

Jaki wpływ wywarło wprowadzenie biorównoważnego rytuksymabu na codzienną praktykę hematologiczną? Doświadczenia krajów Unii Europejskiej

How biosimilar rituximab influenced everyday clinical practice in hematology? European Union countries experience

Iwona Hus

Klinika Hematologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

Streszczenie

Chłoniaki z komórek B stanowią ponad 85% wszystkich chłoniaków nie-Hodgkina (NHL). Immunochemioterapia z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych anty-CD20 należy do podstawowych metod leczenia B-NHL przede wszystkim w pierwszej, ale również w kolejnych liniach terapii, a rytuksymab pozostaje najczęściej stosowanym przeciwciałem monoklonalnym. Od roku 2017 w krajach Unii Europejskiej dostępne są biorównoważne postaci rytuksymabu. W pracy przedstawiono badanie rejestracyjne oraz pójestyracyjne jednego z dwóch preparatów dostępnych w krajach Unii Europejskiej (Riximyo[®], Sandoz) oraz retrospektywną analizę dotyczącą stosowania preparatów rytuksymabu w niemieckich ośrodkach onkologicznych po wejściu na rynek postaci biorównoważnych. Wyniki ukazują skuteczność i bezpieczeństwo leczenia preparatami biorównoważnymi zbliżone do cechujących preparat oryginalny, a także coraz szersze ich stosowanie w praktyce klinicznej, przekraczające 80% u chorych na NHL i przewlekłą białaczkę limfocytową, a w przypadku chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B przekraczające 90%. Biorównoważny rytuksymab jest również coraz częściej stosowany w innych krajach europejskich, także w Polsce, a jego wprowadzenie na rynek w istotny sposób wpływa na zmniejszenie kosztów leczenia.

Słowa kluczowe: leki biologiczne, leki biorównoważne, rytuksymab, chłoniaki B-komórkowe, przewlekła białaczka limfocytowa

Hematologia — Edukacja 2021; 1, 1: 19–24

Abstract

B-cell lymphomas account for over 85% of all non-Hodgkin lymphomas (NHL). Immunochemotherapy with anti-CD20 monoclonal antibodies is nowadays established standard of B-NHL treatment, primarily in the first, but also in subsequent lines of therapy, and rituximab remains the most frequently used monoclonal antibody. Biosimilars of rituximab have been available in the European Union since 2017. In this paper a registration and post-authorization studies of one of the two products available in the European Union countries (Riximyo[®], Sandoz) are presented as well as retrospective analysis of the usage of rituximab products in German cancer centers after biosimilars entered the market. The results of the studies show the effectiveness and safety of treatment with bioequivalent products similar to originals preparation, as well as their increasing use

Adres do korespondencji: Iwona Hus, Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indiry Gandhi 14, 02–776 Warszawa, e-mail: iwonach.hus@gmail.com

in clinical practice, exceeding 80% in patients with NHL and chronic lymphocytic leukemia, and in the case of patients with diffuse large B-cell lymphoma, exceeding 90%. Biosimilar rituximab is also increasingly used in other European countries, including Poland, and its introduction to the market significantly reduces treatment costs.

Key words: biologics, biosimilars, rituximab, B-cell lymphoma, chronic lymphocytic leukemia

Hematologia — Edukacja 2021; 1, 1: 19–24

Wprowadzenie

Chłoniaki nie-Hodgkina B-komórkowe (B-NHL, *non-Hodgkin B-cell lymphoma*) są heterogenną grupą nowotworów układu chłonnego, obejmującą zarówno postaci o powolnym przebiegu, jak chłoniak grudkowy (FL, *follicular lymphoma*), jak i agresywne, takie jak chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*). Wśród wszystkich chłoniaków nie-Hodgkina B-NHL stanowią ponad 85%. Częstość zachorowań na NHL zwiększa się z wiekiem; mediana wieku przy zachorowaniu wynosi 65–74 lat.

