



Rapid Review

Rituximab (MabThera®) – Switch vom Originalpräparat auf ein Biosimilar

erstellt von Dr.ⁱⁿ Anna Glechner

<http://www.ebminfo.at/rituximab>

Bitte den Rapid Review wie folgt zitieren:

Glechner A., Rituximab (MabThera®) – Switch vom Originalpräparat auf ein Biosimilar: Rapid Review. EbM Ärzteinformationszentrum; November 2018. Available from: <http://www.ebminfo.at/rituximab>

Anfrage / PIKO-Frage

Gibt es Studien, die bei PatientInnen mit einer Tumorerkrankung untersuchen, ob der Wechsel vom Original-Rituximab (MabThera®) auf ein Biosimilar zu Nebenwirkungen führt?

Ergebnisse

Studien

Wir fanden eine Beobachtungsstudie (1) und drei bisher noch nicht publizierte Studien (zwei Beobachtungsstudien und eine randomisiert kontrollierte Studie [RCT]) (2-5), die untersuchten, ob ein Wechsel vom Original-Rituximab (RTX) auf ein Biosimilar im Vergleich zu Personen, die kontinuierlich eine Therapie mit Original-RTX oder einem Biosimilar erhalten, zu unerwünschten Ereignissen führt. Die Studien wurden bei PatientInnen mit rheumatoider Arthritis durchgeführt. Wir fanden keine Studien, die PatientInnen mit malignen Tumoren untersuchten.

Resultate

- Personen, die ein Biosimilar erhielten, hatten eine ähnliche Rate an unerwünschten Ereignissen wie Personen, die vom Original-RTX (Rituxan®/MabThera®) auf ein Biosimilar wechselten (Tabelle 1). Der Großteil der Studien zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.
- Ein RCT ergab, dass es bei Personen, die eine Therapie mit Rituxan® oder MabThera® erhielten, eine geringere Rate an unerwünschten Ereignissen gab als bei Personen, die auf ein Biosimilar wechselten (51,9 Prozent [28 von 54] vs. 69,8 Prozent [37 von 53]; RR: 0,74; 95% KI: 0,54–1,01) (4). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen bei unerwünschten Ereignissen in Zusammenhang mit der Behandlung.
- Schwere unerwünschte Ereignisse traten vereinzelt in allen Studien auf (Tabelle 1 und Tabelle 2).

Stärke der Evidenz



0 von 3 = Insuffizient

Die vorliegenden Studien wurden bei PatientInnen mit rheumatoider Arthritis durchgeführt. Sie zeigten bei der Rate an unerwünschten Ereignissen großteils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Personen, die durchgehend eine Form der Therapie mit Original-RTX oder einem Biosimilar erhielten, und Personen, die vom Original-RTX auf ein Biosimilar wechselten. Die Ergebnisse waren jedoch sehr ungenau (breites Konfidenzintervall) und die methodische Durchführung der nicht publizierten Studien nur eingeschränkt beurteilbar. Die Stärke der Evidenz für die vorliegenden Ergebnisse ist daher unzureichend.

Studien	Risiko für Bias	Ereignisraten		Effekte		Stärke der Evidenz	
		Biosimilar	Switch-Gruppe	Relativ (95% KI)	Biosimilar-Therapie im Vergleich zu Switch (95% KI)		
Unerwünschte Ereignisse							
Park et al. 2017 (1)	1 prospektive Kohortenstudie 6 Monate	moderat ^a	9 von 38 (23,7%)	4 von 20 (20%)	RR: 1,18; 95% KI: 0,42–3,37	kein statistisch signifikanter Unterschied 4 mehr pro 100 (von 12 weniger bis 47 mehr)	
Shim et al. 2017 (2)	1 prospektive Kohortenstudie 12 Monate	fehlende Informationen ^b	48 von 122 (39,3%)	Switch von Rituxan®: 26 von 62 (41,9%) Switch von MabThera®: 10 von 47 (21,3%)	RR: 0,94; 95% KI: 0,65–1,35 RR: 1,85; 95% KI: 1,02–3,34	kein statistisch signifikanter Unterschied Biosimilar: statistisch signifikant häufiger 18 mehr pro 100 (von 0 weniger bis 50 mehr)	
Pfizer, ClinicalTrials.gov 2018 (3)	1 prospektive Kohortenstudie 6 Monate	fehlende Informationen ^b	25 von 48 (52,1%)	Switch von Rituxan®: 18 von 27 (66,7%) Switch von MabThera®: 18 von 30 (60,0%)	RR: 0,94; 95% KI: 0,65–1,35 RR: 1,85; 95% KI: 1,02–3,34	Kein statistisch signifikanter Unterschied 15 weniger pro 100 (von 9 mehr bis 31 weniger)	
Schwere unerwünschte Ereignisse							
Park et al. 2017 (1)	1 prospektive Kohortenstudie 6 Monate	moderat ^a	1 von 38 (2,6 %)	1 von 20 (5,0%)	RR: 0,53; 95% KI: 0,03–7,98	kein statistisch signifikanter Unterschied 2 weniger pro 100 (von 5 weniger bis 35 mehr)	
Pfizer, ClinicalTrials.gov 2018 (3)	1 prospektive Kohortenstudie 6 Monate	fehlende Informationen ^b	4 von 48 (8,3 %)	Switch von Rituxan®: 1 von 27 (3,7%) Switch von MabThera®: 1 von 30 (3,3%)	RR: 2,5; 95% KI: 0,29–21,32 RR: 2,25; 95% KI: 0,26–19,12	kein statistisch signifikanter Unterschied 6 mehr pro 100 (von 3 weniger bis 75 mehr) 4 mehr pro 100 (von 2 weniger bis 60 mehr)	

