

Эффективность и безопасность применения ритуксимаба при ревматоидном артрите (новые данные)

Кусевич Д.А.¹, Авдеева А.С.²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
¹119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
²115522 Москва, Каширское шоссе, 34А



Кусевич Д.А. – аспирант 1-го года кафедры ревматологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России



Авдеева А.С. – научный сотрудник лаборатории стандартизации терапии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук

¹Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;
²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Дарья Александровна Кусевич;
kusevich@inbox.ru

Contact:
 Daria Kusevich;
kusevich@inbox.ru

Поступила 30.05.17

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным воспалительным поражением внутренних органов, приводящим к ранней инвалидизации и ухудшению качества жизни пациентов. Накопленные данные об эффективности, безопасности и экономической эффективности применения анти-В-клеточной терапии позволяют выделить ритуксимаб (РТМ) как чрезвычайно важный препарат первой или второй линии терапии генно-инженерными биологическими препаратами, после неэффективного лечения ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО α). В связи с этим по-прежнему актуальной остается проблема персонализированного выбора схемы лечения в каждом конкретном случае.

Опыт применения РТМ в клинической практике свидетельствует о его высокой эффективности в отношении как клинических проявлений, так и влияния на качество жизни пациентов при развернутом РА, характеризующемся лекарственной резистентностью к базисным противовоспалительным препаратам и ингибиторам ФНО α , а также при раннем РА.

В настоящее время в литературе представлено большое количество данных, посвященных роли предшествующей терапии, влиянию стадии РА при назначении и различных курсовых доз РТМ в эффективности терапии РА, часть из которых будет обсуждена в данном обзоре.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; активность заболевания; ритуксимаб; эффективность терапии; безопасность терапии.

Для ссылки: Кусевич ДА, Авдеева АС. Эффективность и безопасность применения ритуксимаба при ревматоидном артрите (новые данные). Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):420-428.

THE EFFICACY AND SAFETY OF RITUXIMAB IN RHEUMATOID ARTHRITIS: NEW EVIDENCE Kusevich D.A.¹, Avdeeva A.S.²

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune rheumatic disease characterized by chronic erosive arthritis (synovitis) and a systemic inflammatory lesion of the internal organs, which results in early disability and worse quality of life in patients. The accumulated data on the efficacy, safety, and cost-effectiveness of anti-B cell therapy allow identification of rituximab (RTM) as an extremely important drug of first- or second-line therapy with biological agents after ineffective treatment with tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors. In this connection, the choice of a personalized treatment regimen remains relevant in each specific case as before.

Clinical experience with RTM suggests that the drug is highly effective in improving both clinical manifestations and quality of life in patients with active RA that is characterized by resistance to disease-modifying antirheumatic drugs and TNF- α inhibitors, as well as in those with early RA.

The current literature presents a large amount of data on the role of prior therapy and the impact of the stage of RA when using different RTM doses on its efficiency, some of which will be discussed in this review.

Key words: rheumatoid arthritis; disease activity; rituximab; efficiency of therapy; safety of therapy.

For reference: Kusevich DA, Avdeeva AS. The efficacy and safety of rituximab in rheumatoid arthritis: New evidence. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(4):420-428 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-420-428>

Ревматоидный артрит (РА) относится к числу наиболее распространенных и тяжелых хронических воспалительных заболеваний человека, которые в отсутствие эффективной терапии приводят к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов [1]. В последние годы в лечении РА наметился значительный прогресс, связанный с разработкой нового класса противовоспалительных препаратов – так называемых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), которые селективно блокируют важные звенья иммунопатогенеза РА [2, 3]. В то же время РА является классическим В-клеточным аутоиммунным заболеванием [3–5]. Это послужило основанием для изучения эффективности и безопасности препарата ритуксимаб (РТМ; Mabтера®, Ф. Хофман-Ля Рош Лтд., Швейцария) – химерных моноклональных антител к CD20-молекуле В-клеток, вызывающих деплецию В-клеток за счет индукции антитело-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности и комплемент-зависимой цитотоксичности. Клиническая эффективность деплеции В-клеток, вероятно, обусловлена способностью В-клеток к антиген-презентации, продукции цитокинов и антител и имеет важное значение в патогенезе РА [6–12]. Материалы основных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ), послужившие основанием для регистрации пре-

парата для лечения РА, детально рассмотрены в публикациях других авторов [13, 14].

Целью данного обзора является анализ новых данных, касающихся, в первую очередь, применения РТМ в качестве «первого» ГИБП и его использования в реальной клинической практике по материалам регистров (табл. 1, 2).

Исследование ORBIT

Целью исследования **ORBIT** (The Optimal Management of patients with rheumatoid arthritis who Require Biologic Therapy) являлось сравнение эффективности лечения, безопасности и экономической эффективности РТМ и иФНОα у пациентов с РА, активным несмотря на лечение БПВП, ранее не получавших терапии ГИБП [15]. Фактически ORBIT является первым исследованием, в котором проводилось прямое сопоставление ГИБП с разными механизмами действия, связанного с подавлением В-клеточного компонента иммунопатогенеза РА или активности центрального «провоспалительного» цитокина – ФНОα. В исследование было включено 329 больных, которые были рандомизированы на две группы: 144 пациента получали инфузии РТМ, а 151 пациент – иФНО (ЭТЦ и АДА). DAS28 через 12 мес составила -2,6 (SD 1,4) от исходного в группе РТМ и -2,4

Таблица 1 Клиническая характеристика пациентов, вошедших в исследования эффективности РТМ при РА

Параметры	ORBIT		SWITCH-RA		VARIAR		MIRA	CORRONA	GERINIS		
	РТМ+МТ	иФНОα+МТ (АДА/ЭТЦ)	РТМ+МТ	иФНОα+МТ	РТМ+МТ	иФНОα+МТ	РТМ+МТ	РТМ+МТ	РТМ	РТМ+МТ	РТМ+ЛЕФ
Число пациентов	144	151 (91/60)	405	323	54	49	649	265	1,954		
Возраст, годы	57±10	57±10	56,5±12,6	54,7±13,3	58,0±14,1	50,9±12,3	57,4±0,5	57 (50–65)	56,4±12,4		
Женщины, %	72	72	76,5	80,2	77,7	67,3	75,95	80,0	76,7		
Длительность болезни, годы	8,0±7,4	6,7±7,1	9,1±7,7	7,8±6,8	5,7±3,2	6,1±2,9	12,8±0,4	13 (7–22)	11,7±9,6		
БПВП в анамнезе	1,0 (1,0–2,0)	1,0 (0–2,0)									
иФНО в анамнезе, %	Нет		Неэффективность 1-й линии иФНОα		ЭТЦ – 31	32	1 ГИБП – 54,2	1 ГИБП – 43	1,4 SD	0 ГИБП – 20,5 1 ГИБП – 33,3 2 ГИБП – 31,6 3 ГИБП – 14,6	
ЧПС (n)	9±5	9±5	7,5±5,5 SD	6,1±5,6 SD	8,8±4,1	7,5±3,7	6 (2–10)				
ЧБС (n)	17±7	16±7	10,2±7,1 SD	8,2±6,8 SD	8,6±4,5	6,6±4,1	7 (2–12)				
РФ+, %	И/или АЦБ	И/или АЦБ	84,1	65,6*	70,2	75,7	130/173 (75,1)		79,2		
АЦБ+, %	И/или РФ	И/или РФ	69,1	59,4	50,2	53,1	48/65 (73,8)				
Двойная позитивность	–		81,7	70,6**							
СРБ, мг/л	19±24	21±22	26,1±41,4	23,8±39,7	27,6±18,4	21,4±12,7					
СОЭ, мм/ч	32±24	37±28	38,9±26,7	32,5±24,7	41,0±24,1	38,7±22,9					
DAS28-COЭ	6,2±0,9	6,2±1,1	5,2±1,2	4,8±1,3*	5,45±1,5	5,18±1,8	5,85±0,48	5,7±1,2			

