



Presente:  
Documento de  
consenso  
BIOGEAS-SEMI  
2010

★ Dr. Roberto Pérez Álvarez ★  
Servicio de Medicina Interna  
H. Meixoeiro- CHUVI  
Vigo

★ Introducción

★ Documentos GEAS-  
BIOGEAS

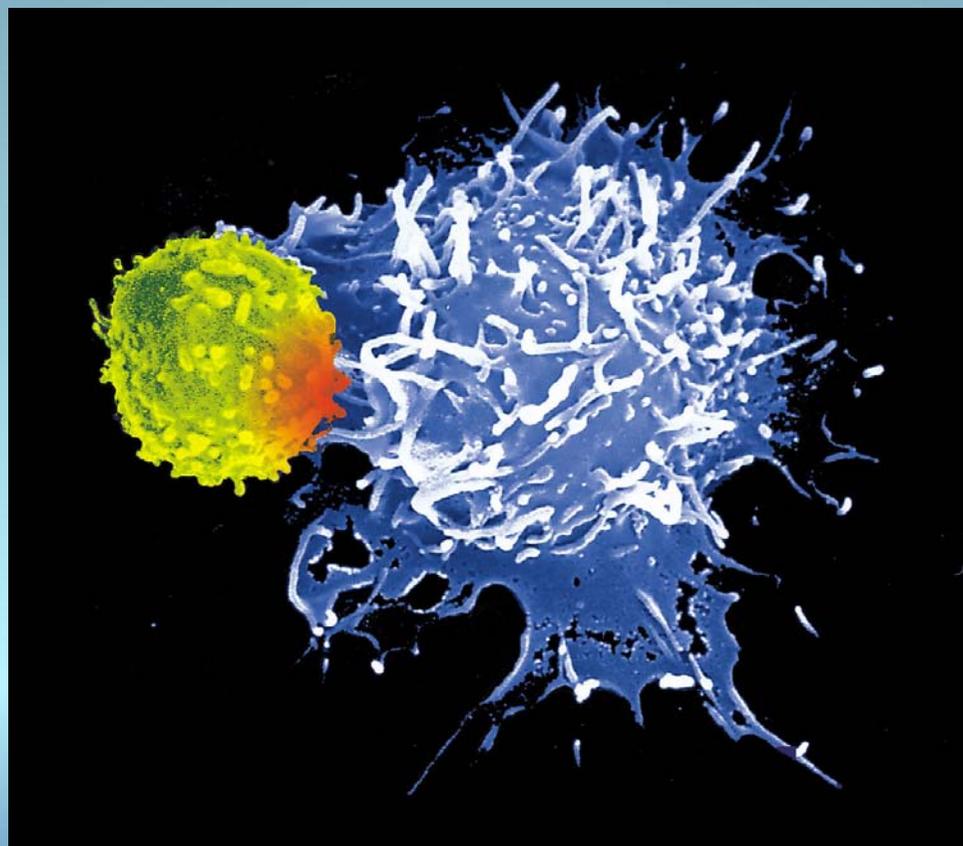
★ Indicaciones y  
complicaciones del Rituximab

★ Evaluación de la respuesta

★ Recidivas y  
retratamientos

★ Conclusiones

# ★ Introducción



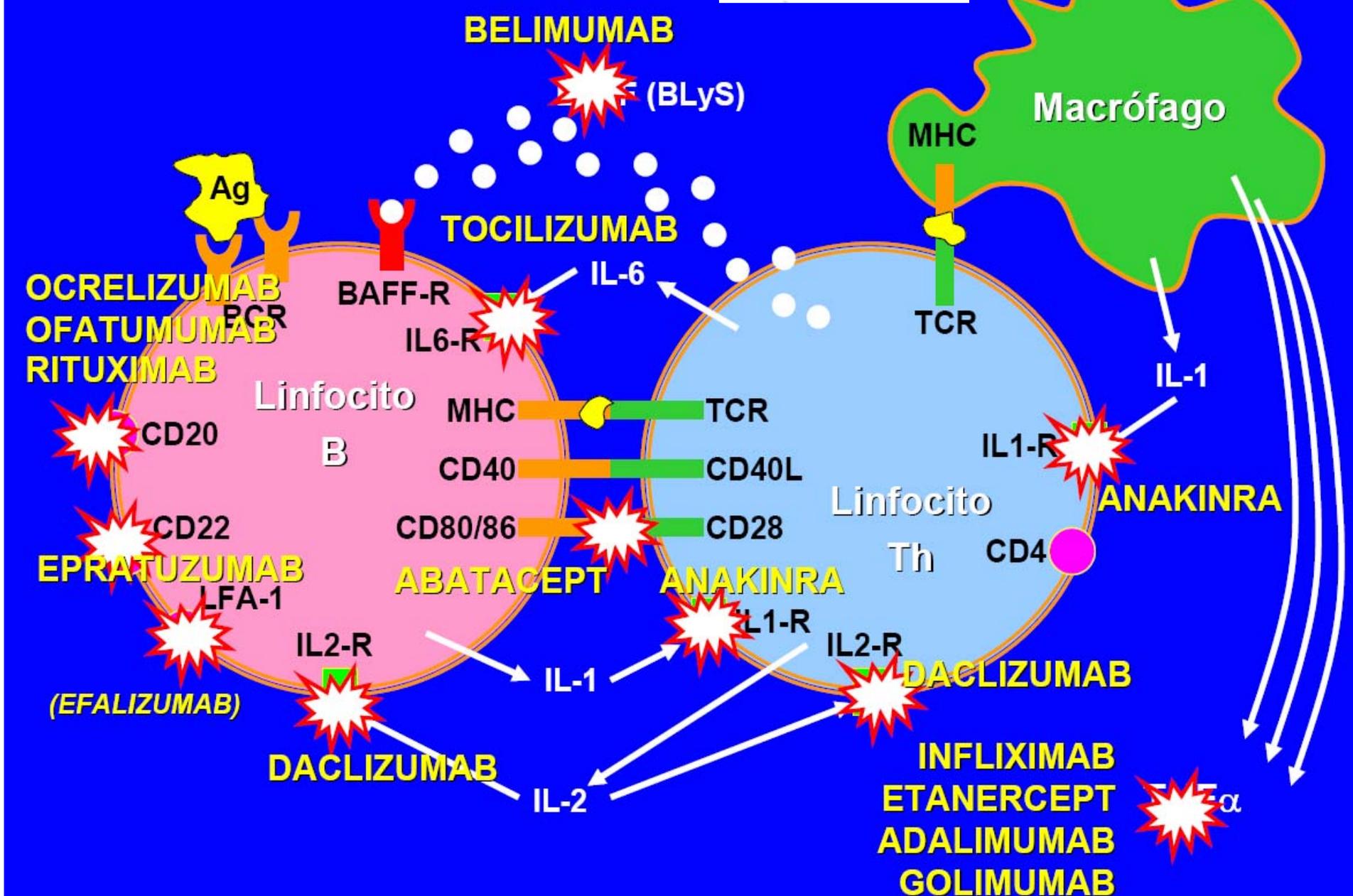
## ★ ¿ QUÉ SON LAS "TERAPIAS BIOLÓGICAS ?

• Terapias basadas en la **administración exógena** de moléculas sintéticas que comparten características,

-**moleculares**: Moléculas complejas : anticuerpos, receptores solubles, citoquinas o antagonistas de citoquinas.

-**mecanismos de acción**: Modifican respuestas biológicas: Interfieren, bloquean o modulan respuestas inmunoinflamatorias

• **Son selectivas**: No alteran el resto de funciones inmunitarias del individuo o lo hacen de la manera más leve posible.

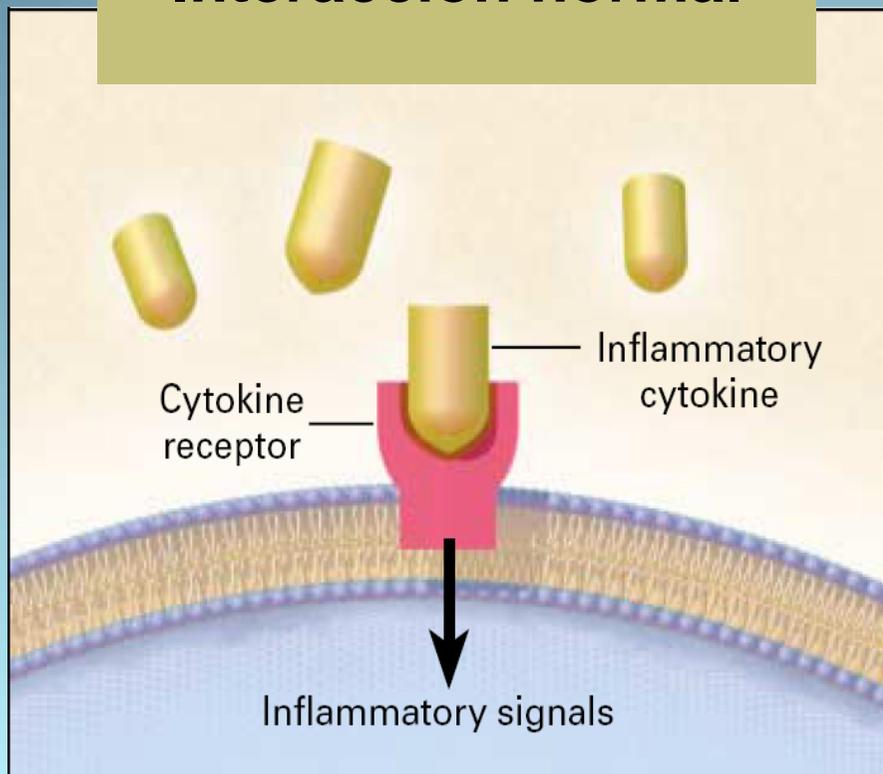


(Modificada de A. M. Berriotxo)

