

Rituximab (ATC-code L01X C02) is een monoklonaal antilichaam dat behoort tot de anti-neoplastische middelen. Het originele biologische geneesmiddel is MabThera[®]. Anno augustus 2024 zijn ook de biosimilars Blitzima[®], Rixathon[®], Riximyo[®], Ruxience[®] en Truxima[®] geregistreerd in Nederland.

Indicaties

De geregistreerde indicaties voor rituximab zijn:

- Non-Hodgkinlymfoom (NHL)
- Chronische lymfatische leukemie (CLL)
- Reumatoïde artritis
- Granulomatose met polyangiitis (GPA) en microscopische polyangiitis (MPA)
- Pemphigus vulgaris

Van de biosimilars zijn Rixathon[®], Riximyo[®], Ruxience[®] en Truxima[®] voor alle indicaties geregistreerd. Blitzima[®] is niet geregistreerd voor reumatoïde artritis.

Werkingsmechanisme

Rituximab is een monoclonaal antilichaam dat specifiek bindt aan het CD20-antigeen op het oppervlak van B-lymfocyten. Deze binding leidt uiteindelijk tot celdood van de B-cellen. Door dit mechanisme is rituximab werkzaam bij lymfoom (waarbij B-lymfocyten kwaadaardig geworden zijn) en bij reumatoïde artritis (waarbij B-lymfocyten betrokken zijn bij de gewrichtsontsteking).

Bij ernstige, actieve granulomatose met polyangiitis (ziekte van Wegener), microscopische polyangiitis en pemphigus vulgaris verlaagt het vernietigen van de B-lymfocyten de productie van antilichamen waarvan men denkt dat ze een belangrijke rol spelen bij het veroorzaken van ontstekingen.

Aandachtspunten bij gebruik

Rituximab is beschikbaar als concentraat voor infusievloeistof. Toediening vindt in het ziekenhuis plaats. Alleen van MabThera[®] is ook een product beschikbaar voor subcutane toediening. Deze vorm is geregistreerd voor de indicatie Non-Hodgkinlymfoom (NHL) (anno augustus 2024). Uit studies blijkt dat subcutaan MabThera[®] vergelijkbaar is in effectiviteit en veiligheidsprofiel bij patiënten met CD20-positief folliculair lymfoom ([abstract](#)) en non-Hodgkin lymphoma ([artikel](#)).

Toediening van rituximab begint altijd met een intraveneus infuus in het ziekenhuis. Bij Non-Hodgkinlymfoom kunt u - indien gewenst - daarna overstappen op subcutane toediening. Uit de PrefMab studie ([artikel](#)) blijkt dat patiënten een voorkeur hebben voor de subcutane vorm ten opzichte van de intraveneuze vorm, vanwege de kortere toedieningstijd en minder bijwerkingen tijdens de toediening. Op verschillende plaatsen in Nederland krijgt de patiënt de mogelijkheid om rituximab (zowel i.v. als s.c.) thuis toegediend te krijgen. Hiermee zijn de behandelkosten te verlagen.

Subcutane toediening

Rituximab moet u bewaren bij een temperatuur van 2 - 8°C. Zodra de subcutane formulering van MabThera[®] is overgebracht vanuit de injectieflacon naar de spuit, is deze fysisch en chemisch stabiel gedurende 48 uur bij 2 - 8°C en vervolgens nog 8 uur bij 30°C in diffuus daglicht.

Intraveneuze toediening

De chemische en fysische stabiliteit van de intraveneuze formulering van Blitzima[®], MabThera[®], Rixathon[®] en Truxima[®] **verdund in 0,9% natriumchlorideoplossing** is aangetoond gedurende 30 dagen bij 2 - 8°C en

vervolgens gedurende 24 uur bij maximaal 30 °C. Voor Riximyo® is dit 30 dagen bij 2 - 8 °C en vervolgens gedurende 12 uur bij kamertemperatuur (maximaal 25 °C). Voor Ruxience® is dit 35 dagen bij 2°C-8°C en vervolgens gedurende 24 uur bij maximaal 30°C.

