

## 3

## Retraitement par rituximab au cours de la PR

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

- **Le rituximab est administré de façon séquentielle en deux perfusions de 1g à 14 jours d'intervalle dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) en échec ou en cas d'intolérance à au moins un anti-TNF $\alpha$  (AMM en 2006 dans la PR) <sup>(1)</sup>. Une réponse clinique est habituellement observée dans les 16 semaines suivant la 1<sup>ère</sup> perfusion <sup>(2-4)</sup>. Le patient est considéré comme répondeur clinique si son score DAS (Disease Activity Score) 28 s'améliore d'au moins 1,2 à la 16<sup>ème</sup> semaine après la 1<sup>ère</sup> perfusion avec l'objectif d'obtenir une réponse définie par un DAS 28 <3,2 ou SDAI (Simplified Disease Activity Index) <11 ou CDAI (Clinical Disease Activity Index) <10. Dans certains cas, l'objectif peut être l'obtention d'une rémission définie par un DAS 28 <2,6 ou SDAI  $\leq$ 3,3 ou CDAI  $\leq$ 2,8. Chez ces répondeurs, la durée de l'efficacité du rituximab (2 x 1g) est habituellement de 6 à 9 mois <sup>(5)</sup>.**
- **Les modalités de retraitement ont été discutées par des experts dans un document de consensus consacré à l'emploi du rituximab dans la PR <sup>(6)</sup>. Depuis cette publication, des travaux originaux permettent de préciser les modalités de retraitement.**

### Comment faut-il surveiller le patient après un traitement par le rituximab ?

- **Les données cliniques minimales à recueillir sont :**
  - ▷ Les éléments nécessaires pour le calcul du DAS 28 ou du SDAI, ou au moins des paramètres objectifs tels que le nombre d'articulations gonflées et la CRP
  - ▷ La liste des autres localisations symptomatiques articulaires et péri-articulaires
  - ▷ La recherche de manifestations extra-articulaires
  - ▷ La durée du dérouillage matinal
  - ▷ L'existence de réveils nocturnes.
- **Les données biologiques minimales à recueillir** pour l'efficacité du traitement sont la vitesse de sédimentation et/ou la protéine C-réactive.
- Un hémogramme est justifié tous les 3 mois en raison des risques de neutropénie tardive.
- L'évaluation échographique n'est pas recommandée mais elle peut être utile pour juger du niveau de rémission clinique.
- En cas de survenue d'une infection sévère, il est recommandé de doser les immunoglobulines sériques (afin de rechercher une hypo-gammaglobulinémie ou une hypo-IgG). Ce dosage peut être proposé en cas de traitements répétés même en absence d'infection.
- Un comptage des lymphocytes B (CD20 et CD19) n'est pas recommandé de façon systémique, même en cas d'infection avec hypo-Ig ou quand on veut s'assurer d'une bonne déplétion B chez un patient dont la réponse clinique n'est pas satisfaisante.

## Quel est le suivi d'un patient retraité par le rituximab ?

Le suivi de l'efficacité et de la tolérance est identique à celui d'un 1<sup>er</sup> traitement.

### ● La réponse clinique et biologique

▷ L'objectif d'un traitement est d'obtenir à partir de la 16<sup>ème</sup> semaine une baisse du DAS 28 d'au moins 1,2 avec une maladie dont l'activité doit être faible. Cette faible activité est définie par un DAS 28  $\leq 3,2$ . Le clinicien peut également fixer comme critère de réponse l'obtention d'une rémission (définie par un DAS 28  $\leq 2,6$ ). D'autres critères d'évaluation utilisés dans les essais thérapeutiques et simples d'utilisation tels que le SDAI ou le CDAI peuvent être utilisés. Le HAQ, moins adapté à la pratique clinique quotidienne, peut être cité.

▷ La surveillance de la réponse au rituximab justifie donc une évaluation au moins trimestrielle de l'activité clinique et biologique inflammatoire :

- ▷ Recueil des données nécessaires au calcul du DAS 28 (ou SDAI ou CDAI)
- ▷ Au minimum des données objectives comme le nombre d'articulations gonflées, la CRP et/ou la VS.

▷ Il n'est pas utile pour juger de l'efficacité de quantifier le taux de lymphocytes B circulants ou des auto-anticorps (facteur rhumatoïde ou ACPA).

▷ La surveillance de l'efficacité structurale se fera par un contrôle radiologique des mains, des poignets et des avant-pieds environ 1 an après la perfusion.

