

CLINICAL SCIENCE

New composite endpoint in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: revisiting the provisional American College of Rheumatology Composite Response Index in Systemic Sclerosis

Dinesh Khanna <sup>1</sup>, Suiyuan Huang,<sup>1,2</sup> Celia J F Lin,<sup>3</sup> Cathie Spino<sup>2</sup>

[Ann Rheum Dis 2021;80:641–650.]

# SScとEndpoint設定

- SScはリウマチ性疾患の中で死亡率が最も高く， dcSScの10年生存率は50%であり， 新規治療・臨床試験が求められている。
- 適切なendpoint設定が重要だが従来困難であった。
- modified Rodnan total skin thickness score (mRSS) : SScの生存と合併症のリスクとの相関が示されているが限界もある。 Placeboでも時間とともに改善することがある。
- %FVC : ILDのend pointとして頻用されるが値の変化が乏しいことが多い
- 複数のコアセットを統合した総合的疾患活動性指標が必要

# modified Rodnan total skin thickness score (mRSS)

[J Rheumatol, 1993;20:1892-6]

- 身体を**17部位**（両手指, 両手背, 両前腕, 両上腕, 顔, 前胸部, 腹部, 両大腿, 両下腿, 両足背）に分けて評価.
- 皮膚を両拇指で挟み, 皮膚の厚さと下床との可動性を4段階で評価 (0: 正常, 1: 軽度, 2: 中等度, 3: 高度). 総計 **0~51**.
- **皮膚が下床との可動性を全く欠く場合を3, 明瞭な皮膚硬化はないがやや厚ぼったく感じられるものを1, その中間を2.**
  - 手指: PIP 関節とMP 関節の間の指背で評価.
  - 前腕・上腕: 屈側よりも伸側での皮膚硬化を重視して評価.
  - 顔: 前額部ではなく頬部 (頬骨弓から下顎の間)で評価.
  - 前胸部: 坐位で, 胸骨上端から下端まで, 胸を含めて評価.
  - 腹部: 背臥位で, 胸骨下端から骨盤上縁までを評価.
  - 大腿・下腿・足背: 背臥位で膝を立てた状態で評価.
- Medsger による重症度基準 :  
0: normal, 1~14: mild, 15~29: moderate, 30~39: severe, 40 ≧ end-stage.
- 厚労省研究班による重症度基準 :  
0: normal, 1~9: mild, 10~19: moderate, 20~29: severe, 30 ≧ very severe.

(右)					(左)				
手指	0	1	2	3	手指	0	1	2	3
手背	0	1	2	3	手背	0	1	2	3
前腕	0	1	2	3	前腕	0	1	2	3
上腕	0	1	2	3	上腕	0	1	2	3
					顔	0	1	2	3
					前胸部	0	1	2	3
					腹部	0	1	2	3
大腿	0	1	2	3	大腿	0	1	2	3
下腿	0	1	2	3	下腿	0	1	2	3
足背	0	1	2	3	足背	0	1	2	3
合計 (m-Rodnan TSS) _____					検者名 _____				

[強皮症研究会議ホームページ]

皮膚硬化	
mRSS	
0 (normal)	0
1 (mild)	1~9
2 (moderate)	10~19
3 (severe)	20~29
4 (very severe)	>30

[日本皮膚科学会ガイドライン, 2016]

# 本論文について

- ACR-CRISSの改善基準の改訂に関する論文 (Revised ACR-CRISS)
- ACR-CRISS (ACR Composite **Response Index** in Systemic Sclerosis)
  - : 早期dcSScの改善を評価する composite endpoint [A&R 2016;68:299-311.]
  - Step 1 : 心・肺・腎病変の悪化があれば0, なければStep2へ
  - Step 2 : 5つのコアセットを加重評価して0~1の値を算出.
    - ①  $\Delta$ mRSS (modified Rodnan total skin thickness score; 0-51)
    - ②  $\Delta$ %FVC
    - ③  $\Delta$ HAQ-DI (0-3)
    - ④  $\Delta$ PGA (Patient global assessment; 0-1)
    - ⑤  $\Delta$ PhGA (Physician global assessment; 0-1)
  - 0.6以上で改善した確率が高いと判断. 0=改善なし. 1=著明な改善.

# ACR-CRISS

(American College of Rheumatology Composite **Response Index** in Systemic Sclerosis) [Arthritis Rheumatol. 2016; 68(2): 299-311.]