De chemische en fysische stabiliteit van MabThera®, Rixathon® en Riximyo® **verdund in 5% glucose-oplossing** is aangetoond gedurende 24 uur bij 2 - 8 °C en vervolgens gedurende 12 uur bij kamertemperatuur (≤ 25 °C). Voor Truxima® en Blitzima® is dit gedurende 24 uur bij 2 - 8 °C en vervolgens 12 uur bij kamertemperatuur (lager dan 30 °C). Voor Ruxience® is dit 24 uur bij 2°C-8°C en vervolgens 24 uur bij maximaal 30°C.

Uit microbiologisch oogpunt dient u de bereide infusieoplossing van alle producten direct te gebruiken. Indien u de oplossing niet onmiddellijk gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens gebruik en omstandigheden voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. De bewaartijden zijn gewoonlijk niet langer dan 24 uur bij 2 - 8 °C, tenzij verdunning heeft plaats gevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Alleen Ruxience® is nog onderworpen aan aanvullende monitoring (anno augustus 2024). U wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden bij Bijwerkingencentrum Lareb.

Geregistreerde producten in Nederland (augustus 2024)

Merknaam	Type	Fabrikant/ leverancier	Toedieningsvorm
MabThera®	Referentie-product	Roche	Concentraat voor infusievloeistof, 10 mg/ml - Flacon 100 mg en 500 mg Injectievloeistof voor s.c.-gebruik, 120 mg/ml - Flacon 1400 mg en 1600 mg*
Blitzima® *	biosimilar	Celltrion	Concentraat voor infusievloeistof, 10 mg/ml - Flacon 100 mg en 500 mg
Rixathon®	biosimilar	Sandoz	Concentraat voor infusievloeistof, 10 mg/ml - Flacon 100 mg en 500 mg
Riximyo® *	biosimilar	Sandoz	Concentraat voor infusievloeistof, 10 mg/ml - Flacon 100 mg en 500 mg
Ruxience®	biosimilar	Pfizer	Concentraat voor infusievloeistof 10 mg/ml, - Flacon 100 mg en 500 mg
Truxima®	biosimilar	Celltrion, Mundipharma	Concentraat voor infusievloeistof, 10 mg/ml - Flacon 100 mg en 500mg

*= (nog) niet in de handel in Nederland

Vergelijkende (klinische) studies van biosimilars met origineel biologisch geneesmiddel

Blitzima® en Truxima®

- Buske C, Jurczak W, Sancho JM, Zhavrid E, Kim JS, Hernández-Rivas JÁ, et al. Long-term efficacy and safety of CT-P10 or rituximab in untreated advanced follicular lymphoma: a randomized phase 3 study. 2021 Sep 14;(5)17:3354-3361. ([artikel](#))
- Kim WS, Buske C, Ogura M, et al. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of the biosimilar CT-P10 compared with rituximab in patients with previously untreated advanced-stage follicular lymphoma: a randomized, double-blind, parallel-group, non-inferiority phase 3 trial. Lancet Haematol 2017;4(8):e362-e373. ([abstract](#))
- Kwak LW, Sancho JM, Cho SG, et al. Efficacy and Safety of CT-P10 Versus Rituximab in Untreated Low-Tumor-Burden Follicular Lymphoma: Final Results of a Randomized Phase III Study. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2022;22(2):89-97. ([artikel](#))

