



1-year results of treatment with rituximab in polymyalgia rheumatica: an extension study of a randomised double-blind placebo-controlled trial

Thomas E Bolhuis, Diane E Marsman, Alfons A den Broeder, Nathan den Broeder, Aatke van der Maas

Lancet Rheumatol 2023; 5: e208-14.

膠原病・リウマチ内科
竹内 遼

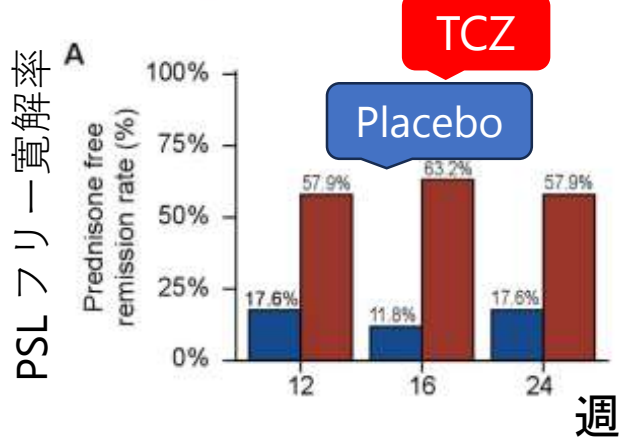
- リウマチ性多発筋痛症(PMR)をグルココルチコイド(GC)単剤で治療すると、治療期間が長くなる、再燃のリスクが高い、GC関連の副作用等の欠点がある。
- GCの減量効果があり、PMRに有効な薬剤の研究が必要。
- これまでのPMRに対するbDMARDsのRCTは2つのみ。

PMR-SPARE trial: トシリズマブのPMRに対する効果を評価するRCT

CLINICAL SCIENCE

Tocilizumab in patients with new onset polymyalgia rheumatica (PMR-SPARE): a phase 2/3 randomised controlled trial

Michael Bonelli¹, Helga Radner¹, Andreas Kerschbaumer¹, Daniel Mrak¹, Martina Durechova¹, Jutta Stieger², Rusmir Husic³, Peter Mandl¹, Josef S Smolen¹, Christian Dejaco^{3,4}, Daniel Aletaha¹

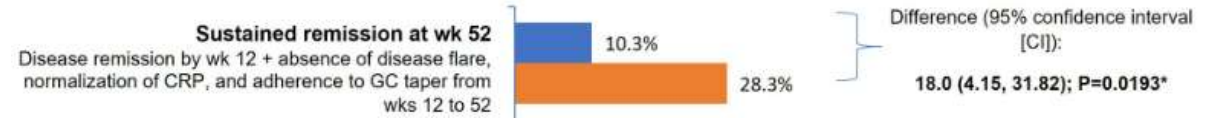


16週におけるステロイドフリー寛解率
TCZ群 63.2%
Placebo群 11.8%
(p= 0.002)

SAPHYR trial: サリムマブのPMRに対する効果を評価するRCT

ABSTRACT NUMBER: 1676

Sarilumab in Patients with Relapsing Polymyalgia Rheumatica: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Trial (SAPHYR)



