

RITUXIMAB subcutáneo

MabThera® vial 1.400 mg/11,7 mL solución subcutánea C/1 PVL: 1.500 € Laboratorio: Roche

Solicitado por: ----- (Hematología)

Fecha solicitud: 31/08/2016

Para: Pacientes adultos con Linfoma No-Hodgkin (LNH) con indicaciones autorizadas en ficha técnica.

Resolución de la CFyT:

Fecha presentación: 21/03/2017

- Aprobado (condiciones de uso según ficha técnica)
- Uso restringido (ver comentario)
- Se desestima para su uso en el HURH
- A valorar por Director Gerente

Comentario: Se considera prioritario garantizar la seguridad del paciente frente al menor tiempo de administración SC. La exposición media a rituximab, un 38% superior con la dosis fija SC, podría suponer un mayor riesgo de efectos adversos, sobre todo en pacientes de bajo peso y el número de pacientes incluido en el análisis de seguridad es insuficiente para detectar posibles diferencias en la incidencia de reacciones graves y poco frecuentes. A este respecto se considera que la incidencia de neutropenia febril numéricamente superior con la administración SC (10% vs 3%), debería ser motivo de precaución, y prevalecer la seguridad del paciente frente a la ventaja de un menor tiempo de ocupación de sillón de hospital de día. Por otro lado, la inclusión de rituximab SC en el hospital supondría una importante pérdida de oportunidad de ahorro frente al rituximab IV cuando próximamente se comercialice la primera especialidad de rituximab biosimilar.

GENERALIDADES

Rituximab es un anticuerpo monoclonal químérico que se une específicamente al antígeno CD20, una fosfoproteína transmembrana que se expresa en los linfocitos pre-B y B maduros y en más del 95 % de todos los linfomas no-Hodgkin de células B. El dominio Fab de rituximab se une al antígeno CD20 en la superficie de los linfocitos B, mientras que el dominio Fc puede reclutar efectores de la respuesta inmune para mediar la lisis de las células B.

Rituximab está comercializado desde 1998 para su administración en infusión intravenosa y tiene una amplia experiencia de uso tanto en las indicaciones autorizadas como otras indicaciones fuera de ficha técnica. Su patente ya ha caducado y la EMA ha emitido una opinión positiva a la comercialización del primer biosimilar de rituximab de administración IV en Europa (Truxima®) que se espera que se comercialice en los próximos meses. Esto propiciará una importante bajada del coste de este medicamento.

El laboratorio propietario de la molécula original ha comercializado una formulación de administración subcutánea de este mismo principio activo a una dosis fija de 1.400 mg junto a hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20) con menos indicaciones de tratamiento que la presentación IV (ver detalles en ficha técnica). La EMA ha autorizado también la comercialización de otra presentación subcutánea de rituximab con una dosis fija de 1.600 mg para el tratamiento de otra de las indicaciones de rituximab IV, leucemia linfocítica crónica, presentación que aún no está disponible en España.

Antes de iniciar el tratamiento con rituximab SC, es necesario haber podido administrar previamente una dosis completa de rituximab IV con éxito. Rituximab, tanto en administración IV como SC está asociado a reacciones relacionadas con la administración (bien por liberación de citoquinas o reacciones de hipersensibilidad), que pueden ser graves y siempre es necesario premedicar con antihistamínicos, antipiréticos y corticoide (si no está incluido en el esquema). Debido a que este riesgo es mayor en el primer ciclo, es necesario iniciar el tratamiento con rituximab IV, ya se considera más seguro que el subcutáneo al permitir un manejo más adecuado de estas reacciones con la modificación de la velocidad de perfusión.

Las principales diferencias de las especialidades IV y SC son:

- Formulación: Rituximab SC tiene una mayor concentración (120 mg/ml) y contiene hialuronidasa recombinante humana como nuevo excipiente para favorecer su biodisponibilidad.
- Indicaciones terapéuticas: Las indicaciones terapéuticas de rituximab 1.400 SC son limitadas. Sólo está indicado en LNH folicular o difuso de células grandes B, mientras que rituximab IV está indicado además en LNH, incluido monoterapia en pacientes en recaída o refractarios, leucemia

linfática crónica (LLC), artritis reumatoide y granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica.