Примечание. *p<0,0001; **p = 0,0004. МТ – метотрексат, иФНОα – ингибиторы фактора некроза опухоли α, АДА – адалимумаб, ЭТЦ – этанерцепт, ЛЕФ – лефлуномид, БПВП – базисные противовоспалительные препараты, ЧПС – число припухших суставов, ЧБС – число болезненных суставов, РФ – ревматоидный фактор, АЦБ – антитела к цитруллинированным белкам, СРБ – С-реактивный белок, SD – стандартное отклонение.

Таблица 2 Сравнительная эффективность РТМ при РА

Параметры	ORBIT		SWITCH-RA		VARIAR		MIRA	CORRONA	GERINIS								
	РТМ+МТ		иФНОα+МТ		РТМ+МТ		иФНОα+МТ	РТМ+МТ	РТМ+МТ	РТМ 3 курса		РТМ+МТ 3 курса		РТМ+ЛЕФ 3 курса			
	1-й	2-й	1-й	2-й	1-й	2-й	1-й	2-й	1-й	2-й	3-й	1-й	2-й	3-й	1-й	2-й	3-й
Показатели/ длительность, мес	6	12	6	12	6	6	4	12	Наблюдение каждые 4 и 8 мес после введения								
Критерии ACR:																	
ACR20	61	66	65	71													
ACR50	37	49	41	45													
ACR70	15	23	17	26													
Эффективность (EULAR), %:																	
хороший эффект	29	43	29	40	38,5	29,4	21	25,7									
удовлетворительный эффект	83	87	76	82	69,1	59,1	43	34,3	78,2								
отсутствует	17	13	24	18			35	40									
DAS28 ≤2,6 (ремиссия), %	14	23	16	21													9,8–29,5****
Снижение DAS28 (абс. знач.)	-2,6		-2,4*		-1,5±0,2	-1,1±0,2**	-1,25±0,6	-0,42±0,1									4 мес 8 мес
					-14,4±4,5	-7,3±4,8***											-1,4 -1,3 -1,0 -1,4 -1,0 -1,2 -1,5 -1,0 -0,8
																	-1,4 -1,5 -0,9 -1,3 -1,0 -1,0 -1,4 -1,0 -1,1
Снижение CDAI (абс. знач.)									10,9								
																	-10,3

Примечание. *Разница значения DAS28 между когортами составила -0,19 (95% ДИ – от -0,51 до 0,13; p=0,24); ** – p=0,007; *** – p=0,006 в группе пациентов с серопозитивным РА (по РФ и/или АЦБ); **** – доля пациентов, достигших ремиссии по DAS28, увеличилась с 9,8% (1-й курс, 8 мес) до 29,5% (3-й курс, 8 мес). ACR – Американская коллегия ревматологов.

(SD 1,5) в группе, получавшей иФНОα. При заданном допустимом пределе ошибки (0,6) разница динамики DAS28 в обеих группах между исходным значением и наблюдением в 12 мес составила -0,19 (95% ДИ – от -0,51 до 0,13; p=0,24). Таким образом, значимых различий в эффективности препаратов с различными механизмами действия в качестве первой линии терапии ГИБП получено не было. При неэффективности или непереносимости проводилось переключение (switch) на иФНОα или РТМ соответственно. В группе иФНОα на лечение РТМ было переключено 49 (32%) пациентов из 151, на иФНОα – 28 (19%) пациентов из 144 (p=0,008). Частота серьезных инфекций в группах больных РА, получавших РТМ или иФНОα, значимо не различалась (5,6 и 3,3% соответственно). При этом экономические расходы на лечение были ниже в группе РТМ, чем иФНОα (£9405 против £11 523; p<0,0001), при оценке EQ-5D различия между группами РТМ и иФНОα были статистически не значимыми – 0,546 (SD 0,212) против 0,519 (SD 0,248) (p=0,235), что указывает на соотносимое значение QALY.

Лечение РТМ в первой линии терапии ГИБП может рассматриваться не только как эффективная, но и как экономически выгодная стратегия лечения.

Исследование SWITCH-RA

Целью многоцентрового исследования SWITCH-RA [16] было сравнение эффективности РТМ и иФНОα во второй линии терапии у пациентов с неадекватным ответом на иФНОα. В исследование было включено 728 пациентов, из которых 405 получали РТМ, а 323 – другой иФНОα. Все пациенты получали сопутствующую

терапию МТ. Длительность применения первого иФНОα составила около 25 мес. Средняя динамика DAS28-СОЭ через 6 мес терапии в группе РТМ составила -1,5±0,2, на фоне применения второго иФНОα – -1,1±0,2 (p=0,007). У пациентов, прекративших терапию «первым» иФНОα из-за неэффективности динамика индекса DAS28-СОЭ составила -1,7 против -1,3 (p=0,017), но не была статистически значимой у пациентов, прекративших лечение из-за непереносимости (-0,7 против -0,7; p=0,894) в группах, получавших РТМ и «второй» иФНОα. У пациентов с серопозитивным по РФ РА положительная динамика индекса DAS28-СОЭ в группе РТМ была более выражена, чем в группе иФНОα (-1,6±0,3 против -1,2±0,3; p=0,011), а у пациентов с серопозитивным РА, «переключенных» из-за неэффективности, она составила -1,9±0,3 против -1,5±0,4 (p=0,021). Общая частота нежелательных лекарственных реакций (НЛР) была сходной.

Таким образом, пациентов с резистентностью к иФНОα предпочтительно переключать на препарат с другим механизмом действия, в данном случае – на РТМ, который является более эффективным в группе больных, позитивных по РФ.

