

# Rituximab en Artritis Reumatoide

Carol Pérez Z.

Depto. de Inmunología Clínica y Reumatología,  
Hospital Clínico, Pontificia Universidad Católica de Chile

## Summary

*Rituximab, a human/mouse chimeric anti-CD20 antibody, has become part of rheumatoid arthritis therapy.*

*Rituximab induces a rapid depletion of normal CD20 expressing B cells in the peripheral blood, and levels remain low or undetectable for 2-6 months before returning to pre-treatment levels. T cells are unaffected by rituximab and, consequently, opportunistic infections rarely occur in association with rituximab therapy.*

**Key words:** Rituximab, rheumatoid arthritis, B lymphocyte.

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, crónica progresiva, que se presenta aproximadamente en el 1% de los adultos. Los pacientes con artritis reumatoide pueden tener una reducción de su expectativa de vida de tres a 18 años.<sup>(1)</sup>

Aproximadamente la mitad de los pacientes con AR quedarán incapacitados para trabajar dentro de los 10 años del diagnóstico.

El objetivo terapéutico fundamental es lograr la remisión de la enfermedad. El metotrexato sigue siendo el FARME usado más frecuentemente. Sin embargo, en raras ocasiones conduce a la remisión completa.

En los últimos 20 años se han desarrollado terapias biológicas. Las primeras terapias biológicas que se establecieron en la AR fueron los antagonistas de las citoquinas inflamatorias del factor de necrosis tumoral.

Actualmente hay tres inhibidores disponibles: etanercept, infliximab y adalimumab. Los tres inhibidores del TNF han sido investigados tanto en pacientes con respuesta inadecuada a los FARME como en AR temprana. Se ha demostrado que estos agentes son muy efectivos en mejorar los síntomas y signos de AR y reducir el avance del daño estructural.

Sin embargo, al menos un 30% de los pacientes no alcanzan un nivel de ACR 50%.

No debemos olvidar la aparición de enfermedades oportunistas, como la tuberculosis, raros casos de enfermedades desmielinizantes después de la administración de estas terapias.<sup>(2)</sup>

Otros agentes biológicos disponibles en la actualidad para el tratamiento de la AR incluyen antagonista IL-1, anakinra y abatacept, un modulador selectivo de coestimulación de células T. En investigación se encuentra la inhibición de IL-6: tocilizumab.

## Papel de las células B en la artritis reumatoide

1. Presentación de antígenos que conducen a la activación de células T
2. Producción de autoanticuerpos
3. Producción de citoquinas.

Rituximab es un anticuerpo quimérico dirigido selectivamente contra un antígeno de superficie CD20, presente en un subconjunto de células B que aparece durante el proceso de maduración de esta estirpe celular.

## Estructura

Rituximab (Mabthera®) es un anticuerpo monoclonal quimérico humano/ratón diseñado genéticamente. Tiene una región constante kappa IgG1 humana, con una región variable aislada de un anticuerpo anti-CD20 murino.<sup>(3)</sup>

Rituximab consta de dos cadenas pesadas de 451 aminoácidos y dos cadenas livianas de 213 aminoácidos. Tiene un peso molecular de 145 kD. La especificidad por el antígeno CD20 reside en las regiones variables del componente murino, mientras que el resto del anticuerpo es de origen

humano y permite el desencadenamiento de los mecanismos de lisis por complemento y las células *in vivo*.

Rituximab es producido mediante células de ovario de hamster chino en suspensión y purificado por cromatografía de afinidad y cromatografía de intercambio iónico.

### Mecanismo de acción

Rituximab actúa selectivamente en células B que expresan CD20, sin afectar las células madres, pro-B y plasmáticas.<sup>(3)</sup>

La reducción de células B periféricas se produce por tres mecanismos:

1. Unión de rituximab a C1q, iniciando la lisis de células B circulantes
2. Unión de rituximab a los receptores Fc de macrófagos y células natural killer, induciendo citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos
3. Rituximab induce apoptosis.

### Eficacia clínica de rituximab

#### Experiencia clínica inicial

Los primeros pacientes con AR tratados fueron publicados en 2001.<sup>(4)</sup> Cinco pacientes con AR activa, refractarios al tratamiento previo con FARME, fueron tratados con una combinación de rituximab (300 mg en el día 2 y 600 mg en los días 8, 15 y 22), ciclofosfamida (750 mg en los días 4 y 17) y prednisona oral (30-60 mg/día durante 22 días). Este protocolo estaba basado en el tratamiento de Linfoma no Hodgkin, que había sido exitoso.<sup>(5)</sup>

Todos los pacientes alcanzaron una respuesta ACR 50 y tres alcanzaron ACR 70. Esta respuesta se mantuvo por más de seis meses y no se describieron efectos adversos graves.

Los niveles de células B fueron indetectables, pero los niveles de IgG se mantuvieron estables.