52週における寛解維持率
SAR群 28.3%
Placebo群 10.3%
P= 0.0193

PSLフリー寛解率

BRIDGE-PMR : PMRに対してRituximab(RTX)の効果を評価するRCT

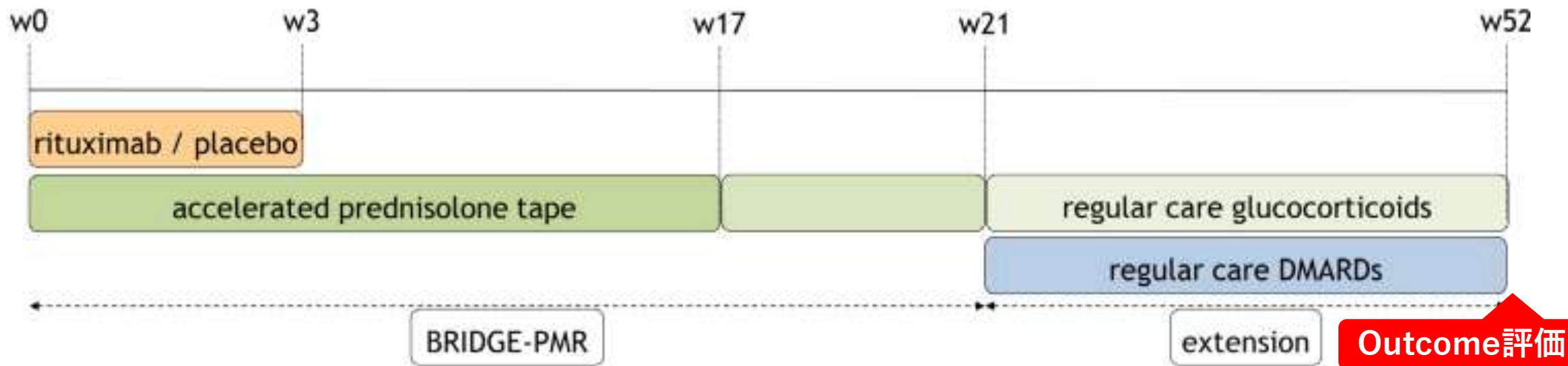
 Efficacy of rituximab in patients with polymyalgia rheumatica: a double-blind, randomised, placebo-controlled, proof-of-concept trial
Diane E Marsman, Nathan den Broeder, Frank H J van den Hoogen, Alfons A den Broeder, Aatke van der Maas

・ 21週におけるステロイドフリー寛解の患者の割合はRTX群が多い (p=0.049)

RTX群	11名 (48%)
Placebo群	5名 (21%)

Lancet Rheumatol 2021; 3: e758-66.

- 本論文は、BRIDGE-PMRを1年間延長して安全性・有効性を評価した、単施設二重盲検RCT



P 2012年EULAR分類基準を満たすPMR患者

I RTX 1,000mg div.

C Placebo

O 52週時点でのステロイドフリー寛解

適格基準：2012年 EULAR 分類基準を満たすPMR
初発 (n=38)

- 6週以内のGC治療歴
- 最大1週間 GC PSL 30mg/日

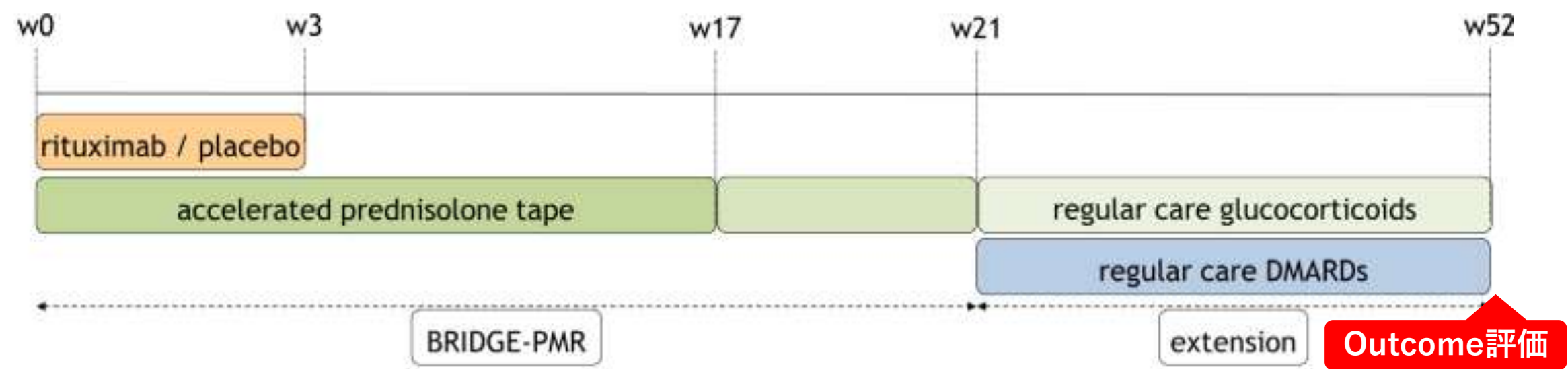
再燃 (n=9)