Исследование VARIAR

В этом исследовании сравнивались эффективность и безопасность РТМ и иФНОα во «второй линии» терапии ГИБП [17]. В исследование были включены 103 пациента; 54 пациента получили лечение РТМ и 49 пациентов – «вторым» иФНОα, в том числе 23 – ЭТЦ, 16 – АДА и 10 – ИНФ. Число пациентов, у которых был эффективен РТМ (хороший/умеренный ответ по критериям Европейской

антиревматической лиги – EULAR) во «второй линии» терапии ГИБП, было больше, чем при применении «второго» иФНОα: 64 и 59% соответственно.

Регистр MIRA

В регистре MIRA (MabThera In Rheumatoid Arthritis) [18] были включены пациенты, получающие РТМ, с непереносимостью и/или неэффективностью хотя бы одного иФНОα в анамнезе. К 16-й неделе терапии у 78,2% пациентов, получающих РТМ, отмечался умеренный ответ по критериям EULAR, значение индекса DAS28 со временем уменьшалось (ANOVA; $p < 0,001$), при этом динамика DAS28 была максимальной в первый год лечения РТМ, с последующей стабилизацией. Максимальная длительность периода наблюдения составила 254 нед, средняя длительность терапии РТМ – $168,7 \pm 4,5$ нед, при этом 433 (66,7%) пациента получали РТМ на момент окончания исследования, 182 (28,0%) прекратили лечение и 34 (5,2%) были потеряны для контроля. В качестве предикторов успешного длительного лечения РТМ ($n=433$), в сравнении с прекращением терапии ($n=216$), были выявлены: меньшее количество предшествующих иФНОα: $1,39 \pm 0,042$ против $1,73 \pm 0,069$ (chi-square, $p < 0,001$) и позитивность по РФ – 85,3% против 71,6% (chi-square; $p=0,001$) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) – 85,8% против 69,7% (chi-square; $p=0,003$). РТМ может являться препаратом выбора у пациентов без предшествующей терапии ГИБП или с неэффективностью одного иФНОα в анамнезе.

Регистр CORRONA

В регистре CORRONA (The Consortium of Rheumatology Researchers of North America) [19] оценивалась эффективность РТМ в отношении динамики снижения активности РА, достижения низкой активности или ремиссии у пациентов с неэффективностью одного (43%) или двух и более (57%) иФНОα в анамнезе. К 12-му месяцу наблюдения на фоне терапии РТМ число пациентов с различной степенью активности в сравнении с исходной составило: высокая активность – 28% против 50%, умеренная – 28% против 32%, низкая активность заболевания – 33% против 18%; у 11% установлена ремиссия РА. В целом среднее значение CDAI на исходном уровне составило 24,2 и уменьшилось до 16,1 (CDAI ср. $-8,1$, 95% ДИ – от $-9,8$ до $-6,4$). У пациентов с низкой активностью заболевания к началу исследования среднее увеличение CDAI составило 2,3 (95% ДИ $-0,12$ – $4,71$), тогда как у пациентов с умеренной и высокой исходной активностью среднее снижение CDAI достигало $-2,2$ (95% ДИ $-4,47$ – $0,16$) и $-15,5$ (95% ДИ от $-12,2$ до $-8,4$) соответственно. При назначении РТМ CDAI от исходного была больше в группе пациентов с одним предшествующим иФНОα, в отличие от получавших два иФНОα и более: 17,5 против 24,4 ($p=0,001$). При этом из 218 пациентов с умеренной/высокой активностью в начале исследования у пациентов с одним предшествующим иФНОα (базовый CDAI=25,0) изменение среднего значения CDAI составило $-10,1$ (95% ДИ – от $-13,2$ до $-7,0$); с двумя и более иФНОα в анамнезе (базовый CDAI=30,0) $-10,5$ (95% ДИ – от $-12,9$ до $-8,0$). В первой группе 10 и 40% пациентов с умеренной и высокой исходной активностью РА достигли ремиссии/низкой активности к 12-му месяцу наблюдения; в группе с двумя и более иФНОα в анамнезе – 7 и 22% соответственно. Нескорректированное отноше-

ние шансов (ОШ) для достижения низкой активности/ремиссии у пациентов с умеренной/высокой активностью болезни на исходном уровне составило 0,40 (95% ДИ 0,22–0,73) для группы с двумя и более иФНОα в анамнезе по сравнению с одним предшествующим иФНОα (после корректировки диапазон ОШ – 0,38–0,44).

Хороший клинический эффект наблюдался у всех пациентов, но у пациентов с одним предшествующим иФНОα в анамнезе отмечались более низкое исходное значение CDAI и более быстрая динамика клинического улучшения. В этой группе отмечена большая вероятность достижения низкой активности/ремиссии, по сравнению с пациентами, ранее получавшими не менее двух иФНОα.

Регистр GERINIS

В процессе проспективного многоцентрового 6-летнего исследования по оценке безопасности и эффективности терапии РТМ были проанализированы 2484 пациента с РА, получавших РТМ (22,7% из них – в качестве монотерапии) [20]. Клинические визиты были зафиксированы на базовой линии: первая инфузия, 15-й день и далее – в 4, 8, 12, 16, 20 и 24 мес – три курса РТМ, один в 8 мес. После трех курсов лечения среднее значение DAS28 снизилось до 3,6 и сохранялось к 4-му и 8-му месяцам наблюдения. Доля пациентов с низкой активностью РА увеличилась с 3,5% на исходном уровне до 23,7% (после одного курса, 8-й месяц наблюдения), 30,8% (второй курс, 8-й месяц) и 42,4% (третий курс, 8-й месяц). РТМ также был эффективен у пациентов, получавших более одного иФНОα в анамнезе: доля пациентов с ремиссией по DAS28 увеличилась с 9,8% (первый курс, 8 мес) до 29,5% (третий курс, 8-й месяц). Клинически значимое снижение HAQ-DI было отмечено во всех трех группах к 8-му месяцу наблюдения: первый курс – 48,6%; второй курс – 42,0%; третий курс – 32,6%. Динамика DAS28 положительно коррелировала с умеренными титрами РФ < 50 МЕ/мл (коэффициент корреляции Спирмена 0,21). У пациентов, серонегативных по РФ и с высокими титрами РФ (> 50 МЕ/мл), статистически значимых различий в эффективности РТМ выявлено не было. Эффективность РТМ в виде монотерапии была сопоставима с эффективностью комбинированной терапии РТМ+МТ ($n=879$) и РТМ+ЛЕФ ($n=215$). Связи между возрастом пациентов и эффективностью терапии РТМ отмечено не было, однако частота НЛР была ниже у пациентов 60 лет и старше, по сравнению с пациентами моложе 60 лет.