### ● La tolérance

▷ Il est recommandé de prescrire **un hémogramme tous les 3 mois** en raison des risques de neutropénie tardive sous rituximab pour un lymphome et plus rarement dans la PR (1,3% des 2624 patients atteints de PR du registre AIR-PR) <sup>(7)</sup>. Le dosage des immunoglobulines avant la 1<sup>ère</sup> cure de rituximab et avant chaque retraitement est utile et doit être conseillé pour dépister des patients qui pourraient avoir un risque infectieux augmenté sous rituximab <sup>(4, 8, 9)</sup>. Ce suivi biologique doit également tenir compte des traitements associés, en particulier le méthotrexate qui justifie un suivi biologique spécifique.

▷ Selon le RCP, les porteurs sains du virus de l'hépatite B (VHB) et les patients présentant un antécédent d'hépatite B traités par rituximab doivent être étroitement surveillés afin de rechercher des signes cliniques et biologiques d'une infection active au VHB <sup>(4)</sup>. Il faut se référer à la fiche « infection bactérienne ou virale ».

▷ Tout symptôme, notamment pulmonaire ou neurologique, justifie des explorations spécifiques pour éliminer une complication comme une pneumopathie ou une altération cérébrale centrale.

## Quand faut-il retraiter ?

● **Le retraitement n'est justifié que chez le malade répondeur qui est en rechute clinique ou avec une activité résiduelle au plus tôt 6 mois après le cycle précédent :**

- ▷ la rechute clinique est définie par les experts européens et canadiens par une aggravation du DAS  $\geq 0,6$  ou un CDAI  $\geq 10$  ou un SDAI  $\geq 11$

▷ l'activité résiduelle est définie par une maladie active avec un DAS28 >3,2 (ou >2,6, si l'objectif du traitement est l'obtention d'une rémission). Cette rechute ne survient habituellement qu'après l'apparition des lymphocytes B circulants, mais ce n'est pas obligatoire.



Ce retraitement n'est recommandé qu'après un intervalle  $\geq$  à 24 semaines après la 1<sup>ère</sup> perfusion du cycle précédent s'il n'y a pas eu d'éléments indésirables sévères liés au traitement.

- Des résultats plaident pour un traitement systématique jusqu'à obtention d'un DAS28 <2,6 toutes les 25 semaines en moyenne comparativement au traitement à la demande <sup>(10)</sup>.
- Selon le RCP, la nécessité de cycles supplémentaires doit être évaluée à la 24<sup>ème</sup> semaine après le cycle précédent <sup>(1)</sup>. Un nouveau cycle doit être instauré après ce délai s'il persiste une activité résiduelle de la maladie. Sinon, le retraitement devra être reporté et instauré dès que la maladie redevient active.

### A quelle dose faut-il retraiter ?

- Selon le RCP, la posologie de retraitement est similaire à celle du traitement initial, c'est-à-dire 1000 mg à J1 et J14 avec la même prémédication (méthylprednisolone, antihistaminique, paracétamol) <sup>(4)</sup>. C'est à cette posologie qu'un effet structural du rituximab comparativement au placebo a été montré à 1 et 2 ans dans les PR en réponse inadéquate aux anti-TNF <sup>(1, 11-13)</sup>. Cependant, des études menées chez les patients en réponse inadéquate ou ayant une contre-indication aux anti-TNF (étude SMART) ou dans d'autres populations de PR (en réponse inadéquate au méthotrexate (études MIRROR, SERENE) ou naïve de méthotrexate (IMAGE) ont montré qu'une posologie réduite (500 à J1 et J14 ou 1000 mg en 1 perfusion) permettait d'obtenir une efficacité clinique similaire en initiation ou au retraitement selon les études <sup>(14-18)</sup>. Depuis, d'autres études ont montré des résultats similaires dans le registre AIR <sup>(19)</sup> et le registre CERRERA <sup>(20)</sup>, et dans une méta-analyse <sup>(21-22)</sup>.
- L'efficacité structurale radiographique avec une posologique réduite n'est pas connue dans la PR en réponse inadéquate aux anti-TNF (situation de l'AMM).
- Dans l'étude IMAGE menée chez des PR naïves de méthotrexate et dont le critère primaire était l'effet structural à 1 an, les posologies de rituximab 2 x 1000 mg et 2 x 500 mg en association au méthotrexate ont montré une efficacité clinique comparable (et supérieure au méthotrexate + placebo) <sup>(17)</sup>. La posologie de 2 x 1000 mg était supérieure au placebo, avec à 52 semaines une supériorité structurale comparativement à la posologie de 2 x 500 mg. A 2 ans, les deux posologies de rituximab (2 x 1000 mg et 2 x 500 mg) étaient supérieures au groupe placebo en terme de progression structurale <sup>(18)</sup>. Une étude plus récente, RA-SCORE <sup>(23)</sup>, a comparé l'effet structural en IRM (score RAMRIS) du rituximab (2 x 1000 mg et 2 x 500 mg) au placebo chez des PR en réponse inadéquate au méthotrexate naïve de biomédicament. La comparaison n'a été effectuée qu'entre le rituximab et le placebo (sans comparaison des posologies de rituximab entre elles). Une moindre progression à