- GC \geq PSL換算7.5mg/日で、ESR>30mm/h, CRP>0.5mg/dL
- 臨床的な再燃がある

除外基準

- GC \geq PSL換算30mg/日
- 他の膠原病・リウマチ疾患の合併
- 他の免疫抑制薬の使用
- 評価を妨げる疾患
- 過敏症の既往
- PSL/RTXが禁忌

Methods



- P 2012年EULAR分類基準を満たすPMR患者
- I RTX 1,000mg div.
- C Placebo
- O 52週時点でのステロイドフリー寛解

- 薬剤の投与：登録後3週間以内にRituximab 1,000mg 1回投与 or Placebo 1回投与
- GC：Rituximab or Placebo投与時にPSL 15mg/日内服しており、17週間かけて0mgまで漸減。漸減途中で再燃した患者は再燃前の最小量までGCを増量。
- 延長期間（21週以降）は国際的な recommendationに従い通常治療が行われる。

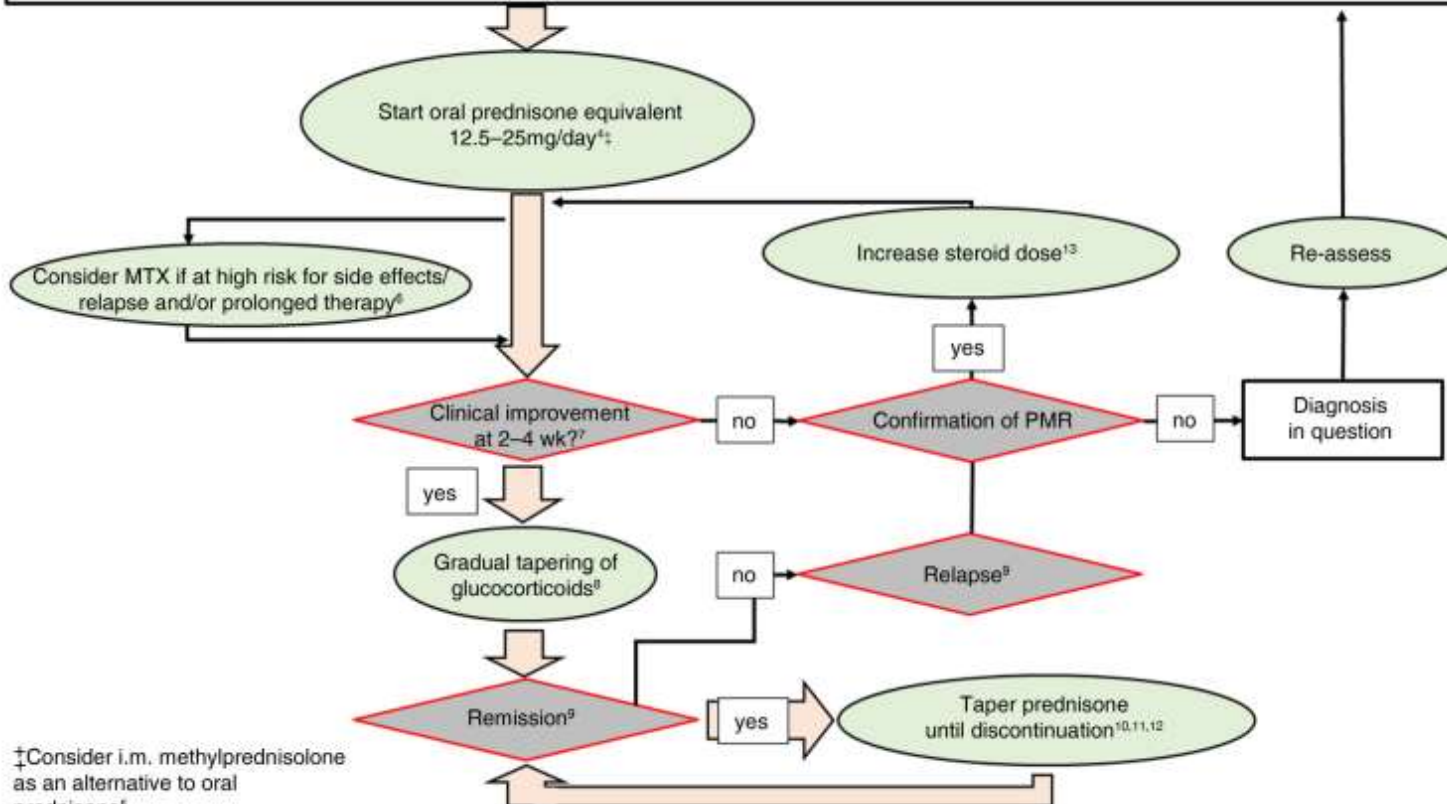
PMRの治療に関するrecommendation

Recommendation

2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative

Patient fulfilling PMR case definition (primary or secondary care)

1. Assess comorbidities¹, other relevant medications and other risk factors for steroid related side effects²
2. Assess possible risk factors for relapse/prolonged therapy³
3. Consider specialist referral (experience or risk of side-effects, relapse/prolonged therapy and/or atypical presentation)
4. Document minimal clinical and laboratory dataset



†Consider i.m. methylprednisolone as an alternative to oral prednisone⁵

- ・ 寛解導入療法: PSL換算 12.5-25mg/日で治療開始