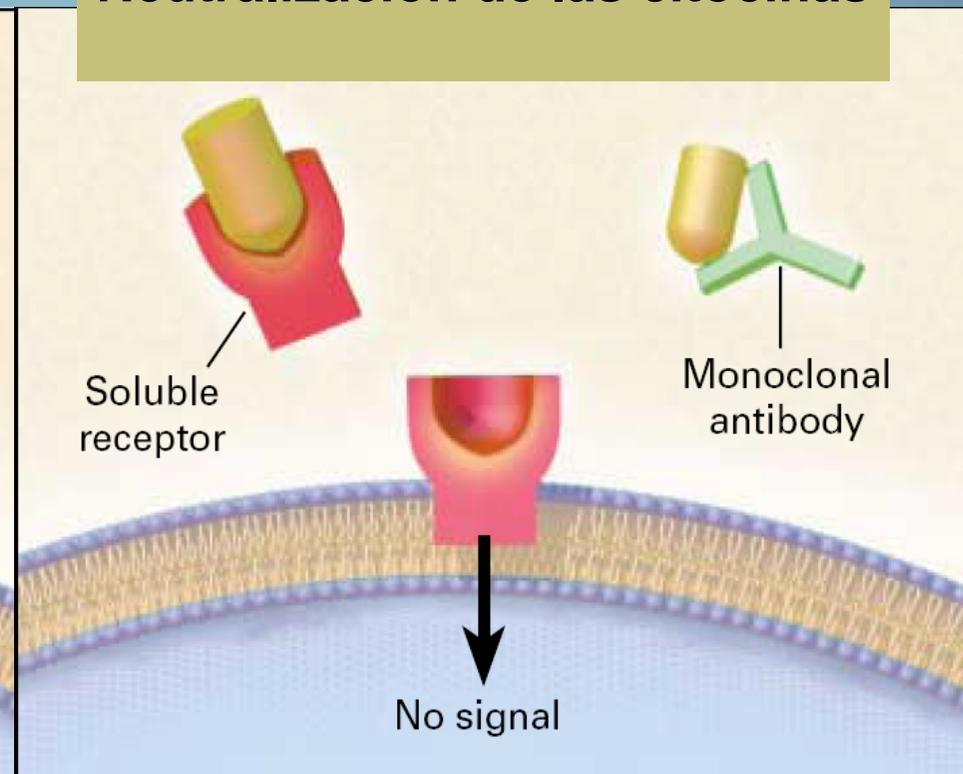


# Mecanismo de acción

## Interacción normal



## Neutralización de las citocinas

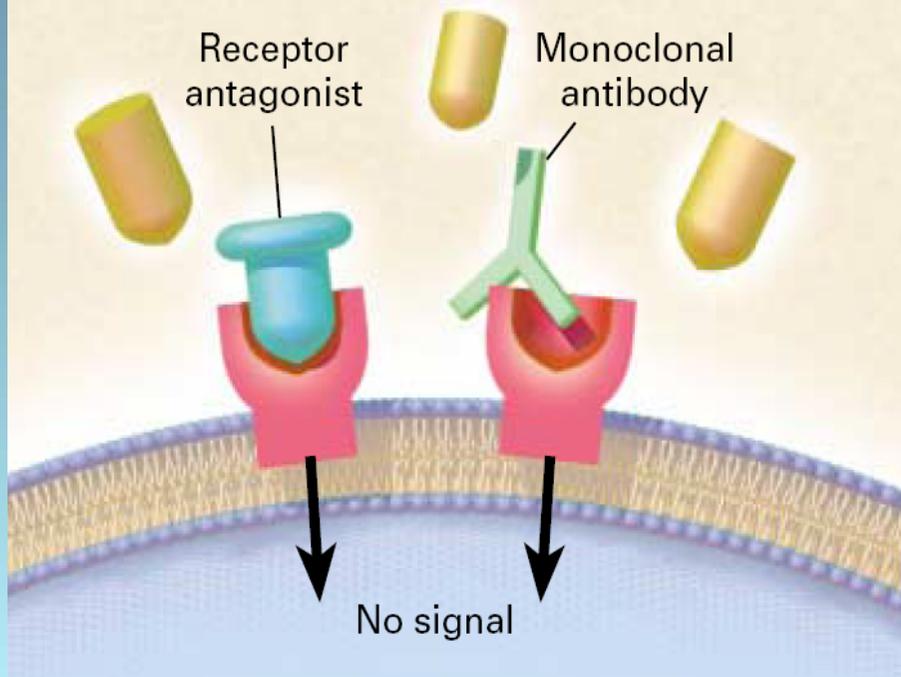


N Engl J Med, Vol. 344, No. 12 • March 22, 2001

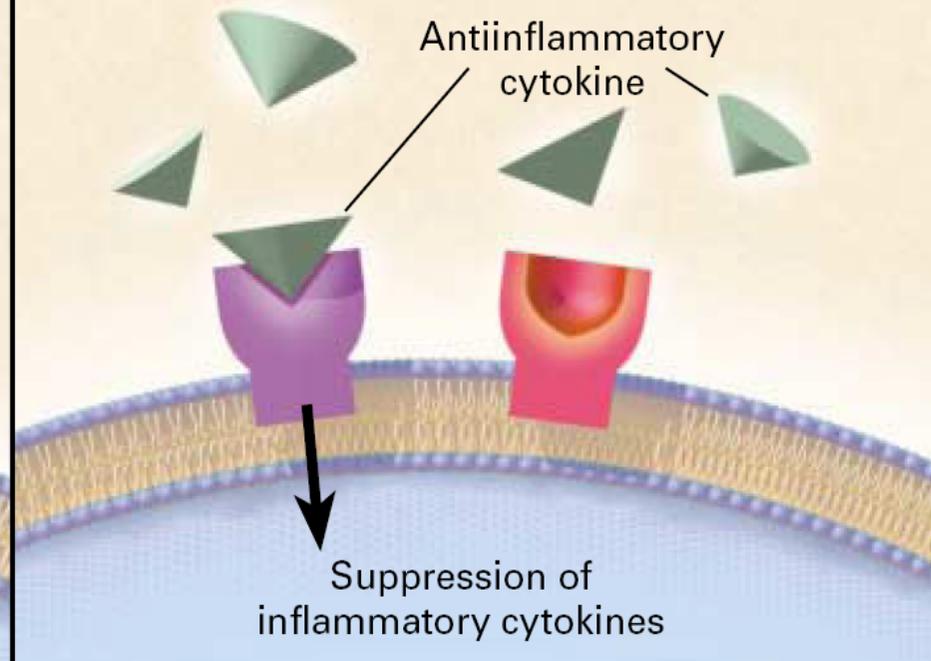


# Mecanismo de acción

## Bloqueo de los receptores



## Activación de las vías antiinflamatorias



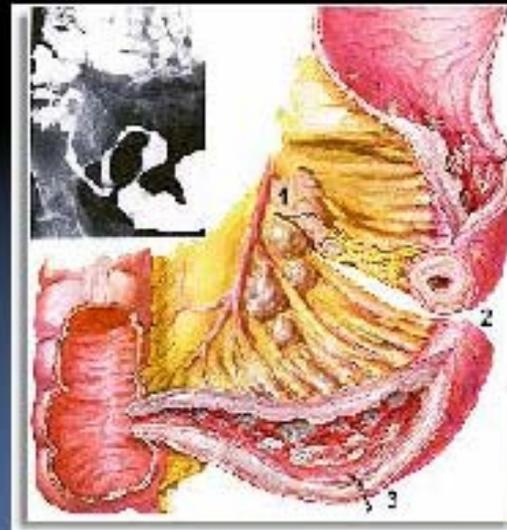
N Engl J Med, Vol. 344, No. 12 · March 22, 2001

Las indicaciones terapéuticas actualmente **aprobadas** para el uso de las terapias biológicas se centran en enfermedades

