

Konsensus dotyczący stosowania rituksymabu w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów

The consensus on rituximab administration in the treatment of patients with rheumatoid arthritis

Jacek Szechiński¹, Piotr Głuszko², Eugeniusz J. Kucharz³, Włodzimierz Maśliński⁴,
Włodzimierz Samborski⁵, Witold Tłustochowicz⁶, Piotr Wiland⁷

¹Zakład Reumatologii Akademii Medycznej we Wrocławiu, kierownik Zakładu prof. dr hab. med. Jacek Szechiński

²Zakład Reumatologii i Balneologii, *Collegium Medicum* UJ w Krakowie, kierownik Zakładu dr hab. med. Piotr Głuszko

³Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach,

kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Eugeniusz J. Kucharz

⁴Zakład Patofizjologii i Immunologii Instytutu Reumatologii w Warszawie, kierownik Zakładu prof. dr hab. biol. Włodzimierz Maśliński

⁵Klinika Fizjoterapii, Reumatologii i Rehabilitacji Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu,

kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Włodzimierz Samborski

⁶Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie,

kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Witold Tłustochowicz

⁷Zakład Balneologii Akademii Medycznej we Wrocławiu, kierownik Zakładu dr hab. med. Piotr Wiland

Słowa kluczowe: reumatoidalne zapalenie stawów, limfocyt B, rituksymab.

Key words: rheumatoid arthritis, lymphocyte B, rituximab.

Streszczenie

Rituksymab jest lekiem stosowanym w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), który wywiera wpływ na limfocyty B. Konsensus ma na celu określenie wskazań i przeciwwskazań do podawania tego preparatu chorym na RZS. Został opracowany na podstawie wyników randomizowanych badań nad rituksymabem w dziedzinie hematologii i reumatologii. Terapia tym lekiem w skojarzeniu z metotreksatem stanowi znaczący postęp w prowadzeniu dorosłych chorych na RZS, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję leków modyfikujących przebieg choroby, w tym jednego lub kilku inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (TNF).

Summary

Rituximab is a biologic B-cell targeted treatment in rheumatoid arthritis. A present consensus statement was formulated in order to determine indications and contraindications of using rituximab in rheumatoid arthritis. This statement was established based on data from randomized controlled trials on haematology and rheumatology. Rituximab in combination with methotrexate constitutes a major advance in the treatment of adult patients with rheumatoid arthritis who have had inadequate response or intolerance of disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) including one or more TNF-blocking agents.

Informacje ogólne

- Rituksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym ludzko-mysim, wytwarzanym dzięki zastosowaniu metod inżynierii genetycznej. Od wielu lat

jest stosowany w leczeniu podtrzymującym chłoniaków nieziarniczych; dotychczas zastosowano go u ponad 700 tys. chorych na całym świecie (również w Polsce). Rituksymab wiąże się swoiście z przezbio-

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Piotr Wiland, Zakład Balneologii, Uniwersytet Medyczny, ul. Wiśniowa 36, 53-137 Wrocław, tel./faks +48 71 367 44 76

Praca wpłynęła: 10.04.2007 r.

nowym antygenem CD20, występującym na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B, uruchamiając mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy limfocytów B.

- Postać farmaceutyczna, dawka: fiołki zawierające 500 mg rituksymabu w 50 ml roztworu (10 mg/ml).
- W 2006 r. rituksymab w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) został wprowadzony do leczenia dorosłych chorych z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) (DAS28 $\geq 3,2$; *Disease Activity Score*), u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh), w tym jednego lub kilku inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (TNF).

Skuteczność kliniczna rituksymabu

Skuteczność kliniczna i tolerancja leczenia (badanie DANCER) [1]

Celem badania było określenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania różnych dawek rituksymabu z metotreksatem (MTX), w połączeniu (lub bez) z glikokortykosteroidami u pacjentów (n=465) z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, opornym na leczenie lekami z grupy LMPCh, w tym lekami biologicznymi. Po 24 tyg. od podania rituksymabu (2 razy 500 mg lub 2 razy 1000 mg) z MTX kryteria opracowane przez *American College of Rheumatology* (ACR) spełniło:

- ACR20 – odpowiednio 55 i 54% pacjentów vs 28% w grupie *placebo* (p<0,0001),
- ACR50 – odpowiednio 33 i 34% pacjentów vs 13% w grupie *placebo* (p<0,001),
- ACR70 – 13 i 20% pacjentów vs 5% w grupie *placebo* (p<0,05).