Chłoniak rozlany z dużych komórek B jest najczęstszym chłoniakiem wśród NHL, stanowiąc 30–58% wszystkich NHL, ma agresywny przebieg kliniczny i wymaga leczenia jak najszybciej po ustaleniu rozpoznania. U około 50% chorych można uzyskać wyleczenie. Chłoniak grudkowy jest najczęstszym wśród chłoniaków indolentnych, stanowi około 70% indolentnych chłoniaków nie-Hodgkina. Cechuje się powolnym przebiegiem klinicznym i w zdecydowanej większości przypadków pozostaje chorobą nieuleczalną. Wybór strategii leczenia B-NHL zależy od wielu czynników, takich jak cechy histologiczne, stadium zaawansowania choroby, wiek pacjenta oraz choroby współistniejące. Immunochemioterapia z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych anti-CD20 należy do podstawowych metod leczenia B-NHL zarówno pierwszej, jak i kolejnych linii.

Cząsteczka CD20 jest antygenem typowym dla linii B-komórkowej, obecnym na limfocytach pre-B i B, nie stwierdza się jej na formach młodszych ani na plazmocytach. Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciw cząsteczce CD20 należą do najczęściej stosowanych w leczeniu nowotworów. Przeciwciała anti-CD20 dzielą się na przeciwciała typu I (typu rytuksymabu) i typu II (typu tositumomabu), które różnią się sposobem wiązania z epitopem antygeny CD20, co wpływa na odmienności w zakresie mechanizmu ich działania. Przeciwciała typu II w znacznie mniejszym stopniu indukują cytotoksyczność zależną od dopełniacza (CDC, *complement dependent cytotoxicity*), a w większym —

bezpośrednią śmierć komórki w porównaniu z przeciwciałami typu I. Oba typy przeciwciał w podobnym stopniu indukują cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał (ADCC, *antibody-dependent cell mediated cytotoxicity*). Rytuksymab był pierwszym przeciwciałem anti-CD20 wprowadzonym do leczenia B-NHL w 1997 roku, a tym samym w ogóle do terapii chorób nowotworowych. Jest to chimeryczne ludzko-mysie przeciwciało typu I, którego połączenie z antygenem CD20 prowadzi do śmierci limfocytów B w mechanizmie zależnym od CDC, ADCC oraz apoptozy. Rytuksymab uwrażliwia również komórki nowotworowe na działanie chemioterapii i wywołuje „efekt szczepionki”, który polega na indukcji nowotworowo-swoistej odpowiedzi limfocytów T w wyniku prezentacji krzyżowej antygenów uwolnionych ze zniszczonych komórek nowotworowych z udziałem komórek prezentujących antygen (APC, *antigen-presenting cells*). Rytuksymab w postaci dożylniej uzyskał rejestrację amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) do leczenia chłoniaków w 1997 roku, a rejestrację Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicines Agency*) w 1998 roku. Wprowadzenie rytuksymabu zrewolucjonizowało leczenie chłoniaków B-komórkowych. Schematy immunochemioterapii z zastosowaniem rytuksymabu stanowią obecnie standard leczenia chłoniaków B-komórkowych oraz przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*). W randomizowanych badaniach klinicznych III fazy wykazano, że u chorych na FL i DLBCL dołączenie rytuksymabu do chemioterapii wpływa na zwiększenie całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) i odsetka całkowitej remisji (CR, *complete remission*), wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) oraz czasu całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*) [1–4]. Rytuksymab jest również stosowany w leczeniu podtrzymującym po uzyskaniu co najmniej częściowej odpowiedzi na terapię indukującą remisję u chorych na FL, zarówno w przypadku postaci nawrotowej, jak i leczenia pierwszej linii. Leczenie podtrzymujące wpływa na zwiększenie odsetka CR i wydłużenie

