

*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

OCTOBER 5, 2023

VOL. 389 NO. 14

Sarilumab for Relapse of Polymyalgia Rheumatica  
during Glucocorticoid Taper

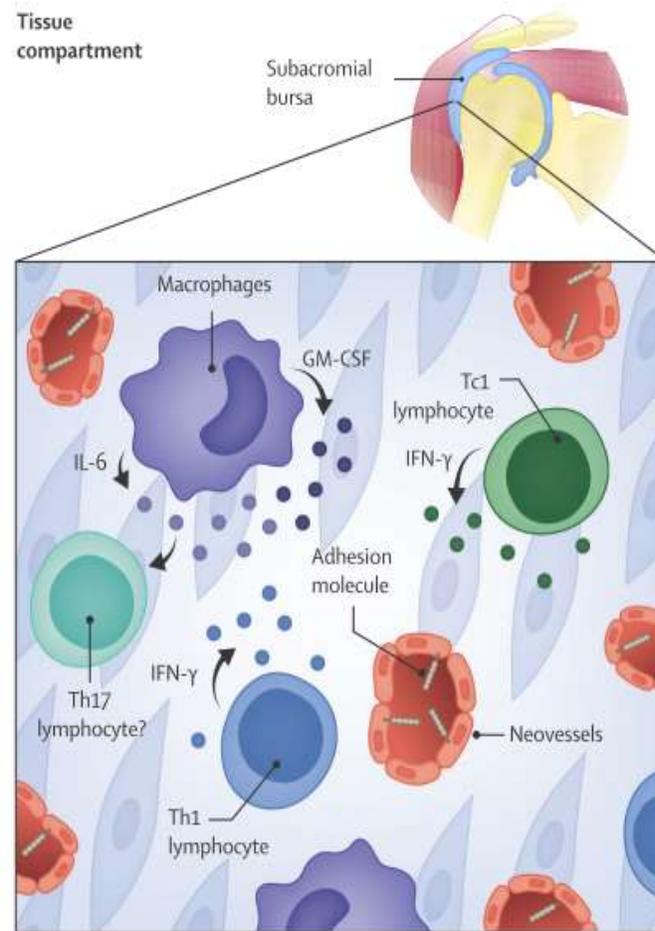
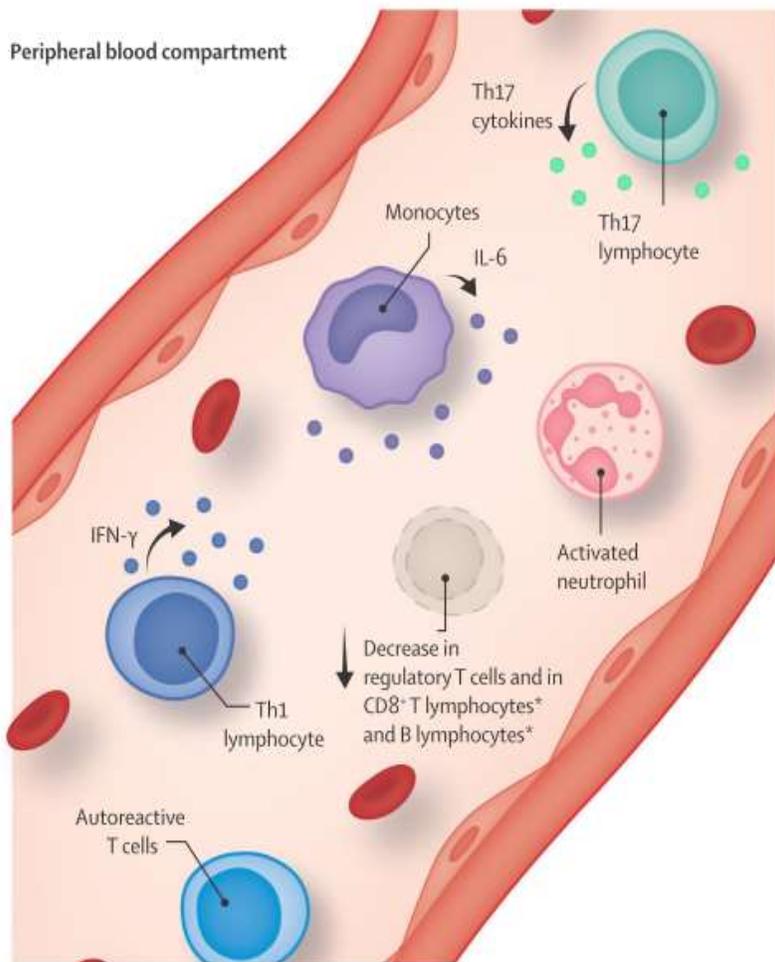
Robert F. Spiera, M.D., Sebastian Unizony, M.D., Kenneth J. Warrington, M.D., Jennifer Sloane, M.D., Angeliki Giannelou, M.D., Michael C. Nivens, Ph.D., Bolanle Akinlade, M.D., Wanling Wong, Ph.D., Rafia Bhore, Ph.D., Yong Lin, M.D., Frank Buttgereit, M.D., Valerie Devauchelle-Pensec, M.D., Ph.D., Andrea Rubbert-Roth, M.D., George D. Yancopoulos, M.D., Ph.D., Frederic Marrache, M.D., Ph.D., Naimish Patel, M.D., and Bhaskar Dasgupta, M.D., for the SAPHYR Investigators\*