24 et 52 semaines des érosions et des synovites (mais pas de l'ostéite) en IRM était observée avec les deux schémas posologiques de rituximab comparativement au placebo et numériquement plus marquée avec 2 x 1000 mg qu'avec 2 x 500 mg. Cependant, ces deux études n'étaient pas menées dans la population de l'AMM (en échec à 1 anti-TNF).

- L'ensemble de ces résultats justifierait une posologie de 2 x 1000 mg pour le 1<sup>er</sup> traitement avec la possibilité de prescrire une posologie réduite (500 mg J1 et J14, ou 1000 mg J1) pour les retraitements ultérieurs. Cependant, nous ne disposons pas d'études structurales avec des posologies réduites en échec d'anti-TNF. Il faut également considérer dans le choix de la posologie de retraitement le fait qu'il existe un lien entre cette posologie et l'apparition d'une hypogG<sup>(16)</sup> : le maintien d'une posologie de 2 x 1000 mg pourrait donc en théorie favoriser une hypo-IgG avec un risque infection sévère augmenté.

- Il n'y a pas d'étude ayant comparé l'efficacité et la tolérance des posologies 2 x 500 mg versus 1 x 1000 mg de rituximab. Il n'y a pas d'argument dans la littérature pour préférer « 500 mg J1 et J14 » ou « 1000 mg J1 » mais il est à noter que la quantité de méthylprednisolone donnée en pré-médication sera plus importante avec le schéma 500 mg J1 et J14.

L'efficacité de ces retraitements (après échec du méthotrexate ou des anti-TNF $\alpha$ ) est généralement comparable au traitement initial avec parfois un bénéfice supérieur observé lors du 2<sup>ème</sup> traitement, mais l'expérience actuelle est limitée<sup>(5, 24)</sup>.

### Peut-on retraiter un patient qui n'a pas répondu à un 1<sup>er</sup> traitement ?

**En cas d'absence de réponse à un 1<sup>er</sup> traitement, il n'y a pas d'indication à retraiter.**

Mais un cas particulier peut s'envisager exceptionnellement. Si le patient n'a pas répondu selon les critères consensuels (pas d'amélioration du DAS d'au moins 1,2 à 16 semaines) mais a une réponse partielle (amélioration du DAS <1,2) et/ou de durée courte (<16 semaines), dans ce cas, en cas d'impasse thérapeutique, la décision de retraitement peut être reconsidérée avec précaution avec l'aide un expert.

### Peut-on reprendre un anti-TNF $\alpha$ ou un autre biomédicament après le rituximab ?

- **Peut-on reprendre un anti-TNF $\alpha$  ?**

Les anti-TNF $\alpha$  ont été repris chez un nombre limité de patients n'ayant pas répondu au rituximab sans signal d'alerte en terme de tolérance<sup>(25, 26)</sup>. Dans une étude portant sur 185 patients issus des essais randomisés et traités par un autre agent biologique après rituximab (majoritairement un anti-TNF chez 153 patients soit 81%), il n'a pas été montré d'augmentation du risque d'infections sévères<sup>(25)</sup>. Par ailleurs,

une sous-analyse menée à partir des données de suivi long-terme des patients inclus dans les études internationales a montré que l'utilisation d'un autre agent biologique n'était pas associée à une majoration du risque d'infection sévère. Ce risque infectieux était similaire chez les patients traités par une biothérapie plus de 6 mois ou moins de 6 mois après rituximab <sup>(35)</sup>. Il est recommandé de ne reprendre un anti-TNFα qu'après la 24<sup>ème</sup> semaine après la 1<sup>ère</sup> perfusion de rituximab.