Tabelle 1: Rate von unerwünschten Ereignissen bei Biosimilar-Therapie versus Wechsel von Original-RTX auf ein Biosimilar

^a Fortsetzungsstudie RCT, nur noch 40 Prozent der zu Beginn randomisierten TeilnehmerInnen; ^b nur Konferenz-Abstract vorhanden bzw. Informationen auf ClinicalTrials.gov

Abkürzungen: EU: Europa; KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko, RTX: Rituxumab

Tabelle 2: Rate von unerwünschten Ereignissen bei Original-RTX-Therapie versus Wechsel von Original-RTX auf ein Biosimilar

Studien	Risiko für Bias	Ereignisraten		Effekte		Stärke der Evidenz	
		Rituxan®/MabThera®	Switch-Gruppe	Relativ (95% KI)	Original-RTX im Vergleich zu Switch (95% KI)		
Unerwünschte Ereignisse							
Tony et al. 2017 (4, 5)	1 RCT 12 Monate	fehlende Informationen ^a	28 von 54 (51,9%)	37 von 53 (69,8%)	RR: 0,74 (0,54–1,01)	Original-RTX: statistisch signifikant geringere Rate 18 weniger pro 100 (von 1 mehr bis 32 weniger)	
Unerwünschte Ereignisse die mit der Therapie in Zusammenhang stehen^b							
Tony et al. 2017 (4, 5)	1 RCT 12 Monate	fehlende Informationen ^a	11 von 54 (20,4%)	6 von 53 (11,3%)	RR: 1,80 (0,72–4,51)	kein statistisch signifikanter Unterschied 9 mehr pro 100 (von 3 weniger bis 40 mehr)	
Schwere unerwünschte Ereignisse							
Tony et al. 2017 (4, 5)	1 RCT 12 Monate	fehlende Informationen ^a	3 von 54 (5,6%)	0 von 53 (0%)	RR: 6,87 (0,36–129,92)	kein statistisch signifikanter Unterschied 0 weniger pro 100 (von 0 weniger bis 0 weniger)	

^a nur Konferenz-Abstract und Daten von ClinicalTrials.gov vorhanden; ^b laut StudienautorInnen

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisiert kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko, RTX: Rituximab



Hoch

Die Stärke der Evidenz ist hoch. Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention verändern werden.



Moderat

Die Stärke der Evidenz ist moderat. Neue Studien werden möglicherweise aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention haben.



Niedrig

Die Stärke der Evidenz ist niedrig. Neue Studien werden mit Sicherheit einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes / der Intervention haben.



Insuffizient

Die Evidenz ist unzureichend oder fehlend, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung/der Intervention einschätzen zu können.

Methoden

Um relevante Studien zu finden, hat eine Informationsspezialistin in folgenden Datenbanken recherchiert: Ovid MEDLINE, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Wir verwendeten Suchbegriffe, die sich vom MeSH-System (Medical Subject Headings) der National Library of Medicine ableiten. Zusätzlich wurde mittels Freitext gesucht und eine Pubmed-similar-articles-Suche durchgeführt. Als Ausgangsreferenzen dienten passende Publikationen, die in der Vorab-Suche identifiziert wurden. Die Suche erfasste alle Studien bis 4. Oktober 2018. Dies ist ein Rapid Review, der die beste Evidenz zusammenfasst, die in den genannten Datenbanken zu diesem Thema durch Literatursuche zu gewinnen war. Die Methoden von der Frage bis zur Erstellung des fertigen Rapid Reviews sind auf unserer Website abrufbar: <http://www.ebminfo.at/wp-content/uploads/Methoden-Manual.pdf>. Tabelle 1 und Tabelle 2 wurden mit GRADEpro GDT erstellt: <https://gradepro.org/>

