

# INFORMACIÓN SOBRE RITUXIMAB

## Tratamiento de la artritis reumatoidea

### HOJA DE DATOS

En 2007, la Administración Nacional de Medicamentos y Tecnología Médica (ANMAT) aprobó rituximab (nombre comercial MabThera®) como la primera y única terapia dirigida a las células B para el tratamiento de la artritis reumatoidea (AR) activa grave, en pacientes que presentaron intolerancia o una inadecuada respuesta a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF).

Este subgrupo de pacientes se considera el más difícil de tratar y rituximab demostró ser efectivo para controlar a largo plazo los síntomas de estos pacientes, con un único tratamiento de sólo dos infusiones.

Rituximab representa a una nueva familia de medicamentos para el tratamiento de la artritis reumatoidea. Es un anticuerpo monoclonal que actúa selectivamente sobre los linfocitos B, sin afectar a las células madre. Este fármaco representa una aproximación a la artritis reumatoidea radicalmente distinta, ya que hasta la fecha los tratamientos han utilizado la vía de los linfocitos T. Los linfocitos B desempeñan una función promotora clave en el proceso patológico de esta enfermedad y rituximab parece romper este proceso, con lo que previene sus efectos nocivos e instauro unos beneficios terapéuticos duraderos para el paciente.

Este fármaco supone un importante avance para el alto porcentaje de pacientes que no responden a los tratamientos habituales. Ha demostrado ser sumamente eficaz para controlar los síntomas como el dolor y mejorar el estado físico y mental de los pacientes con AR y frenar el proceso de la enfermedad en los casos más graves.

#### **Modo de acción**

Rituximab ofrece un enfoque nuevo para el tratamiento de la artritis reumatoidea por tratarse de un mecanismo de acción que ataca selectivamente las células B, específicamente, linfocitos B CD20 positivos.

Estas células juegan un papel clave en la cadena de eventos inflamatorios que desembocan en la destrucción articular que es característica en la AR. Rituximab, un anticuerpo monoclonal - el primero en su clase -, interrumpe la cascada inflamatoria deteniendo o retrasando este proceso de destrucción que puede derivar, a lo largo de los años, en discapacidad, ya que el 50% de los pacientes puede presentar discapacidad luego de 5 años del diagnóstico.

El líquido sinovial de una articulación afectada por la AR contiene linfocitos B en abundancia y en la actualidad se reconoce que los linfocitos B desempeñan tres papeles clave en la patogenia de la enfermedad:

- Presentación de antígeno que da lugar a la activación de los linfocitos T.
- Producción de autoanticuerpos.
- Producción de citoquinas.

Los linfocitos B son células presentadoras de antígeno muy eficientes y se ha puesto de relieve que desempeñan un papel esencial en la activación del linfocito T en la sinovial. Los linfocitos B proporcionan las señales necesarias para activar los linfocitos T.

Esto representa una aproximación radicalmente distinta a la artritis reumatoidea, ya que en los últimos 20 años, la artritis reumatoidea ha sido considerada como una enfermedad mediada por células T pero las evidencias recientes mostraron el importante rol que desempeñan las células B y la IL-6 en la cascada inflamatoria - un hito en el manejo de la artritis reumatoidea y otras enfermedades autoinmunes.

### **Dosis y Administración**

En el tratamiento de la AR, la pauta posológica de rituximab consiste en dos infusiones de 1.000 mg por ciclo de tratamiento, administradas en el día 1 y el día 15 de tratamiento.

Tras un primer ciclo de solo dos infusiones administradas con un intervalo de dos semanas entre sí, rituximab induce una depleción rápida, casi completa y prolongada de los linfocitos B CD20 positivos periféricos. En general, los primeros signos de recuperación de la célula B se observan a partir de los 6 meses.

La solución preparada de rituximab se administra en infusión intravenosa a través de una vía específica. Como premedicación antes de cada infusión de rituximab (30 – 60 minutos antes de iniciar la infusión) se debe administrar siempre un antipirético y un antihistamínico (por ejemplo: paracetamol y difenhidramina). También se debe considerar la premedicación con glucocorticoides. La actividad de la enfermedad debe ser monitorizada periódicamente por un profesional médico.

### **Evidencia clínica**

La aprobación de la ANMAT se basó en los resultados del estudio REFLEX (estudio principal) que demostró que rituximab es altamente efectivo para controlar los síntomas y el daño articular de pacientes que no respondieron adecuadamente o son intolerantes a los tratamientos con drogas biológicas anti-TNF.

Según este estudio, aquellos pacientes que recibieron dos infusiones de rituximab en combinación con un metotrexato (con un intervalo de dos semanas entre infusiones) mostraron una mejora estadísticamente significativa en los síntomas medidos a las 24 semanas, en comparación a quienes recibieron placebo. Adicionalmente, el medicamento es bien tolerado y presenta un alto perfil de seguridad

Rituximab fue aprobado para esta indicación por la FDA (*Food and Drug Administration*) en el mes de marzo de 2006 y por la Comisión Europea en julio de 2006.

### **Efectos secundarios**

La mayoría de las reacciones a la infusión informadas fueron de intensidad leve a moderada. La administración de rituximab se asocia con reacciones a la infusión que pueden estar mediadas por la liberación de citoquinas y/u otros mediadores químicos. La premedicación con glucocorticoides por vía i.v. redujo significativamente la incidencia y la gravedad de estas reacciones.

### **Otras indicaciones**

Rituximab está disponible en el mercado desde 1998 para el tratamiento del linfoma No Hodgkin:

- Está indicado en combinación con quimioterapia para el tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin folicular estadios IIIIV que no hayan sido tratados previamente.

- Está indicado en el tratamiento de mantenimiento de pacientes con linfoma no Hodgkin folicular en recidiva o refractario que respondan a la terapia de inducción con quimioterapia sola o en combinación con rituximab.
- En monoterapia, está indicado en el tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin folicular estadios IIIIV que son quimiorresistentes o están en su segunda o posterior recidiva después de la quimioterapia.
- Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona) en el tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes CD20 positivas.

En 2009 fue aprobado también para el tratamiento de primera línea en pacientes con leucemia linfocítica crónica en combinación con quimioterapia.

### **Referencias:**

Prospecto de envase de Mabthera®, octubre 2008.

“Rituximab. Tratamiento de la artritis reumatoidea en pacientes que no responden a los tratamientos biológicos actuales con anti-TNF”, Revista Actualidad Científica, España, mayo 2007. (<http://external.doyma.es/pdf/4/4v26n05a13102422pdf001.pdf>)