● **Peut-on reprendre un autre biomédicament ?**

L'expérience de prise d'anakinra ou d'abatacept après le rituximab est limitée <sup>(25)</sup>. Il n'a pas été montré d'augmentation du risque infectieux chez les 203 patients ayant reçu la séquence rituximab puis abatacept dans le registre national « *Orencia and Rheumatoid Arthritis* » (ORA) <sup>(27)</sup>. Il a par ailleurs été suggéré dans une étude rétrospective menée chez 112 patients ayant une PR et traités par tocilizumab qu'un traitement antérieur par rituximab était associé à la survenue d'infections modérées non sévères sous inhibiteur de l'IL-6, même en présence de lymphocytes B sanguins détectés <sup>(28)</sup>. Le délai entre la perfusion de rituximab et l'introduction d'un nouveau traitement biologique n'est pas connu.

**Il n'est pas recommandé de reprendre un autre biomédicament :**

- Avant la 24<sup>ème</sup> semaine suivant la perfusion de rituximab,
- Et/ou chez les patients ayant fait des complications infectieuses (considérées comme significatives) et gardant une lymphopénie B complète. Chez les patients gardant une lymphopénie B périphérique complète (sans complication), l'introduction d'un nouveau biomédicament doit être prudente en l'absence de données de tolérance. Il est recommandé d'attendre la réapparition des lymphocytes B circulants. Des données complémentaires sont nécessaires pour mieux évaluer ces stratégies.

**Quel est le risque des traitements répétés ?**

● L'extension des études de phases II et III a permis de colliger un certain nombre de patients retraités avec au total une exposition de près de 3100 patients traités (données cumulées jusqu'en janvier 2009) (tableaux 1, 2, 3, 4) <sup>(29)</sup>.

Ces données montrent :

- ▷ La réduction du nombre de réactions à la perfusion (tableau 2)
- ▷ L'absence d'augmentation significative du nombre d'événements indésirables graves
- ▷ Une absence de majoration de la fréquence des infections sévères évaluée globalement à 4/100 patient-années
- ▷ Une fréquence croissante de sujets avec des taux d'immunoglobulines d'isotype IgM et à un degré moindre d'IgG inférieurs à la valeur normale mesurées 24 semaines après traitement par rituximab mais sans différence à 48 semaines (tableau 4). Il existe une tendance, quoique non statistiquement significative, à une augmentation de l'incidence d'infections sévères chez les patients ayant un taux bas d'IgG (tableau 3)
- ▷ L'absence de syndrome lymphoprolifératif ou d'augmentation du risque d'affection néoplasique.

- Les données du registre français AIR-PR ont montré qu'une hypo-IgG sous rituximab était un facteur de risque indépendant associé à un risque d'infection sévère accru en pratique courante (odds ratio = 1,99, IC95% : 1,2-3,3 ; p=0,008) (tableau 5) <sup>(9)</sup>. Ceci n'avait pas clairement établi dans les phases d'extension des essais cliniques, peut-être du fait de la faible prévalence des comorbidités parmi les patients inclus. En cas d'hypo-IgG après rituximab, il est nécessaire d'évaluer le rapport bénéfice-risque pour chaque patient de la poursuite du traitement, de sa posologie et de l'intervalle entre chaque cycle.

### Quelle est la prévalence et l'importance des Ac anti-chimériques (HACA) en cas de traitements répétés ?

La fréquence d'apparition d'Ac anti-chimérique (HACA) sous rituximab dans les PR est de l'ordre de 10% <sup>(4)</sup>. L'impact de ces HACA sur l'efficacité et la tolérance lors de traitements répétés n'est pas connu. Dans le RCP, il est stipulé que la présence d'HACA peut être associée à une aggravation des réactions liées à la perfusion ou à des réactions allergiques suivant la seconde perfusion des retraitements <sup>(1)</sup>.

### Quelle est l'importance de la persistance de facteurs rhumatoïdes (FR) et/ou d'ACPA avant retraitement ?

- Le rituximab est efficace dans les PR avec et sans FR, mais les études démontrant l'efficacité du médicament dans ce sous-groupe de patients sont moins nombreuses. Plusieurs études ont montré que la présence de FR et/ou d'ACPA augmente les chances de répondre au 1<sup>er</sup> traitement par rituximab <sup>(30-34)</sup>.

