge	Region Sjælland
Annemarie Lyng Svensson Konstitueret overlæge, ph.d.	Region Hovedstaden
Per Dankier Professor, overlæge, dr.med., ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Mikala Vasehus Holck Klinisk farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Dorte Vendelbo Jensen Overlæge, sekretariatsleder	DANBIO
Annette Schlemmer Overlæge, MLP, lektor	Dansk Reumatologisk Selskab
To patienter/patientrepræsentanter	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Jeppe Schultz Christensen (projekt- og metodeansvarlig) Charlotte Wulff Johansen (koordinator) Pernille Skaarup Arrevad (sundhedsvidenskabelig konsulent) Tenna Bekker (teamleder)

Bilag 1: Sekretariatets gennemgang af EMA-godkendelsen af Rixathon[®]

Biosimilært rituximab – Sandoz A/S:

Navn: Rixathon[®] 500 mg og 100 mg koncentrat til opløsning til infusion.

Producent: Sandoz

Markedsføringsindehaver i Danmark: Sandoz

Referencelægemiddel: Mabthera[®] 500 mg og 100 mg koncentrat til opløsning til infusion (Roche A/S).

Godkendelsen af Rixathon[®] i EMA [16]:

Comparability exercise

Sandoz har publiceret deres comparability exercise i to studier [17,18], hvor de sammenligner GP2013 med rituximab. Den primære struktur blev sammenlignet ved aminosyresekventering ved HPLC og bestemmelse af eksakt masse ved massespektrometri. Den overordnede struktur blev karakteriseret ved disulfidbroer, bestemmelse af frie thiol, cirkulær dichroism, Fourier Transform Infra-Red spektroskopi (FTIR) og Differential Scanning Calorimetry. Glycosyleringsmønster (inkl. galactosylering, sialylering, mannosylering, afucosylering, α -galactosylering) blev bestemt ved Normal phase high-performance liquid chromatography fluorescence (NP-HPLC-FL) og størrelsesvariationer sammenlignet med CE-SDS (kapillarelektroforese i kombination med SDS-gel adskillelse).

Den biologiske aktivitet blev vurderet på bindingsaffinitet til CD20, CDC (complement-dependent cytotoxicity), ADCC (antibody-dependent cytotoxicity), apoptose, affinitet for FcRn og Fc γ -receptorer (Fc γ RIa, Fc γ RIIa, Fc γ RIIb, Fc γ RIIIa(F158), Fc γ RIIIa(V158), Fc γ RIIIb) samt korrelation mellem glycosylering og Fc funktion.

EMA vurderer, at analyserne er tilstrækkelige til at vise similaritet mellem Rixathon[®] og Mabthera[®] på kvalitetsniveau.

Toksikologiske og farmakokinetiske studier (ikke-kliniske aspekter (non-clinical aspects))

Der blev udført *in vivo* studier i cynomolgusaber. Et enkeltdosis studie med 14 aber, som blev fulgt i 10 uger, og et multidosis studie med 32 aber, som i 4 uger fik én af to forskellige ugentlige doser, med en efterfølgende behandlingsfri periode på 4 uger og en 6 måneders opfølgingsperiode. Farmakodynamik blev vurderet på effekten på B-celle eliminering. Der blev demonstreret biosimilaritet hvad angår farmakokinetik, - dynamik og toksikologi.

Kliniske studier

Tabel 1 summerer de kliniske studier, der indgår i det kliniske udviklingsprogram og EMAs godkendelsesproces.

Der er to fase 1-studier, hvoraf det ene (GP13-101) er udført i 6 japanske patienter med indolent non-Hodgkin lymfom som led i en godkendelsesproces ved de japanske lægemiddelmyndigheder. Det vurderer primært sikkerheden af Rixathon[®]. Det andet (GP13-201) sammenligner Mabthera[®], Rituxan[®] og Rixathon[®] på farmakokinetik (primært effektmål), farmakodynamik, effekt og sikkerhed (herunder immunogenicitet) i en population med reumatoid arthritis, der blev valgt som den mest sensitive population. Der blev demonstreret farmakokinetisk ækvivalens mellem de tre præparater [19,20].