- **Dosificación y posología:** La dosificación de rituximab SC es fija, de 1.400 mg, mientras que Rituximab IV se dosifica principalmente por superficie corporal (375 mg/m^2 en LNH ó 500 mg/m^2 en LLC). La pauta semanal en monoterapia para el tratamiento del linfoma folicular en recaída o refractario sólo es posible con rituximab IV. Rituximab SC no se puede utilizar en pauta semanal debido a su diferente perfil farmacocinético.
- **Administración:** Rituximab SC se administra como inyección subcutánea de 11,7 mL en aproximadamente 5 minutos, mientras que la infusión de rituximab IV se administra en aproximadamente unas tres-cuatro horas. En ambos casos es necesario premedicar para evitar reacciones relacionadas con la administración.
- **Farmacocinética:** La biodisponibilidad de rituximab SC es del 71% y su absorción es lenta, con concentración máxima a los 3 días e inferiores a las de rituximab IV durante esos tres días.
- **Exposición:** A dosis de 1.400 mg, la media de la exposición a rituximab SC es superior a la de 375 mg/m^2 de rituximab IV, con AUC entre un 35% y 38% superiores.

ALTERNATIVAS DISPONIBLES

Rituximab intravenoso a dosis de 375 mg/m^2 .

ENSAYOS CLINICOS

Eficacia

La eficacia y seguridad del uso de rituximab SC en LNH se basa en dos ensayos clínicos comparativos frente a rituximab IV, el SparkThera, de fase I en el tratamiento de mantenimiento de pacientes con linfoma folicular, con una primera etapa de búsqueda de dosis y una segunda etapa de farmacocinética, seguridad y tolerancia y el ensayo pivotal SABRINA, un fase III de farmacocinética, eficacia y seguridad en pacientes con linfoma folicular con una primera etapa de tratamiento de inducción en combinación con quimioterapia y una segunda etapa de tratamiento de mantenimiento en monoterapia. De acuerdo a la evaluación del NICE, la potencia estadística del ensayo SABRINA no es suficiente para detectar posibles diferencias de eficacia entre rituximab IV y SC. Hay que destacar que el diseño de no inferioridad de estos dos ensayos se basa en variables farmacocinéticas en lugar de en variables de eficacia clínica.

En la etapa de búsqueda de dosis del ensayo SparkThera se incluyen 124 pacientes con linfoma folicular y respuesta a un tratamiento previo de inducción con rituximab IV. El tratamiento de mantenimiento se inicia con una primera dosis de rituximab IV y después se aleatorizan a los pacientes a tres grupos (2:2:1) con una dosis única de rituximab SC (375 mg/m^2 ó 625 mg/m^2) ó rituximab IV 375 mg/m^2 . El objetivo primario fue identificar qué dosis de rituximab SC obtenía concentraciones valle similares a las de 375 mg/m^2 IV. Se eligió como variable principal la concentración mínima (Cmin) en lugar de la concentración máxima ya que se consideró que podía reflejar el grado de saturación del tejido diana de rituximab. Tras un primer análisis interno se añadió otro grupo con una dosis de rituximab SC 800 mg/m^2 . De acuerdo a los parámetros farmacocinéticos de Cmin y AUC, la dosis SC de 375 mg/m^2 era claramente insuficiente y la dosis adecuada SC debía de estar entre 625 y 800 mg/m^2 , pero con una amplia variabilidad observada en la Cmin. Debido a esta amplia variabilidad, se decide seleccionar una dosis fija de rituximab SC para la segunda etapa del ensayo. Mediante una modelización farmacocinética se estima que una dosis fija de 1.400 mg SC tendrá una alta probabilidad de obtener Cmin no inferiores a las de una dosis de 375 mg/m^2 IV en una población con una superficie corporal de $1,92 \pm 0,247 \text{ m}^2$ (SC) en pautas de cada 2 y cada 3 meses.