PFS [5, 6] i należy obecnie do standardów leczenia FL. W połączeniu z różnymi schematami chemioterapii rytuksymab jest ponadto szeroko stosowany w leczeniu innych chłoniaków B-komórkowych, zarówno indolentnych (chłoniaki strefy brzeżnej [MZL, *marginal zone lymphoma*], makroglobulinemia Waldenströma [WM, *Waldenström macroglobulinemia*]), jak i agresywnych (chłoniak z komórek płaszczka [MCL, *mantle cell lymphoma*]) oraz wysoce agresywnych (chłoniak Burkitta [BL, *Burkitt lymphoma*]) [7]. Obecnie, mimo wprowadzenia do leczenia chłoniaków B-komórkowych wielu nowych cząsteczek, nowych przeciwciał anty-CD20, anty-CD19, przeciwciał sprzężonych z cytostatykami czy immunotoksynami, przeciwciał bispecyficznych, schematy z rytuksymabem są nadal szeroko wykorzystywane, a sam rytuksymab pozostaje najczęściej stosowanym przeciwciałem monoklonalnym w hematologii.

Biorównoważne postaci rytuksymabu

Ze względu na rosnące koszty terapii przeciwnowotworowych duże nadzieje wiąże się z wprowadzaniem postaci biorównoważnych oryginalnych leków biologicznych, których ochrona patentowa wygasła. Koszt wytwarzania leków biorównoważnych jest istotnie niższy od kosztu wytwarzania leków oryginalnych, co ma szczególne znaczenie w przypadku drogich terapii, takich jak przeciwciała monoklonalne. Lek biorównoważny to produkt biologiczny, który jest wysoce podobny do leku referencyjnego mimo niewielkich różnic klinicznie nieaktywnych składników. Lek biorównoważny i lek referencyjny zawierają zasadniczo ten sam składnik czynny i wykazują taki sam profil bezpieczeństwa i skuteczności. Nie ma klinicznie istotnych różnic między produktem biorównoważnym a produktem referencyjnym pod względem bezpieczeństwa, czystości i mocy produktu. Aby lek biorównoważny mógł być stosowany w krajach Unii Europejskiej (UE) musi spełnić warunki ściśle określone przez EMA.

Pierwszy lek biorównoważny to rekombinowany hormon wzrostu stosowany od 2006 roku. Natomiast pierwszym lekiem biorównoważnym w hematologii był czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*), który obecnie praktycznie zastąpił preparaty oryginalne — zarówno w postaci krótkodziałającej, jak i o przedłużonym działaniu. Ani w badaniach porejestacyjnych, ani w praktyce klinicznej nie odnotowano żadnych różnic

dotyczących skuteczności i profilu bezpieczeństwa biorównoważnego G-CSF w porównaniu z preparatami oryginalnymi. W 2017 roku EMA zatwierdziła do stosowania w krajach UE dwie cząsteczki biorównoważne rytuksymabu: CP10 i GP2013, zatwierdzając tym samym pierwsze biorównoważne przeciwciała w hematologii. Biorównoważne preparaty rytuksymabu budziły wiele emocji, ponieważ w przeciwieństwie do G-CSF lek ten stosuje się w leczeniu przeciwnowotworowym, a jego cząsteczka jest znacznie bardziej złożona. Wprowadzenie biorównoważnego rytuksymabu było bardzo oczekiwane w związku z nadzieją na obniżenie kosztów leczenia, biorąc pod uwagę jego szerokie stosowanie w terapii chłoniaków B-komórkowych. Biorównoważne preparaty rytuksymabu zostały zatwierdzone na podstawie badań rejestracyjnych III fazy, przykładem takiego badania jest ASSIST-FL [8].

Badanie kliniczne ASSIST-FL

Projekt ASSIST-FL był randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniem, w którym uczestniczyło 629 chorych na zaawansowanego FL ze wskazaniami do leczenia pierwszej linii ze 159 ośrodków z 22 krajów. Celem badania było wykazanie takiej samej skuteczności i tolerancji rytuksymabu biorównoważnego (GP2013) i rytuksymabu referencyjnego (R). Oba przeciwciała stosowano w połączeniu z cyklofosfamidem, winkrystyną i prednizonem (R-CVP). Badanie ASSIST-FL składało się z fazy leczenia (6 cykli R-CVP) i terapii podtrzymującej (24 miesiące) oraz fazy obserwacji po leczeniu (trwającej do 3 lat po randomizacji). Pierwszorzędownym punktem końcowym był ORR, który wynosił 87,1% w grupie otrzymującej rytuksymab biorównoważny i 87,5% w grupie leczonej rytuksymabem referencyjnym. Odsetki CR i remisji częściowych również nie różniły się istotnie i wynosiły, odpowiednio, 14,8% i 72,3% oraz 13,4% i 74,1% dla GP2013-CVP i R-CVP. Nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce porównywanych produktów (maksymalne stężenie leku we krwi chorych) ani różnic pod względem immunogenności, tolerancji czy częstości występowania działań niepożądanych. Biorąc pod uwagę fakt, że w przypadku leków biorównoważnych zakres badań klinicznych jest mniejszy w porównaniu z takim zakresem odnoszącym się do leków oryginalnych, istotne znaczenie mają badania porejestacyjne i dane z praktyki klinicznej.