CRISS is a 2-step process.

STEP1：以下を満たせばACR-CRISS 0 (改善度ゼロ)

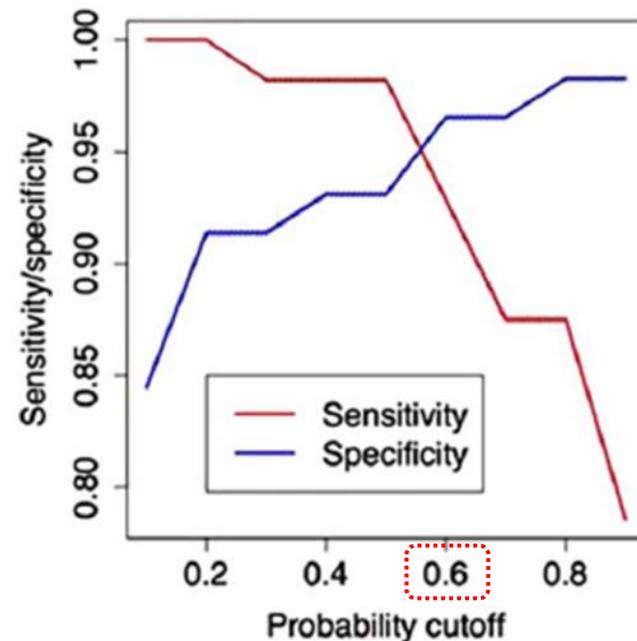
- 新たなSRCの発症
- %FVC 15%以上の低下 (relative) [1月以内のPFTで確認されHRCTでILDあり%FVC<80%]
- 左心不全の新規発症 (LVEF ≤ 45%) [治療を要する]
- RHCで確認された新規PAH発症 [治療を要する]

STEP2：STEP1を満たさない症例は下式で改善予測確率を出す

$$\frac{\exp[-5.54 - 0.81 * \Delta_{MRSS} + 0.21 * \Delta_{FVC\%} - 0.40 * \Delta_{Pt-glob} - 0.44 * \Delta_{MD-glob} - 3.41 * \Delta_{HAQ-DI}]}{1 + \exp[-5.54 - 0.81 * \Delta_{MRSS} + 0.21 * \Delta_{FVC\%} - 0.40 * \Delta_{Pt-glob} - 0.44 * \Delta_{MD-glob} - 3.41 * \Delta_{HAQ-DI}]}$$

$\Delta$ mRSS       $\Delta$ %FVC       $\Delta$ PGA       $\Delta$ PhGA       $\Delta$ HAQ-DI

0.6以上で改善した確率が高いと判断。 0=改善なし。 1=著明な改善。



- 最近のRCT (ASSET, FaSScinate, FoccuSSced) で介入群と placebo群の弁別が可能で有用性が示されている。

# ACR-CRISSの問題点

1. 単一のコアセット測定値が全体に影響を与える可能性があり、特にmRSSの影響を受けやすい。
2. Ceiling effect (天井効果)とfloor effect(フロア効果)が高い。
  - Lenabasum phase III trial : Placebo群で52wのACR-CRISS scoreが0.887 (>0.6: ceiling effect)
  - Autotaxin inhibitor phase II でも同様
  - Placeboに併用した背景の免疫抑制剤の影響の可能性

# 本論文の目的

- ACR-CRISSの問題点を解決するため、RAにおけるACR core set (ACR20/50/70) のような、「5項目のうち\*\*項目で\*\*%改善した」とする **revised ACR-CRISS** を作成する。

## ACR core set (RA疾患活動性の改善を評価する指標)

1. 圧痛関節数 (TJC : 68)
  2. 腫脹関節数 (SJC : 66)
  3. Patient pain VAS
  4. Patient global assessment (PGA)
  5. Physician global assessment (PhGA)
  6. mHAQ
  7. ESR
- 1, 2 が20%以上改善, 3-7のうち3項目以上が20%以上改善 → ACR20改善
  - 同様の基準でACR50, ACR70が決められている

# 方法

- 3つのRCT (ASSET, FaSScinate, FoccuSSced) で収集されたACR-CRISの5つのコアセットの測定値のパフォーマンスを検証.
- 3つのRCTの参加者354人の2/3をランダムに選択 (介入群とPlacebo群を層別) し開発データとする. 残りの1/3を検証データとする. 10つのデータセットを作成.
- 開発データと検証データで, 5 core set中何個が\*\*%以上改善した率を算出.
- 介入群とPlacebo群のリスク差(Risk differences : RDs)を求め, ブートストラップ法でRDsの95% CIを求め治療効果の強度を推定する.