Para la segunda etapa del ensayo SparkThera se incluye otros 157 pacientes con linfoma folicular y respuesta a un tratamiento de inducción con quimioterapia + rituximab IV. Se aleatorizan 1:1 a un tratamiento de mantenimiento con rituximab 375 mg/m^2 IV ó rituximab 1.400 mg SC tras al menos una primera dosis de rituximab IV. El tratamiento de mantenimiento podía ser de 12 ciclos cada 2 meses o de 8 ciclos cada 3 meses durante 2 años. Se confirmó la no inferioridad del tratamiento SC (definido como margen inferior del IC90% del ratio CminSC/CminIV < 0,8) en las Cmin estimadas según modelización farmacocinética, con un ratio Cmin SC/IV de 1,24 (IC90%:1,02-1,51) para la pauta de cada 2 meses y de 1,12 (IC90%:0,86-1,45) para la pauta de cada 3 meses. Los ratios AUC SC/IV fueron de 1,35 (IC90%: 1,23-1,49) para la pauta de cada 2 meses y de 1,35 (IC90%: 1,23-1,48) para cada 3 meses. Se cumplió el criterio de no inferioridad establecido con una exposición superior a rituximab SC.

Del ensayo pivotal SABRINA, sólo se han publicado datos de la etapa de inducción. En esta etapa se incluyen 127 pacientes (en 67 centros) con linfoma folicular sin tratamiento previo y se aleatorizan a un tratamiento de quimioterapia junto a rituximab 375 mg/m² IV ó rituximab SC 1.400 mg tras una primera dosis IV de 375 mg/m². La variable principal fue el ratio de la Cmin SC/IV en el 7º ciclo del tratamiento de inducción (ciclos cada 3 semanas) en la población por protocolo. La media geométrica de las Cmin fue de 83,13 mcg/mL para rituximab IV y de 134,58 mcg/mL para rituximab SC, con un ratio de 1,62 (IC90%:1,36-1,94) y un ratio para la AUC SC/IV de 1,38 (IC90%:1,24-1,53). Se cumple el objetivo primario de no inferioridad (margen inferior del IC90% del ratio CminSC/CminIV < 0,8), sin embargo la exposición a rituximab SC es superior a la de rituximab IV. Se mantuvo la no inferioridad en la estratificación por superficie corporal (baja, media, alta), con una exposición superior para los pacientes con menos superficie corporal (para superficie corporal de 1.4, 1.9 y 2.4 m², ratios de Cmin SC/IV de 2.25, 1.65 y 1.21 y de AUC SC/IV de 1.96, 1.45 y 1.09).

Los datos de eficacia del ensayo SABRINA, publicado sólo en forma de abstract, se analizan como variables secundarias en la población por intención de tratar al final de la fase de inducción (127 pacientes), con unos resultados de respuesta total del 84,4% con rituximab IV y del 83,4% con rituximab SC. En el informe de la EMA no se observan diferencias significativas en la respuesta total (completa, completa sin confirmar ó parcial), del 84% en el grupo IV y del 90,5% en el grupo SC (diferencia 6,1%; IC95%: -6,3 a 18,5%). El número de pacientes clasificados como no respondedores en los grupos IV y SC fue de 10 y 6 respectivamente, divididos en enfermedad estable (3 vs 2), progresión (1 vs 0), información perdida (2 vs 2) e información inválida (4 vs 2). Estos datos no permiten establecer diferencias significativas sobre su eficacia comparativa.

Seguridad

Los datos de seguridad previos a su comercialización se basan en un total de 1.413 ciclos de rituximab SC en 303 pacientes, de los cuales, 1.215 ciclos fueron con la dosis de 1.400 mg y 70 pacientes con tratamiento durante al menos un año. Se presentan los datos de seguridad de los dos estudios en LNH desglosados, ya que el diseño y las fases de tratamiento son diferentes en cada uno (el primero en fase de mantenimiento y el segundo en fase de inducción). En general, el porcentaje de pacientes con efectos adversos es similar en ambos grupos, pero hay una mayor incidencia de efectos relacionados con la administración en el grupo subcutáneo.

En la fase de mantenimiento del ensayo SparkThera, con 157 pacientes, el porcentaje con efectos adversos fue similar con rituximab SC (79%) y IV (79%), pero el porcentaje de efectos adversos relacionados con la medicación fue superior con la presentación SC que IV (48% vs 25%), motivada sobre todo con las reacciones relacionadas con la administración SC (31% vs 4%), la mayoría eritemas de grado 1 y 2.

En la fase de inducción del ensayo SABRINA, con 127 pacientes, el porcentaje con efectos adversos fue del 92% vs 88% con rituximab SC e IV respectivamente. El porcentaje de pacientes con reacciones relacionadas con la administración fue un 18% superior en el grupo SC (50% vs 32%), la mayoría leves o moderadas. Se notificaron 54 efectos adversos graves en 28 pacientes, el 23% (14/62) con rituximab SC y el 22% (14/65) con rituximab IV, siendo el más común neutropenia febril, numéricamente superior con rituximab SC, en 6 pacientes (10%) frente a 2 pacientes (3%) con rituximab IV.

