



Etanercept or Methotrexate Withdrawal in Rheumatoid Arthritis Patients in Sustained Remission on Combination Therapy: A Randomized, Double-Blind Trial

RA on MTX + ETN
どっちからやめますか？

膠原病Journal Club

2021年2月17日

岡秀樹

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update

11. If a patient is in persistent remission after having tapered glucocorticoids, one can consider tapering bDMARDs 1b or tsDMARDs, especially if this treatment is combined with a csDMARD.

csDMARDを使用し、GCsをテーパリングして持続的寛解に入ると
bDMARD,tsDMARDをテーパリングすることを考慮

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update

- tsDMARDが追加された。
- 2016年から記載されている、中止の順番GCs→bDMARD,tsDMARD→csDMARDを再確認した。
- 薬剤の中止・減量の前に持続的寛解の重要性が再確認された。
- Bioの中止はflareと関連しており、中止ではなく減量や投与期間の延長を好む。
→flareしても80%は元の治療に戻せば良好な結果であった。
- 持続的な寛解の定義(期間など)はない。
- Bio漸減前に、deep or stringent remissionを達成していないとflareのリスクと関連ありと報告する研究もあるが、最近のsystematic reviewでは否定的なデータも出ており確立したものではない。
- LDAではflareのリスクが高くtaperingは行わない。
- 関節変形のある患者では、変形が悪化するリスクがあるため、CRP陽性、LDAの患者同様にbDMARDの完全な中止は慎重に行うべきである。
- bDMARDを継続して、csDMARDの中止も検討されたが、ランダム化比較試験ではどちらをやめたとしても結果に違いはなかったことからコスト、安全面からbDMARDsからのtaperingを勧める。

本論文のPICO

P: MTX+ETNを投与されている6か月間、SDAI<3.3以下のRA患者

I: MTX+placebo, ETN+placebo

C: ETN+MTX

O: 48週時点でのSDAI<3.3の割合

Study Design

- 多国籍・多施設
- 最初の24週はopen-label run in period、
その後48週を無作為化二重盲検試験で行った
- 期間:2015/2-2019/11

Study Design

- SDAI < 3.3でETN+MTXを使用しているRA患者を、
最初の24wはcombination Txを行い、
寛解を維持できていればETN群とMTX群に割り付けた
- SDAI > 3.3になれば悪化したとみなされETN+MTXのレスキューが入る(元の治療に戻る)

割付と盲検化

- 対話型音声返答Webシステムで2:2:1で無作為に割り付けた
- プラセボも各群で投与された

経口MTX＋皮下プラセボ 経口プラセボ＋ETN 経口MTX＋ETN

- 患者と医師は盲検化した

Incrusion Criteria

- 18歳以上で2010 ACR/EULARのRA分類基準を満たす
- 6か月以上、疾患活動性が落ち着いている
- 寛解の定義とSDAI<3.3として、組み入れ時にそれを満たす
- ETN 50mg q1w+MTX 10-25mg q1wを6か月以上使用
- 組み入れ前の8wはMTXの用量が安定している

Primary outcome

**MTX-mono 群と比べて、
ETN-mono 群の48週時点でのSDAI<3.3の寛解維持率**

Secondary outcome

- MTX-mono 群と比べて combination 群の48週時点でのSDAI $<$ 3.3の寛解維持率
- レスキューを受けた群での再SDAI寛解率
レスキューを受けてから再寛解に至るまでの時間、SDAIの経時的変化

統計

先行研究から90%の検出力(有意水準 0.05)を持つ両側カイ2乗検定に基づき、ETN-mono 群とMTX-mono群のeffect sizeを22%と仮定した。