**Reumatológicas**

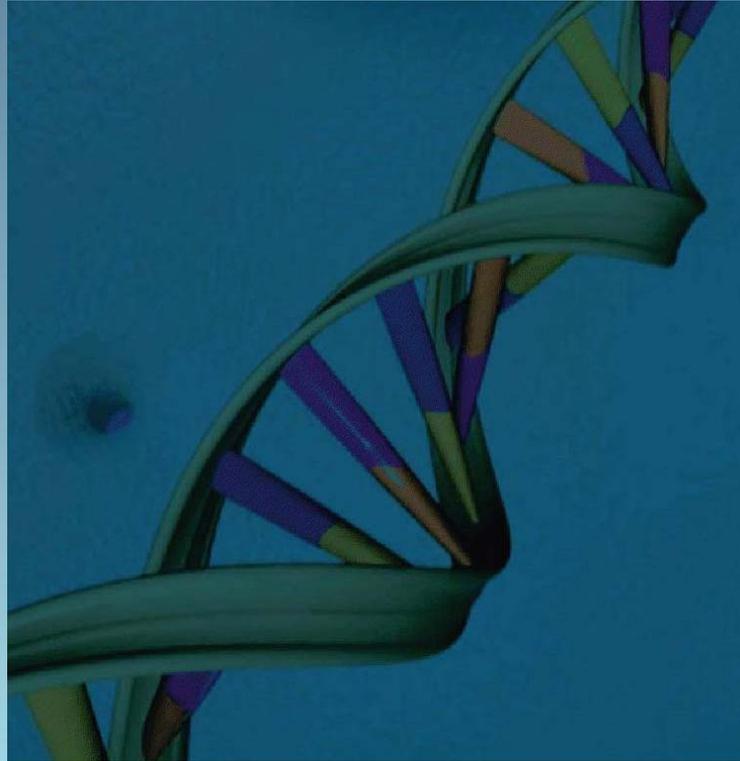


**Digestivas**



**Cutáneas**



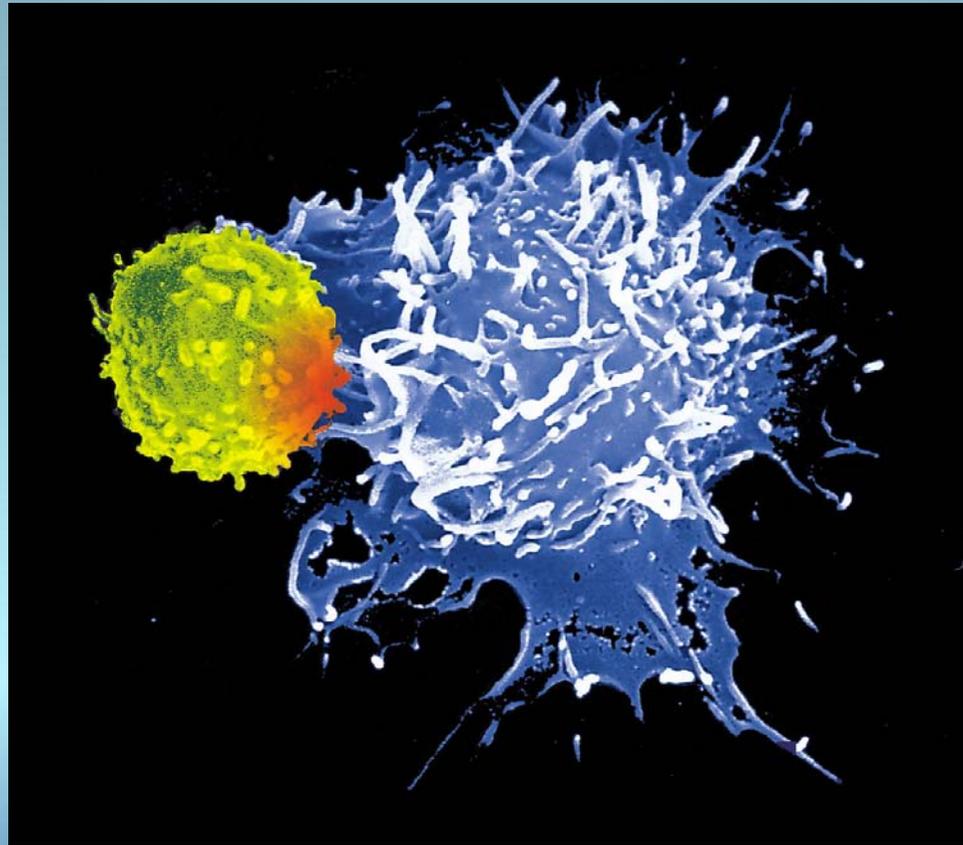


El uso de las terapias biológicas se ha extendido en los últimos años a las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS).

Su utilización está restringida a :

- ensayos clínicos
- Casos refractarios a tto convencionales ( uso compasivo)

★ Guías de Práctica Clínica  
GEAS-BIOGEAS



# GEAS-BIOGEAS

## GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA

### Recomendaciones sobre el uso *off-label* de rituximab en enfermedades autoinmunes sistémicas

2009

Grupo de Trabajo sobre Terapias Biológicas en EAS (BIOGEAS)

Grupo de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (GEAS)

Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)



#### AUTORES

##### Coordinador del BIOGEAS

Manuel Ramos-Casals

##### Data Management BIOGEAS

Cándido Díaz-Lagares

Pilar Brito-Zerón

##### Panel de Expertos

- **M.M. Ayala** (Hospital Carlos Haya, Málaga)
- **A. Bové** (Hospital Clínic, Barcelona)
- **P. Brito-Zerón** (Hospital Clínic, Barcelona)
- **J.L. Callejas** (Hospital San Cecilio, Granada)
- **G. Calvo** (Hospital Clínic, Barcelona)
- **L. Caminal** (Hospital Central Asturias)
- **C. Hidalgo** (Hospital Virgen de las Nieves, Granada)
- **A. Colodro** (Complejo Hospitalario de Jaen)
- **E. de Ramón** (Hospital Carlos Haya, Málaga)
- **C. Díaz** (Hospital Clínic, Barcelona)
- **M.V. Egurbide** (Hospital Cruces, Barakaldo)
- **D. Galiana** (Hospital de Cabueñes, Gijón)
- **F.J. García Hernández** (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla)
- **A. Gil** (Hospital La Paz, Madrid)
- **R. Gómez de la Torre** (Hospital San Agustín, Avilés)
- **J. Jiménez-Alonso** (Hospital Virgen de las Nieves, Granada)
- **A. Martínez-Berriotxoa** (Hospital Cruces, Barakaldo)
- **F. Medrano** (Hospital Universitario de Albacete)
- **M.L. Micó** (Hospital La Fe, Valencia)
- **S. Muñoz** (Hospital Clínic, Barcelona)
- **C. Ocaña** (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla)
- **J. Oristrell** (Hospital Parc Taulí, Sabadell)
- **N. Ortego** (Hospital San Cecilio, Granada)
- **L. Pallarés** (Hospital Son Dureta, Mallorca)
- **M. Pérez de Lis** (Hospital Clínic, Barcelona)
- **R. Pérez-Alvarez** (Hospital Meixoeiro, Vigo)
- **A. Robles** (Hospital La Paz, Madrid)
- **G. Ruiz-Irastorza** (Hospital Cruces, Barakaldo)
- **G. Salvador** (IVO, Valencia)
- **J. Sánchez-Roman** (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla)
- **A. Selva** (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona)
- **A. Sisó** (CAPSE/Gesclínic, Barcelona)
- **M. J. Soto** (Hospital Puerta del Mar, Cádiz)
- **C. Tolosa** (Hospital Parc Taulí, Sabadell)
- **F. Torres** (Hospital Clínic, Barcelona)

[Display Settings:](#)  Abstract

[Send to:](#)

[Clin Exp Rheumatol.](#) 2010 Jul-Aug;28(4):468-76. Epub 2010 Aug 30.

### **Off-label use of rituximab in 196 patients with severe, refractory systemic autoimmune diseases.**

[Ramos-Casals M](#), [Garcia-Hernandez FJ](#), [De Ramon E](#), [Callejas JL](#), [Martinez-Berriotxo A](#), [Pallares L](#), [Caminal-Montero L](#), [Selva-O'Callaghan A](#), [Oristrell J](#), [Hidalgo C](#), [Perez-Alvarez R](#), [Mico ML](#), [Medrano F](#), [Gomez de la Torre R](#), [Diaz-Lagares C](#), [Camps MT](#), [Ortego N](#), [Sanchez-Roman J](#).

Laboratorio de Enfermedades Autoinmunes Josep Font, IDIBAPS, Hospital Clínic, Barcelona. Spain. [mramos@clinic.ub.es](mailto:mramos@clinic.ub.es).

#### **Abstract**

**OBJECTIVES:** To analyse the safety and efficacy of the off-label use of rituximab in patients with severe, refractory systemic autoimmune diseases.