2024年4月9日

膠原病・リウマチ内科 岡 秀樹

# PMRの病態生理

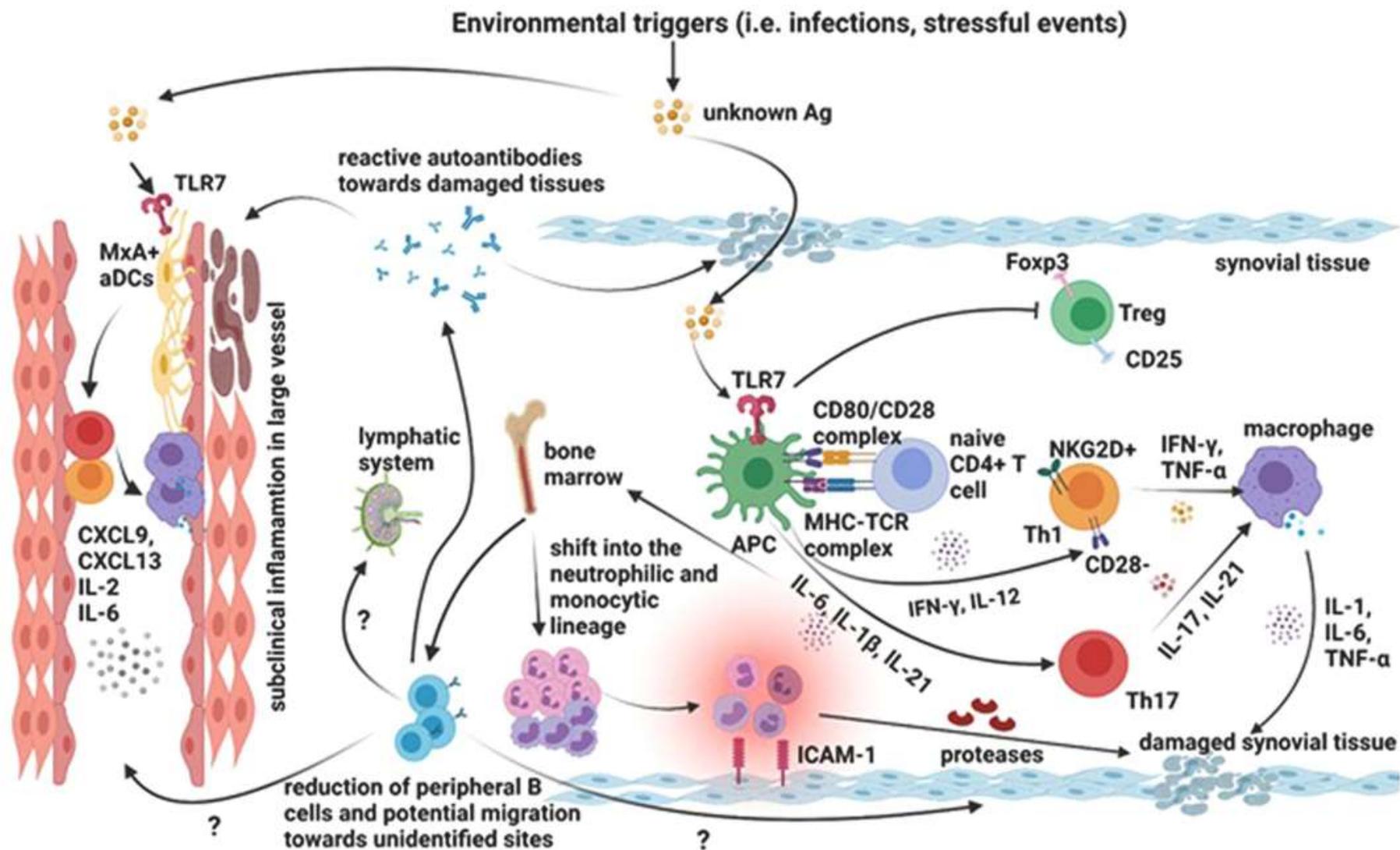
Lancet. 2023 Oct 21;402(10411):1459-1472.