Badanie obserwacyjne dotyczące stosowania preparatów rytuksymabu w ośrodkach onkologicznych w Niemczech

W 2020 roku Otremba i wsp. [9] przedstawili wyniki badania obserwacyjnego dotyczącego stosowania preparatów rytuksymabu u chorych na NHL i CLL w hematologicznych ośrodkach niemieckich wkrótce po wprowadzeniu do praktyki klinicznej biorównoważnego rytuksymabu. Dane zostały zgromadzone przez 71 lekarzy z 23 ośrodków i dotyczyły chorych leczonych w okresie od lipca 2017 roku do czerwca 2019 roku. Celem badania było przedstawienie rzeczywistych danych dotyczących stosowania leku biorównoważnego i leku referencyjnego w schematach z chemioterapią. W ciągu 12 miesięcy zebrano łącznie anonimowe dane 1741 chorych w ośrodkach zajmujących się leczeniem nowotworów w Niemczech. Dane gromadzono elektronicznie, za pomocą oprogramowania Oncotrace. Analiza obejmowała chorych leczonych referencyjnym rytuksymabem i preparatami biorównoważnymi (firm Sandoz i Celltrion) oraz rytuksymabem nieokreślonego rodzaju. Wszystkie preparaty podawano drogą dożylną. Chorzy leczeni oryginalnym rytuksymabem podskórnym byli również uwzględnieni w analizie, stanowili jednak bardzo niewielki odsetek (< 2%). Autorzy porównali zużycie poszczególnych preparatów w lipcu 2017 roku i czerwcu 2019 roku. Wśród 1741 chorych uczestniczących w badaniu było 1241 chorych na NHL i 500 chorych na CLL. Największą grupę wśród chorych na NHL stanowili chorzy na FL (18,6%) i DLBCL (14%), u 38,8% natomiast rozpoznano inne typy NHL, w tym 5,9% MZL, 3,6% MCL. W całej grupie leczonych chorych było około 30% chorych na CLL, co jest zgodne z danymi z literatury wskazującymi, że CLL to najczęstszy spośród nowotworów układu chłonnego. W analizowanej grupie więcej było chorych na FL niż na DLBCL, choć ten ostatni jest najczęściej rozpoznawanym chłoniakiem. Warto w tym miejscu wspomnieć, że w Polsce FL rozpoznaje się rzadziej niż w innych krajach europejskich. Około 2/3 chorych było między 60. a 80. rokiem życia. W leczeniu pierwszej linii zastosowano 38 protokołów immunochemioterapii, co wynikało prawdopodobnie z włączenia do analizy chorych na różne chłoniaki B-komórkowe. O ile w przypadku chłoniaków najczęściej występujących, takich jak DLBCL, FL czy MCL, standardy leczenia są dość ściśle określone, o tyle w przypadku chłoniaków rzadszych, w odniesieniu do których brakuje danych z badań klinicznych, postępowanie jest znacznie bardziej zróżnicowane. Najczęściej