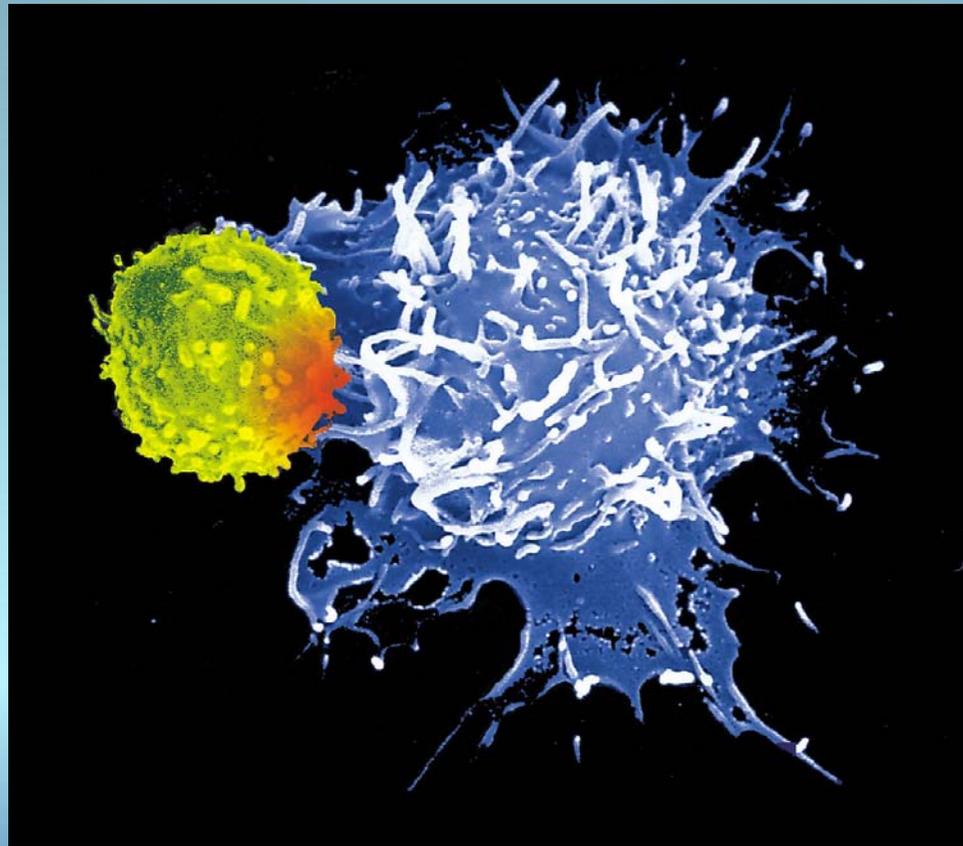
**METHODS:** In 2006, the Study Group on Autoimmune Diseases of the Spanish Society of Internal Medicine created the BIOGEAS project, a multicenter study devoted to collecting data on the use of biological agents in adult patients with systemic autoimmune diseases refractory to standard therapies (failure of at least two immunosuppressive agents).

**RESULTS:** One hundred and ninety-six patients with systemic autoimmune diseases treated with rituximab have been included in the Registry (158 women and 38 men, mean age 43 years). Systemic autoimmune diseases included systemic lupus erythematosus (107 cases), inflammatory myopathies (20 cases), ANCA-related vasculitides (19 cases), Sjögren's syndrome (15 cases) and other diseases (35 cases). A therapeutic response was evaluable in 194 cases: 99 (51%) achieved a complete response, 51 (26%) a partial response and 44 (23%) were classified as non-responders. After a mean follow-up of 27.56 $\pm$ 1.32 months, 44 (29%) out of the 150 responders patients relapsed. There were 40 adverse events reported in 33 (16%) of the 196 patients. The most frequent adverse events were infections, with 24 episodes being described in 19 patients. Thirteen (7%) patients died, mainly due to disease progression (7 cases) and infection (3 cases).

**CONCLUSIONS:** Although not yet licensed for this use, rituximab is currently used to treat severe, refractory systemic autoimmune diseases, with the most favourable results being observed in Sjögren's syndrome, inflammatory myopathies, systemic lupus erythematosus and cryoglobulinemia.

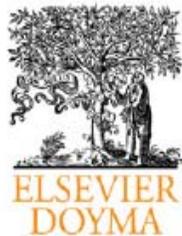
PMID: 20525449 [PubMed - in process]

★ Recomendaciones GEAS-BIOGEAS  
sobre terapia depletiva B



ARTICLE IN PRESS

Med Clin (Barc). 2014;142(1):1-11



MEDICINA CLINICA

[www.elsevier.es/medicinaclinica](http://www.elsevier.es/medicinaclinica)

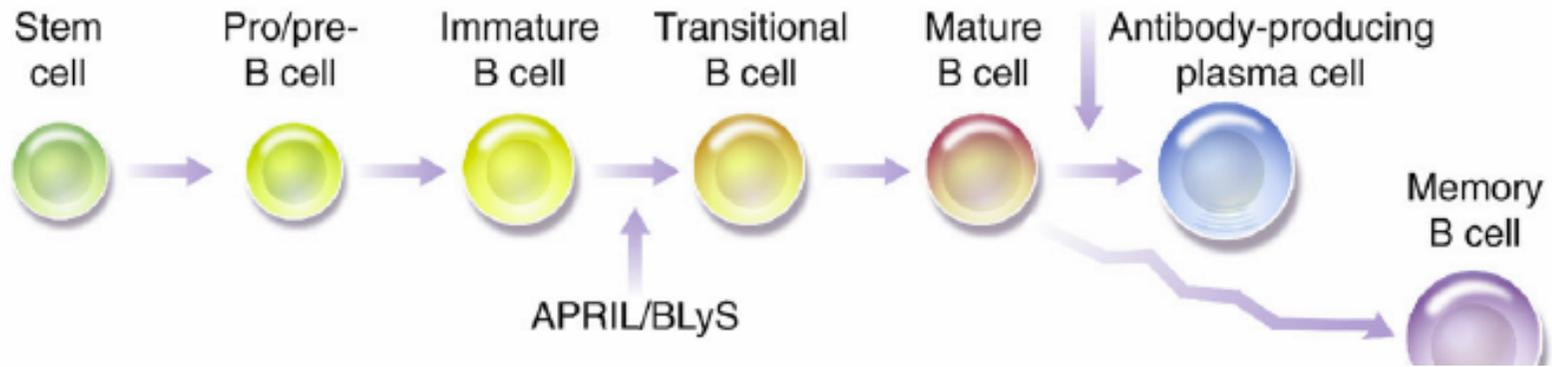
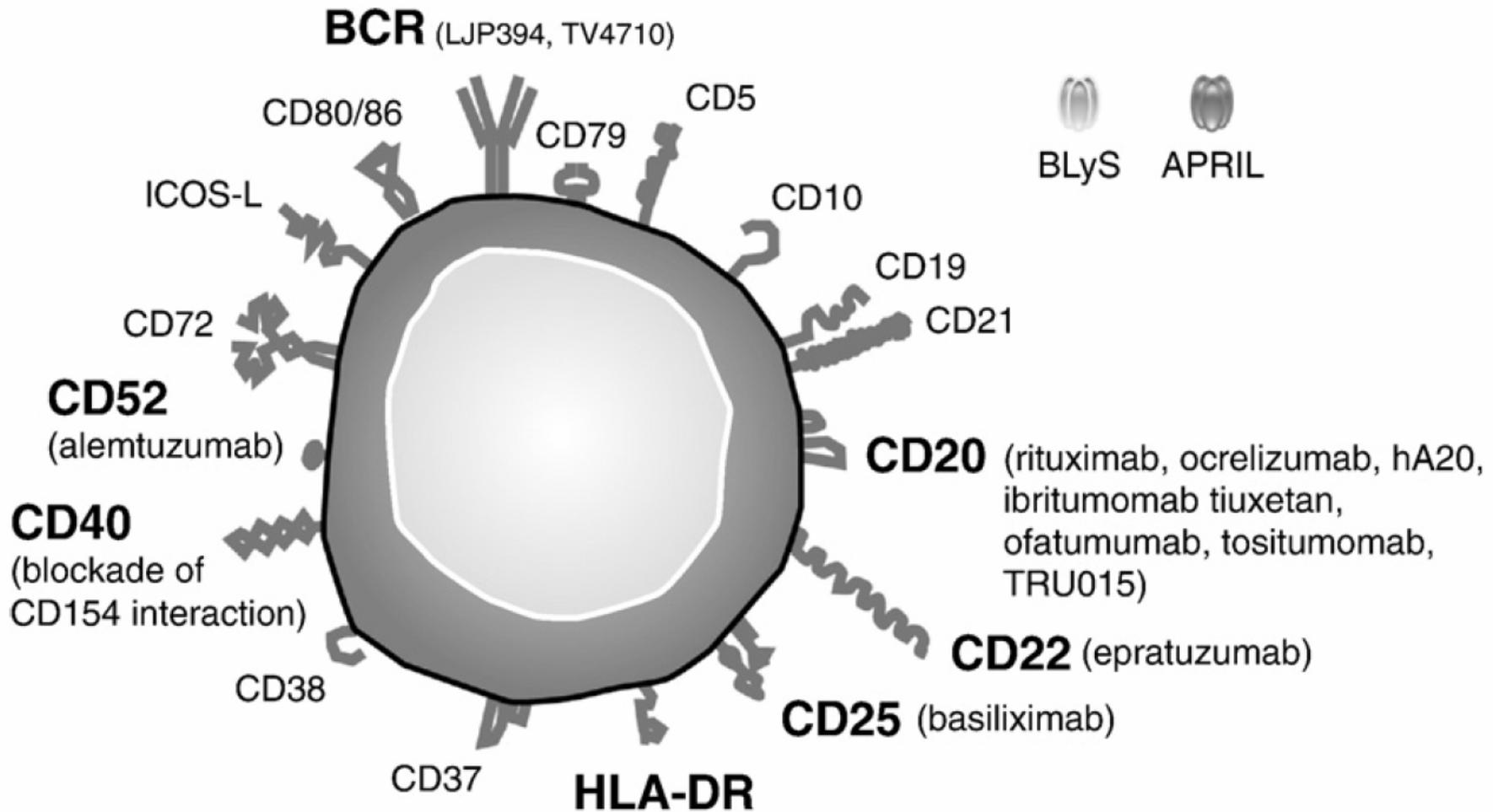