両群100名ずつのサンプルサイズを有し、脱落率を30%と仮定すると358名を登録する必要があり、250名が無作為化される。

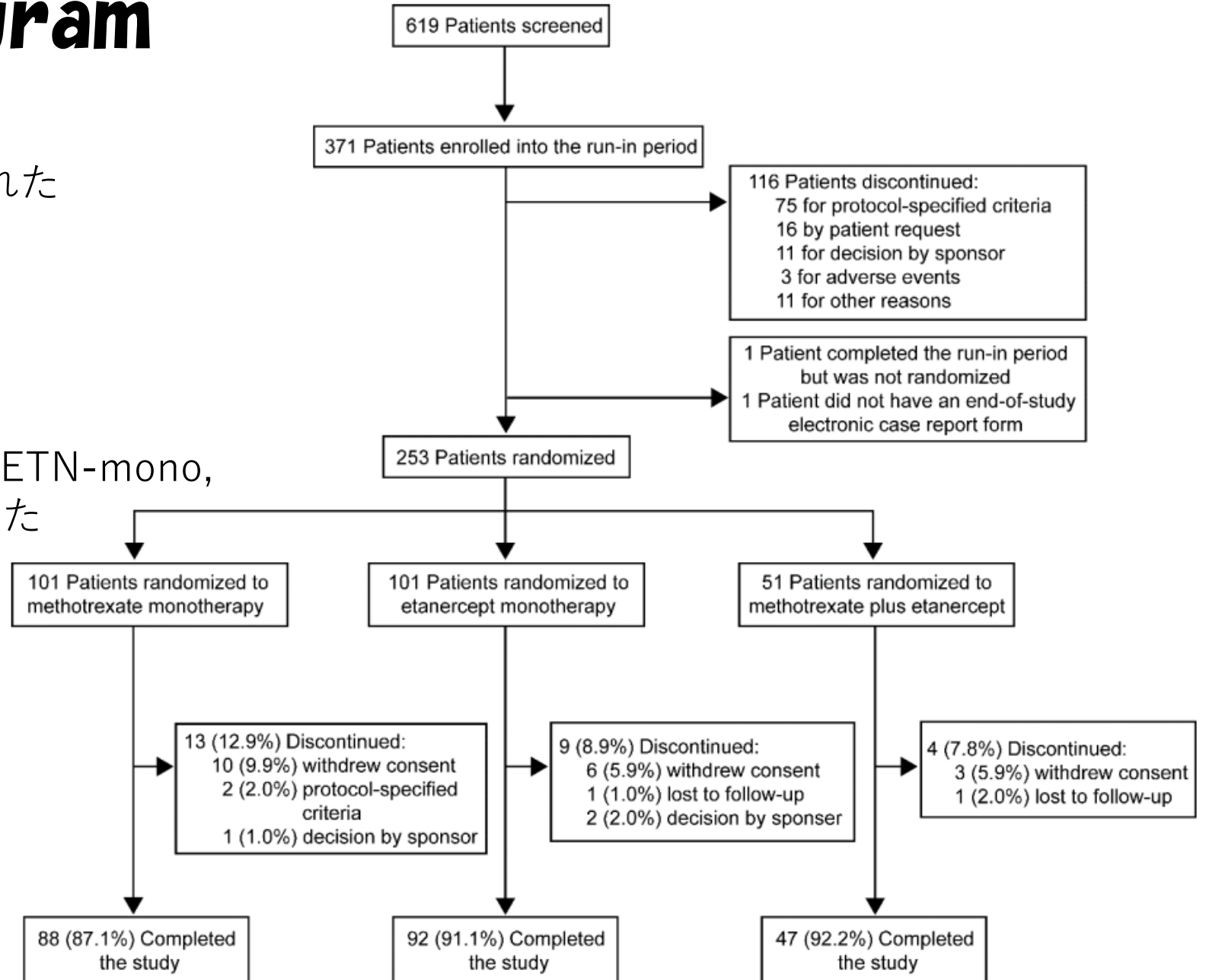
Primary outcomeは有意水準0.05の両側カイ2乗検定で行った。

Patient flow diagram

371人がrun in periodに組み込まれた

253人が101人 MTX-mono, 101人 ETN-mono, 51人 combinationに割り付け割れた

脱落率は12.9%, 8.9%, 7.8%



患者背景

ほとんど小太りの白人

罹患期間は10年前後

MTXは16mg前後

Characteristic	Methotrexate	Etanercept	Combination
	Monotherapy	Monotherapy	Therapy
	N=101	N=101	N=51
Female sex, n (%)	76 (75.2)	77 (76.2)	40 (78.4)
Age in years, mean (SD)	56.2 (11.4)	54.8 (12.8)	55.9 (12.6)
White, n (%)	92 (91.1)	86 (85.1)	42 (82.4)
BMI kg/m ² , mean (SD)	27.8 (5.2)	28.7 (5.7)	28.7 (5.9)
Duration of RA in years, mean (SD)	9.7 (8.0)	11.0 (7.4)	10.3 (8.2)
Rheumatoid factor positive, n (%)	59 (58)	64 (63)	35 (69)
Anti-CCP positive, n (%)	66 (65)	67 (66)	35 (69)
Methotrexate dose mg/week, mean (SD)	16.26 (4.56)	15.97 (4.65)	17.06 (4.99)
Prednisone (5 mg daily or less), n (%)	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (2.0)