Les taux du FR et des ACPA diminuent habituellement sous rituximab, que le patient réponde au traitement ou non.

L'importance de la persistance ou de la disparition des FR et des ACPA n'est pas connue avant retraitement pour prédire l'efficacité. Il n'y a donc pas d'intérêt pratique à surveiller leur taux après traitement.

**Un retraitement par le rituximab peut être envisagé chez les patients ayant répondu à un 1<sup>er</sup> traitement. Ce retraitement peut être effectué après un délai ≥24 semaines après la 1<sup>ère</sup> perfusion.**

## Tableaux

● **Tableau 1.** Effets indésirables sévères déclarés selon le nombre de traitements dans la PR (données cumulées janvier 2009, Rapport d'Autorisation de Mise sur le Marché) <sup>(29)</sup>.

	<b>1<sup>er</sup> traitement (n = 3095)</b>	<b>2<sup>ème</sup> traitement (n = 2365)</b>	<b>3<sup>ème</sup> traitement (n = 1581)</b>	<b>4<sup>ème</sup> traitement (n = 1038)</b>	<b>5<sup>ème</sup> traitement (n = 497)</b>
<b>Exposition (patient-années)</b>	2967	2198	1132	304	203
<b>Nombre total d'effets indésirables n (%)</b>	11169	6668	3456	1877	624
<b>Effets indésirables sévéres n (%)</b>	521	365	175	82	30
<b>Nombre d'infections</b>	2885	2065	1180	582	186
<b>Infections/100 patient-années (IC)</b>	97,2 (93,8-100,9)	94 (90-98,1)	104,3 (98,5-110,4)	(96,4 (88,8-104,5)	91,5 (79,3-105,7)
<b>Nombre d'infections sévéres</b>	132	83	50	24	13
<b>Infections sévéres/ 100 patient-années (IC)</b>	4,5 (3,8-5,3)	3,9 (3,1-4,7)	4,4 (3,4-5,8)	4 (2,6-6)	6,4 (3,7-11)

Commentaire : la stabilité du taux d'infections sévères est aussi liée au fait que les malades infectés, et donc à risque d'infections récidivantes, ne sont plus retraités.  
IC : intervalle de confiance à 95%

● **Tableau 2.** Réaction à la perfusion selon le nombre de traitement (données cumulées janvier 2009, Rapport d'Autorisation de Mise sur le marché) <sup>(29)</sup>.

	<b>1<sup>er</sup> traitement</b>		<b>2<sup>ème</sup> traitement</b>		<b>3<sup>ème</sup> traitement</b>		<b>4<sup>ème</sup> traitement</b>		<b>5<sup>ème</sup> traitement</b>	
	<b>1<sup>ère</sup> P</b>	<b>2<sup>ème</sup> P</b>	<b>1<sup>ère</sup> P</b>	<b>2<sup>ème</sup> P</b>	<b>1<sup>ère</sup> P</b>	<b>2<sup>ème</sup> P</b>	<b>1<sup>ère</sup> P</b>	<b>2<sup>ème</sup> P</b>	<b>1<sup>ère</sup> P</b>	<b>2<sup>ème</sup> P</b>
	n = 3095	n = 3046	n = 2363	n = 2323	n = 1577	n = 1544	n = 1038	n = 1015	n = 496	n = 458
<b>% réactions à la perfusion</b>	23%	8,8%	12,4%	5,4%	9,4%	4,3%	9,4%	3,6%	7,1%	2,6%
<b>% réactions sérieuses</b>	0,3%	0,1%	0,1%	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

P=perfusion ; Le dernier RCP du rituximab a notifié le risque de réactions fatales à la perfusion suite à 4 cas concernant des patients hors essais cliniques et hors Europe. Les recommandations de prémédication ont été également renforcées.



● **Tableau 3.** Taux d'infections et d'infections sévères en fonction des quartiles d'IgG et IgM à l'inclusion (données cumulées janvier 2009, Rapport d'Autorisation de Mise sur le Marché) <sup>(29)</sup>.

