



## **¿CUÁL ES LA EFICACIA, EFECTIVIDAD, SEGURIDAD DEL USO OFF- LABEL DE RITUXIMAB EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE- RECURRENTE?**

*Dres. Viviana Dominguez, Maite Inthamoussu, Agustina De Santis, Stephanie Viroga*

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante crónica inmunomediada que se caracteriza por desmielinización, edema, remielinización variable, gliosis y daño axonal que afecta a todo el SNC. Se clasifica en varios subtipos dependiendo del curso clínico: remitente-recurrente, primariamente progresiva, secundariamente progresiva y progresiva-recurrente. Con respecto a su patogenia, se reconoce actualmente a la pérdida de auto-tolerancia como factor predominante, siendo las proteínas componentes de la mielina las identificadas como los antígenos diana que activan a los linfocitos T. Estos linfocitos acceden al SNC provocan una respuesta de tipo Th1, producen citocinas pro-inflamatorias y estimulan la activación de células presentadoras de antígenos que dan inicio a las lesiones mielínicas.

El tratamiento específico tiene como objetivo resolver las crisis agudas (pulsos de glucocorticoides), reducir recidivas, las exacerbaciones y disminuir las secuelas retrasando la progresión. Como tratamientos modificadores de la enfermedad dirigidos a reducir los brotes y evitar la progresión se encuentran aprobados varios medicamentos. Dentro de estos se destacan los inmunomoduladores interferones beta1 y el acetato de glatiramer, de primera elección en este tratamiento.<sup>1-4</sup> En Uruguay la EM es la enfermedad desmielinizante autoinmune más prevalente (21 cada 100.000 uruguayos)<sup>5</sup> siendo los tratamientos con interferón beta y/o acetato de glatiramer ampliamente utilizados para esta indicación, bajo la cobertura del FNR desde el año 2008.<sup>6</sup> Ambos tratamientos han demostrado una disminución en la frecuencia de brotes así como mejoría en los indicadores de actividad en la resonancia magnética en los pacientes portadores de EM. Además del tratamiento de primera línea descrito, es necesario contar con tratamientos de segunda línea para los pacientes que presentan falla terapéutica. Recientemente se ha incluido la cobertura de fingolimod (Gilenya®, Finglid®, Modina®, Lebrina®) por parte del FNR segunda línea terapéutica.<sup>6</sup> Dentro del arsenal terapéutico de la EM se cuenta a nivel mundial con otros tratamientos modificadores del curso de la enfermedad de segunda línea como lo son: dimetilfumarato (Tecfidera®), natalizumab (Tysabri®), cladribine (Mavenclad®), ocrelizumab (Ocrevus®), alemtuzumab (Lemtrada®). Este último cuenta con registro en nuestro país.

La cobertura de fingolimod por el FNR requiere que el paciente reciba tratamiento por 1 año con interferón beta o acetato de glatiramer, presente falla terapéutica o respuesta subóptima que cumplan dos de los siguientes criterios:

- Uno o más brotes ciertos de la enfermedad en los últimos 12 meses (excluir pseudo brotes, brotes dudosos o exacerbaciones de síntomas previos).
- Resonancia magnética (RM) reciente con incremento de carga lesional en T2 o T1 con realce de Gadolinio.
- Incremento de la discapacidad en 1 punto durante los últimos 6 meses, medida

por la Escala Ampliada de Discapacidad de Kurtzke. (EDSS)

- Pacientes que incrementen o mantengan su tasa de empujes durante el tratamiento respecto al año previo. <sup>6</sup>

Rituximab (Mabthera®, Novex®) es un anticuerpo monoclonal quimérico que se une específicamente al antígeno CD20, fosfoproteína transmembrana no glucosilada, expresada en los linfocitos pre-B y B maduros. El dominio Fab o porción variable del rituximab se une al antígeno CD20 en la superficie de los linfocitos B, mientras que el dominio Fc o porción constante puede reclutar efectores de la respuesta inmune para mediar la lisis de los linfocitos B. Los mecanismos que provocan la lisis celular incluyen citotoxicidad dependiente del complemento, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos mediada por receptores de la superficie de granulocitos, macrófagos y células natural killer e inducción de muerte celular por apoptosis. Rituximab fue el primer mAb aprobado por la FDA en 1997 para el tratamiento de pacientes con Linfoma No Hodgkin de bajo grado folicular (LNH) en combinación con quimioterapia. Se agrega posteriormente la indicación en el tratamiento de la Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) en pacientes no tratados, en recidiva o refractarios a tratamiento previo tanto en Estados Unidos como en Europa.

En autoinmunidad obtiene la aprobación en artritis reumatoide (AR) en combinación con metotrexate en pacientes con AR activa grave en pacientes que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del TNF. La última indicación aprobada en el año 2011 en Estados Unidos y en el 2013 en Europa corresponde al tratamiento de las vasculitis ANCA positivas en asociación con corticosteroides, focalizado en la inducción de la remisión en pacientes adultos con granulomatosis con poliangeítis (GPA o Granulomatosis de Wegener) y en la poliangeítis microscópica (MPA). <sup>7</sup> Las indicaciones descritas tienen registro en nuestro país.