Artículo especial

Tratamiento depletivo de células B en enfermedades autoinmunitarias sistémicas. Recomendaciones de uso en la práctica clínica

B-cell-depletion therapy in systemic autoimmune diseases. Recommendations for use in clinical practice

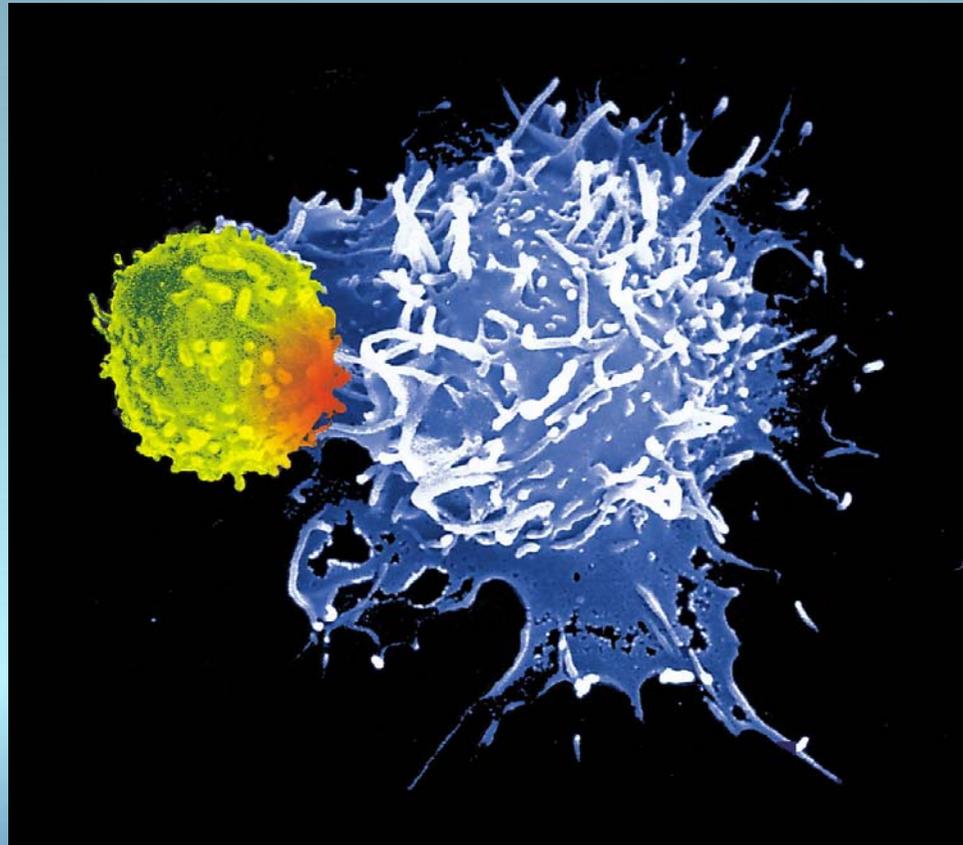
Manuel Ramos-Casals<sup>a,b,\*</sup>, Cándido Díaz-Lagares<sup>a</sup>, Munther A. Khamashta<sup>c</sup> y Grupo de Trabajo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas de la Sociedad Española de Medicina Interna<sup>♦</sup>



**Dörner**  
**Pharm**  
**Therap**  
**(2010)**



# Indicaciones y complicaciones del Rituximab





# Indicaciones y complicaciones del Rituximab

1. Criterios de selección del paciente
2. Contraindicaciones del uso de Rituximab
3. Cribaje preterapéutico del candidato
4. Protocolo de administración
5. Efectos adversos: valoración y manejo
6. Complicaciones relacionadas con el uso de Rituximab
7. Uso en situaciones especiales



# 1. Criterios de selección del paciente



**Que el paciente presente una EAS definida (cumplimiento de los criterios clasificatorios vigentes)**

*(descartar de forma razonable infección o neoplasia)*

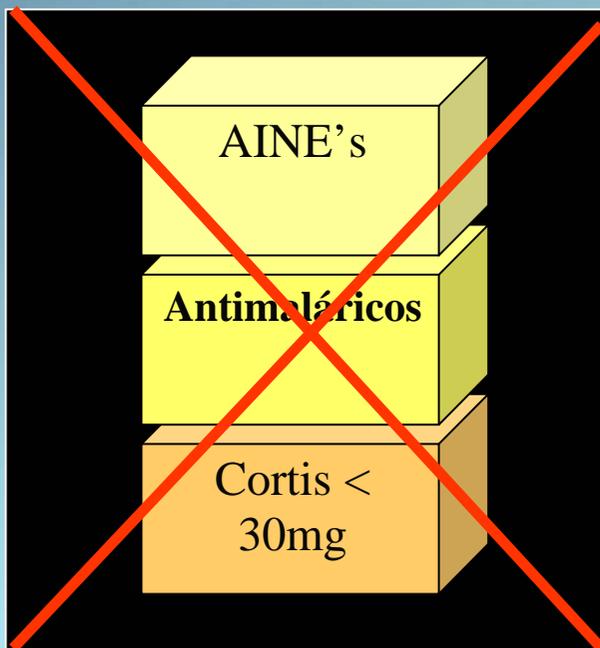
**Imposibilidad de alcanzar una respuesta terapéutica adecuada, debido a:**

*Falta de respuesta a los trat. estándar  
No poder utilizar dichos trat.  
(intolerancia, efectos 2os)*