#### Estudio Fase II: el primer estudio randomizado, controlado

Un estudio multicéntrico, randomizado, controlado, doble ciego, con una duración de 54 semanas, confirmó la seguridad y eficacia de rituximab en pacientes con AR.<sup>(6)</sup>

En total, 161 pacientes fueron incluidos; todos tenían una enfermedad activa a pesar del uso de metotrexato, y todos los pacientes tenían factor reumatoide positivo. Los pacientes tenían una respuesta insuficiente entre uno y cinco FARME, excluido el metotrexato.

El objetivo primario era el número de pacientes con respuesta ACR 50 a seis meses.

Los pacientes fueron asignados a uno de los cuatro brazos: metotrexato en monoterapia (10-25 mg/semanal); rituximab en monoterapia (1 gramo en los días 1 y 15); rituximab asociado a ciclofosfamida (750 mg en los días 3 y 17), y rituximab asociado a metotrexato.

Todos los pacientes, incluido el grupo control, recibieron corticoides por 14 días: 60 mg/día entre los días 4-7 y 30 mg/día entre los días 8 y 14. La proporción de pacientes que alcanzaron el objetivo primario fue significativamente más alta para el grupo rituximab/metotrexato (43%,  $p = 0,005$ ), rituximab/ciclofosfamida (41%,  $p = 0,005$ ) versus metotrexato solo (13%).

La respuesta ACR 20 fue alcanzada por todos los grupos con rituximab, entre un 65% y 76% versus un 38% en el grupo con metotrexato ( $p \leq 0,025$ ).

Durante las 24 semanas del estudio, rituximab fue asociado a una depleción de células B; los valores de IgG, IgM e IgA permanecieron dentro de límites normales.

#### Estudio Fase IIb: eficacia y seguridad del estudio DANCER

DANCER (Dosis-Ranging Assessment: International Clinical Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis) fue un estudio multicéntrico, randomizado, controlado, doble ciego.<sup>(7)</sup>

El objetivo de este estudio fue investigar la dosis de rituximab y el papel de los esteroides en la eficacia clínica y/o tolerancia de rituximab en artritis reumatoide. En total, 465 pacientes fueron tratados, de los cuales 380 eran factor reumatoide positivo y 85 eran negativos. La duración promedio de la enfermedad fue 9,3-11,1 años y el número promedio de FARME (excluido metotrexato) fue 2,2-2,5. Un 29% de los pacientes había recibido terapias biológicas. Los pacientes fueron randomizados a placebo o rituximab (0,5 o 1g en los días 1 y 15); randomizados a esteroides endovenosos: 100 mg de metilprednisolona previo a la infusión de rituximab en los días 1 y 15; los esteroides orales 60 mg entre los días 2-7 y 30 mg entre los días 8-14.

El objetivo primario fue la proporción de pacientes factor reumatoide positivo con respuesta ACR 20 después de 24 semanas de tratamiento. La proporción de pacientes que alcanzaron el objetivo primario fue significativamente alta en el grupo rituximab versus el placebo (55,3% para la dosis de 0,5 g y 54,1% para la dosis más alta versus 27,9% para el placebo;  $p < 0,001$ ). El uso de corticoides no tuvo efectos significativos en la respuesta ACR a las 24 semanas.

La respuesta ACR 50 fue similar para ambas dosis de rituximab; sin embargo, en la respuesta ACR 70 se evidenció una mejor respuesta en el grupo de 1 g de rituxi-

mab, sin diferencias estadísticamente significativas (20% vs 13%).

El estudio DANCER confirmó la eficacia de rituximab en AR. No existieron diferencias significativas entre las dosis; sin embargo, existió una tendencia a favor de las dosis mayores. El uso de corticoides orales no es necesario en la mejoría a largo plazo.

A diferencia de los corticoides endovenosos, disminuirían las reacciones adversas relacionadas a la infusión.

### **Estudios de Fase III: eficacia y seguridad de rituximab en pacientes con respuesta insuficiente o intolerancia a terapia anti TNF- $\alpha$**

El estudio REFLEX (Randomised Evaluation of Long-Term Efficacy of Rituximab in RA) fue un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, placebo controlado diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de rituximab asociado a metotrexato en pacientes con AR que: 1) respuesta inadecuada a uno o más terapia anti TNF- $\alpha$  (por toxicidad o ineficacia), 2) mantienen una enfermedad activa a pesar del tratamiento asociado de metotrexato y anti TNF- $\alpha$ .<sup>(8)</sup>

Los pacientes fueron randomizados a rituximab 1 g por dos veces o placebo.

Todos los pacientes recibieron metilprednisolona 100 mg previo a cada infusión y prednisona oral entre cada infusión (60 mg/día entre los días 2-7 y 30 mg/día entre los días 8-14).