- ・ 4-8週でPSL換算10mg/日まで減量
- ・ 再燃時: 再燃前のGC量に戻し、4-8週かけて再燃時のGC量に漸減
- ・ 10mg以下は4週ごとにPSL換算1mgずつ減量
- ・ 副作用や再燃のリスクが高い場合、治療に時間がかかりそうな場合にMTX 7.5~10mg/wで導入

評価項目

Primary outcome:

1年後のステロイドフリー寛解 (ステロイドの全身投与なしでPMR-AS* <10)の患者の割合

EXTENDED REPORT

A disease activity score for polymyalgia rheumatica

B F Leeb, H A Bird

*PMR-AS=CRP(mg/dL)+ Visual analogue score(VAS) for pain(range 0-10)+VAS for physician's global(range 0-10)+ (duration of morning stiffness in mins) x 0.1+ elevation of upper limbs(range 0-3)

Ann Rheum Dis 2004; 63: 1279-83.

Secondary outcomes:

1年後のPMR-AS

1年後の累積GC量

1年後のPSL 5mg以下の患者の割合

1年後のDMARDsの使用患者の割合

1年後のEuroQoL-5 Dimension-5 Level(EQ-5D-5L)

延長期間の再燃の割合

延長期間のCRP上昇患者の割合

延長期間の副作用発生率

- ・ 再燃の定義 : PSLの増量、筋肉内mPSLの注射、DMARDsの開始 or 変更
- ・ CRP上昇の定義 : CRP 0.5mg/dL以上

EQ-5D-5L(EuroQoL-5 Dimension-5 Level)

各項目において、あなたの今日の健康状態を最もよく表している四角(□)1つに✓印をつけてください

移動の程度

歩き回るのに問題はない

歩き回るのに少し問題がある

歩き回るのに中程度の問題がある

歩き回るのにかなり問題がある

歩き回ることができない

身の回りの管理

自分で身体を洗ったり着替えをするのに問題はない

自分で身体を洗ったり着替えをするのに少し問題がある

自分で身体を洗ったり着替えをするのに中程度の問題がある

自分で身体を洗ったり着替えをするのにかなり問題がある

自分で身体を洗ったり着替えをすることができない

ふだんの活動 (例: 仕事、勉強、家族・余暇活動)