# 結果

**Table 2** Performance of the ACR-CRISS in the three randomised controlled trials, including floor and ceiling effects

Trials	Active, n=192					Placebo, n=195				
	Meeting Step 1	Median score at 12 months*	ACR-CRISS $\geq 0.6$ at 12 months*	% with ceiling effect*†	% with floor effect*†	Meeting Step 1	Median score at 12 months*	ACR-CRISS $\geq 0.6$ at 12 months*	% with ceiling effect*†	% with floor effect*†
Overall, n=387	11	0.86	61.9%	32.1%	15.7%	22	0.19	46.5%	17.8%	32.6%
ASSET, n=88	5	0.84	64.3%	35.7%	21.4%	5	0.04	41.9%	6.5%	41.9%
TCZ phase II, n=87	0	0.25	44.4%	25.9%	29.6%	4	0.03	27.6%	10.3%	41.4%
TCZ phase III, n=212	6	0.90	88.6%	32.9%	8.9%	13	0.74	56.5%	26.1%	24.6%

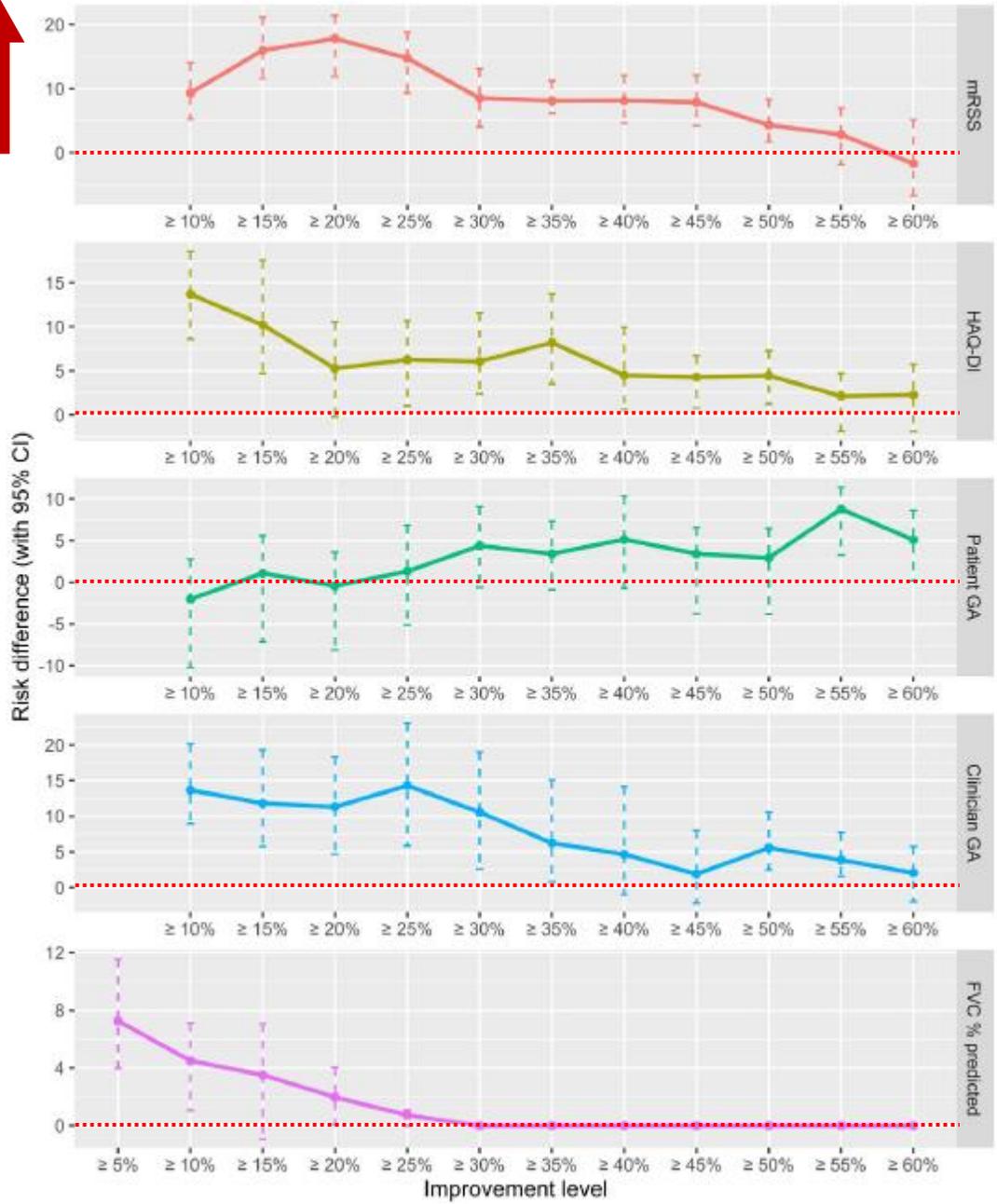
ACR-CRISS  $< 0.005$ .