Debido a que con rituximab SC se utiliza una dosis fija en lugar de ajustada por superficie corporal con la presentación IV, podría haber un riesgo superior de toxicidad en aquellos pacientes con menor superficie corporal. No se han detectado diferencias en la frecuencia de efectos adversos en pacientes con distinta superficie corporal. No obstante, los datos son muy limitados.

La incidencia de inmunogenicidad con rituximab IV en pacientes con LNH es muy baja, con un 1,1% de pacientes que desarrollan anticuerpos. No se ha detectado una mayor incidencia de anticuerpos anti rituximab al administrarse por vía SC. El desarrollo de anticuerpos anti hialuronidasa recombinante es también bajo.

La inclusión de rituximab SC añade una nueva oportunidad de cometer errores de medicación, ya que deben coexistir las dos presentaciones en el hospital. Dado que la concentración de rituximab SC es 12 veces superior a la del IV (120 mg/mL vs 10 mg/mL), la preparación errónea de una dosis IV con un vial SC y su posterior administración puede suponer una amenaza para la vida de paciente por sobredosificación.

Comodidad

El tiempo de administración de rituximab subcutáneo es inferior al de rituximab intravenoso (inyección subcutánea de 11,5 ml en cinco minutos frente a infusión intravenosa de velocidad variable según tolerancia, de unas 4 horas con la primera dosis. Un estudio ha estimado la diferencia de tiempo que supone la administración de rituximab IV ó SC en la práctica real, tanto en tiempo de profesional sanitario como en ocupación de sillón en hospital de día. Se incluyeron 30 unidades de hospital de día de 8 países y se observó una diferencia media en el tiempo de profesional sanitario de 11,3 minutos (35,0 minutos con IV y 23,7 minutos con SC) y una diferencia en la ocupación de puesto de hospital de día de tres horas y cuarto menos con rituximab SC (67,3 minutos frente a 262,1 minutos).

COSTE

Actualmente, el coste del tratamiento con rituximab IV ó SC es muy similar (- -- €). Este escenario cambiará dentro de pocos meses cuando se comercialice el primer biosimilar de rituximab IV, lo que propiciará una bajada del precio de la especialidad IV. Esta bajada se puede estimar entre un --% (nuevo PVL) y un --% (ofertas) basado en experiencias previas con otros biosimilares. Según esta estimación, el coste de rituximab SC sería superior al de rituximab IV (entre --- € y --- € por dosis).

Presentación	Dosis	Coste neto por ciclo	Diferencia	
			Absoluta	Relativa
Rituximab SC	1.400 mg 675 mg ¹	----- €	--	--
Rituximab IV		----- €	- -- €	- --%
Rituximab IV biosimilar PVL		----- €	- -- €	- --%
Rituximab IV biosimilar ofertas		----- €	- -- €	- --%

¹Dosis calculada para un paciente de 1,8m² (media de ensayos clínicos)

En relación con los costes indirectos, rituximab SC ahorraría 3 horas y cuarto en tiempo de ocupación de sillón de hospital de día por dosis administrada. Se debería sopesar si estas diferencias de coste compensan este tiempo de ocupación.

En el HURH, el consumo anual de rituximab ha sido de ----- € para un total de --- pacientes en distintas indicaciones, -- de éstos con LNH. De éstos, -- cumplían con los criterios de uso de la especialidad SC, con un consumo de ----- €, aproximadamente la mitad del consumo total. En la tabla siguiente se presentan la extrapolación de las estimaciones de las diferencias de coste aplicadas al consumo real en el HURH de un año en -- pacientes candidatos al tratamiento con rituximab SC.

Presentación	Estimación coste	Diferencia	
		Absoluta	Relativa
Rituximab SC	----- €	--	--
Consumo Rituximab IV último año (N=52)	----- €	- ----- €	- --- %
Rituximab IV biosimilar (estimación PVL)	----- €	----- €	--- %
Rituximab IV biosimilar (estimación ofertas)	----- €	----- €	--- %

De acuerdo a esto, el uso de rituximab SC frente al coste actual de rituximab IV supondría una disminución de coste anual de ----- €, pero puede suponer un sobrecoste anual frente a la especialidad IV una vez comercializado el biosimilar de entre ----- € (considerando sólo PVL) y ----- € (considerando también ofertas). Estas diferencias podrían incrementarse hasta en un 50% si se desplazara el uso de rituximab SC a otras indicaciones terapéuticas.