Регистр CERERRA

В рамках регистра CERERRA (Collaborative European Register for Rituximab in RA) оценивалась эффективность стандартной (два раза по 1000 мг) и низкой (дважды по 500 мг) доз РТМ, в том числе при инициации терапии РТМ [21]. В анализ были включены 2873 пациента, большинство из которых ($n=2625$; 91,4%) получали РТМ в дозе 1000 мг дважды и 248 (8,6%) – в дозе 500 мг дважды. Положительная динамика индекса DAS28 через 3 мес была более выражена в группе, получавшей дозу РТМ 1000 дважды: $1,9 \pm 1,4$ ($n=991$) против $1,3 \pm 1,3$ ($n=125$; $p < 0,0001$), но через 6 мес достоверных различий в сравниваемых группах пациентов выявлено не было. Доза РТМ не являлась статистически значимым предиктором достижения «хорошего» ответа по критериям EULAR (ОШ=1,08; 95% ДИ 0,40–2,94; $p=0,88$) или хорошего/умеренного ответа

по критериям EULAR (ОШ=1,22; 95% ДИ 0,37–4,09; $p=0,74$). Таким образом, по клинической эффективности (через 6 мес) стандартная и низкая дозы РТМ достоверно не различались. Данные, касающиеся влияния режима дозирования РТМ на прогрессирование деструкции суставов, отсутствуют [22].

Исследование SMART

В этом исследовании (eSsaï MAbthera sur la dose de Re-Traitement) [23] у пациентов, достигших «хорошего/умеренного» эффекта (EULAR) на терапию РТМ (1000 мг дважды) через 6 мес после инициации анти-В-клеточной терапии в дозе 1000 мг дважды (В), последующее двукратное введение 500 мг (А) не уступало более высокой дозе по эффективности. В исследование были включены 168 пациентов, переключенных с иФНОα. При заданном уровне значимости $\alpha = 2,5\%$, допустимом пределе ошибки 20% (444) от среднего DAS28-СРБ AUC (среднее \pm SD – 2218 \pm 967): динамика между AUC_{DAS28-СРБ} в 1-й день инфузии и AUC_{DAS28-СРБ} на 104-й неделе (среднее \pm SD) была аналогичной между группами А (2761 \pm 508) и В (2666 \pm 490); скорректированная средняя разница составила 51,4 (95% ДИ – от -131,2 до 234). Не наблюдалось статистически значимых различий между средним временем до повторного лечения: 263 дня (IQR 227–294) в группе А и 255 дней (IQR 234–358) в группе В. Среднее число курсов РТМ в год составляло 1,2 (диапазон – 0,6–1,7).

Таким образом, пациенты, достигшие «хорошего/умеренного» эффекта (EULAR) на терапию РТМ (1000 мг дважды) через 6 мес после инициации анти-В-клеточной терапии могут получать дальнейшую терапию в дозе 1000 мг однократно.

Данные метаанализов

В метаанализе I. Tveite и соавт. [24] проведено сравнение клинической эффективности ГИБП (АДА, цертолизумаба пэггола – ЦЗП, ЭТЦ, голимумаба – ГЛМ, инфликсимаба – ИНФ, абатацепта – АБЦ, РТМ, тоцилизумаба – ТЦЗ) при монотерапии или в комбинации с БПВП: 19 798 пациентов, получали ГИБП, 8037 – БПВП и 1165 – плацебо (ПЛ). Длительность наблюдения колебалась от 0,13 до 13,1 года. Эффективность всех ГИБП (за исключением ЭТЦ) была выше в комбинации с БПВП. При этом РТМ (в комбинации с БПВП) оказался более эффективным, чем ГЛМ, ИНФ, АБЦ.

В метаанализе M. Bredemeier и соавт. [25], в котором сравнивалась эффективность и безопасность двух доз РТМ (1000 мг дважды и 500 мг дважды), статистически значимых различий выявлено не было. Интересно, что высокая доза РТМ ассоциировалась с умеренным повышением частоты инфузионных реакций при введении первой дозы препарата ($p=0,02$). Более подробно сравнительная эффективность различных доз РТМ рассматривается в этом номере журнала «Научно-практическая ревматология».

Безопасность

R. van Vollenhoven и соавт. [26, 27] обобщили материалы длительного применения РТМ (в течение 9,5 года, а затем и 11 лет) у 3194 пациентов с РА. Наиболее часто отмечено развитие инфекции верхних дыхательных путей, назофарингита, инфекции мочевыводящих путей, бронхита, синусита, диареи и гастроэнтерита, а среди тяжелых инфекций – пневмонии. В целом, риск серьезных

инфекций был стабильным и не увеличивался с течением времени на фоне нескольких курсов лечения. Частота герпетической инфекции составила 9,0 на 1000 пациенто-лет, что было сопоставимо с частотой этого осложнения на фоне монотерапии МТ (11,7 на 1000 пациенто-лет) и в общей популяции больных РА (11,5 на 1000 пациенто-лет).

Недавно были опубликованы результаты 5-летнего исследования LAUNCH (The non-interventional safety study of rituximab in patients with severe active rheumatoid arthritis) [28], в которое были включены 233 пациента (средний возраст – 59 лет, средняя длительность заболевания – 14,3 года). Большинство пациентов (75%) были серопозитивны по РФ. Факторами риска, влияющими на частоту НЛР, были высокое исходное ЧПС, возраст старше 65 лет, монотерапия РТМ. В целом, у пациентов старше 65 лет отмечалась более высокая частота НЛР по сравнению с пациентами молодого возраста (1,53; 95% ДИ 1,16–2,02; $p=0,002$, против 2,88; 95% ДИ 1,34–6,21; $p=0,005$ соответственно). Частота НЛР составляла 48,36 на 100 пациенто-лет, что значительно ниже, чем в РПКИ (239 на 100 пациенто-лет) [27], и соответствует данным регистра GERINIS (39,58 на 100 пациенто-лет) [20].

В рамках финского национального регистра (National Register for Biologic Treatment in Finland и Central Finland Central Hospital) [29] были проанализированы материалы применения БПВП ($n=1400$), ИНФ ($n=642$), ЭТЦ ($n=1245$), АДА ($n=1207$) и РТМ ($n=438$), касающиеся частоты серьезных инфекций, требующих госпитализации на фоне лечения ГИБП и БПВП. Риск инфекций составил 1,2 (95% ДИ 0,63–2,3) для ИНФ, 0,84 (95% ДИ 0,53–1,3) для ЭТЦ, 0,98 (95% ДИ 0,60–1,6) для АДА и 1,1 (95% ДИ 0,59–1,9) для РТМ. Эти данные свидетельствуют о сходном риске развития инфекционных осложнений на фоне лечения РТМ и иФНОα.

В рамках регистра CORRONA [30] исследовалась частота серьезных инфекций при «переключении» с РТМ на другой ГИБП у 215 пациентов с РА. Уровень инфекции составил 0,34 пациенто-лет (95% ДИ 0,22–0,52), а после «переключения» – 0,30 (95% ДИ 0,17–0,52) и 0,41 (95% ДИ 0,22–0,77). Таким образом, увеличение частоты серьезных инфекций у пациентов после «переключения» с РТМ на другой ГИБП не отмечено.