患者背景

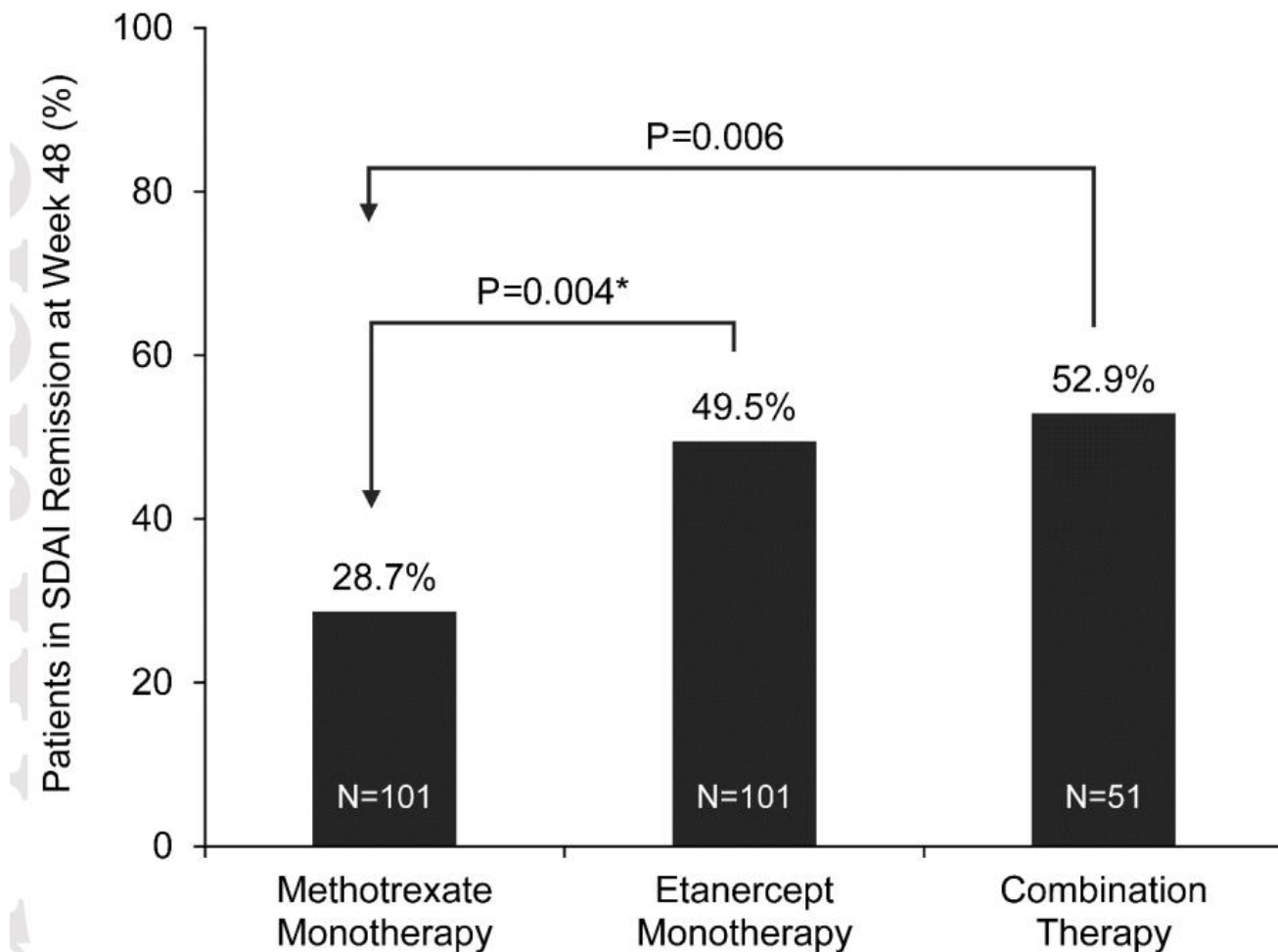
SDAI寛解率 90%以上

PGA < 1

CRP < 1

	Methotrexate Monotherapy	Etanercept Monotherapy	Combination Therapy
Characteristic	N=101	N=101	N=51
SDAI score, mean (SD)	1.3 (1.0)	1.3 (1.4)	1.2 (1.2)
SDAI remission, n (%)	96 (95.0)	93 (92.1)	49 (96.1)
Boolean remission (28 joints), n (%)	34 (33.7)	35 (34.7)	23 (45.1)
Tender joint count (28 joints), mean (SD)	0.1 (0.4)	0.1 (0.4)	0.2 (0.5)
Swollen joint count (28 joints), mean (SD)	0.1 (0.4)	0.0 (0.2)	0.0 (0.2)
Patient Global Assessment 0-10, mean (SD)	0.44 (0.58)	0.45 (0.77)	0.35 (0.55)
CRP mg/dL, mean (SD)	0.27 (0.40)	0.34 (0.54)	0.47 (1.0)
HAQ-DI, mean (SE)	0.32 (0.04)	0.26 (0.04)	0.28 (0.06)

Outcome



48週時点でのSDAI寛解率

ETN-mono 50/101 [49.5%]

MTX-mono 29/101 [28.7%]

P=0.004

Comb 27/51 [52.9%]

MTX-mono 29/101 [28.7%]