El uso de rituximab fuera de prospecto o indicación (uso *off-label*) es amplio, incluyendo indicaciones en hematología, nefrología y neurología entre otras especialidades<sup>8</sup>. En neurología se cuenta con evidencia publicada acerca de su utilización en varias patologías como Neuromielitis óptica, Miastenia Gravis, Polirradiculopatía inflamatoria o autoinmune así como en EM.

La evidencia disponible hasta la fecha muestra que sólo existen 4 ensayos clínicos evalúan el beneficio en EM:

Un ensayo clínico fase I abierto para evaluar seguridad, tolerabilidad y variables farmacocinéticas / farmacodinámicas, donde se incluyeron 26 pacientes con EM remitente-recurrente quienes fueron tratados con 2 ciclos de rituximab (1 dosis cada 6 meses, 4 dosis en total) con un seguimiento de 72 semanas. No se constataron eventos adversos serios, si moderados o leves (reacciones frente a la infusión, infecciones leves). Dentro de los parámetros de eficacia exploratorios analizados 80% de los pacientes incluidos no presentaron brotes durante las 72 semanas de evaluación. La media de lesiones en RMN T2 con realce con gadolinio disminuyeron de 0.72 en situación basal a 0 a las 72 semanas. <sup>9</sup>

Un ensayo clínico fase II, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo que incluyó 104 pacientes con EM recurrente-remitente que fueron aleatorizados 2:1 a recibir rituximab 1000 mg i/v (n=69) o placebo (n=35) en los días 1 y 15. Los pacientes fueron estratificados según centro

hospitalario, tratamiento previo, severidad de la enfermedad de base según escala EDSS. La variable primaria evaluada fue la suma de lesiones en RMN con realce con gadolinio en las semanas 12, 16, 20 y 24. Las variables secundarias evaluadas incluyeron la proporción de pacientes con brotes, la tasa de brotes anuales, variable farmacodinámica como conteo de linfocitos CD19 periféricos, la inmunogenicidad de rituximab, y evaluación de reacciones adversas al medicamento. De los resultados se destaca que los pacientes que recibieron rituximab tuvieron una reducción en el número total de lesiones en RMN frente al grupo tratado con placebo (0.5 lesiones vs. 5.5 lesiones respectivamente,  $p=0.003$  a  $p<0.001$ ). La proporción de pacientes con brotes disminuyó en el grupo rituximab a la semana 24 vs. grupo placebo (14.5% vs. 34.3%,  $p=0.02$ ), así como a la semana 48 (20.3% vs. 40%,  $p=0.04$ ). Con respecto a las variables de seguridad, el grupo rituximab presentó más reacciones adversas relacionadas con la infusión que el grupo placebo como era esperado, mientras que la tasa de infecciones fue similar en ambos grupos (69.6% rituximab vs. 71.4% placebo). El estudio no fue diseñado para evaluar eficacia ni seguridad a largo plazo.<sup>10</sup>

Un ensayo clínico multicéntrico abierto fase II donde se realiza un cambio de tratamiento desde la primera línea terapéutica (interferón beta o acetato de glatiramer) a rituximab en 75 pacientes portadores de EM remitente-recurrente estable. Los resultados describen una reducción en la media de lesiones que captan gadolinio en la RMN tanto a los 3 como a los 6 meses luego de recibir rituximab en relación a las presentes en estadio basal (0.01 vs. 0.28  $p=0.004$ ).<sup>11</sup>

Un ensayo clínico aleatorizado 2:1 donde 439 pacientes con EM progresiva primaria que recibieron medicamentos de primera línea como interferón beta o acetato de glatiramer fueron asignados a recibir 1000 mg de rituximab intravenoso o placebo cada 24 semanas por 96 semanas (4 ciclos). La variable primaria fue el tiempo hasta progresión de la enfermedad confirmada mediante aumento en la escala EDSS sostenida por 12 semanas. Las variables secundarias incluyeron imagenología. No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la variable primaria, mientras que en un análisis de subgrupos mostró que los pacientes menores a 51 años si mostraron un mayor retraso en la progresión en el grupo rituximab. Los eventos adversos fueron comparables, exceptuando las infecciones que fueron de mayor frecuencia en el grupo rituximab.<sup>12</sup>

Además de los resultados expuestos, existe experiencia evidenciada por numerosos estudios observacionales (cohortes prospectivas, series de casos, revisiones retrospectivas) que avalan el uso de rituximab en pacientes con EM remitente-recurrente.<sup>13-16</sup> Si bien los ensayos clínicos controlados corresponden a la metodología aceptada para evidenciar eficacia de una intervención terapéutica, se debe recordar que la población incluida en estos estudios es seleccionada y controlada y que dichos resultados reflejan la eficacia a corto plazo. Por otra parte, los estudios observacionales descriptivos o analíticos contribuyen a evidenciar la efectividad de un tratamiento, por lo que también tienen su aporte al evaluar lugar en terapéutica, sobre todo en situaciones clínicas como las analizadas donde los estudios son pocos y las alternativas terapéuticas eficaces son escasas.