Ретроспективное когортное исследование (National Health Insurance Research Database) было посвящено изучению риска развития туберкулеза на фоне терапии РА [31]. В исследование вошли 3577 пациентов, получавших ЭТЦ, и 1678 – АДА в комбинации с МТ, а 763 пациента с неэффективностью или непереносимостью иФНОα получали РТМ. Пациенты, принимающие только БПВП, составили группу сравнения ($n=36 162$). Пожилой возраст (≥ 65 лет, ОШ = 4,37), мужской пол (ОШ = 1,87) и применение ГК (≥ 5 мг/сут, ОШ = 2,70) были значимыми факторами риска развития туберкулеза. На фоне лечения РТМ развитие туберкулеза отмечено только у двух больных (ОШ = 0,08; 95% ДИ 0,02–0,31; $p<0,001$).

Материалы регистра BSRBR-RA (British Society for Rheumatology Biologics Register Rheumatoid Arthritis) позволили получить данные о безопасности применения РТМ и иФНОα у пациентов с РА, страдавших онкологическим заболеванием до назначения ГИБП [32]. Были проанализированы пациенты, получающие в качестве «первой линии» терапии иФНОα ($n=14 168$) или РТМ ($n=257$).

В группу сравнения вошли пациенты, получающие терапию только БПВП (n=3787). Всего было выявлено 425 пациентов со злокачественными новообразованиями: 243 (1,7%) в группе иФНО α , 23 (8,9%) в группе РТМ и 159 (4,2%) в группе сравнения. В обеих группах более чем в 80% случаев имели место солидные опухоли, лимфопролиферативные злокачественные опухоли и меланома. Пациенты с меланомой не получали РТМ. Онкологические заболевания имели место за 10 лет до включения в регистр в 56,8; 17,4 и 37,1% случаев у пациентов, получающих иФНО α , РТМ и БПВП соответственно. Наиболее частым злокачественным новообразованием во всех группах пациентов был рак молочной железы, в группах БПВП и иФНО α – меланома, в группе РТМ – лимфома. У 5% (13 из 243) пациентов, получавших иФНО α , отмечены рецидивы рака (локально или метастазы), по сравнению с 4% (1 из 23) на фоне терапии РТМ и 12% (19 из 159) на фоне БПВП. В среднем за 5 лет наблюдения у пациентов с РА и установленным ранее онкологическим заболеванием лечение иФНО α или РТМ не приводит к повышенному риску рецидива или развитию другого злокачественного новообразования.

Эти данные совпадают с материалами других авторов, которые не обнаружили повышения риска появления злокачественных новообразований в зависимости от длительности приема РТМ [33]. В то же время высокая активность воспалительного процесса при РА является основным фактором, определяющим риск развития рака, особенно лимфом [34, 35].

РТМ-индуцированная нейтропения

По данным французского регистра AIR (AutoImmunity and Rituximab registry), из 4179 пациентов, получающих РТМ, нейтропения была зафиксирована у 25 (1,3%; 0,6 на 100 пациенто-лет), в среднем через 4,5 (3–6,5) мес после последней инфузии РТМ [36]: после первого курса – у 2 пациентов, после второго курса – у 4 пациентов, после третьего курса – у 7 пациентов и после четвертого курса и позднее – у 12 пациентов. РТМ-индуцированная нейтропения не ассоциировалась с нарастанием частоты серьезных инфекционных осложнений.

РТМ-индуцированный агранулоцитоз на фоне В19-парвовирусной инфекции

Агранулоцитоз (количество нейтрофилов <0,5 г/л) встречается при лечении РТМ лимфом и рассматривается как отсроченная нейтропения [37]. При лечении РТМ РА нарушение гранулопоэза происходит через 3–4 нед после инфузии. Причинами отсроченной нейтропении являются токсичность препарата, образование антигранулоцитарных антител, апоптоз нейтрофилов, полиморфизм низкоаффинного рецептора IgG Fc γ RIIIA (CD16), продукция стромального фактора (SDF1) во время восстановления популяции В-лимфоцитов, так же как и при вирусной инфекции [38]. Среди вирусных патогенов человека инфекция РVВ19 может вызывать лейкопению и агранулоцитоз как у здоровых лиц, так и у пациентов, получающих лечение цитостатическими и иммуносупрессивными препаратами. Первое сообщение о развитии агранулоцитоза у больного РА через 8 нед после первой инфузии РТМ было опубликовано Н. Marotte и соавт. [39]. У больного определялось нарушение дифференцировки гранулоцитов на уровне промиелоцитов и отмечен положительный эффект применения гранулоцитарно-макрофагального колоние-

стимулирующего фактора (ГМ-КСФ). В связи с низкой остаточной концентрацией РТМ и отсутствием антигранулоцитарных антител в качестве этиологического фактора развития агранулоцитоза рассматриваются вирусные инфекции, в частности парвовирус В19. С. Giraud и соавт. [40] представили описание двух случаев РТМ-индуцированного агранулоцитоза на фоне В19-инфекции, подтвержденной выявлением парвовируса В19 в костном мозге. При этом получен быстрый и стойкий эффект на фоне лечения ГМ-КСФ. При тяжелой стойкой нейтропении, рефрактерной к ГМ-КСФ, рекомендуется применение внутривенного иммуноглобулина (режим введения 0,4–0,5 г/кг в сутки в течение 5–10 дней или 1 г/кг в течение 2 дней), в котором присутствуют антитела к парвовирусу В19 [41–43]. Рекомендуется контролировать уровень нейтрофилов после каждого цикла РТМ и перед последующим курсом [44].

Схемы лечения

В настоящее время, в соответствии с рекомендациями, РТМ при начальной инфузии следует вводить длительно, в течение 4,25 ч, а для последующих инфузий – 3,25 ч. Этот режим основан на использовании РТМ при неходжкинской лимфоме. Длительное время инфузии и частое изменение скорости инфузии не только неудобно для пациентов, но увеличивает затраты на лечение.

В исследовании RATE-RA [45] частота инфузионных реакций (ИР) составляла 16,2% (95% ДИ 12,5–20,5%) при сравнении с данными открытых РКИ, скорректированных на долю пациентов исходно, с одним и двумя предшествующими курсами РТМ – 20,7% (95% ДИ 19,4–22,1%). Инфузии 2-я (15-й день), 3-я (168-й день), 4-я (182-й день) проводились в течение 2 ч. Из 337 пациентов, получивших инфузию с более высокой скоростью, 22 (6,5%; 95% ДИ 4,1–9,7%) имели в общей сложности 30 ИР, тошнота (1,2%) и озноб (0,9%) были наиболее распространенными реакциями, что сходно со скорректированными данными – 8,1% (95% ДИ 7,2–9,1%) при стандартной скорости инфузии. Частота ИР для 3-й и 4-й инфузий, по сравнению со скорректированными показателями, составила: 5,9% (95% ДИ 3,5–9,3%) против 11,5% (95% ДИ 10,3–12,8%) для 3-й инфузии и 0,7 (95% ДИ 0,1–2,6%) против 5,0% (95% ДИ 4,2–6,0%) для 4-й для инфузии. Таким образом, частота ИР и доля пациентов, которые испытывали ИР, последовательно уменьшались с каждой инфузией и соответствовали или были ниже скорректированных данных клинических испытаний. Введение РТМ с более высокой скоростью (2 ч) хорошо переносится и не связано с увеличением частоты ИР [46, 47]. Увеличение скорости инфузии РТМ требует дальнейшего изучения и более детальной оценки безопасности, несмотря на экономическую эффективность. В обобщенном анализе, посвященном безопасности применения РТМ, показатель частоты инфузионных реакций составил 23% во время первой инфузии и уменьшался с каждым последующим циклом. Большая часть ИР были расценены как легкие и умеренные, редко – тяжелые (<1%). Наиболее распространенными ИР были: головная боль, зуд, першение в горле, пот, сыпь, повышение артериального давления и лихорадка.