Zmiany wskaźnika DAS28 (-1,79, -2,05, -0,67, p<0,0001) potwierdzały wynik mierzonych kryteriów ACR. Obserwowano trend w kierunku lepszej skuteczności większej dawki tego leku (ACR70, DAS28). Poprawa kliniczna u pacjentów leczonych rituksymabem znalazła potwierdzenie w parametrach laboratoryjnych. Korzystne działanie rituksymabu często pojawiało się już na wczesnym etapie leczenia. Był on dobrze tolerowany; rodzaje i stopień nasilenia zakażeń były podobne do stwierdzanych w grupie *placebo*. Wyniki badania DANCER potwierdziły, że pojedynczy cykl leczenia rituksymabem podawanym w 2 wlewach dożylnych w odstępie 2 tyg. jest wysoce skuteczny w okresie 24 tyg. aktywnego leczenia RZS u pacjentów z niepełną odpowiedzią na leki z grupy LMPCh, w tym biologiczne.

Skuteczność radiologiczna i kliniczna (badanie REFLEX) [2]

Celem badania było określenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rituksymabu z metotreksatem (MTX) u pacjentów (n=520) z aktywnym RZS, u których nie zaobserwowano zadowalającego efektu terapii lekami z grupy anty-TNF. Zbadano również farmakokinetkę i farmakodynamikę rituksymabu w tej populacji chorych. Po 24 tyg. od podania rituksymabu, kryteria ACR20 osiągnęło 51 vs 18% chorych w grupie *placebo* (p<0,0001), ACR50 27 vs 5% oraz ACR70 12 vs 1%. Pacjenci leczeni rituksymabem wykazywali również znaczącą poprawę w zakresie zmęczenia, niesprawności oraz jakości życia, ocenianych wg kwestionariuszy FACIT-F, HAQ DI, oraz SF-36.

W grupie pacjentów leczonych rituksymabem obserwowano korzystny trend w zakresie zahamowania zmian radiologicznych już po 24 tyg. leczenia. Po 56 tyg. od podania pierwszego cyklu leczenia (rituksymab + MTX), średnia wartość wskaźnika Sharp-Genant u pacjentów leczonych rituksymabem + MTX była mniejsza o 57% w porównaniu z chorymi z grupy *placebo* + MTX (1 vs 2,31; p<0,0043) [3]. W tej samej grupie (rituksymab + MTX) wskaźnik nadżerek oraz zwężenia szpary stawowej był mniejszy odpowiednio o 55 i 59%. Należy stwierdzić, że leczenie rituksymabem w skojarzeniu z metotreksatem było związane ze znamienym zahamowaniem procesu strukturalnego uszkodzenia stawów.

Skuteczność kliniczna kolejnych cykli leczenia [4, 5]

Ocena kolejnych cykli leczenia była przeprowadzona w otwartej próbie u chorych, którzy wcześniej uzyskali odpowiedź \geq ACR20 w 24. tyg. Kryterium do kolejnego podania rituksymabu było aktywne RZS. Po podaniu następnej dawki rituksymabu u chorych na RZS wykazano co najmniej taką samą lub większą skuteczność kliniczną, jak po pierwszym cyklu leczenia. W grupie chorych po wcześniejszym niepowodzeniu podawania leków anty-TNF- α kryteria ACR po pierwszym cyklu leczenia spełniło:

- ACR20 – 72 vs 65% chorych,
- ACR50 – 42 vs 33% chorych,
- ACR70 – 21 vs 12% chorych.

Małą aktywność choroby wg DAS28 uzyskało 25 vs 13% chorych po pierwszym cyklu leczenia. Remisję wg DAS28 uzyskało 13 vs 6% chorych po pierwszym cyklu leczenia.

W grupie chorych po wcześniejszym niepowodzeniu terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby kryteria ACR po pierwszym cyklu leczenia spełniło:

- ACR20 – 73 vs 59% chorych,
- ACR50 – 37 vs 27% chorych,
- ACR70 – 19 vs 9% chorych.

Małą aktywność choroby wg DAS28 uzyskało 26 vs 19% chorych po pierwszym cyklu leczenia, a remisję wg DAS28 odpowiednio 14 vs 8%. Otrzymane wyniki wskazują, że po kolejnych cyklach podania rituksymabu uzyskuje się co najmniej taką samą poprawę kliniczną, jak po podaniu pierwszego cyklu leczenia. Kolejne cykle leczenia były dobrze tolerowane, nie zwiększała się ani częstość infekcji, ani częstość działań niepożądanych (w tym reakcji związanych z wlewem).