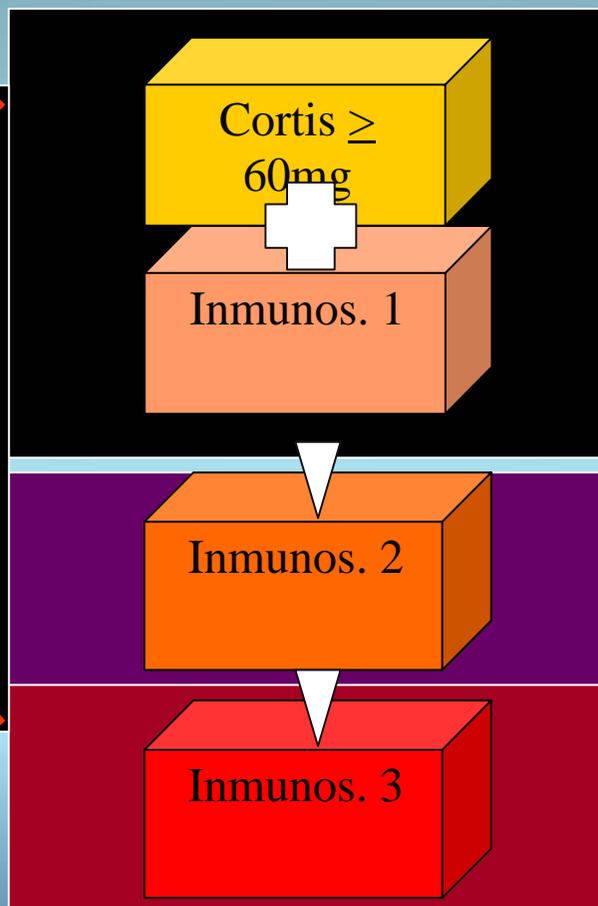


# Rituximab en las EAS: ¿Cuál es su lugar?

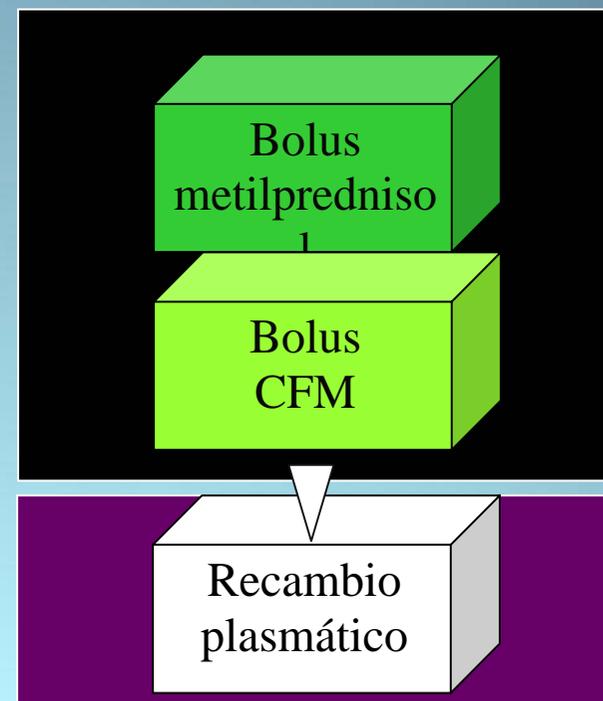
## *Afecciones leves*



## *Afecciones graves*



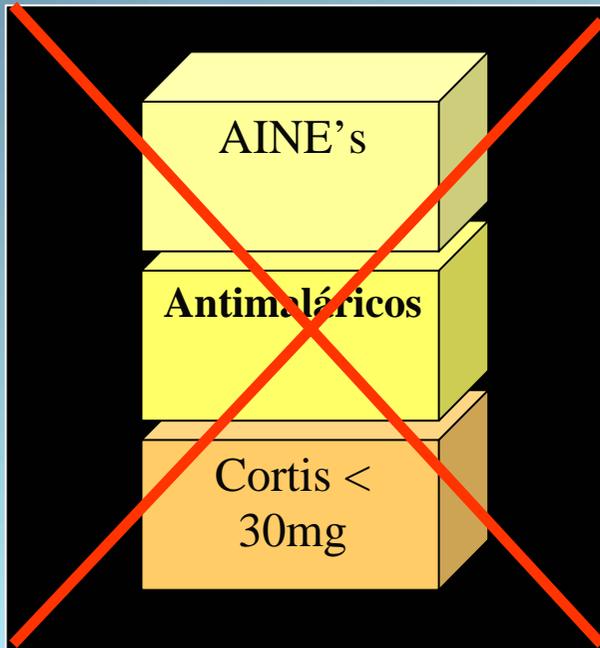
## *Riesgo vital*



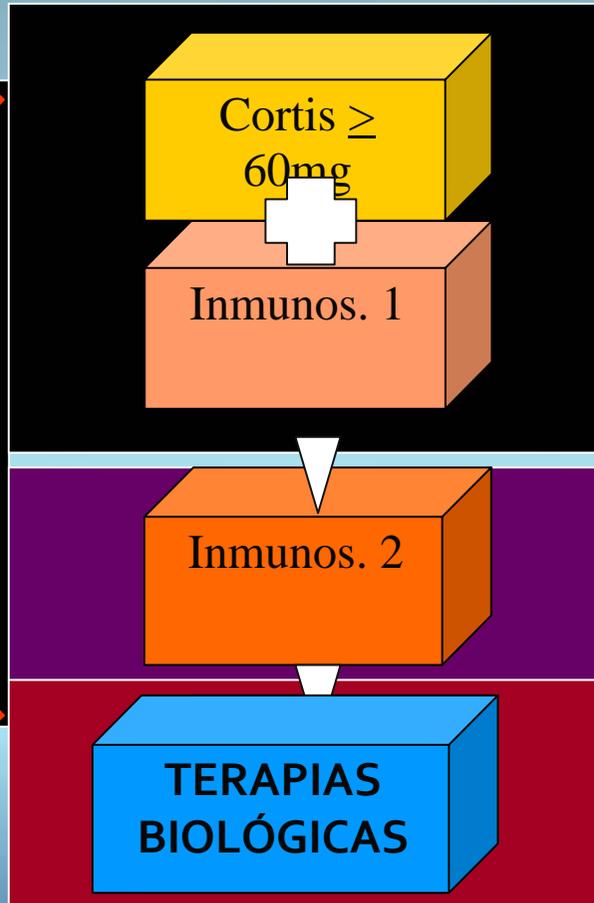


# Rituximab en las EAS: ¿Cuál es su lugar?

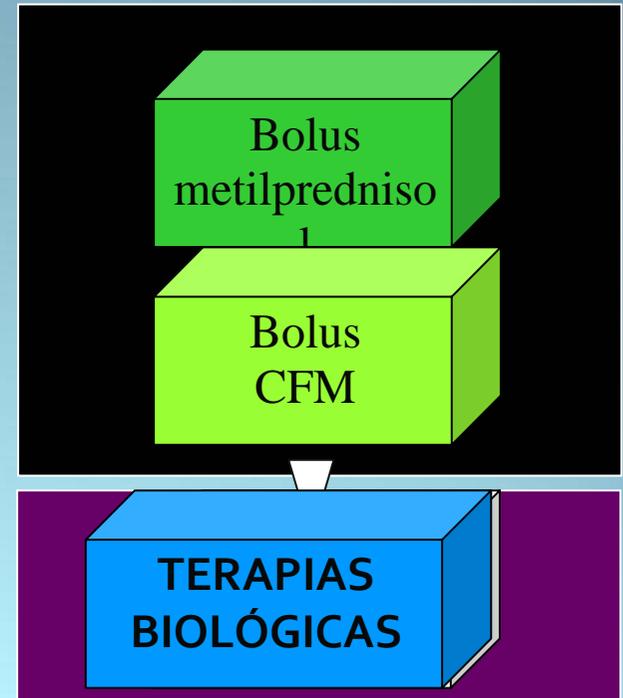
## *Afecciones leves*



## *Afecciones graves*



## *Riesgo vital*





# Indicaciones y complicaciones del Rituximab

1. Criterios de selección del paciente
2. Contraindicaciones del uso de Rituximab
3. Cribaje preterapéutico del candidato
4. Protocolo de administración
5. Efectos adversos: valoración y manejo
6. Complicaciones relacionadas con el uso de Rituximab
7. Uso en situaciones especiales



## 2.1 Contraindicaciones absolutas



**Infecciones (activas/graves)**



**Insuf. Cardíaca (clase III-IV)**



**Lactancia**



**Embarazo**



**Hipersensibilidad al fármaco**



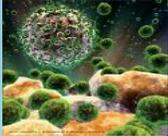
## 2.2 Contraindicaciones relativas



Infecciones víricas Hepatitis B



Enfermedad cardiovascular no controlada



Hipogamma/inmunodeficiencia



Neutropenia grave ( neutrófilos  $<500/\text{mm}^3$  )



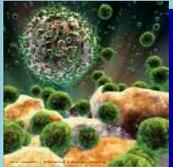
## 2.3 Precauciones



Riesgo de infecciones



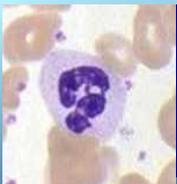
ICC I/II, miocarditis ó Enf. coronaria



Hipogamma/inmunodeficiencia



Infección por VIH



Neutropenia leve ( neutrófilos  $<1000/\text{mm}^3$  )



# Indicaciones y complicaciones del Rituximab

1. Criterios de selección del paciente
2. Contraindicaciones del uso de Rituximab
3. Cribaje preterapéutico del candidato
4. Protocolo de administración
5. Efectos adversos: valoración y manejo
6. Complicaciones relacionadas con el uso de Rituximab
7. Uso en situaciones especiales



## 3. Cribaje preterapéutico del candidato



### 3.1. Anamnesis

- Historia clínico-epidemiológica de TBC\*
- Patologías crónicas de base (contraindicaciones)



### 3.2. Exploración física

- Constantes
- Completa (especialmente cardiovascular)



### 3.3. Exploraciones complementarias

- Análisis:
  - Hemograma, perfil hepático, PCR, VSG
  - Serologías víricas (VHB, VHC, VIH)
  - Estudio inmunológico
- Rx tórax\*
- PPD\*/IGRA



*\*Para uso de anti-TNF*



# Indicaciones y complicaciones del Rituximab

1. Criterios de selección del paciente
2. Contraindicaciones del uso de Rituximab
3. Cribaje preterapéutico del candidato
4. Protocolo de administración
5. Efectos adversos: valoración y manejo
6. Complicaciones relacionadas con el uso de Rituximab
7. Uso en situaciones especiales



## 4. Protocolo de administración

### RITUXIMAB

**DOSIS** Un bolo semanal durante 4 semanas (semana 0,1,2 y 3),  
375 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa

Dos bolos quincenales de 1.000 mg

### ADMINISTRACIÓN

Toma de constantes

Premedicación (paracetamol + antihistamínico +corticoides)

Infusión intravenosa en 3 horas

### TRATS. CONCOMITANTES

Corticoides      Inmunodepresores



# Indicaciones y complicaciones del Rituximab

1. Criterios de selección del paciente
2. Contraindicaciones del uso de Rituximab
3. Cribaje preterapéutico del candidato
4. Protocolo de administración
5. Efectos adversos: valoración y manejo
6. Complicaciones relacionadas con el uso de Rituximab
7. Uso en situaciones especiales



## 5. Efectos adversos: valoración y manejo

### ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA

### GRAVEDAD

### APARICIÓN

#### 1. Aguda

En las primeras 24 horas de la administración (habitualmente en la 1ª o 2ª hora)

#### 2. Retardada

Del 2º al 14º día post-tratamiento

#### 1. Leve

Hiperemia  
Palpitaciones  
Mareo  
Cefalea  
Nauseas

#### 2. Moderada

Hipo/hipertension <20 mm respecto basal  
disconfort torácico  
disnea  
fiebre  
urticaria

#### 3. Grave

Hipo/hipertension >20 mm respecto basal  
dolor torácico  
disnea grave/sibilancias audibles  
estridor



## 5. Efectos adversos: valoración y manejo

### REACCIÓN AGUDA

#### 1. Leve

Difenhidramina + paracetamol  
Disminuir velocidad de infusión

#### 2. Moderada

##### **Parar infusión**

Difenhidramina + paracetamol + cortic?  
Reiniciar a los 20 minutos a menos veloc.

#### 3. Grave

Hidratación ev (500 SF)  
Vigilar vía aérea  
Oxigenoterapia  
Metilprednisolona 60 mg iv  
Adrenalina 0.1-0.5 ml s.c.