Экономическая эффективность

По данным S. Manders и соавт. [48], средняя разница между экономическими затратами на лечение АБЦ

и РТМ составила € 5,586 (95% ДИ 3,681–7,491; $p < 0,001$), и ФНО α и РТМ – € 3,758 (95% ДИ 1,661–5,856; $p = 0,001$). Эта сумма составляет чистую выгоду и может рассматриваться как добавочная стоимость, влияя на готовность пациентов оплачивать лечение. В 95% ДИ размер чистой выгоды за QALY был выше при РТМ по сравнению с АБЦ ($p < 0,001$) и РТМ против иФНО α ($p < 0,05$) в пределах € 0–80 000. РТМ является экономически выгодным препаратом для переключения на вторую линию терапии ГИБП, эти данные подтверждают ряд предыдущих исследований [49, 50].

В исследовании L. Quartuccio и соавт. [51] оценивались экономическая эффективность терапии РТМ пациентов с серопозитивным РА с неэффективностью/непереносимостью иФНО α в анамнезе. 102 пациента были разделены на две группы: курсовое введение РТМ началось соответственно с динамикой клинико-лабораторной активности ($n = 47$) или каждые 6 мес ($n = 55$). При расчете 10-, 20- и 30-летнего сценария экономических затрат первый режим лечения оказался более выгодным и ассоциировался с более высоким качеством жизни. Динамика индекса DAS28 была сходной на всем протяжении лечения, в то время как динамика HAQ в 6 мес (1,25; 95% ДИ 0–2,875 против 1,75; 95% ДИ 0,5–3,0; $p = 0,003$) и 12 мес (1,20; 95% ДИ 0,1–3,0 против 1,75; 95% ДИ 0–3,0; $p = 0,0004$) была статистически значимой, но не в 24 мес. В анализе 10-летнего сценария средняя добавочная экономия при первом режиме лечения составила € 18 400, что ассоциировалось с ростом значения QALY 1,75 (95% ДИ 1,02–2,37). В расчете € 35 000/QALY режим назначения РТМ при нарастании клинико-лабораторной активности был экономически эффективным в 95,1; 93,5 и 93,2% в 10-, 20- и 30-летнем сценарии соответственно, при этом качество жизни было выше при всех сценариях именно в этой группе.

Биоаналоги ритуксимаба

Опубликованы результаты I фазы исследования фармакокинетики биосимиляра РТМ ПФ-05280586 [52] в сравнении с РТМ из Европы и США, а также общей безопасности применения препарата и иммуногенности. В исследование были включены 198 пациентов, переключенных с иФНО α . Средняя DAS28-СРБ-AUEC между ПФ-05280586 и РТМ-ЕС (0,076 и 0,083 соответственно) и между ПФ-05280586 и РТМ-США (0,32 и 0,33 соответственно), в пределах заданного 90% ДИ (от -0,05 до 0,57). ACR20 AUEC между ПФ-05280586 и РТМ-ЕС (-0,016 и 0,012); между ПФ-05280586 и РТМ-США (-0,084 и 0,077), в пределах 90% ДИ (от -0,16 до 0,023). Отмечалась депляция В-клеток – cd19+ и стабильная супрессия к 25-й неделе (в среднем 120–126 дней). В течение всего лечения уровень антител к препарату во всех трех группах был сопоставимым, нейтрализующего действия не отмечено. В общей сложности у 136 (61,8%) пациентов были зафиксированы нежелательные реакции [$n = 50$ (68,5%), $n = 41$ (55,4%) и $n = 45$ (61,6%), получавших ПФ-05280586, РТМ-ЕС и РТМ-США соответственно]. В частоте нежелательных явлений клинически значимых различий не выявлено. Биосимиляр ПФ-05280586 был сопоставим по достижению клинического ответа (по критериям ACR) и динамике DAS28-СРБ и может являться эквивалентом анти-В-клеточной терапии у пациентов с РА.

Исследование BIORA

Опубликованы данные сравнительного клинического исследования III фазы препаратов РТМ (Ацеллбия® и Мабтера®) [53] при РА (исследование BIORA – BIOsimilar of Rituximab in rheumatoid Arthritis), в котором оценивалась терапевтическая эквивалентность препаратов Мабтера® и биоаналога РТМ Ацеллбия®, а также их взаимозаменяемость. В исследование были включены 160 пациентов из 21 аккредитованного лечебного центра – в России, Беларуси, Украине и Индии. В группу получавших препарат Ацеллбия® вошли 83 пациента, в группу препарата Мабтера® – 77. Пациенты сравниваемых групп были сопоставимы по возрасту, антропометрическим показателям, продолжительности заболевания (в среднем около 7 лет), активности заболевания.

Через 24 нед после начала лечения эффект ACR20 отмечен у 84,1% пациентов в группе препарата Ацеллбия® (95% ДИ 74,75–90,50) и 87% в группе препарата Мабтера® (95% ДИ 77,71–92,79%; $p = 0,773$), что свидетельствует о терапевтической эквивалентности препаратов. Эффект ACR50 зарегистрирован у 55,8% пациентов в группе препарата Мабтера® и 54,4% пациентов группы Ацеллбия® ($p = 0,786$), а ACR70 – в 35,1 и 29,3% случаев соответственно ($p = 0,540$). Улучшение, соответствующее критериям ремиссии (ACR/EULAR), зафиксировано у 14% пациентов обеих групп. Также было изучено влияние «переключения» пациентов, ранее получавших лечение препаратом Мабтера®, на Ацеллбию® (группа МА), и наоборот (группа АМ). Эффективность терапии оставалась высокой: через 24 нед после повторного курса терапии РТМ (т. е. на 48-й неделе исследования) более чем у 1/3 больных во всех группах отмечен эффект ACR70: 34,6 и 40% в группах ММ и АА ($p = 0,914$); 34,6 и 40,7% в группах ММ и МА ($p = 0,779$), 40 и 39,3% в группах АА и АМ соответственно ($p = 0,820$). Во всех парах была достигнута сопоставимая частота эффекта по ACR50: 61,5 и 52% в группах ММ и АА ($p = 0,686$); 61,5 и 51,9% в группах ММ и МА ($p = 0,664$); 52 и 64,3% в группах АА и АМ ($p = 0,229$). Динамика эффективности по ACR20/50/70 вплоть до окончания исследования в сравниваемых группах не различалась ($p > 0,05$ при попарном межгрупповом сравнении во всех оцениваемых временных точках). Полученные результаты свидетельствуют об эквивалентности оригинального препарата Мабтера® и его биоаналога Ацеллбия®. Переключение в терапии с оригинального препарата на биоаналог и наоборот не оказывает негативного влияния на исходы лечения. Не выявлено клинически значимых различий в частоте нежелательных явлений.