\*Step 1 participants not included.

†Ceiling effect: ACR-CRISS  $> 0.995$  and floor effect.

- Ceiling effect (ACR-CRISS  $> 0.995$ ); Placeboで17.8%, 介入群で32.1%
- Floor effect (ACR-CRISS  $< 0.005$ ); Placeboで32.8%, 介入群で15.7%

Risk difference 正 : 介入群の改善率が高い



- 5 core setのperformance
- \*%改善 (X軸) ごとのRisk difference : (介入群の改善者率) - (PBO群の改善者率)
- 10%~60%改善者率は, mRSS/ HAQ-DI/ PGA/ PhGAで介入群が PBO群より高い
- FVC%は相対的5~10%改善認めた.
- PGAを除いては, 10~20%改善者率でリスク差が大きく, 改善割合が上がるにつれてリスク差は減少した.

Improvement	Measures	PBO n=116	Active n=121	Risk difference (95% CI)
20%	mRSS	54.9	72.7	17.8 (11.9 to 21.4)
	HAQ-DI	35.2	40.5	5.3 (-0.2 to 10.5)
	Patient GA	47.4	46.9	-0.4 (-8.2 to 3.6)
	Clinician GA	60.9	72.2	11.3 (4.7 to 18.3)
	FVC%	11.8	19.2	7.3 (4 to 11.6)
	At least 1 Improvement	81.2	90.1	9 (4 to 12.9)
	At least 2 Improvements	61.6	74.4	12.8 (7.9 to 19.1)
	At least 3 Improvements	38.9	49.4	10.5 (4.9 to 16.1)
	At least 4 Improvements	17.1	24.9	7.8 (3 to 14.9)
	All 5 Improvements	1.4	3.8	2.3 (0.9 to 3.8)

Improvement	Measures	PBO n=57	Active n=60	Rate difference (95% CI)
20%	mRSS	53.4	76.8	23.5 (15.9 to 35.7)
	HAQ-DI	29.8	40.6	10.8 (0.9 to 21.2)
	Patient GA	46.9	49.3	2.2 (-5.5 to 17)
	Clinician GA	57.3	75.3	17.9 (3.7 to 31.6)
	FVC%	11.1	20.4	9.5 (0.3 to 15.7)
	At least 1 Improvement	80.1	92.7	12.4 (4.4 to 22.1)
	At least 2 Improvements	57.7	75.8	18.1 (4.8 to 27.5)
	At least 3 Improvements	35.6	50.3	14.8 (3.1 to 25.7)
	At least 4 Improvements	13.6	27.7	14.1 (-0.4 to 23)
	All 5 Improvements	1.2	6.0	4.9 (1.9 to 7.7)