### RETARDADA

Antihistamínico v.o. /8h

Paracetamol v.o./8h

Duración: 5-7 días



# Indicaciones y complicaciones del Rituximab

1. Criterios de selección del paciente
2. Contraindicaciones del uso de Rituximab
3. Cribaje preterapéutico del candidato
4. Protocolo de administración
5. Efectos adversos: valoración y manejo
6. Complicaciones relacionadas con el uso de Rituximab
7. Uso en situaciones especiales

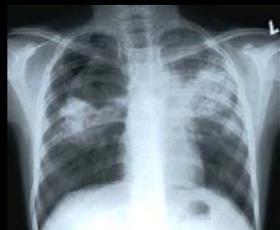


# Complicaciones relacionadas con el uso de Rituximab

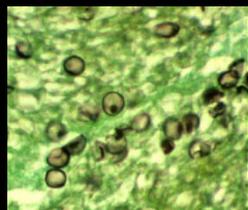
## INFECCIONES



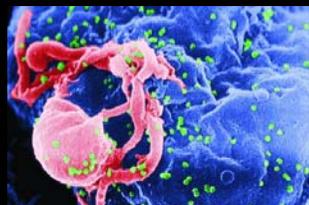
Bacterianas



Tuberculosis

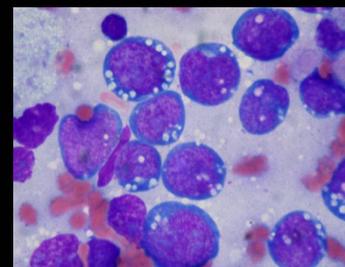


Oportunistas

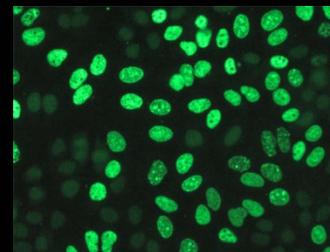


Infecciones  
víricas  
crónicas

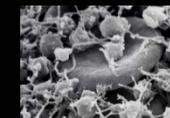
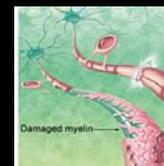
## NEOPLASIAS



## ENF. AUTOINMUNES



## OTRAS





# Complicaciones relacionadas con el uso de Rituximab

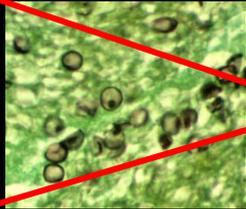
## INFECCIONES



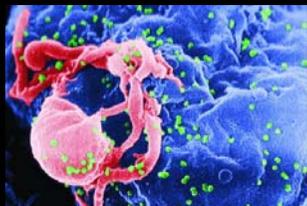
Bacterianas



Tuberculosis



~~Oportunistas~~



Infecciones  
víricas  
crónicas

vías respiratorias(50%)  
cutáneas (21%)  
urinarias(13%),

Casos aislados

Reactivación de infección por HBV, CMV,  
y varicela-zóster  
Detección de Anti-HBsAg y HBcAc  
Alerta de LMP



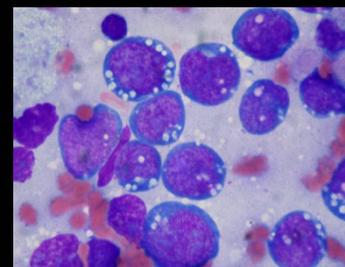
## Complicaciones relacionadas con el uso de Rituximab

No se considera que su uso pueda **incrementar el riesgo** de desarrollar neoplasias

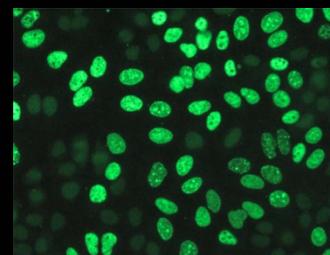
Anticuerpos humanos anti quiméricos (HACAs)  
Trombosis  
Neumonitis  
Paniculitis

HTA  
Arritmias

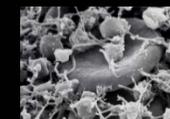
### NEOPLASIAS



### ENF. AUTOINMUNES



### OTRAS





# Indicaciones y complicaciones del Rituximab

1. Criterios de selección del paciente
2. Contraindicaciones del uso de Rituximab
3. Cribaje preterapéutico del candidato
4. Protocolo de administración
5. Efectos adversos: valoración y manejo
6. Complicaciones relacionadas con el uso de Rituximab
7. Uso en situaciones especiales



## 7. Uso en situaciones especiales



No se recomienda la utilización de rituximab en mujeres embarazadas (medidas anticonceptivas eficaces hasta 12 meses tras finalizar tratamiento).



No se recomienda la lactancia



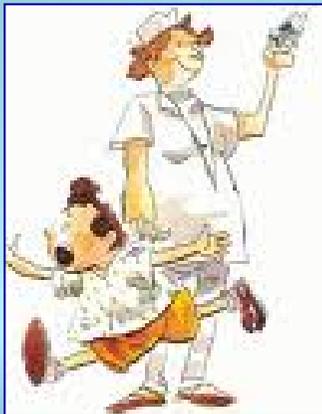
## 7. Uso en situaciones especiales



No se recomienda la utilización de rituximab en pacientes con infección crónica por VHB (HBsAg+, carga viral elevada)



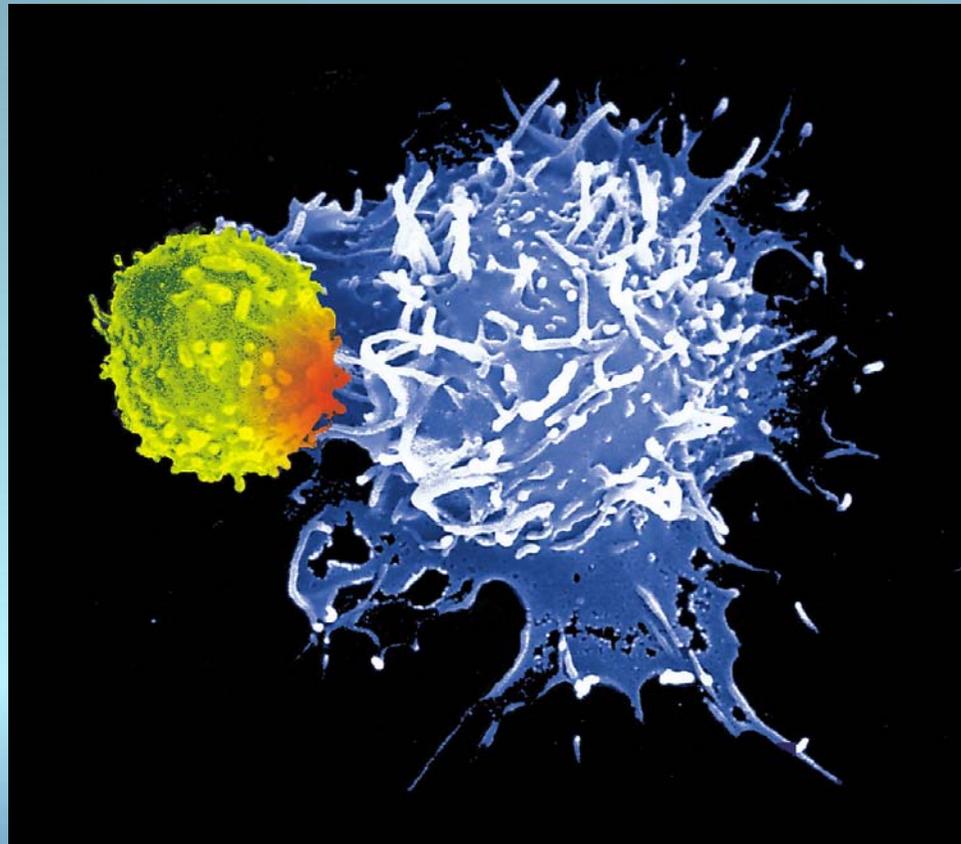
Precaución en infecc por VHC y por VIH (no parece existir complicaciones)



No se recomienda administrar vacunas de microorganismos vivos atenuados en pacientes en tratamiento con fármacos biológicos.

Vacunas inactivadas: administrar antes de iniciar la terapia biológica si es posible.