El objetivo primario fue la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR 20 a la semana 24.

Un total de 499 pacientes incluía un 81% de pacientes FR positivo. La duración promedio de la enfermedad fue 12 años, y el DAS 28 fue de 6,9.

A las 24 semanas existió una diferencia significativa en la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR 20: 51% vs 18% para el grupo rituximab y placebo, respectivamente ( $p < 0,0001$ ).

A la semana 24, 12% de pacientes del grupo rituximab abandonaron el estudio por ineficacia en comparación a un 40% del grupo placebo.

**Exámenes de laboratorio:** disminución significativa de velocidad de sedimentación y Proteína C Reactiva en los pacientes tratados con rituximab ( $p < 0,0001$ ).

**Objetivos radiográficos:** los siguientes parámetros fueron utilizados: cambio promedio en el score total de Sharp Genant, score de erosiones y estrechamiento articular. Existió una mejoría en otros scores en el grupo tratado. No hubo cambios en el score de erosión, probablemente relacionado al corto periodo de seguimiento.

### **Eficacia de rituximab y la presencia de factor reumatoide**

Los pacientes seropositivos y negativos alcanzaron respuesta ACR 20, sin diferencias entre ambos grupos. Los niveles de factor reumatoide no afectarían la respuesta a rituximab.

### **Seguridad y tolerabilidad**

Las reacciones adversas observadas en los tres estudios descritos son comparables a los estudios de pacientes con Linfoma no Hodgkin. En el estudio Fase III, la cantidad de pacientes que presentaron efectos adversos fue similar en el grupo tratado con rituximab y placebo. La mayoría fueron leves a moderados. Los más comunes fueron infecciones leves (no requirieron hospitalización ni antibióticos endovenosos). Tasas de infecciones graves por 100 pacientes-año fueron 3,7 para el grupo placebo versus 5,2 para el grupo tratado con rituximab.

La mayoría de las reacciones adversas ocurre durante o inmediatamente después de la primera infusión: prurito, urticaria, fiebre, hipo e hipertensión.

Un número pequeño de pacientes ( $< 1\%$ ) experimentan una reacción adversa grave: anafilaxia o broncoespasmo.

Se recomienda el uso de una premedicación: antipiréticos, corticoides, antihistamínicos.

En noviembre de 2006 se publicó en el *Annals Rheumatic Diseases* un consenso sobre el uso de rituximab en pacientes con AR.<sup>(9)</sup>

### **INDICACIÓN**

- AR activa (al menos actividad moderada) con respuesta inadecuada a (intolerancia) inhibidores de TNF- $\alpha$ .
- Posible: AR con contraindicación a inhibidores de TNF- $\alpha$  (especialmente linfoma) y respuesta inadecuada a FARME como metotrexato.

### **Screening pretratamiento**

- Historia y examen físico
- Considerar posible contraindicación
- Considerar radiografía de tórax
- Exámenes de rutina
- Niveles de gammaglobulinas
- Virus hepatitis B.

### **Dosis y premedicación**

- Dos infusiones de 1.000 mg separadas por dos semanas
- 100 mg de metilprednisolona o equivalente previo a la infusión
- Metotrexato semanal para aumentar la eficacia.

### Evaluación y definición de respuesta

- Mejoría del DAS 28 de al menos  $\geq 1,2$
- Objetivo alcanzar una actividad leve de la enfermedad (DAS 28  $\leq 3,2$ ) o remisión (DAS 28  $\leq 2,6$ )
- Mejoría en la función y calidad de vida
- Respuesta se alcanza alrededor de las 16 semanas.

### Re-tratamiento

- Debería considerarse en los pacientes que respondieron después de las 24 semanas
- Enfermedad activa DAS 28  $\geq 3,2$
- Incremento del DAS  $\geq 0,6$ .

### Eventos adversos en AR

- Reacciones relacionadas a la infusión (30% - 35% después de la primera infusión)
- Reacciones adversas graves son raras
- Ligero aumento de infecciones
- Infecciones oportunistas (tuberculosis) no han sido reportadas.

### Contraindicaciones

- Alergia a rituximab
- Comorbilidad: infecciones activas e insuficiencia cardiaca severa (Clase IV)
- Embarazo.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Lee DM, and Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001; 358(9285):903-11.
  2. Gomez-Reino JJ, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003; 48(8):2122-7.
  3. Reff ME, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994; 83(2):435-45.
  4. Stewart M, et al. Lymphoma in a patient with rheumatoid arthritis receiving methotrexate treatment: successful treatment with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(9):892-3.
  5. Edwards JC and Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology (Oxford)*, 2001; 40(2):205-11.
  6. Edwards JC, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350(25):2572-81.
  7. Emery P, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54(5):1390-400.
  8. Cohen SB, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006; 54(9):2793-806.
  9. Smolen JS, et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(2):143-50.
-