Cele leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów rituksymabem

- Uzyskanie długotrwałej poprawy klinicznej po podaniu 1 cyklu leczenia (tylko 2 wlewy dożyłne w 1. i 15. dniu). Poprawa kliniczna może się utrzymywać przez 6–12 mies. od podania leku. U niektórych chorych ponowne podawanie leku może być konieczne jeszcze rzadziej.
- Zapobieganie strukturalnemu uszkodzeniu stawów i tkanek okołostawowych, prowadzącemu nieuchronnie do niepełnosprawności.
- Utrzymanie aktywności życiowej i zdolności do pracy oraz poprawa jakości życia.
- Znaczące, w porównaniu z lekami należącymi do grupy inhibitorów TNF- α , ograniczenie częstości pobytów w szpitalu w celu podania leku (co wpływa na oszczędność środków płatnika).
- Zmniejszenie umieralności związanej z toczącą się chorobą.

Rozpoczęcie terapii rituksymabem

U dorosłych chorych na RZS w aktywnej fazie choroby, w którym wskaźnik DAS28 $\geq 3,2$, leczenie rituksymabem można rozpocząć w przypadku niezadowolającej odpowiedzi lub nietolerancji jednego lub kilku leków z grupy anty-TNF. Dodatkowo, kierując się wynikami dostępnych badań klinicznych oraz korzyściami, jakie może odnieść pacjent, eksperci uważają, że w uzasadnionych klinicznie sytuacjach rituksymab może być podany w przypadkach nieskuteczności leczenia dwoma lekami z grupy LMPCh (w tym dawkami terapeutycznymi metotreksatu). W badaniach klinicznych moment rozpoczęcia terapii rituksymabem (po lekach z grupy LMPCh, po jednym lub po kilku lekach z grupy anty-TNF) nie wpływał na częstość występowania działań niepożądanych. Podejmując decyzję terapeutyczną, zawsze należy uwzględnić potencjalne korzyści, jakie może odnieść chory z leczenia oraz ewentualne zagrożenia. Przed podaniem rituksymabu należy przeprowa-

dzić ocenę stanu pacjenta, wykonać określone badania laboratoryjne i diagnostyczne oraz wyjaśnić pacjentowi ww. cele leczenia biologicznego.

Przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić określone badania, takie jak:

- badanie internistyczne, z uwzględnieniem wydolności układu krążenia,
- u kobiet – ocenę ginekologiczną w ciągu ostatnich 3 mies.,
- RTG klatki piersiowej (może być wykonane w okresie 3 mies. przed rozpoczęciem leczenia),
- próbę tuberkulinową (czynny proces gruźliczy dyskwalifikował pacjentów do podania rituksymabu w badaniu, w którym lek podawano przed lekami z grupy anty-TNF),
- RTG stawów rąk w ciągu ostatnich 6 mies.,
- mammografię w ciągu ostatnich 6–12 mies. u kobiet powyżej 55. roku życia lub USG piersi w ciągu ostatnich 6–12 mies. u kobiet poniżej 55. roku życia,
- EKG,
- morfologię krwi z rozmazem,
- OB i stężenie CRP w surowicy,
- aktywność AspAT i ALAT we krwi,
- stężenie kreatyniny w surowicy,
- stężenie elektrolitów w surowicy,
- stężenie immunoglobulin we krwi,
- badanie ogólne moczu,
- obecność antygenu HBs i przeciwciał anty-HCV we krwi.

Pacjenci leczeni wcześniej innymi lekami z grupy anty-TNF

U chorych, którym podawano uprzednio leki z grupy anty-TNF, pierwszy cykl leczenia rituksymabem można rozpocząć po upływie minimum 4 tyg. w przypadku etanerceptu oraz minimum 8 tyg. w przypadku infliksymabu lub adalimumabu.

Kryteria wykluczające pacjenta z terapii rituksymabem:

- ciąża,
- nadwrażliwość na lek,
- niewydolność serca (IV klasa NYHA),
- czynne i ciężkie zakażenia zgodnie z oceną lekarską,
- brak efektu leczenia w ciągu 6 mies. od pierwszego cyklu leczenia rituksymabem.