ふだんの活動を行うのに問題はない

ふだんの活動を行うのに少し問題がある

ふだんの活動を行うのに中程度の問題がある

ふだんの活動を行うのにかなり問題がある

ふだんの活動を行うことができない

痛み/不快感

痛みや不快感はない

少し痛みや不快感がある

中程度の痛みや不快感がある

かなりの痛みや不快感がある

極度の痛みや不快感がある

不安/ふさぎ込み

不安でもふさぎ込んでいない

少し不安あるいはふさぎ込んでいる

中程度に不安あるいはふさぎ込んでいる

かなり不安あるいはふさぎ込んでいる

極度に不安あるいはふさぎ込んでいる

- ・ QOLを評価するための質問票
- ・ 5項目を5段階で評価
 - 移動の程度
 - 身の周りの程度
 - ふだんの活動
 - 痛み/不快感
 - 不安/ふさぎ込み
- ・ 各項目上から順に1点、2点、3点、4点、5点
- ・ 点数が大きいほど、QOLが悪い

患者背景

	Placebo (n=24)	Rituximab (n=23)
Age, years	67 (10)	64 (9)
Sex		
Female	13 (54%)	11 (48%)
Male	11 (46%)	12 (52%)
Ethnicity White	24 (100%)	23 (100%)
BMI, kg/m ²	27 (24-30)	28 (24-31)
Disease phase		
Recently diagnosed	19 (79%)	19 (83%)
Relapsing disease	5 (21%)	4 (17%)
CRP at diagnosis, mg/L	32 (22-55)	20 (15-41)
ESR at diagnosis, mm/h	44 (32-71)	44 (30-61)
Pre-treatment PMR symptom duration, weeks	12 (8-23)	12 (7-26)
PMR-AS*	22 (14)	18 (11)
Cumulative glucocorticoid dose before inclusion, mg (IQR)†	115 (0-380)	150 (15-300)

Data are n (%), median (IQR), or mean (SD). CRP=C-reactive protein. ESR=erythrocyte sedimentation rate. PMR=polymyalgia rheumatica. PMR-AS=PMR activity-score. *PMR-AS is calculated as follows: CRP (mg/dL) + (morning stiffness in mins × 0.1) + elevation of upper limbs (range 0-3) + VAS for pain (range 0-10) + VAS physician's global (range 0-10). †For recently diagnosed patients only and converted to prednisolone dose equivalent.

Table 1: Baseline characteristics

- 初発 Placebo群 19名(79%)、RTX群 19名(83%)
再燃 Placebo群 5名(21%)、RTX群 4名(17%)
- CRP
Placebo群 3.2(2.2-5.5)mg/dL
RTX群 2.0(1.5-4.1)mg/dL
- PMR-AS
Placebo群 22点
RTX群 18点