	<b>1<sup>er</sup> quartile (n = 767) (le plus bas)</b>	<b>2<sup>ème</sup> quartile (n = 766)</b>	<b>3<sup>ème</sup> quartile (n = 766)</b>	<b>4<sup>ème</sup> quartile (n = 766) (le plus haut)</b>
<b>IgG</b>				
<b>Limites du quartile (g/l)</b>	≤10,1	>10,1 ≤12,3	>12,3 ≤15,2	>15,2
<b>Taux d'infections sévères n/100 pt-années (IC%)</b>	<b>5,7</b> (4,58-6,77)	<b>4,15</b> (3,32-5,18)	<b>3,47</b> (2,72-4,44)	<b>3,8</b> (2,97-4,85)
<b>IgM</b>				
<b>Limites du quartile (g/l)</b>	≤0,97	>0,97 ≤1,36	>1,36 ≤1,92	>1,92
<b>Taux d'infections sévères n/100 pt-années (IC%)</b>	<b>4,92</b> (3,97-6,1)	<b>3,07</b> (2,36-6,77)	<b>4,7</b> (3,79-5,83)	<b>4,38</b> (3,53-5,42)

● **Tableau 4.** Évolution de taux d'immunoglobulines selon le nombre de cycles de rituximab (données cumulées janvier 2009, Rapport d'Autorisation de Mise sur le Marché) <sup>(29)</sup>.

<b>Evaluation à la 24<sup>ème</sup> semaine</b>	<b>1<sup>er</sup> cycle (n = 3095)</b>	<b>2<sup>ème</sup> cycle (n = 2365)</b>	<b>3<sup>ème</sup> cycle (n = 1581)</b>	<b>4<sup>ème</sup> cycle (n = 1038)</b>	<b>5<sup>ème</sup> cycle (n = 497)</b>
<b>Ig total (&lt; N)</b>	0,2%	0,5%	0,6%	1,8%	2,2%
<b>IgG (&lt; N)</b>	2,3%	2,9%	2,8%	4,0%	5,4%
<b>IgA (&lt; N)</b>	0,9%	0,9%	1,1%	1,6%	1,1%
<b>IgM (&lt; N)</b>	9,8%	18,3%	1180	27,9%	38,4%

● **Tableau 5.** Survenue d'infections sévères en fonction de la présence d'une hypo-IgM, d'une hypo-IgG ou d'une hypo-gammabulinémie dans le registre AIR-PR <sup>(8)</sup>.

	<b>IgM (n = 1148)</b>		<b>IgG (n = 1150)</b>		<b>Ig (n = 1146)</b>	
	Normale	Diminuée <0,5 g/L (n = 306, 26,6%)	Normale	Diminuée <6 g/L (n = 139, 26,1%)	Normale	Diminuée <6 g/L (n = 178, 15,5%)
<b>Infections sévères (n, %)</b>	68, 8,1%	36, 11,8%	83, 8,2%	21, 15,1%	85, 8,8%	24, 13,5%



## Références

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Mabthera® .
2. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW 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;54:2793-806.
3. 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;54:1390-400.
4. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2572-81.
5. Keystone E, Fleischmann R, Emery P et al. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis. *Arthritis Rheum* 2007;56:3896-908.
6. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis *Ann Rheum Dis* 2011;70:909-20.
7. Salmon JH, Cacoub P, Combe B et al. Late-onset neutropenia after treatment with rituximab for rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases: data from the AutoImmunity and Rituximab registry. *RMD Open*. 2015;1:e000034.
8. Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T et al. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum* 2010;62:2625-32.
9. Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T et al. Low serum IgG level after rituximab is associated with an increased risk of serious infections in rheumatoid arthritis: data of the AIR registry. *Arthritis Rheum* 2011;63(Suppl 10):S641.
10. Emery P, Mease PJ, Rubbert-Roth A. Retreatment with rituximab based on a treatment-to-target approach provides better disease control than treatment as needed in patients with rheumatoid arthritis : a retrospective pooled analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:2223-32.
11. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW 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;54:2793-806.
12. Keystone E, Emery P, Peterfy CG et al. Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis* 2009;68:216-21.
13. Cohen SB, Keystone E, Genovese MC et al. Continued inhibition of structural damage over 2 years in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in combination with methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1158-61.
14. Rubbert-Roth A, Tak PP, Zerbini C et al. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a phase III randomized study (MIRROR). *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1683-93.
15. Emery P, Deodhar A, Rigby WF et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequate rEsponders (SERENE)). *Ann Rheum Dis* 2010;69:1629-35.