stosowanymi schematami były: schemat BR (bendamustyna, rytuksymab) u 426 chorych i R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, prednizon) u 337 chorych. W Polsce w leczeniu pierwszej linii chorych na chłoniaki schemat BR stosuje się stosunkowo rzadko, najczęstsze schematy to R-CHOP i R-CVP. Jedynym wskazaniem, w którym schemat BR jest stosowany częściej w pierwszej linii, pozostaje CLL. Podtrzymywanie rytuksymabem zastosowano u 307 chorych. Podano łącznie 7595 cykli rytuksymabu, przy czym biorównoważny rytuksymab zastosowano w ponad 55% cykli, referencyjny rytuksymab w 28,3% cykli, a w 14,5% cykli rodzaju preparatu nie określono. U chorych na FL biorównoważny rytuksymab zastosowano w 48,6% cykli, natomiast u chorych na DLBCL w 70% cykli. Łącznie 54,6% chorych ze wskazaniami ekstrapolowanymi otrzymało rytuksymab biorównoważny. W grupie chorych na CLL 54,8% otrzymało rytuksymab biorównoważny. W czasie prowadzenia badania obserwowano istotne zwiększenie częstości stosowania biorównoważnego rytuksymabu z równoczesnym ograniczeniem stosowania preparatu oryginalnego. Wzrost był największy w przypadku rytuksymabu firmy Sandoz. Ogółem u chorych na CLL i NHL rytuksymab biorównoważny stosowano u 52% w pierwszej linii leczenia oraz u 55% chorych w drugiej i kolejnych liniach. W czasie prowadzenia badania odsetek chorych, u których stosowano biorównoważny rytuksymab, zwiększył się z 12% (lipiec 2017) do 83% (czerwiec 2019). Przy czym odsetek chorych, którym podawano rytuksymab firmy Sandoz, zwiększył się z 1,2% do 54,7%, zaś w przypadku rytuksymabu produkowanego przez firmę Celltrion obserwowano wzrost z 10,75% do 25,5%. Równocześnie częstość stosowania oryginalnego preparatu zmniejszyła się z 51,5% do 15,6%. Zmiany dotyczyły w podobnym stopniu chorych z wszystkimi typami chłoniaków — zarówno DLBCL, FL czy wskazań ekstrapolowanych, jak i CLL. Dane te ukazują rosnącą rolę oraz coraz większą akceptację biorównoważnego rytuksymabu w onkologicznych ośrodkach niemieckich, nie tylko we wskazaniach zarejestrowanych, ale również ekstrapolowanych. Od lipca 2017 roku do czerwca 2019 roku stosowanie biorównoważnego rytuksymabu zwiększyło się 7-krotnie, przede wszystkim za sprawą rytuksymabu firmy Sandoz. Główną motywacją coraz częstszego stosowania biorównoważnego rytuksymabu była chęć obniżenia kosztów leczenia. Co jest istotne, lekarze, uzasadniając swój wybór, przede wszystkim powoływali się na: „zatwierdzony standard leczenia” (71%) i „udowodnioną skuteczność” (50%), a polityka szpitala

narzucająca stosowanie określonego preparatu była dopiero na 3. miejscu (32%). Wyniki badania pokazują, że mimo wczesnych obaw rytuksymab biorównoważny po około 2 latach od wprowadzenia na rynek niemiecki stał się znacznie szerzej stosowany niż preparat oryginalny. Należy podkreślić, że stało się to w bardzo krótkim czasie. Wprawdzie w badaniu analizowano jedynie zmiany pod względem częstości stosowania poszczególnych preparatów, a nie skuteczność i bezpieczeństwo, to jednak tak szerokie stosowanie preparatu biorównoważnego pod koniec czasu obserwacji wskazuje na brak zastrzeżeń w odniesieniu do biorównoważnego rytuksymabu. O zaufaniu lekarzy do leku biorównoważnego świadczy w szczególności stosowanie pod koniec okresu obserwacji biorównoważnego rytuksymabu u ponad 90% chorych na DLBCL, ponieważ leczenie to prowadzi się z intencją wyleczenia. Podobne dane dotyczą innych krajów europejskich, takich jak Austria, Włochy czy Norwegia.