Исследование PRAIRI

Это первое исследование по оценке активной терапии РА в стадии предшествующей клинической манифестации (Prevention of clinically manifest Rheumatoid Arthritis by B Cell Directed Therapy in the Earliest Phase of the Disease). Целью данного исследования являлось изучение возможного превентивного действия однократной инфузии РТМ на наступление клинически выраженного артрита [54]. В исследование было включено 82 пациента с артралгиями, двойной серопозитивностью по АЦБ и РФ, у которых никогда не было клинических проявлений артрита и не назначалась терапия БПВП. Половина пациентов получала РТМ, с премедикацией 100 мг метипреда, вторая – премедикацию + ПЛ. Медиана наблюдения составила 29,0 (0–54) мес, в ходе которого у 30 испытуемых развился арт-

рит: 16 из 40 (40%) в группе ПЛ, в среднем через 11,5 мес, и 14 из 41 (34%) в группе РТМ, в среднем через 16,5 мес ($p < 0,0001$). В группе РТМ отмечено снижение риска развития артрита на 55% (ОР=0,45; 95% ДИ 0,154–1,322) и на 40% в группе ПЛ, на последующие 12 мес.

РТМ является эффективным, в том числе экономически, и безопасным препаратом первой линии терапии ГИБП. Его уникальный механизм действия и широкий профиль безопасности позволяют выделить анти-В-клеточную терапию как один из ключевых компонентов лечения РА [13, 55]. В дальнейших исследованиях влияние различных курсовых доз, а также выявление предикторов эффективности РТМ, наряду с материалами о безопасности применения в течение длительного периода времени, бу-

дут иметь решающее значение для определения места РТМ и анти-В-клеточной терапии в целом в развивающейся парадигме лечения РА.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008 [Nasonov EL, Karateev DE. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guidelance]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008].
2. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013 [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013].
3. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2007;370:1861-71. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60784-3
4. Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012 [Nasonov EL, editor. *Anti-B-kletochnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cell therapy in rheumatology: focus on rituximab]. Moscow: IMA-PRESS; 2012].
5. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита – взгляд в 21 век. Клиническая медицина. 2005;(6):8-12 [Nasonov EL. Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis – a look into the 21st century. *Klinicheskaya Meditsina = Clinical Medicine*. 2005;(6):8-12 (In Russ.)].
6. Leandro MJ, Cooper N, Cambridge G, et al. Bone-marrow B-lineage cells in patients with rheumatoid arthritis following rituximab therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(1):29-36. doi: 10.1093/rheumatology/kel148
7. Pescovitz MD. Rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody: history and mechanism of action. *Am J Transplant*. 2006;6(5 Pt 1):859-66. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01288.x
8. Nakou M, Katsikas G, Sidiropoulos P, et al. Rituximab therapy reduces activated B cells in both the peripheral blood and bone marrow of patients with rheumatoid arthritis: depletion of memory B cells correlates with clinical response. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:R131. doi: 10.1186/ar2798
9. Roll P, Palanichamy A, Kneitz C, et al. Regeneration of B cell subsets after transient depletion using anti-CD20 antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2377-86. doi: 10.1002/art.22019
10. Vital EM, Rawstron AC, Dass S, et al. Reduced-dose rituximab in rheumatoid arthritis: efficacy depends on degree of B cell depletion. *Arthritis Rheum*. 2011;63(3):603-8. doi: 10.1002/art.30152
11. Thurlings RM, Vos K, Wijbrandts CA, et al. Synovial tissue response to rituximab; mechanisms of action and identification of biomarkers of response. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(7):917-25. doi: 10.1136/ard.2007.080960
12. 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(25):2572-81. doi: 10.1056/NEJMoa032534
13. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита в XXI веке: фокус на ритуксимаб. Современная ревматология. 2009;3(4):67-75 [Nasonov E.L. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis in the 21st century: Focus on rituximab. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2009;3(4):67-75 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2009-576
14. Cohen MD, Keystone E. Rituximab for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Ther*. 2015;2:99-111. doi: 10.1007/s40744-015-0016-9
15. Porter D, Melckebeke J, Dale J, et al. Tumor necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, non-inferiority, trial. *Lancet*. 2016;388:239-47. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00380-9
16. Emery P, Gottenberg JE, Rubbert-Roth A, et al. Rituximab versus an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative effectiveness study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:979-84. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203993
17. Torrente-Segarra V, Acosta Pereira A, Morla R, et al. VARIAR Study: Assessment of short-term efficacy and safety of rituximab compared to an tumor necrosis factor alpha antagonists as second-line drug therapy in patients with rheumatoid arthritis refractory to a first tumor necrosis factor alpha antagonist. *Reumatol Clin*. 2016;12(6):319-22. doi: 10.1016/j.reuma.2015.11.019
18. Keyser FD, Hoffman I, Durez P, et al. Longterm followup of rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis: Results from the Belgian MabThera in Rheumatoid Arthritis Registry. *J Rheumatol*. 2014;41:1761-5. doi: 10.3899/jrheum.131279
19. Harrold LR, Reed GW, Shewade A, et al. Effectiveness of rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis in patients with prior exposure to anti-TNF: results from the CORONA registry. *J Rheumatol*. 2015;42:1090-8. doi: 10.3899/jrheum.141043
20. Wendler J, Burmester G R, Sörensens H, et al. Rituximab in patients with rheumatoid arthritis in routine practice (GERINIS): six-year results from a prospective, multicentre, non-interventional study in 2,484 patients *Arthritis Res Ther*. 2014;16:R80. doi: 10.1186/ar4521
21. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, et al. 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. doi: 10.1186/s13075-016-0951-z
22. Ferraccioli G, Tulusso B, Gremese E. Could we use a lower dose of rituximab to treat rheumatoid arthritis in clinical practice: pros and cons? *Arthritis Res Ther*. 2016;18:126. doi: 10.1186/s13075-016-1022-1
23. 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 randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(8):1508-14. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203480