TABEL 1. UDFØRTE OG IGANGVÆRENDE KLINISKE STUDIER DER INDGÅR I CHMPs VURDERING AF RIXATHON®.

Studie NCT# (Reference)	Fase	Design	Population	Lægemidler	Formål	ITT-population Antal patienter (GP2013:rituximab)
GP13-101 NCT0193351 6 [16]	1	Ublindet 1 arm	NHL	Rixathon®	Sikkerhed PK-profil	6
GP13-201 NCT0127418 2 [19,20]	1/2	RCT Dobbeltblindet 2 arme	RA	Rixathon® Mabthera® Rituxan	PK-ækvivalens	133:87:92
GP13-301 NCT0141966 5 [21,22]	3	RCT Dobbeltblindet 2 arme	AFL	Rixathon® Mabthera®	Terapeutisk ækvivalens	314:315
GP13-302 NCT0251477 2 [23]	3	RCT Dobbeltblindet 2 arme	RA	Rixathon® Mabthera® Rituxan®	Sikkerhed og immunogenicitet efter skift til GP2013	107 53 (skiftegruppe) 54 (kontrolgruppe)

Der er to fase 3-studier, hvoraf det ene (GP13-301) er udført i en population med avanceret follikulært lymfom i kombination med kemoterapi (CVP) gennem 6 måneder og efterfølgende vedligeholdelsesmonoterapi i 2 år. Det er designet til at demonstrere terapeutisk ækvivalens vurderet på overall response rate (ORR) efter 24 uger og evaluerer sikkerhed efter 2 år. Der demonstreres terapeutisk ækvivalens mellem Mabthera® og Rixathon® [21,22].

Fase 3-studiet med RA-patienter undersøger sikkerhed og immunogenicitet efter skift fra Mabthera® eller Rituxan® til Rixathon® [23]. Ved positiv CHMP-beslutning i april 2017 var resultaterne endnu ikke publicerede. Sidenhen er resultaterne præsenteret i et konferenceabstract [23] og viser, at sikkerhedsprofilen er sammenlignelig for patienter, der skifter fra MabThera® til Rixathon® ift. patienter, der fortsætter behandling med Mabthera® [23].

Klinisk farmakologi

Tre studier (GP13-201 (del 1) GP13-301 og GP13-101) understøtter den farmakokinetiske del af ansøgningen. I RA-studiet blev der inkluderet mænd og kvinder ≥ 18 år og ≥ 6 måneders RA-diagnose (ACR 1987-kriterier). Patienterne skulle være seropositive for rheumatoidfaktor (RF) og/eller anti-CCP-antistoffer, have et utilstrækkeligt respons eller intolerans overfor ikke-biologiske DMARDS og én eller op til tre TNF-antagonister, samt have modtaget methotrexat (7,5 mg til max 25 mg/uge) i mindst fire måneder (stabil dosis i fire uger inden randomisering). Patienterne blev randomiseret (1:1) til 1000 mg i.v.-infusion af Rixathon® eller MabThera® på dag 1 og dag 15. Patienterne blev fulgt i 52 uger fra dag 1, og prøver til at sammenligne farmakokinetik og -dynamik blev indsamlet indtil uge 24 og uge 52. Samtidig blev effekt og sikkerhedsdata vurderet på regelmæssig basis indtil uge 52. Det primære PK-effektmål var AUC_{0-inf} i serumprøver (indsamlet over 24 uger). Resultaterne var sammenlignelige mellem behandlingsgrupperne. Det sekundære PK-effektmål var at sammenligne den maksimale serumkoncentration efter første infusion, hvilket også blev vurderet ens mellem behandlingsgrupperne.

Resultaterne fra studie GP13-301 understøtter den vurderede farmakokinetiske sammenlignelighed i RA-studiet GP13-201.