Primary and secondary outcome

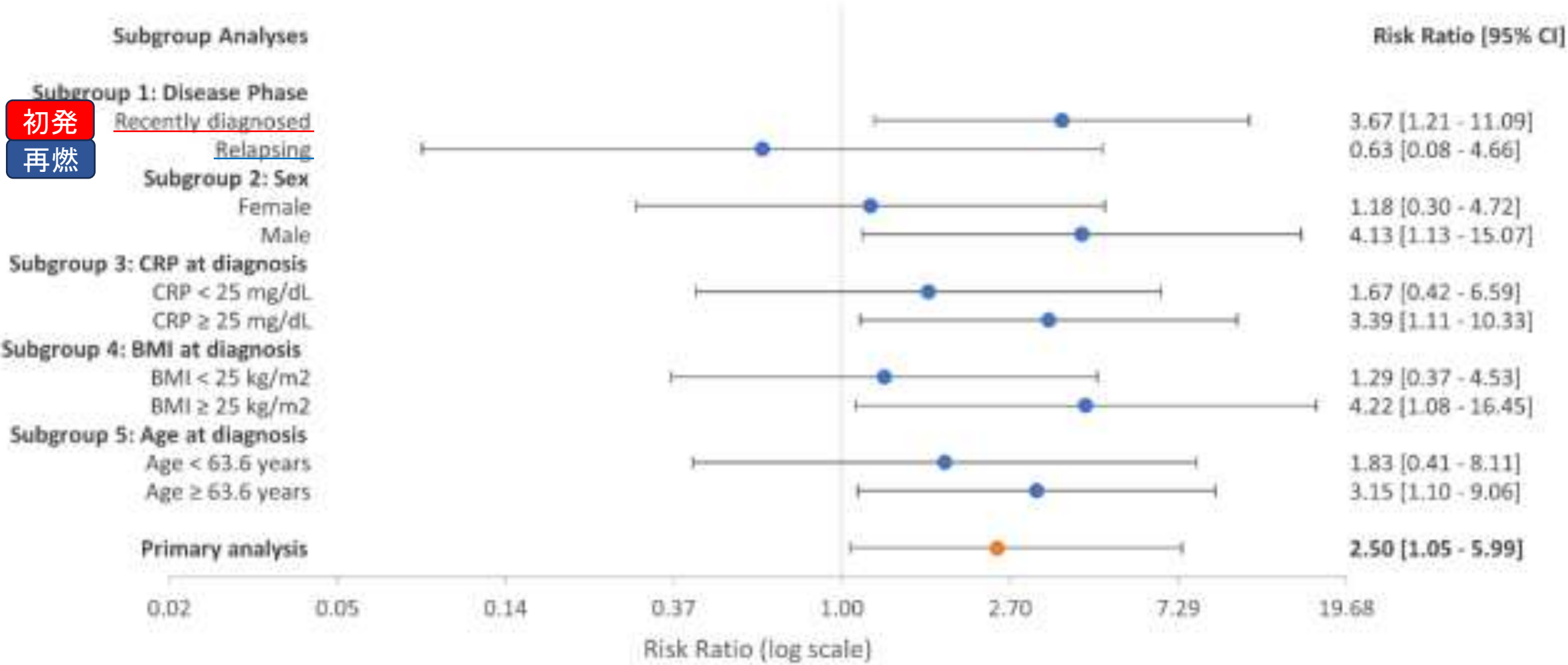
	Placebo (n=24)	Rituximab (n=23)	Effect estimate	p value
Glucocorticoid-free and remission*	5 (21%)	12 (52%)	2.5 (1.0- 6.0)	0.036
Remission*	14 (58%)	18 (78%)	1.3 (0.9-2.0)	0.21
PMR-AS week 52*	7.2 (3.7-17.5)	4.2 (2.3-7.2)	NA	0.046
CRP, mg/L	3 (2-5)	3 (1-4)	NA	0.33
Morning stiffness duration, mins	25 (4-60)	10 (0-30)	NA	0.056
Patients' pain VAS, 0-10	3.0 (1.3-5.8)	1.8 (0.7-5.0)	NA	0.27
Physicians' VAS, 0-10	2.0 (0.0-3.7)	1.0 (0.0-2.0)	NA	0.12
Relapsing patient week 21-52	14 (58%)	12 (52%)	NA	0.77
Glucocorticoid ≤5 mg/day	21 (88%)	20 (87%)	0.99 (0.80-1.24)	1.00
Cumulative glucocorticoid dose week 0-52, mg	2302 (1595-2881)	1595 (1275-2260)	NA	0.044
EQ-5D-5L, utility score at week 52†	0.71 (0.65-0.77)	0.71 (0.63-0.77)	NA	0.87
Methotrexate use	4 (17%)	2 (9%)	0.52 (0.11-2.58)	0.67
Any adverse events, total number of events	10	8	0.85 (0.29-2.38)	0.73
Total number of patients with adverse events, n (%)	8 (33%)	7 (30%)	0.91 (0.40-2.11)	1.00