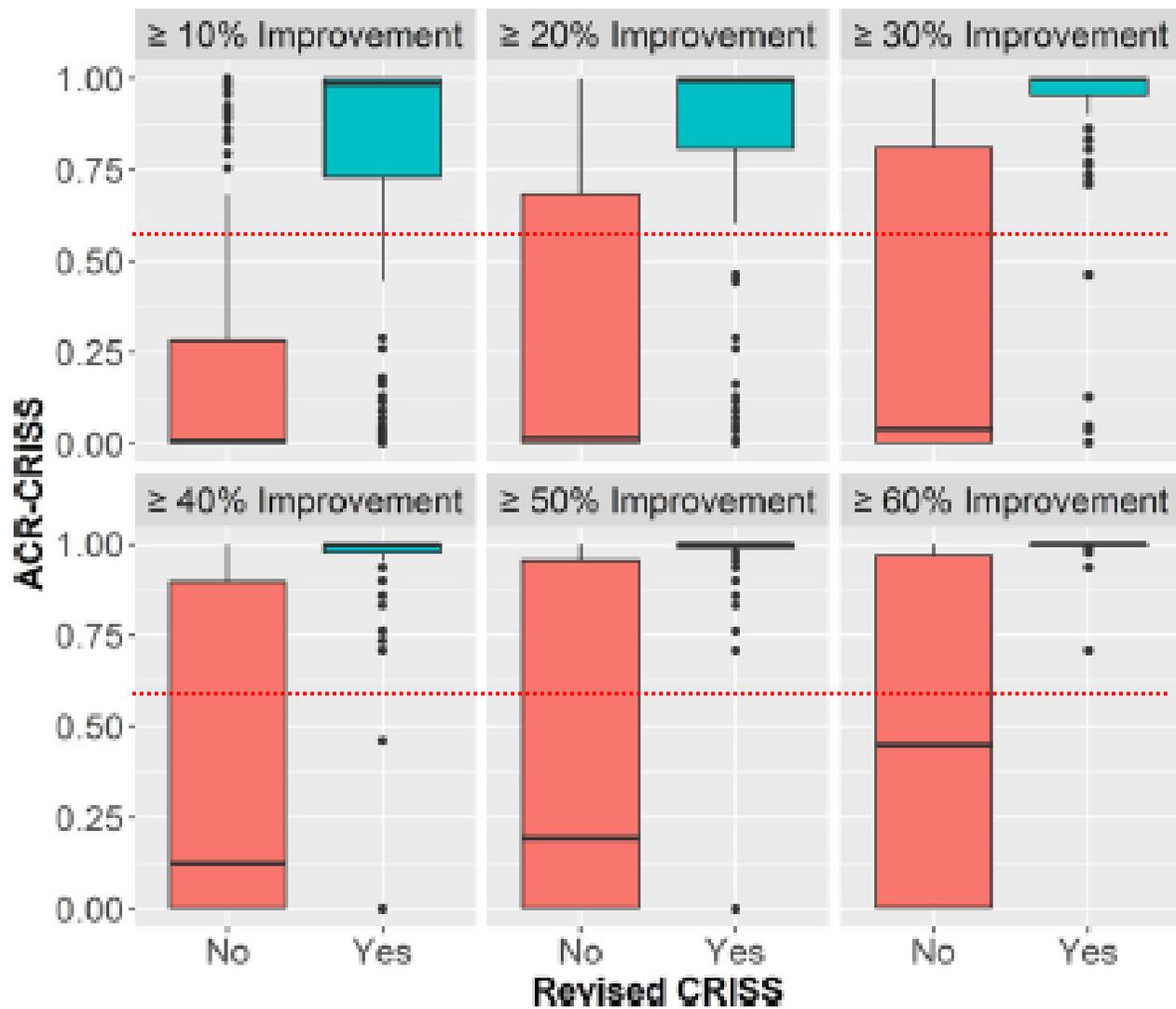
- 開発データセット (n=237)

- 3以上のcore setで20%以上改善：  
介入群 49.4% vs Placebo群 38.9%  
(RD 10.5%, 95% CI 4.9-16.1%)

- 評価データセット (n=117)

- 3以上のcore setで20%以上改善：  
介入群 50.3% vs Placebo群 35.6%  
(RD 14.8%, 95% CI 3.1-25.7%)

- 同様の傾向はより大きいカットオフ%でも認められた。



- ACR-CRISSと Revised CRISSの比較
- Revised CRISSのcut-offを10%, 20%改善とした場合 ACR-CRISSのmedianは0.99, 非改善群で0.01.
- 閾値が上がると差は小さくなるが, 有意差は保たれる.

# 結論

- Revised ACR-CRISS (5コアセット中3個以上\*%改善) の提案
  1. ACR-CRISS 20 or 25%を使用する  
mRSS, HAQ-DI, PGA, PhGA (5/10% FVC)が少なくとも20-25%改善
  2. PBO群でComposite endpoint改善が<20%になるよう制限  
Cut-off 40%としたら>3/5 core set 改善するPBO群が<20%
- ACR-CRISSは最加重のmRSSに影響を受けるが, Revised CRISSでは複数のコアセットに影響される.
- ACR20を何%かで達成, という指標は解釈がしやすい.
- RAのようにACR20%, 50%, 70%と様々なカットオフポイントを選択できるため, 天井効果を制限できる.