24. Tveit IF, Natvig B, Gasemyr J, et al. Comparing effects of biologic agents in treating patients with rheumatoid arthritis: A multiple treatment comparison regression analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(9):e0137258. doi: 10.1371/journal.pone.0137258
25. 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(10):1801-5. doi: 10.1007/s10067-015-2977-z
26. Van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, et al. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5 year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(9):1496-502. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201956
27. 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. doi: 10.3899/jrheum.150051
28. Vassilopoulos D, Delicha EM, Settas L, et al. Safety profile of repeated rituximab cycles in unselected rheumatoid arthritis patients: a long-term, prospective real-life study *Clin Exper Rheumatol*. 2016;34:893-900.
29. Aaltonen KJ, Joensuu JT, Virkki L, et al. Rates of serious infections and malignancies among patients with rheumatoid arthritis receiving either tumor necrosis factor inhibitor or rituximab therapy. *J Rheumatol*. 2015;42:372-8. doi: 10.3899/jrheum.140853
30. Harrold LR, Reed GW, Karki C, et al. Risk of infection associated with subsequent biologic agent use after rituximab: Results from a National Rheumatoid Arthritis Patient Registry. *Arthritis Care Res*. 2016;68(12):1888-93. doi: 10.1002/acr.22912
31. Tsai-Ling Liao, Ching-Heng Lin, Yi-Ming Chen, et al. Different risk of tuberculosis and efficacy of isoniazid prophylaxis in rheumatoid arthritis patients with biologic therapy: A nationwide retrospective cohort study in Taiwan *PLOS ONE*. doi: 10.1371/journal.pone.0153217. April 11, 2016
32. Silva-Fernandez L, Lunt M, Kearsley-Fleet L, et al, on behalf of the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR) Control Centre Consortium. The incidence of cancer in patients with rheumatoid arthritis and a prior malignancy who receive TNF inhibitors or rituximab: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register-Rheumatoid. *Arthritis Rheum*. 2016;55:2033-2039. doi: 10.1093/rheumatology/kew314
33. Solomon DH, Kremer JM, Fisher M, et al. Comparative cancer risk associated with methotrexate, other non-biologic and biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(4):489-97. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.08.003
34. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:692-701. doi: 10.1002/art.21675
35. Smedby KE, Baecklund E, Askling J. Malignant lymphomas in autoimmunity and inflammation: a review of risks, risk factors, and lymphoma characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:2069-77. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0300
36. 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. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000034
37. Stamatopoulos K, Papadaki T, Pontikoglou C, et al. Lymphocyte subpopulation imbalances, bone marrow hematopoiesis and histopathology in rituximab-treated lymphoma patients with late-onset neutropenia. *Leukemia*. 2008;22:1446-9. doi: 10.1038/sj.leu.2405077
38. Dunleavy K, Hakim F, Kim HK, et al. B-cell recovery following rituximab-based therapy is associated with perturbations in stromal derived factor-1 and granulocyte homeostasis. *Blood*. 2005;106:795-802. doi: 10.1182/blood-2004-08-3198
39. Marotte H, Paintaud G, Watier H, Miossec P. Rituximab-related late-onset neutropenia in a patient with severe rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:893-4. doi: 10.1136/ard.2007.081166
40. Giraud C, Tatar Z, Soubrier M. Agranulocytosis under biotherapy in rheumatoid arthritis: three cases hypothesis of parvovirus B19 involvement in agranulocytosis observed under tocilizumab and rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis *Clin Rheumatol*. 2016;35:2615-8. doi: 10.1007/s10067-016-3379-6
41. Herzog-Tzarfati K, Shiloah E, Koren-Michowitz M, et al. Successful treatment of prolonged agranulocytosis caused by acute parvovirus B19 infection with intravenous immunoglobulins. *Eur J Intern Med*. 2006;17:439-40. doi: 10.1016/j.ejim.2006.02.014
42. Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. *N Engl J Med*. 2004;350(6):586-97. doi: 10.1056/NEJMra030840
43. Brown KE, Young NS. Parvoviruses and bone marrow failure. *Stem Cells Dayt Ohio*. 1996;14:151-63. doi: 10.1002/stem.140151
44. Pham T, Fautrel B, Gottenberg JE, et al. Rituximab (MabThera) therapy and safety management. Clinical tool guide. *Joint Bone Spine*. 2008;75 Suppl 1:S1-99.
45. Pritchard CH, Greenwald M, Kremer JM, et al. Safety of infusing rituximab at a more rapid rate in patients with rheumatoid arthritis: results from the RATE-RA study. *BMC Musculoskelat Disord*. 2014;15:177-81. doi: 10.1186/1471-2474-15-177
46. Can M, Alibaz-Oner F, Yimaz-Oner S, et al. Accelerated infusion rates of rituximab are well-tolerated and safe in rheumatology practice: a single-center experience. *Clin Rheumatol*. 2013;32(1):87-90. doi: 10.1007/s10067-012-2094-1
47. Larsen JL, Jacobsen S. Rapid infusion with rituximab: short term safety in systemic autoimmune diseases. *Rheumatol Int*. 2013;33(2):529-33. doi: 10.1007/s00296-011-2208-0
48. Manders SHM, Kievit W, Adang E, et al. Cost-effectiveness of abatacept, rituximab, and TNFi treatment after previous failure with TNFi treatment in rheumatoid arthritis: a pragmatic multi-centre randomised trial. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:134. doi: 10.1186/s13075-015-0630-5
49. Malottki K, Barton P, Tsourapas A, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2011;15:1-278. doi: 10.3310/hta15140
50. Hallinen TA, Soini EJ, Eklund K, Puolakka K. Cost-utility of different treatment strategies after the failure of tumour necrosis factor inhibitor in rheumatoid arthritis in the Finnish setting. *Rheumatology*. 2010;49:767-77. doi: 10.1093/rheumatology/kep425
51. Quartuccio L, Di Bidino R, Ruggeri M, et al. Cost-effectiveness analysis of two rituximab retreatment regimens for longstanding rheumatoid arthritis *Arthritis Care Res*. 2015;67(7):947-55. doi: 10.1002/acr.22534
52. Cohen S, Emery P, Greenwald M, et al. A phase I pharmacokinetics trial comparing PF-05280586 (a potential biosimilar) and rituximab in patients with active rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82:129-38. doi: 10.1111/bcp.12916
53. Насонов ЕЛ, Зоннова ЕВ, Иванова ОН и др. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаба (Ацеллбия® и Мабтера®) при ревматоидном артрите (исследование BIORA). Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):510-9 [Nasonov EL, Zonova EV, Ivanova ON, et al. The results of a phase III comparative clinical trial of rituximab (Acellbia® and Mabthera®) in rheumatoid arthritis (the BIORA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):510-519 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-510-519
54. Gerlag DM, Safy M, Maijer KI, et al. A Single Infusion of Rituximab Delays the Onset of Arthritis in Subjects at High Risk of Developing RA [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2016;68 Suppl 10. Available from: <http://acrabstracts.org/abstract/a-single-infusion-of-rituximab-delays-the-onset-of-arthritis-in-subjects-at-high-risk-of-developing-ra/>. Accessed May 20, 2017.
55. Lopez-Olivo MA, Amezcaga Urruela M, McGahan L, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 20;1:CD007356. doi: 10.1002/14651858