Data are n (%) or median (IQR). Effect estimates are either risk ratios for proportions or incidence rate ratios per patient per year for total number of adverse events. PMR-AS=polymyalgia rheumatica activity-score. CRP=C-reactive protein. VAS=visual analogue scale. *Remission is based on the PMR-AS, which is calculated by CRP (mg/dL) + (morning stiffness in min) × 0.1 + elevation of upper limbs (range 0-3) + VAS for pain (range 0-10) + VAS physician's global (range 0-10). A PMR-AS of less than 10 was considered in remission or low disease-activity. †Data missing for one patient in the placebo group.

Table 2: Primary and secondary outcomes for rituximab versus placebo treatment 1 year after infusion

- ステロイドフリー寛解の患者の割合はRTX群が多い (RR 2.5(1.0-6.0), p=0.04)
RTX群 12名 (52%)
Placebo群 5名 (21%)
- 52週のPMR-ASはRTX群が低い
RTX群 4.2 (IQR 2.3-7.2)
Placebo群 7.2 (IQR 3.7-17.5)
- PSL 5mg以下の患者は 21週ではRTX群の方が
が多い (RTX 100%, Placebo 54%)
- PSL 5mg以下の患者は 52週ではRTX群・
Placebo群でほぼ同じ (RR 0.99 (0.80-1.24))