Resultate

Studien

Wir fanden sechs Studien, die untersuchten, ob ein Wechsel vom Original-Rituximab (RTX) auf ein Biosimilar im Vergleich zu Personen, die kontinuierlich entweder Original-RTX oder ein Biosimilar erhielten, zu mehr unerwünschten Ereignissen führt. Derzeit sind zwei Originalpräparate von Rituximab auf dem Markt: Rituxan® der Firma Biogen in den USA, und MabThera® der Firma Roche in Europa. Die Biosimilars werden ebenfalls unter unterschiedlichen Namen vermarktet: CT-P10 und GP2013.

Alle Studien wurden bei Patientinnen mit rheumatoider Arthritis durchgeführt. Nur eine Studie wurde bereits als Volltext in einem Journal veröffentlicht (1). Diese Beobachtungsstudie war die Fortsetzung einer randomisiert kontrollierten Studie (RCT) und untersuchte PatientInnen mit aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen eine anti-TNF(Tumornekrose-Faktor)-Therapie nicht erfolgreich war oder die diese nicht vertrugen (1). Nur 40 Prozent der ursprünglich randomisierten Personen nahmen an der Folge-Beobachtungsstudie teil. Der Großteil unterschrieb keine Einwilligungserklärung für die Fortsetzungsstudie, oder andere administrative Gründe verhinderten eine Teilnahme. Sechs Prozent der TeilnehmerInnen schieden während des RCTs wegen unerwünschter Ereignisse aus, zwei Prozent, weil Rituximab nicht wirkte. In die Fortsetzungsstudie wurden nur noch Personen mit aktiver rheumatoider Arthritis eingeschlossen, bei denen der letzte Rituximab-Zyklus einen Therapieerfolg gezeigt hatte. Alle PatientInnen erhielten begleitend Methotrexat (10 bis 25 mg/Woche) und Folsäure (≥ 5 mg/Woche). Vor der Rituximab-Infusion wurde allen PatientInnen Methylprednisolon, ein Antipyretikum und ein Antihistaminikum verabreicht. In der Phase der randomisierten Studie wurden die Teilnehmenden entweder der Original-RTX- oder der Biosimilar-(CT-P10)-Gruppe zugeteilt. In der Phase nach Abschluss des RCTs erhielten die PatientInnen in der Biosimilar-Gruppe weiterhin ein Biosimilar, während jene Personen, die zuvor ein Original-RTX bekommen hatten, auf ein Biosimilar wechselten. PatientInnen erhielten bis zu zwei Zyklen Rituximab, bestehend aus je zwei Infusionen (1000 mg) in einem Abstand von zwei Wochen.

Die übrigen fünf Studien wurden entweder in Studienregister (3, 5-7) eingetragen oder als Abstract auf Konferenzen präsentiert (2, 4), aber nicht veröffentlicht. Drei der bisher unveröffentlichten Studien berichteten Resultate (2-5). Zwei davon waren Beobachtungsstudien, die ebenfalls im Anschluss an einen RCT durchgeführt wurden, die dritte Studie war ein RCT. Die methodische Durchführung dieser Studien war aufgrund fehlender Angaben nur eingeschränkt beurteilbar.

Unerwünschte Ereignisse

Biosimilar-Therapie im Vergleich zu Wechsel vom Original-RTX auf ein Biosimilar

Drei prospektive Beobachtungsstudien mit 394 PatientInnen zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied bei der Rate an unerwünschten Ereignissen zwischen Personen, die eine Therapie mit einem Rituximab-Biosimilar erhielten, und der Gruppe, die vom Original-RTX auf ein Biosimilar wechselte (1-3). In der bereits veröffentlichten Studie kam es bei etwa 20 Prozent der Teilnehmenden zu unerwünschten Ereignissen (23,7 Prozent [9 von 38] vs. 20 Prozent [4 von 20]; RR: 1,18; 95% KI: 0,42–3,37) (1). Dazu zählten Infektionen (8 bis 10 Prozent) wie Gastroenteritis, respiratorische Infekte und Harnwegsinfekte sowie Ereignisse, die mit der Infusion in Zusammenhang standen (3 bis 5 Prozent).