Dawkowanie i sposób podania rituksymabu:

- chorym na reumatoidalne zapalenie stawów rituksymab jest podawany we wlewie dożylnym z zastosowaniem pompy infuzyjnej,

- jeden cykl leczenia (pierwszy i każdy kolejny) składa się z dwóch wlewów – 1000 mg w 1. dniu oraz 1000 mg w 15. dniu cyklu leczenia,
- lek jest podawany w skojarzeniu z metotreksatem (jeżeli nie ma przeciwwskazań do stosowania metotreksatu),
- przed każdym podaniem rituksymabu należy zastosować premedykację, polegającą na podaniu leku przeciwgorączkowego i przeciwhistaminowego, np. paracetamolu i prometazyny,
- należy także podać dożylnie metylprednizolon w dawce 100 mg na 30 min przed podaniem rituksymabu.

Pierwszy wlew każdego cyklu leczenia:

- zalecana początkowa prędkość wlewu wynosi 50 mg/godz.,
- po pierwszych 30 min można ją zwiększać o 50 mg/godz., maksymalnie do 400 mg/godz.; wlew trwa ok. 4 godz. 15 min.

Drugi wlew każdego cyklu leczenia:

- kolejne dawki rituksymabu podaje się we wlewie z początkową szybkością 100 mg/godz., którą można stopniowo zwiększać o 100 mg/godz. co 30 min, maksymalnie do 400 mg/godz.,
- wlew trwa ok. 3 godz. 15 min,
- przygotowany roztwór rituksymabu należy podawać w postaci wlewu z osobnego dostępu; nie należy podawać przygotowanego roztworu do infuzji we wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie,
- wlew rituksymabu należy przeprowadzać w odpowiednich warunkach pod nadzorem doświadczonego lekarza; należy zadbać o dostępność sprzętu do resuscytacji oraz zestawu leków stosowanych podczas reanimacji, a także kontrolować czynność serca, ciśnienie tętnicze i temperaturę ciała.

Kolejne cykle leczenia:

- kolejny cykl można rozpocząć nie wcześniej niż 16 tyg. po poprzedzającym,
- każdy kolejny cykl leczenia składa się z dwóch podań rituksymabu w schemacie, takim jak przy pierwszym cyklu leczenia.

Ocena wyników i bezpieczeństwa leczenia

W celu oceny wyników i bezpieczeństwa leczenia wykonuje się następujące badania:

- badanie podmiotowe i przedmiotowe,
- morfologię krwi z rozmazem, określa aktywność AspAT, AlAT raz na 2 mies.,
- oznaczenie stężenia CRP w surowicy raz na 2 mies.,
- OB raz na 2 mies.,

- oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy raz na 2 mies.,
- oznaczenie stężenia immunoglobulin w surowicy raz na 6 mies. lub częściej w przypadku nawracających infekcji,
- RTG stawów rąk oraz klatki piersiowej po 12 mies.,
- EKG po 6 mies.,
- określenie DAS28 – ocena co 2 mies. przez pierwsze 6 mies. od zakończonego pierwszego cyklu leczenia; następnie w zależności od przebiegu klinicznego choroby, nie rzadziej niż co 6 mies.

Bezpieczeństwo stosowania rituksymabu

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem rituksymabu były ostre reakcje związane z wlewem. Stwierdzono je u 30–35% chorych po pierwszym wlewie rituksymabu i znacznie mniej po drugim wlewie leku [6]. W badaniu REFLEX większość działań niepożądanych wystąpiła podczas pierwszego wlewu rituksymabu w stopniu od łagodnego do umiarkowanego.

Przybliżona częstość występowania zakażeń wynosiła u pacjentów leczonych rituksymabem 0,9 na rok leczenia. Obejmowały one w większości zakażenia górnych dróg oddechowych i układu moczowego. Częstość występowania zakażeń istotnych klinicznie, z których część prowadziła do zgonu, wynosiła u pacjentów leczonych rituksymabem 0,05 na rok leczenia. Wskaźnik poważnych infekcji w tym badaniu wynosił 5,2/100 pacjentów na rok w grupie rituksymabu i 3,7/100 pacjentów na rok w grupie *placebo*. W badaniu DANCER wskaźnik poważnych infekcji wynosił 4,7/100 pacjentów na rok vs 3,2/100 pacjentów na rok odpowiednio w grupie *placebo*. Obecnie żadne dostępne dane nie sugerują zwiększonego ryzyka występowania zakażeń oportunistycznych (w tym gruźlicy) zarówno w grupie chorych z chłoniakami, jak i RZS, z wyjątkiem chorych z niedoborami limfocytów T oraz chorych z zakażeniem HIV.