- Ogura M, Sancho JM, Cho SG, et al. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of the biosimilar CT-P10 in comparison with rituximab in patients with previously untreated low-tumour-burden follicular lymphoma: a randomised, double-blind, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2018;5(11):e543-e553. [\(abstract\)](#)
- Park W, Božić-Majstorović L, Milakovic D, et al. Comparison of biosimilar CT-P10 and innovator rituximab in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled Phase 3 trial. *MAbs*. 2018;10(6):934-43. [\(artikel\)](#)
- Park W, Suh C, Shim S, 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. [\(artikel\)](#)
- Pavlych V, Di Muzio C, Alunno A, Carubbi F. Comparison of rituximab originator with CT-P10 biosimilar in patients with primary Sjögren's syndrome: a retrospective analysis in a real-life setting. *Front Med* 2020;7:534. [\(artikel\)](#)
- 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* 2019;58(12):2193-2202. [\(artikel\)](#)
- Suh CH, Yoo DH, Berrocal Kasay A, et al. Long-term efficacy and safety of biosimilar CT-P10 versus innovator rituximab in rheumatoid arthritis: 48-week results from a randomized phase III trial. *BioDrugs*. 2019 Feb;33(1):79-91. [\(artikel\)](#)
- Vacchi C, Visentini M, Gragnani L, et al. Safety and effectiveness of biosimilar of rituximab CT-P10 in the treatment of cryoglobulinemic vasculitis: the MARBLE study (Mixed cryoglobulinemia Rituximab BiosimiLar). *Intern Emerg Med* 2021;16:149-56. [\(abstract\)](#)
- Yoo DH, Suh CH, Shim SC, et al. A multicentre randomised controlled trial to compare the pharmacokinetics, efficacy and safety of CT-P10 and innovator rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:566-570. [\(artikel\)](#)
- Yoo DH, Suh CH, Shim SC, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of up to two courses of the rituximab biosimilar CT-P10 versus innovator rituximab in patients with rheumatoid arthritis: results up to week 72 of a phase I randomized controlled trial. *BioDrugs* 2017;31(4):357-67. [\(artikel\)](#)

Rixathon® en Riximyo®

- 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. *Lancet Haematol* 2017;4(8):e350-61. [\(abstract\)](#)
- Smolen JS, Cohen SB, Tony HP, et al. Efficacy and safety of Sandoz biosimilar rituximab for active rheumatoid arthritis: 52-week results from the randomized controlled ASSIST-RA trial. *Rheumatology* 2021;60(1):256-62. [\(artikel\)](#)
- Tony H-P, Krüger K, Cohen SB, et al. Safety and immunogenicity of rituximab biosimilar GP2013 after switch from reference rituximab in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2019;71(1):88-94. [\(abstract\)](#)

Ruxience®

- Cohen SB, Burgos-Vargas R, Emery P, et al. Extension study of PF-05280586, a potential rituximab biosimilar, versus rituximab in subjects with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2018;70(11):1598-1606. [\(artikel\)](#)

- Cohen S, Emery P, Greenwald M, et al. A phase I pharmacokinetics trial comparing PF-05280586 (a potential biosimilar) and rituximab in patients with active rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82(1):129-38. ([artikel](#))
- Sharman JP, Liberati AM, Ishizawa K, et al. A randomized, double-blind, efficacy and safety study of PF-05280586 (a rituximab biosimilar) compared with rituximab reference product (MabThera®) in subjects with previously untreated CD20-positive, low-tumor-burden follicular lymphoma (LTB-FL). *BioDrugs* 2020;34(2):171-81. ([artikel](#))
- Williams JH, Hutmacher MM, Zierhut ML, et al. Comparative assessment of clinical response in patients with rheumatoid arthritis between PF-05280586, a proposed rituximab biosimilar, and rituximab. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82(6):1568-79. ([artikel](#))

Overzichtsartikelen

- Lee S, Lee H, Kim E. Comparative Efficacy and Safety of Biosimilar Rituximab and Originator Rituximab in Rheumatoid Arthritis and Non-Hodgkin's Lymphoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *BioDrugs*. 2019;33(5):469-483. ([abstract](#))
- Vulto AG. Biologicals and Biosimilars in Hematology: The Case of Rituximab. *Hemasphere*. 2019;3(6):e322. ([artikel](#))
- Yang L, Zheng Z, Li N, et al. Efficacy and safety of rituximab biosimilars or reference product as first-line treatment in patients with low-tumour-burden follicular lymphoma: A systematic review and meta-analysis. 2022;47(12):1923-1931. ([artikel](#))