Jednym z celów badania Otremy i wsp. [9] była analiza częstości zamiany jednego preparatu rytuksymabu na inny. Zanotowano zamiany zarówno z preparatu oryginalnego na biorównoważny, z biorównoważnego na biorównoważny, jak i z biorównoważnego na oryginalny. Ogólnie zamiany takie obserwowano rzadko — tylko u 31 chorych; u zdecydowanej większości chorych leczenie od początku rozpoczynano rytuksymabem biopodobnym. W analizie nie określano przyczyny zamiany preparatu, a autorzy zaznaczają, że liczba chorych, u których dokonano zamiany, jest zbyt mała, aby wnioski były rozstrzygające. Zamiana leków oryginalnych i biorównoważnych pozostaje w ostatnich latach przedmiotem gorącej dyskusji. Zgromadzone, jak dotąd, dane pochodzą przede wszystkim z analiz prowadzonych u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów leczonych rytuksymabem, w których nie obserwowano żadnych problemów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia [10]. Dlatego tak istotne znaczenie ma gromadzenie danych z badań obserwacyjnych dotyczących zastosowania biopodobnego rytuksymabu również u chorych na chłoniaki, aby ocenić wpływ zamiany preparatów w tym wskazaniu.

Badanie porejestracyjne biorównoważnego rytuksymabu u chorych na DLBCL

W trakcie zjazdu Europejskiego Stowarzyszenia Hematologicznego (EHA, *European Hematology Association*) w 2020 roku Weslau i wsp. [11]

przedstawili wstępną analizę dotyczącą badania REFLECT — pierwszego nieinterwencyjnego, prospektywnego badania klinicznego poświęconego skuteczności i bezpieczeństwu stosowania preparatu biorównoważnego rytuksymabu firmy Sandoz w leczeniu chorych na DLBCL w praktyce klinicznej (w badaniu rejestracyjnym uczestniczyli jedynie chorzy na FL). Badanie jest szczególnie ważne, zważywszy na fakt, że celem leczenia chorych na DLBCL pozostaje uzyskanie wyleczenia lub długotrwałej remisji. Do badania zakwalifikowano 170 chorych, w leczeniu stosowano schemat R-CHOP. Odpowiedź uzyskano u 88% chorych, w tym u 57% odpowiedź całkowitą. We wstępnej analizie nie stwierdzono różnic w zakresie profilu bezpieczeństwa w porównaniu z danymi z badań klinicznych preparatu oryginalnego. Ostateczne wyniki tej analizy są spodziewane w roku bieżącym (2021).

Biorównoważne preparaty rytuksymabu w Polsce

W Polsce biorównoważny rytuksymab jest dostępny dopiero od listopada 2019 roku. Dwa preparaty — firm Sandoz i Celltrion — wprowadzono w podobnym czasie. Koszty terapii rytuksymabem zmniejszyły się o ponad połowę w skali całego 2020 roku. W grudniu 2020 roku u 67% chorych leczonych rytuksymabem zastosowano preparat biorównoważny, w tym u ponad połowy chorych był to preparat Riximyo[®], co — podobnie jak w analizie niemieckiej — wskazuje na szybkie zastępowanie leku oryginalnego biorównoważnym. Dodatkową ważną zmianą, która umożliwi szersze stosowanie rytuksymabu zgodnie z aktualną wiedzą medyczną i zaleceniami, jest likwidacja programu lekowego z rytuksymabem, w ramach którego lek podawano chorym na najczęstsze typy chłoniaków — DLBCL i FL. Od 1 stycznia 2021 roku dożylny rytuksymab jest stosowany w ramach katalogu chemioterapii, co oznacza, że może być łączony z każdą inną metodą terapii i w każdej linii leczenia. Zmiana ta wpłynie na zwiększenie dostępności tego leku w populacji polskich chorych na FL i DLBCL, umożliwiając tym samym terapię zgodną z obowiązującymi zaleceniami, zarówno polskimi, jaki i międzynarodowymi, co przełoży się na poprawę wyników leczenia. Zgodnie z danymi sprzedażowymi z roku 2019 stosowanie rytuksymabu było w Polsce mniejsze niż w innych krajach europejskich; sytuacja ta obecnie prawdopodobnie się zmieni.