- 病態生理は不明な点が多い.
- 末梢血では, 単球によるIL-6 産生の増加, 血清IL-6 濃度の上昇.
- CD8<sup>+</sup>T cell, B cellの減少, Th1 および Th17の増加, 制御性T cellの減少
- 組織では, Th1とTh17経路に関連したサイトカインの発現亢進.

# PMRの病態生理

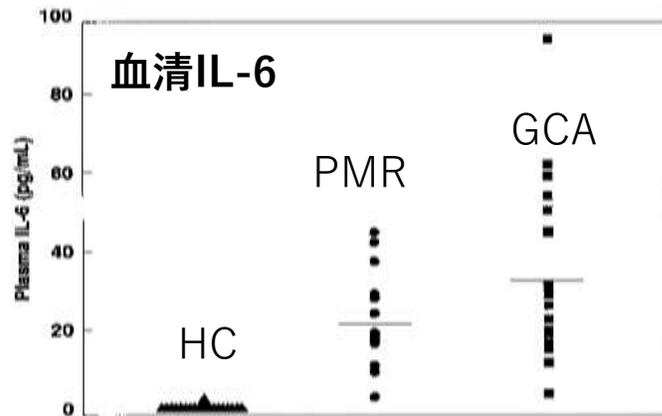
Autoimmun Rev. 2022 Feb;21(2):102995.



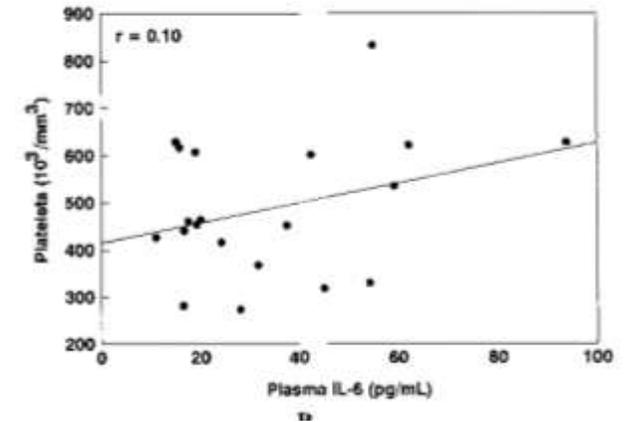
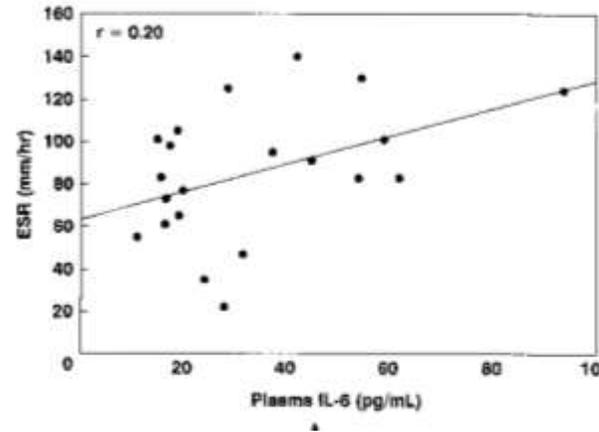
# PMRとIL-6

Arthritis Rheum. 1993 Sep;36(9):1286-94.