Zdarzenia niepożądane ze strony układu krążenia były obserwowane u 11% chorych w badaniach klinicznych dotyczących rituksymabu; dotyczyły głównie zmian ciśnienia tętniczego krwi podczas wlewu.

Przechowywanie rituksymabu

- Lek powinien być przechowywany w lodówce, w temperaturze 2–8°C.
- W celu ochrony przed światłem słonecznym pojemnik powinien być przechowywany w opakowaniu zewnętrzny.
- Nie należy leku zamrażać ani wstrząsać.
- Przygotowany roztwór do infuzji powinien być zużyty natychmiast. Jeżeli nie zostanie zużyty natychmiast,

to ustalenie czasu i warunków przechowywania przygotowanego roztworu przed użyciem należy do obowiązków osoby podającej lek; nie może to jednak być dłużej niż 24 godz. w temperaturze 2–8°C, chyba że rozcieńczenie leku nastąpiło w kontrolowanych i atestowanych warunkach aseptycznych.

Dodatkowe informacje medyczne dotyczące rituksymabu

Szczepienia

Według informacji zawartych w piśmiennictwie odnoszącym się do podawania rituksymabu w chłoniakach, istnieje ryzyko nieskuteczności szczepień u pacjentów leczonych rituksymabem. Dlatego też szczepienia z podaniem inaktywowanych wirusów (HBV, grypa) należy przeprowadzić przed rozpoczęciem leczenia. W badaniu REFLEX ewentualne szczepienia były wykonywane przynajmniej na 4 tyg. przed rozpoczęciem leczenia rituksymabem. Ponieważ brak jest danych na temat ewentualnego ryzyka wynikającego ze szczepień z podaniem żywych wirusów, wyklucza to ich zastosowanie u pacjentów, u których planowane jest rozpoczęcie terapii rituksymabem.

Jednoczesne stosowanie rituksymabu i innych leków biologicznych

Jednoczesne podawanie z rituksymabem innych leków biologicznych, rekomendowanych do leczenia RZS, nie jest zalecane. Istnieją niewystarczające dane z badań klinicznych, aby jednoznacznie ocenić bezpieczeństwo sekwencyjnego użycia innych LMPCh (lub inhibitorów TNF) po leczeniu rituksymabem. Jeżeli po leczeniu rituksymabem planowane jest zastosowanie innych leków biologicznych lub LMPCh, należy zwracać uwagę na ewentualne objawy infekcji.

Podsumowanie

Rituksymab to innowacyjny lek stosowany w leczeniu RZS, różniący się od innych leków biologicznych mechanizmem działania bezpośrednio na subpopulację limfocytów B CD20+. Duża skuteczność i dobra tolerancja leczenia, potwierdzona w wieloletnich i wieloośrodkowych badaniach, prowadzonych również w Polsce, w pełni uzasadnia potrzebę jego stosowania u chorych w aktywnym stadium choroby (DAS28 $\geq 3,2$). Skuteczność kolejnych podań i dobra tolerancja leczenia pozwala na kontynuowanie terapii rituksymabem w przypadku nawrotu objawów choroby. Ograniczona liczba wizyt w szpitalu w celu podania leku, wynikająca ze sposobu dawkowania rituksymabu, i długi okres poprawy klinicznej daje możliwość zmniejszenia kosztów związanych ze znacznie częstszymi pobytami w szpitalu

w przypadku leków z grupy anty-TNF. Również koszty terapii rituksymabem wypadają korzystnie na tle innych leków biologicznych.

Piśmiennictwo

1. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, 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: 1390-1400.
2. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour 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: 2793-2806.
3. Keystone E, Emery P, Peterfy CP, et al. Prevention of joint structural damage at 1 year with rituximab in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to one or more TNF inhibitors (REFLEX study). Presented at the 7th Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2006), Amsterdam, June 21-24, 2006. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (Suppl II): abstract OP 0016.
4. Keystone E, Fleischmann RM, Emery P, et al. Long-term efficacy and safety of a repeat treatment course of rituximab in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to one or more TNF inhibitors. Presented at: American College of Rheumatology Meeting; November 10-15, 2006, Washington. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (Suppl II): abstract SAT 0197.
5. Emery P, Furst DE, Ferraccioli G, et al. Long-term efficacy and safety of a repeat treatment course of rituximab in RA patients with an inadequate response to disease-modifying anti-rheumatic drugs. Presented at: American College of Rheumatology Meeting; November 10-15, 2006, Washington. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (Suppl II): abstract OP 0017.
6. Smolen JS, Keystone EC, Emery P, et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 143-150.