Con respecto a la seguridad, rituximab puede provocar reacciones relacionadas con la perfusión, que pueden estar relacionadas con la liberación de citoquinas y/u otros mediadores. Estas son indistinguibles de una reacción de hipersensibilidad aguda. Por esta razón se utiliza premedicación y se recomienda una velocidad de perfusión específica tanto en la primera administración (50mg/h) como en las dosis siguientes (100mg/h). Rituximab predispone al

desarrollo de infecciones graves, por lo que se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de infecciones, sepsis o condiciones subyacentes que predisponen a estas como inmunodeficiencias. Del mismo modo se han notificado casos de reactivación del virus de la hepatitis B, por lo que se debe llevar a cabo la detección de este virus mediante serología previo a la administración. Se han descrito casos raros y severos de leucoencefalopatía multifocal progresiva durante el uso post-comercialización de rituximab, por lo que debe considerarse esta infección por virus JC de presentar el paciente sintomatología neurológica.

Es importante recordar la capacidad que tienen los anticuerpos monoclonales de inducir la presencia de anticuerpos, y en este caso en particular anticuerpos humanos anti quiméricos (HACA- human anti chimeric antibodies). Estos tienen la potencialidad de interferir tanto en el efecto del rituximab como en sus riesgos.

En suma, la evidencia disponible posiciona a rituximab como un tratamiento *off-label* posible en pacientes con EM que ya no responden a las primera y segunda líneas terapéuticas aprobadas. Las respuestas en eficacia son variadas en los ensayos clínicos disponibles, observándose en la mayoría de ellos respuestas positivas en disminución de brotes o no progresión en lesiones en la RMN. Como limitante para su uso se presenta que corresponde a una indicación no aprobada por las principales entidades reguladoras de medicamentos así como el elevado costo que implica la cobertura para el sistema sanitario. Estas dos situaciones determinan que la selección de los pacientes en los que se indique rituximab sea cautelosa, la monitorización de la respuesta terapéutica sea exhaustiva y que exista amplia información hacia los pacientes sobre las condiciones en las que se daría el uso de este medicamento biológico.

## Bibliografía.

1. Alan M Krensky, William M Bennett, Flavio Vincenti. Inmunodepresores e inmunoestimulantes. En: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis & Therapeutics, 12th edition, 2011.
2. Ficha técnica de Rebif®.
3. Ficha técnica Avonex®.
4. MA de Cos, J Merino. Farmacología de la respuesta inmunitaria. Flórez. Farmacología Humana, 6ta edición, 2014
5. Oheninger Gatti C et al. Esclerosis Múltiple. Nuevos conceptos etiopatogénicos. Fundamentos diagnósticos y terapéuticos. Montevideo ARENA, 2004.
6. Tratamiento de la esclerosis múltiple con interferón Beta, Acetato de Glatiramer y Fingolimod. FNR, Enero 2019. Disponible en: [http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/medicamentos/n\\_trat\\_escmultiple.pdf](http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/medicamentos/n_trat_escmultiple.pdf)
7. Ficha técnica Rituximab Mabthera®.
8. López Maynés, Oliver Carolina, Grille Sofía, Viroga Stephanie, Ramos Camila, Speranza Noelia et al. Uso de rituximab en trombocitopenia inmune: experiencia en el Hospital de Clínicas. Rev. Méd. Urug. [Internet]. 2014 Mar [cited 2019 July 29]; 30(1): 30-36. Available from: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-03902014000100004&lng=en](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902014000100004&lng=en).
9. Bar-Or A, Calabresi PA, Arnold D et al. Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a 72-week, open-label, phase I trial. *Ann Neurol*. 2008 Mar;63(3):395-400
10. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008 Feb 14;358(7):676-88.
11. de Flon P1, Gunnarsson M2, Laurell K. Reduced inflammation relapsing-remitting multiple sclerosis after therapy switch to rituximab. *Neurology*. 2016

Jul 12;87(2):141-7.

12. [Hawker K](#), [O'Connor P](#), [Freedman MS](#). Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. [Ann Neurol](#). 2009 Oct;66(4):460-71.
13. Salzer J, Svenningsson R, Alping P et al. Rituximab in multiple sclerosis. A retrospective observational study on safety and efficacy. [Neurology](#) 2016;87:2074-2081
14. Barra M, Soni D, Huy K et al. Experience with long term rituximab use in a multiple sclerosis clinic. [Multiple Sclerosis Journal](#) 2:1-8, 2016
15. Harding K, Williams O, Willis M et al. Clinical Outcomes of Escalation vs. Early Intensive Disease-Modifying Therapy in Patients with Multiple Sclerosis. [JAMA Neurol](#) published online February 18, 2019
16. Granqvist M, Boremalm M, Poorghobad A et al. Comparative effectiveness of rituximab and other initial treatment choices for Multiple Sclerosis. [JAMA Neurol](#) published online January 8 2018.