I RA-studiet (GP13-201) blev bioækvivalens/farmakodynamik vurderet på effekten på B-celle eliminering og var defineret som areal under effekt/tid-kurven ($AUEC_{(0-14 \text{ dage})}$) for den procentvise ændring af antallet af B-celler i blodet fra baseline i forhold til ved dag 15 (anden infusion) mellem Rixathon[®] og MabThera[®]. Resultatet var 1,019 (95 % CI 0,997; 1,042), hvilket var inden for den forudbestemte bioækvivalensmargen på 0,80-1,125. Det sekundære effektmål i GP13-201 var ændring fra baseline til uge 52 i DAS28 (Disease Activity Score Based On A 28 Joint Count). Resultaterne understøttede similaritet mellem behandlingerne, om end den gennemsnitlige DAS28 var numerisk lavere i MabThera[®]-gruppen indtil uge 24. Derefter var tendensen omvendt indtil uge 52. EMA påpeger dog, at begge behandlingsgrupper udviste en stor variation gennem hele studiet på C_{\max} [16]. Post-hoc analyser viser ingen klar trend for DAS28 ift. C_{\max} , hvilket tyder på, at den observerede variation i C_{\max} ikke havde indflydelse på effekt i de to behandlingsgrupper. ACR20 (American College of Rheumatology 20 % Response Criteria) viste overordnet set, at Rixathon[®] og MabThera[®] var ens ift. de fastsatte ækvivalensgrænser (+/- 15 %).

Klinisk sikkerhed

Totalt er 404 patienter blev eksponeret for Rixathon[®] i de tre studier GP13-201, GP13-301 og GP13-101. Heraf har 231 patienter med AFL været i behandling med Rixathon[®] i op til 2,5 år (GP13-301), og ved godkendelsen var studiet stadig i gang.

Selvom studie GP13-201 med RA-patienter ikke var designet til at bekræfte sikkerheden, har EMA vurderet, at data er relevante. Den overordnede tilstedeværelse af bivirkninger (*adverse events*) var sammenlignelige mellem de to behandlingsarme (Rixathon[®]: 56 patienter, 65,1 % vs. MabThera[®]: 57 patienter, 65,5 %). De to mest rapporterede bivirkninger (*adverse events*) med særlig interesse var RA (Rixathon[®] 4 patienter, 4,7 %; MabThera[®] 5 patienter, 5,7 %) og hypertension (Rixathon[®] 3 patienter, 3,5 %; MabThera[®] 5 patienter, 5,7 %). Antallet af patienter, som rapporterede infusionsrelaterede reaktioner, var stort set ens i Rixathon[®] og MabThera[®]-grupperne, og det samme var tilstedeværelsen af de infusionsrelaterede reaktioner, som kunne mistænkes at have en kausal sammenhæng med lægemidlerne. Antallet af patienter med alvorlige bivirkninger (*serious adverse events*) i de to behandlingsgrupper var også sammenligneligt, og der blev ikke fundet klinisk betydningsfulde forskelle mellem grupperne.

Immunogeniciteten blev evalueret ift. dannelse af antistoffer og kliniske symptomer (*adverse events*). I RA-studiet (GP13-201) blev der taget blodprøver til vurdering af rituximabantistofdannelsen (ADA (antidrug antibody)) før første infusion samt ved uge 4, 16, 24, 38, og 52. Postbaseline blev der fundet ADA i 9 patienter (11 %) i Rixathon[®]-gruppen og 18 patienter (21,4 %) i MabThera[®]-gruppen. Der blev ikke observeret nogen relevante forskelle ift. den generelle sikkerhed mellem patienter med og uden dannelse af ADAs. Der blev heller ikke observeret betydningsfulde forskelle i effektmålene hos patienter med eller uden ADAs.

Samlet set (inkl. resultater fra studierne GP13-101 og GP13-301) vurderer EMA, at sikkerhedsprofilen for Rixathon[®] er sammenlignelig med MabThera[®] ift. infektioner, infusionsrelaterede reaktioner og i NHL-studiet (GP13-101) neutropeni. I risk management-planen nævnes bl.a., at der afventes resultater for fase 3-RA-studiet (GP13-302)[16].

Konklusion

Samlet vurderer EMA, at der er biosimilaritet mellem Rixathon[®] og MabThera[®] ift. farmakokinetik og -dynamik, effekt og sikkerhedsparametre [16].