16. Mariette X, Rouanet S, Sibilia J et al. Evaluation of low-dose rituximab for the retreatment of patients with active rheumatoid arthritis: a non-inferiority randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1508-14.
17. Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:39-46.
18. Tak PP, Rigby W, Rubbert-Roth A et al. Sustained inhibition of progressive joint damage with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: 2-year results from the randomised controlled trial IMAGE. *Ann Rheum Dis* 2012;71:351-7.
19. Henry J, Pavy S, Gottenberg J et al. In Rheumatoid Arthritis (RA) Patients, Retreatment with Rituximab (RTX) at Half Dose Does Not Alter Maintenance on Drug and Allows One Third Reduction of Cumulative Dose of Drug/Year: Data from the Autoimmunity and Rituximab (AIR) Registry [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2015;67 (suppl 10). <http://acrabstracts.org/abstract/in-rheumatoid-arthritis-ra-patients-retreatment-with-rituximab-rtx-at-half-dose-does-not-alter-maintenance-on-drug-and-allows-one-third-reduction-of-cumulative-dose-of-drugyear-data-from-the-au/>. Accessed November 14, 2016.
20. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, Lukina G, Hetland ML, Tarp U, Ancuta I, Pavelka K, Nordström DC, Gabay C, Canhão H, Tomsic M, van Riel PL, Gomez-Reino J, Kvien TK, van Vollenhoven RF; Rheumatic Diseases Portuguese Register. Effectiveness of two different doses of rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis in an international cohort: data from the CERERRA collaboration. *Arthritis Res Ther* 2016;18:50.
21. Bredemeier M, Campos GG, de Oliveira FK. Updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing low-versus high-dose rituximab for rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2015;34:1801-5.
22. Bredemeier M, de Oliveira FK, Rocha CM. Low-versus high-dose rituximab for rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66:228-35.
23. Peterfy C, Emery P, Tak PP, Østergaard M, DiCarlo J, Otsa K, Navarro Sarabia F, Pavelka K, Bagnard MA, Gylvin LH, Bernasconi C, Gabriele A. MRI assessment of suppression of structural damage in patients with rheumatoid arthritis receiving rituximab: results from the randomised, placebo-controlled, double-blind RA-SCORE study. *Ann Rheum Dis* 2016;75:170-7.
24. Vital EM, Dass S, Rawstron AC et al. Management of nonresponse to rituximab in rheumatoid arthritis: Predictors and outcome of re-treatment. *Arthritis Rheum* 2010;62:1273-9.
25. Genovese MC, Breedveld I, Emery P et al. Safety of biological therapies following rituximab treatment in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1894-97.
26. Combe B, Dougados M, Logeart I et al. Etude ouverte, randomisée, comparant l'efficacité du retraitement par etanercept ou par rituximab, après insuffisance d'efficacité du rituximab, chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active (étude RESTORE) *Revue du Rhumatisme* 2011;78 (Suppl 5):A290.
27. Gottenberg JE, Schaeferbeke T, Gaudin P et al. Switching from rituximab to abatacept: tolerance data of 203 Patients prospectively followed up in the (Orencia) and Rheumatoid Arthritis (ORA) Registry. *Arthritis Rheum* 2011;63(Suppl 10):S873.
28. Lang VR, Engbrecht M, Rech J et al. Risk of infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:852-7.
29. Roche, data on file. Rapport d'Autorisation de Mise sur le Marché : 2.7.4 Summary of clinical safety : pages 67, 84, 98, 115, 121, 173, 177.
30. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E et al. Highest clinical effectiveness of rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1575-80.

31. Mariette X, Kivitz A, Isaacs JD et al. Effectiveness of rituximab + methotrexate in patients with early active rheumatoid arthritis and disease characteristics associated with poor outcomes. *Arthritis Rheum* 2009;60(Suppl 10):1687.
32. Isaacs JD, Olech E, Tak PP et al. Autoantibody-positive rheumatoid arthritis patients have enhanced clinical response to rituximab when compared with seronegative patients. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl 3):442.
33. Sellam J, Hendel-Chavez H, Rouanet S et al. B-cell activation biomarkers as predictive factors of the response to rituximab in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2011;63:933-8.
34. Kormelink TG, Tekstra J, Thurlings RM et al. Decrease in immunoglobulin free light chains in patients with rheumatoid arthritis is upon rituximab (anti-CD20) treatment correlates with decrease in disease activity *Ann Rheum Dis* 2010;69:2137-44.
35. van Vollenhoven RF, Fleischmann RM, Furst DE et al. Longterm Safety of Rituximab: Final Report of the Rheumatoid Arthritis Global Clinical Trial Program over 11 Years. *J Rheumatol* 2015;42:1761-6.