CONCLUSIONES

- Rituximab SC se ha comercializado como alternativa a rituximab IV pocos meses antes de que éste pierda su exclusividad y se comercialice el primer biosimilar de rituximab IV. El uso de esta nueva presentación SC puede suponer una importante pérdida de oportunidad de ahorro frente al uso de rituximab IV.
- Los datos de eficacia de esta nueva especialidad SC son muy limitados y aún no están publicados. Los resultados de no inferioridad se basan sólo en variables farmacocinéticas, en las que se evidencia una exposición superior con la administración de dosis fijas de 1.400 mg SC frente a la dosis de 375 mg/m² IV

(Cmin un 60% superior y AUC un 38% superior). Estas diferencias de exposición son superiores en pacientes de menor superficie corporal.

- Respecto a la seguridad, en el ensayo pivotal el porcentaje de pacientes con reacciones relacionadas con la administración fue un 18% superior con la presentación SC (50% vs 32%), la mayoría leves o moderadas. La incidencia de neutropenia febril fue numéricamente superior con la administración SC (10% vs 3%).
- La inclusión de una especialidad SC de concentración 12 veces superior a la IV, ya existente, añade nuevos riesgos de errores graves de medicación. Sería necesario establecer medidas para minimizar estos riesgos.
- El tiempo de administración de la especialidad SC es muy inferior. Se ha observado un tiempo de ocupación de sillón de hospital de día unas tres horas y cuarto inferior y tiempo de personal sanitario 11 minutos inferior.
- Actualmente el coste de cada administración es -- € inferior con la presentación SC, pero cuando se comercialice la especialidad biosimilar dentro de pocos meses, el coste podría ser entre un --- % y -- % (--- € y --- €) superior a la presentación IV. Extapolado a los datos anuales, podría suponer un posible sobrecoste de ----- € a ----- € si se limita su uso a las indicaciones autorizadas de LNH. En caso de utilizarse en otras indicaciones no autorizadas, estas cifras podrían llegar a duplicarse.

REFERENCIAS

1. Ficha técnica de MabThera®.
2. Truxima® (rituximab) Summary of opinion (initial authorisation) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004112/WC500218017.pdf
3. Informe EPAR. En: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000165/WC500168097.pdf
4. Salar A, Avivi I, Bittner B, Bouabdallah R, Brewster M, Catalani O, Follows G, Haynes A, Hourcade-Potelleret F, Janikova A, Larouche JF, McIntyre C, Pedersen M, Pereira J, Sayyed P, Shpilberg O, Tumyan G. Comparison of subcutaneous versus intravenous administration of rituximab as maintenance treatment for follicular lymphoma: results from a two-stage, phase IB study. *J Clin Oncol.* 2014 Jun;32(17):1782-91. doi: 10.1200/JCO.2013.52.2631. PubMed PMID: 24821885.
5. Davies A, Merli F, Mihaljevic B, Sirianarathkul N, Solal-Célyny P, Barrett M, Berge C, Bittner B, Boehnke A, McIntyre C, Macdonald D. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous rituximab in follicular lymphoma (SABRINA): stage 1 analysis of a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2014 Mar;15(3):343-52. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70005-1. PubMed PMID: 24521993.
6. Subcutaneous rituximab and chemotherapy achieves similar overall response rates to intravenous rituximab in first-line follicular lymphoma: efficacy and safety results of the phase III SABRINA study. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2014 Aug;12(8 Suppl 16):6-7. PubMed PMID: 25768992.
7. De Cock E, Kritikou P, Sandoval M, Tao S, Wiesner C, Carella AM, Ngoh C, Waterboer T. Time Savings with Rituximab Subcutaneous Injection versus Rituximab Intravenous Infusion: A Time and Motion Study in Eight Countries. *PLoS One.* 2016 Jun;30(11):e0157957. doi: 10.1371/journal.pone.0157957. PubMed PMID: 27362533; PubMed Central PMCID: PMC4928781.