- 未治療のPMR13名の血清IL-6が上昇.



- IL-6はESRとPltと正の相関.



- IL-6はCD14<sup>+</sup> monocyteから産生されている可能性を指摘.

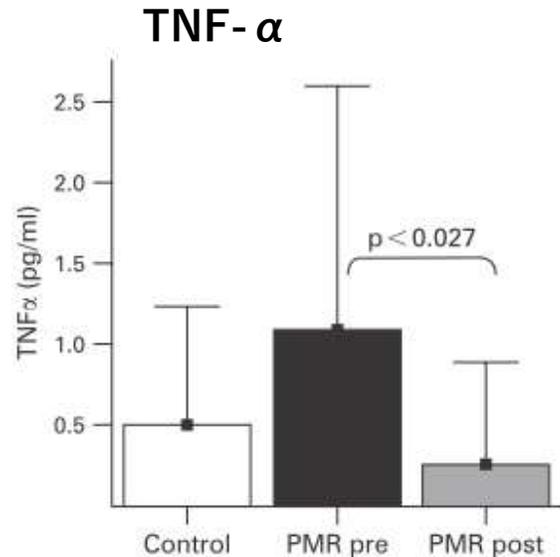
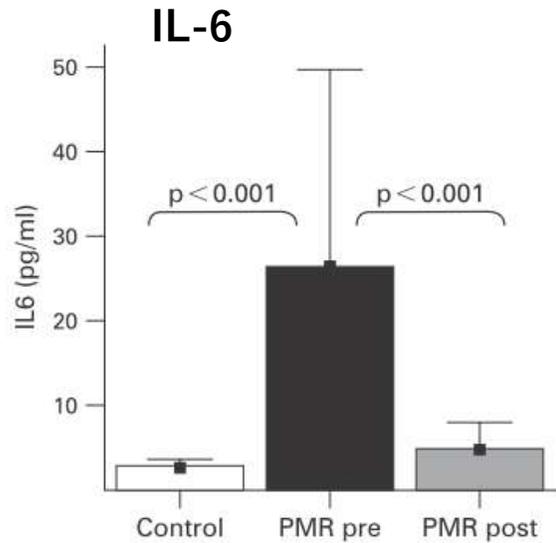
**Table 1.** Identification of IL-6 messenger RNA-expressing cells\*

	In vitro stimulation	IL-6 messenger RNA
Total PBMC	-	+
CD4 <sup>+</sup> T cells	Anti-CD3	+
	-	-
CD14 <sup>+</sup> monocytes	Anti-CD3	-
	-	+
	Anti-CD3	+

# PMRとIL-6

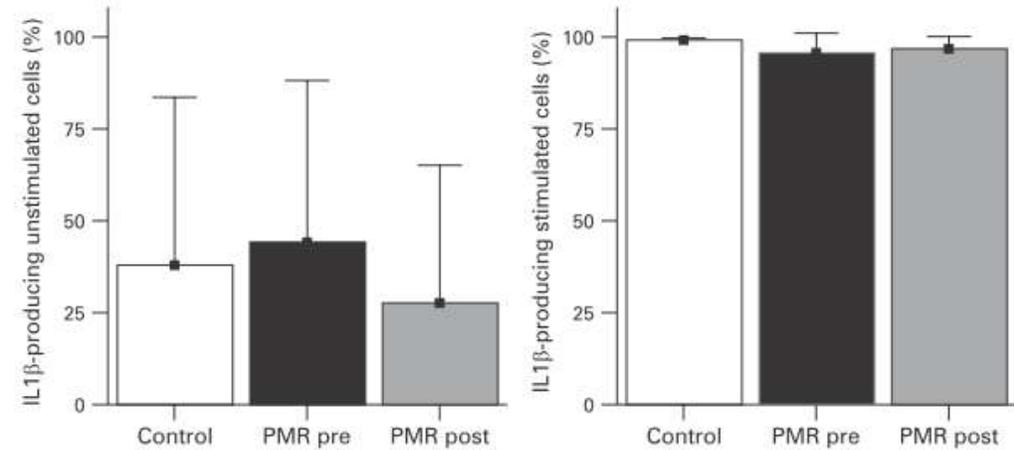
Ann Rheum Dis. 2010 Jan;69(1):263-9.