Podsumowanie

Rytuksymab należy do najczęściej stosowanych przeciwciał monoklonalnych w leczeniu chłoniaków. W 2017 roku EMA zatwierdziła pierwsze biorównoważne preparaty rytuksymabu na podstawie badań klinicznych III fazy, w których wykazano ich podobną skuteczność i bezpieczeństwo względem rytuksymabu referencyjnego. Dane z ośrodków niemieckich zebrane w ramach badania RWE (*real-world evidence*) pokazują, że w ciągu 2 lat (2017–2019) rytuksymab biopodobny stał się przeciwciałem znacznie częściej stosowanym niż preparat oryginalny u chorych na B-NHL oraz CLL. Wstępne wyniki badania REFLECT wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Riximyo[®] nieróżniące się od cechujących preparat oryginalny w leczeniu pierwszej linii chorych na DLBCL. Stosowanie preparatów biopodobnych przyczynia się do istotnego obniżenia kosztów leczenia przeciwnowotworowego. Przedstawione dane wskazują na coraz większe znaczenie biopodobnego rytuksymabu w leczeniu chłoniaków oraz coraz większe zaufanie lekarzy do biorównoważnego przeciwciała, potwierdzając tym samym po raz kolejny słuszność koncepcji leków biorównoważnych w odniesieniu do przeciwciał monoklonalnych.

Konflikt interesów

Wykłady i udział w *Advisory Board* dla firm Roche i Sandoz.

Piśmiennictwo

1. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002; 346(4): 235–242, doi: [10.1056/NEJMoa011795](https://doi.org/10.1056/NEJMoa011795), indexed in Pubmed: [11807147](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11807147/).
2. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol.* 2005; 23(18): 4117–4126, doi: [10.1200/JCO.2005.09.131](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.09.131), indexed in Pubmed: [15867204](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15867204/).

3. Habermann TM, Weller E, Morrison V, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006; 24(19): 3121–3127, doi: [10.1200/jco.2005.05.1003](https://doi.org/10.1200/jco.2005.05.1003).
4. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood.* 2005; 106(12): 3725–3732, doi: [10.1182/blood-2005-01-0016](https://doi.org/10.1182/blood-2005-01-0016), indexed in Pubmed: [16123223](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16123223/).
5. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2008; 26(28): 4579–4586, doi: [10.1200/JCO.2007.13.5376](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.5376), indexed in Pubmed: [18662969](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18662969/).
6. Pfreundschuh M, Trümper L, Österborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *The Lancet Oncol.* 2006; 7(5): 379–391, doi: [10.1016/s1470-2045\(06\)70664-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(06)70664-7).
7. van Oers MHJ, Klasa R, Marcus RE, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood.* 2006; 108(10): 3295–3301, doi: [10.1182/blood-2006-05-021113](https://doi.org/10.1182/blood-2006-05-021113), indexed in Pubmed: [16873669](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16873669/).
8. Jurczak W, Moreira I, Kanakasetty G, 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. *The Lancet Haematol.* 2017; 4(8): e350–e361, doi: [10.1016/s2352-3026\(17\)30106-0](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(17)30106-0).
9. Otremba B, Borchardt J, Kuske A, et al. Real-world use and acceptance of rituximab biosimilars in non-Hodgkin lymphoma in an oncologist network in Germany. *Future Oncol.* 2020; 16(15): 1001–1012, doi: [10.2217/fon-2020-0180](https://doi.org/10.2217/fon-2020-0180), indexed in Pubmed: [32286864](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32286864/).
10. Shim SC, Božić-Majstorović L, Berrocal Kasay A, et al. Efficacy and safety of switching from rituximab to biosimilar CT-P10 in rheumatoid arthritis: 72-week data from a randomized Phase 3 trial. *Rheumatology (Oxford).* 2019; 58(12): 2193–2202, doi: [10.1093/rheumatology/kez152](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez152), indexed in Pubmed: [31184752](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31184752/).
11. Welslau M, Marschner NW, Otremba BJ, et al. REFLECT real-world evidence: non-interventional, prospective study update on the efficacy and safety of Sandoz biosimilar rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), EHA. *J Clin Oncol.* 2020; 38(15 Suppl): 8060.