# ★ Evaluación de la respuesta: Recomendaciones





## Evaluación de la respuesta: recomendaciones

### 1. Monitorizar el recuento linfocitario:

Depleción linfocitaria en 60-100% pacientes, a las 4 semanas y durante un tiempo medio de 6 meses

### 2. Utilizar índices de actividad de la enfermedad:

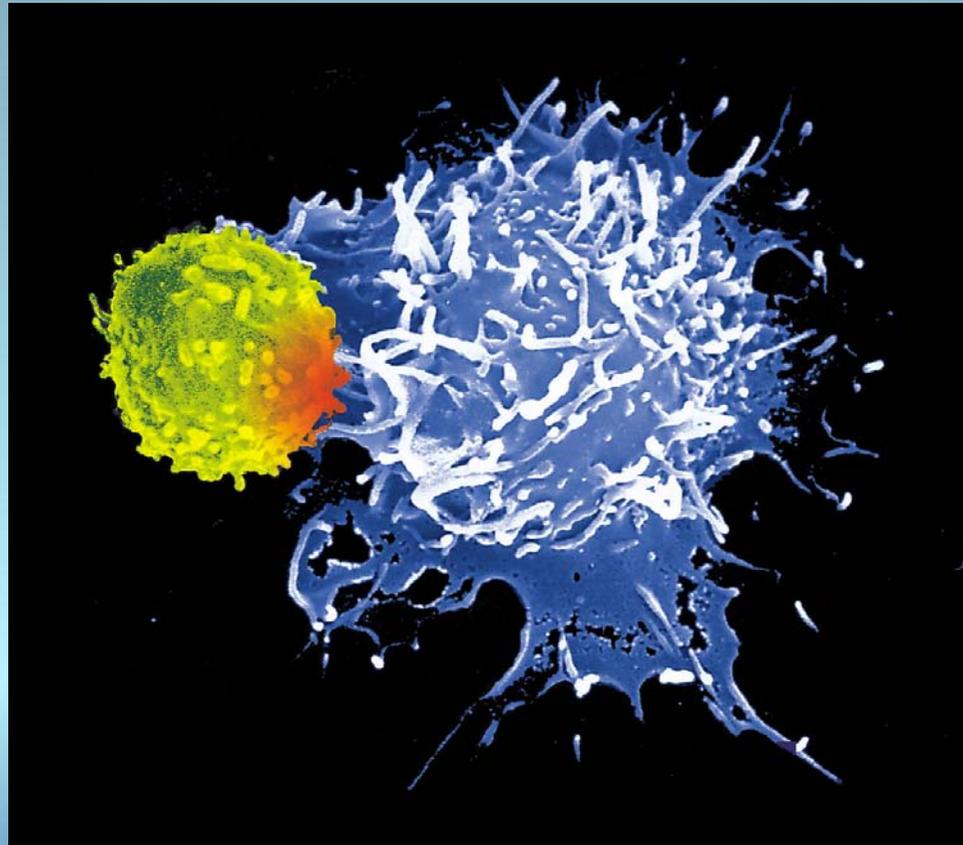
- Valoración clínica
- Escala o definiciones consensuadas de respuesta completa o parcial (SLEDAI, BILAG, SLAM, BVAS, FFS, ESSPRI..)

### 3. Evaluar parámetros inmunológicos de respuesta:

- Reducción de ANCA en Vasculitis
- Disminución de Crioglobulinas
- Reducción de FR en SS
- Disminución de anti-DNA y elevación complemento en LES

### 4. Monitorizar las modificaciones en el tratamiento de mantenimiento (ahorro/retirada cortis- inmunodepr)

# ★ Recidivas y retratamientos





# Recidivas y retratamientos

## RECIDIVA:

20-40 % DE LOS PACIENTES CON RESPUESTA INICIAL FAVORABLE

Por ausencia de eficacia o por evolución de la enfermedad

En general, DESPUÉS de los 6 meses (>70%)

## RETRATAMIENTO

EFICACIA SIMILAR



## Mortalidad

- 24 fallecimientos (3%) en 692 pacientes con EAS tratados en la literatura

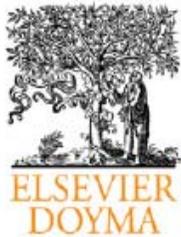


-sepsis en 4 casos (3 de origen pulmonar)  
-infecciones fúngicas en 3 casos  
-2 infecciones víricas

# ★ Conclusiones

ARTICLE IN PRESS

Med Clin (Barc). ■■■■;(■):■■■-■■■



MEDICINA CLINICA

[www.elsevier.es/medicinaclinica](http://www.elsevier.es/medicinaclinica)



Artículo especial

Tratamiento depletivo de células B en enfermedades autoinmunitarias sistémicas. Recomendaciones de uso en la práctica clínica

B-cell-depletion therapy in systemic autoimmune diseases. Recommendations for use in clinical practice

Manuel Ramos-Casals<sup>a,b,\*</sup>, Cándido Díaz-Lagares<sup>a</sup>, Munther A. Khamashta<sup>c</sup> y Grupo de Trabajo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas de la Sociedad Española de Medicina Interna<sup>♦</sup>

## ★ Conclusiones

**Los tratamientos depletivos de células B (mayoritariamente rituximab) deben utilizarse en la práctica clínica en pacientes con EAS graves o refractarias.  
(OFF-LABEL)**

## ★ Conclusiones

### Aspectos con nivel de evidencia favorable

- **Glucocorticoides** en la premedicación
- **Rituximab** como tratamiento de inducción junto glucocorticoides orales (no monoterapia)
- **Uso de rituximab** como tratamiento de inducción (vasculitis asociada a ANCA+)
- **Aplicación de índices de actividad estandarizados** en la evaluación terapéutica
- **Monitorización de los parámetros inmunológicos**
- **Retratamiento del paciente con rebrote**

## ★ Conclusiones

### Aspectos pendientes de confirmar

¿Qué pauta de administración es mejor ? (semanal vs quincenal)

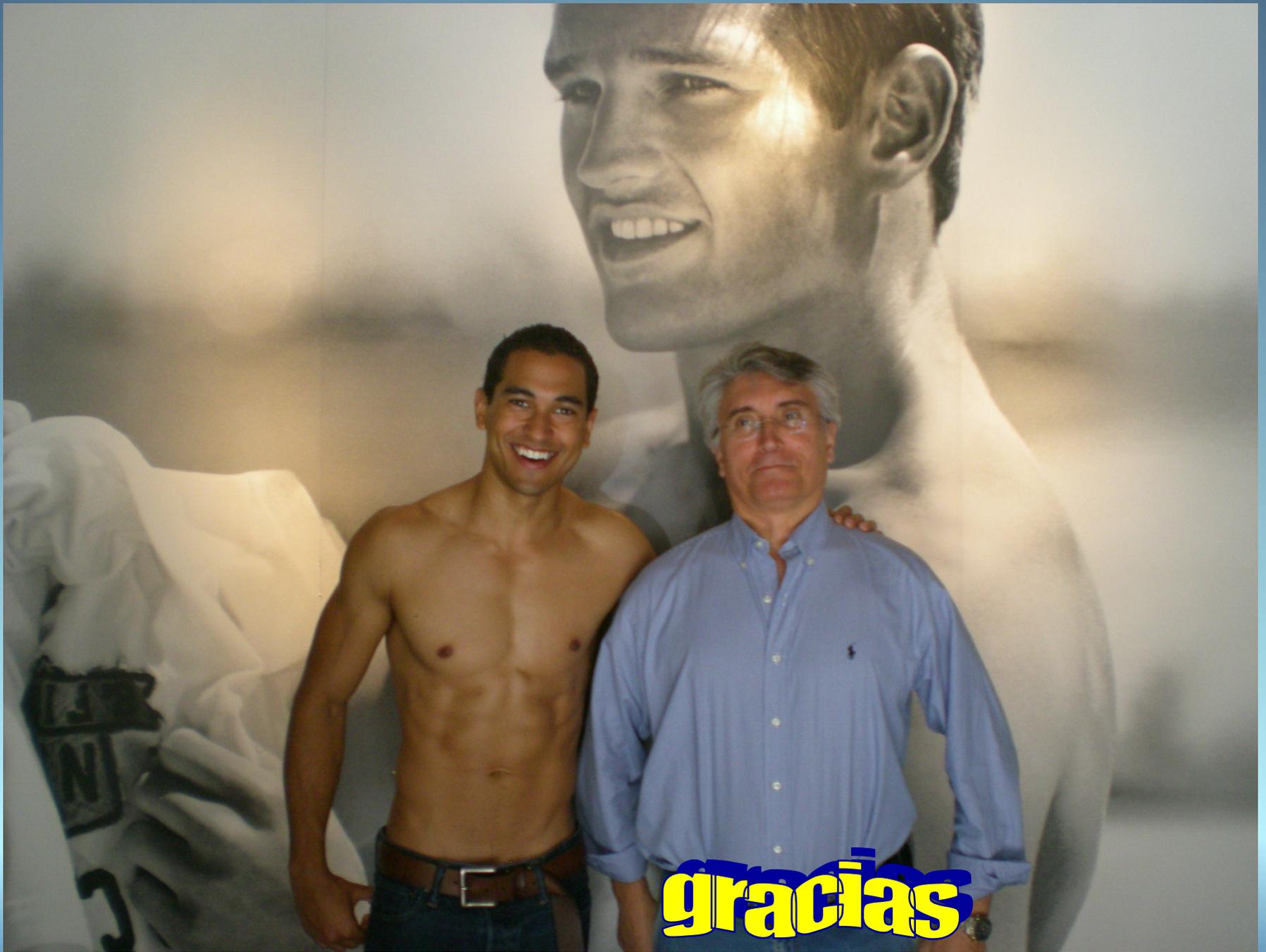
Rituximab en LES como trat. de inducción: con MP?, con IDP?

¿Es obligada la determinación de HACAs?

¿Obligatorio monitorización del recuento linfocitario?

¿Necesidad de estudios histopatológicos post-tratamiento?

¿Rituximab como tratamiento de mantenimiento?



**gracias**