Nur eine der drei Studien mit 231 PatientInnen zeigte widersprüchliche Ergebnisse: Im Vergleich zur Biosimilar-Gruppe hatten Personen, die von Rituxan® auf ein Biosimilar wechselten, eine ähnlich hohe Rate an unerwünschten Ereignissen (39,3 Prozent [48 von 122] vs. 41,9 Prozent [26 von 62]; RR 0,94; 95% KI: 0,64–1,35), während es bei Personen, die von MabThera® auf ein Biosimilar wechselten, zu weniger Ereignissen kam (21,3 Prozent [10 von 47]; RR: 1,85; 95% KI: 1,02–3,34).

Original-RTX-Therapie versus Wechsel von Original-RTX auf ein Biosimilar

Eine bisher unveröffentlichte randomisiert kontrollierte Studie zeigte in der Gruppe, die ein Original-RTX verabreicht bekam, eine geringere Rate an unerwünschten Ereignissen als bei TeilnehmerInnen, die auf ein Biosimilar wechselten (51,9 Prozent [28 von 54] vs. 69,8 Prozent [37 von 53]; RR: 0,74; 95% KI: 0,54–1,01) (4). Die Rate an unerwünschten Ereignissen in Zusammenhang mit der Behandlung zeigte jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (20,4 Prozent [11 von 54] vs. 11,3 Prozent [6 von 53] vs.; RR: 1,8; 95% KI: 0,72–4,51). Zu den unerwünschten Ereignissen zählten: muskuloskeletale und Bindegewebserkrankungen (Original-RTX: 7,4 Prozent; Switch-Gruppe: 20,8 Prozent) wie Arthralgie und Osteoarthritis; Infektionen und Infestationen (Original-RTX-Gruppe: 24,1 Prozent; Switch-Gruppe: 18,9 Prozent), etwa respiratorische Infekte. Seltener kam es zu Verletzungen, Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes (6 bis 8 Prozent), Kopfschmerzen (4 Prozent), Übelkeit (2 bis 4 Prozent) oder Erbrechen (0 bis 6 Prozent).

Schwere unerwünschte Ereignisse

Schwere unerwünschte Ereignisse kamen in allen Studien sehr selten vor. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Tabelle 1 und Tabelle 2) (1, 3, 4). Beispielsweise berichtete in der einzigen veröffentlichten Studie sowohl in der Biosimilar-Gruppe als auch in der Switch-Gruppe je eine Person über ein schweres unerwünschtes Ereignis (1). Es handelte sich um eine spinale Osteoarthritis, die jedoch nicht als Folge der Therapie auftrat.

Suchstrategien

Ovid Medline

4.10.2018

Ovid MEDLINE(R) 1946 to September Week 4 2018, Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print October 03, 2018, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations October 03, 2018, Ovid MEDLINE(R) Daily Update October 03, 2018

#	Suchen	Ergebnisse
1	(Rituximab or MabThera or Rituxan or RTX).af.	21666
2	Biosimilar Pharmaceuticals/	1252
3	Drugs, Generic/	4759
4	biosimilar*.ti,ab.	2463
5	(bio* adj4 similar*).ti,ab.	18894
6	(CT-P10 or CTP10 or Truxima or Blitzima or Tuxella or Ritemvia or Celltrion or GP2013 or GP-2013 or Rixathon or PF-05280586 or PF05280586 or BCD-020 or BCD020 or SAIT101 or SAIT-101).ti,ab.	47
7	or/2-6	25726
8	1 and 7	150
9	exp animals/ not humans/	4501164
10	8 not 9	148
11	(english or german).lg.	25115284
12	10 and 11	144
13	case reports/	1899775
14	12 not 13	137

4.10.2018

ID Search	Hits
#1(Rituximab or MabThera or Rituxan or RTX):ti,ab,kw	3548
#2MeSH descriptor: ["Biosimilar Pharmaceuticals"] explode all trees	78
#3MeSH descriptor: ["Drugs, Generic"] explode all trees	262
#4biosimilar*:ti,ab,kw	598
#5(bio* near/4 similar*):ti,ab,kw	960
#6(CT-P10 or CTP10 or Truxima or Blitzima or Tuxella or Ritemvia or Celltrion or GP2013 or GP-2013 or Rixathon or PF-05280586 or PF05280586 or BCD-020 or BCD020 or SAIT101 or SAIT-101):ti,ab,kw	66
#7(2-#6)	1785
#8#1 and #7	82