P=0.006

Outcome

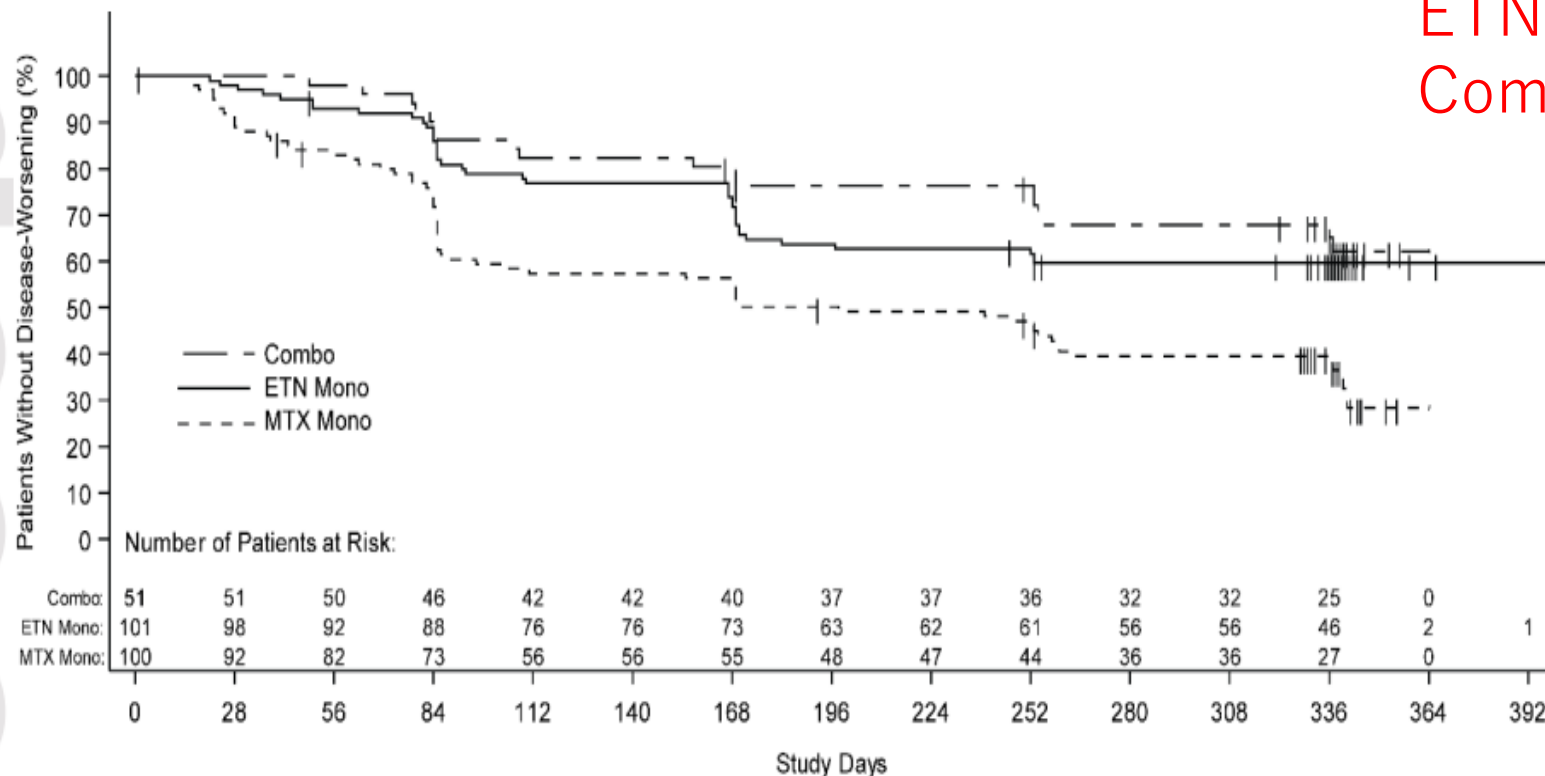
病勢が悪化した割合

MTX-mono 63/101人 (62.4%)

ETN-mono 40/101人 (39.6%)

Comb 18/51人 (35.3%)

各群とも70-80%でSDAI > 11



Days to Disease-Worsening, Median (95% CI)

MTX Mono (N = 101) ETN Mono (N = 101) Combo (N = 51)

198 (96, 263)

NE (253, NE)
P<0.001*

NE (336, NE)
P<0.001*

Outcome

寛解維持の予後不良因子

- 高いSDAI
- RF持続陽性
- ACPA陽性例
- BMI高値

罹患期間やMTX,ETNでの治療期間は予後不良因子ではなかった

Outcome

- **Rescure**

MTX-mono 52 / 101例 (52%)

ETN-mono 36 / 101例 (36%)

Comb 15 / 51例 (29%)

- **SDAI remissionに回復した患者の割合(試験終了時点)**

MTX-mono 71%

ETN-mono 75%

Comb 80%

Discussion

SEAM-RAの結果から、CombでSDAI寛解が持続した患者では、MTXの休薬(ETN-mono)はETNの休薬(MTX-mono)に比べて1年間の寛解維持能力が有意に高いことが示された。

MTXの休薬 (ETN-mono) は、Combと同様に寛解を維持することができ、MTX-monoと比較して、病状悪化までの期間が長く、病状悪化の程度や割合が低いことと関連していた。