初発のみでRTX群の方がステロイドフリー寛解しやすい

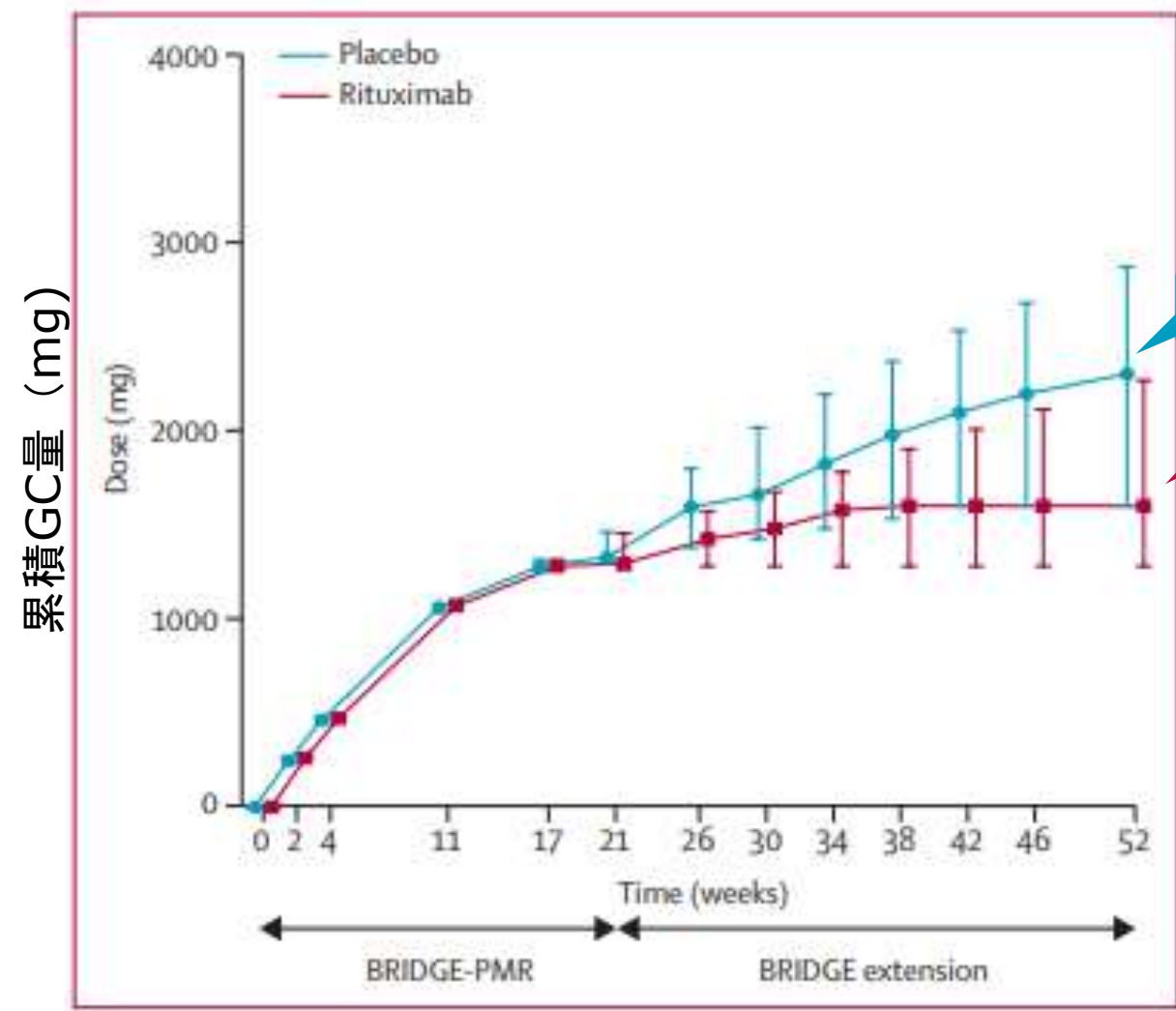


初発
再燃



RTX群でのステロイドフリー寛解の起こりやすさ

52週での累積GC量はRTX群の方が少ない



Placebo

RTX

- 52週の累積GC量はRTX群の方が少ない (p=0.044)

RTX	1,595 mg	(1,275-2,260)
Placebo	2,302 mg	(1,595-2,881)
- RTXとPlaceboの累積GC量の差は、21週～52週まで単調に増加する。

Figure: Cumulative glucocorticoid dose during the BRIDGE-PMR and BRIDGE extension
Displayed are median points per treatment group with vertical bars showing IQR.

有害事象に差は認めなかった

	Placebo	Rituximab
Osteoporosis related	0	1
Cardiovascular	1	1
Infectious	6	2
Movement disorder	3	4
Total adverse events	10	8

Data are number of adverse events. There were two patients in the placebo group with two adverse events and one patient in the rituximab group with two adverse events. The one serious (infectious) event that occurred (in the placebo group) is incorporated in the table.

Table 3: Adverse events during the extension period

- ・ **有害事象**
RTX群 8名(35%)
Placebo群 10名(42%)
(RR 0.85(0.29-2.38)、 p= 0.73)

- ・ **感染症**
RTX群 HHV(2名)、 憩室炎(1名)
Placebo群
HHV(1名)、 憩室炎(1名)、 尿路感染症(1名)、
肺炎(1名)、 COVID-19感染症(2名)

Discussion

- RTXはPMRにおける52週におけるステロイドフリー寛解、疾患活動性、累積GC量の点で有効であった。
- B cellはPMRの機序に重要な役割を果たす。
- RTXはステロイドの減量効果がある。
- 再発の場合は、PMRに対してRTXの有効性が低い可能性がある。

Limitation

- PMRにおいて、再燃や寛解のコンセンサスが得られた基準がない。
- 有害事象やEQ-5Dなど患者が報告する結果に関して、十分な期間がなかった可能性がある。
- RTX群とPlacebo群で治療開始前のCRPの違いが、結果に影響している可能性がある。
- COVID-19感染症の流行で、血液検査がとれてない症例があり、元のデータでは有意差が出ていないものもある。