Pubmed similar articles

4.10.2018

SearchQuery	Items found
#21 Search 28600696[uid]	1
#22 Similar articles for PubMed (Select 28600696)	122
#23 Search 28600696 28612179 27624791 28712940 30010481 27130908 23027887 28766389 26905864 27038608 28728599 28497220 23687260 28637670 27449503 28397080 26353833 25539430 26032432 20463186 27117698 22422731 21439251 27586879 18050221 24756903 23547218 25128506 26176644 21965646 27558631 26831256 28584187 27197690 26076687 23547216 21571731 21862107 24821852 23918037 24442884 23286833 27530379 19491302 22174201 28214924 26909489 25082646 22736086 23723317 27457311 27863807 26795209 23001900 19416802 26568428 28968793 27087059 23264555 28957563 24241487 25736355 21187298 26316581 18490431 21925447 28068848 24832836 27964756 22093579 27908302 16947627 20488885 24670196 24783914 25299001 17469098 20194448 23740226 21926153 28089978 26839473 24998790 22133052 29267905 25539805 23045227 25897997 26669919 26184536 15201414 28712941 14872477 23983134 25834203 25050591 21724444 22833373 18055472 19633797 28854956[uid]	101

#24	("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh])	4502433
#25	Search (#23 NOT #24)	101
#26	Search "english"[Language] OR "german"[Language]	25103673
#27	Search (#26 AND #25)	100
#29	Search ((#27) AND "therapy/narrow"[Filter])	47
#30	Search (#27 AND systematic[sb])	4
#31	Search (#29 OR #30)	51

ClinicalTrials.gov

4.10.2018

Search	Results
(switch OR switching OR switched OR Interchangeability OR Interchangeable OR interchanged OR Transitioning OR Transition OR transitioned) Interventional Studies Rituximab OR MabThera OR Rituxan	21

ICTRP

4.10.2018

Search	Results
Rituximab AND switch* OR MabThera AND switch* OR Rituxan AND switch*	9
Rituximab AND interchang* OR MabThera AND interchang* OR Rituxan AND interchang*	0
Rituximab AND transition* OR MabThera AND transition* OR Rituxan AND transition*	2
Total	11

Referenzen

1. Park W, Suh CH, Shim SC, Molina FFC, Jeka S, Medina-Rodriguez FG, 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(4):369-77.
2. Shim S-C, Majstorovic L, Kasay A, El-Khoury E, Irazoque-Palazuelos F, Molina F, et al. Efficacy and safety of rituximab biosimilar, CT-P10, after a single switch from innovator rituximabs in patients with rheumatoid arthritis: results from phase 3 randomized controlled trial over 72 weeks. *Arthritis and rheumatology Conference: american college of rheumatology/association of rheumatology health professionals annual scientific meeting, ACR/ARHP 2017 United states* [Internet]. 2017; 69(Supplement 10) (no pagination). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01420105/full>.
3. Nct. Rheumatoid Arthritis Extension Trial For Subjects Who Have Participated In Other PF-05280586 Trials (REFLECTIONS B328-04). <https://clinicaltrials.gov/show/nct01643928> [Internet]. 2012. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01585112/full>.
4. Tony H-P, Schulze-Koops H, Kruger K, Cohen S, Kivitz A, Jeka S, 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-blind study. *Arthritis and rheumatology Conference: american college of rheumatology/association of rheumatology health professionals annual scientific meeting, ACR/ARHP 2017 United states* [Internet]. 2017; 69(Supplement 10) (no pagination). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01419981/full>.
5. Nct. GP2013 Treatment in Patients With Active Rheumatoid Arthritis, Previously Treated With Rituxan® or MabThera®. <https://clinicaltrials.gov/show/nct02514772> [Internet]. 2015. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01491304/full>.
6. Nct. Study of Safety and Efficacy of BCD-020 Comparing to MabThera in Patients With Rheumatoid Arthritis. <https://clinicaltrials.gov/show/nct01759030> [Internet]. 2012. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01539615/full>.
7. EUCTR2012-003876-38-DE. Clinical study to find out if the biologically similar medicine GP2013 is safe in patients with rheumatoid arthritis who have been treated with Rituxan® or MabThera® in the past. 2015.

Ein Projekt von

Das Evidenzbasierte Ärztinformationszentrum ist ein Projekt von Cochrane Österreich am [Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie](#) der Donau-Universität Krems. Rapid Reviews für niederösterreichische SpitalsärztInnen werden von der Landeskliniken-Holding finanziert.



Disclaimer

Dieses Dokument wurde vom EbM Ärztinformationszentrum des Departments für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie der Donau-Universität Krems – basierend auf der Anfrage eines praktizierenden Arztes / einer praktizierenden Ärztin – verfasst.

Das Dokument spiegelt die Evidenzlage zu einem medizinischen Thema zum Zeitpunkt der Literatursuche wider. Das EbM Ärztinformationszentrum übernimmt keine Verantwortung für individuelle PatientInnentherapien.