治療中止した場合に発生するフレアは重要な懸念事項だが、病勢悪化後に併用療法を再開した場合には、70～80%の患者が再寛解に至り、試験終了時までには90～100%の患者が低疾患活動性まで回復しました。

寛解を再獲得した患者のうち、レスキュー療法を開始してから寛解を完全に回復するまでの期間の中央値は、MTX-mono群で11週間、ETN-mono群で12週間、Comb群で11.4週間であった。

Discussion

本試験では、再発のためにプレドニゾン投与された患者さんは非常に少なかったため、これらの結果は、ステロイドを使用せずにMTXとETNを併用することで寛解を回復させることができる可能性を示唆する。

SEAM-RAではレントゲン写真は収集されなかった。

試験に参加した患者は、病期が比較的長く、病勢管理が非常に良好であり、病勢が悪化した場合には速やかに救命処置が行われていたことを考えると、3群間の放射線画像学的進行の差は小さく、検出が困難であったと思われる。

段階的な薬物の漸減は取り上げられていないが、持続的な厳しい寛解の状況下での治療中止のデザインは、減薬を検討している患者に好ましい。

量を減らすだけでは、長期的な安全性の懸念やモニタリングの必要性がある。

Limitation

**Webベースで無作為化され、盲検化とマスキングされている。
サンプルサイズも計算され、脱落も少ない。
規定数を集めることができ、試験の中断もなかった。
患者群でのバラツキもなかった。**

**アジア人が少ない。
Amgen社から資金提供を受けている。
ITT解析が行われていない。
mTSS scoreで評価していないため長期予後は不明**

Conclusion

ETN + MTXで病勢が安定しているRAに対して、
6ヵ月 SDAI < 3.3を維持して**MTX**を中止すると
ETNを中止する群に比べて**49%**が**寛解**を維持する。

再燃しても**75%**は**再寛解**に至る。