- 活動性PMR(n=34)では血中IL-6はHCと比べて上昇. GCs治療後には低下.
- TNF- $\alpha$ は増加せず.
- in vitroでmonocyteはIL-1 $\beta$ , IL-6の産生源にならず. 滑液包などの組織や他の細胞から産生されている可能性を指摘.

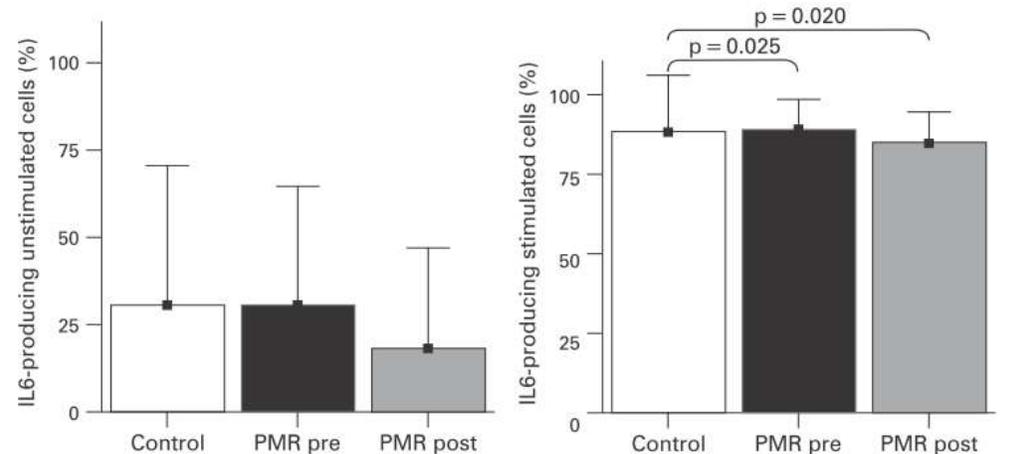


(Cytometric bead arrayで測定)

## LPSで単球刺激前後の血清IL-1 $\beta$



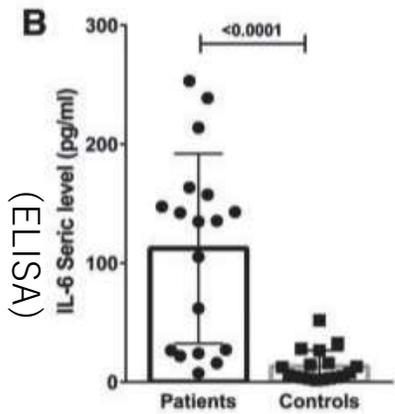
## LPSで単球刺激前後の血清IL-6



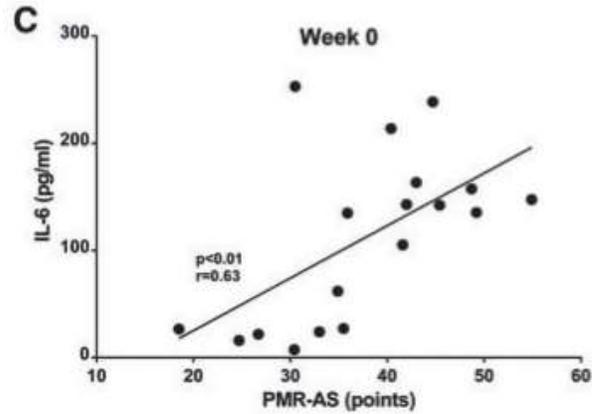
# PMRとIL-6

Rheumatology (Oxford). 2017 Aug 1;56(8):1401-1406.

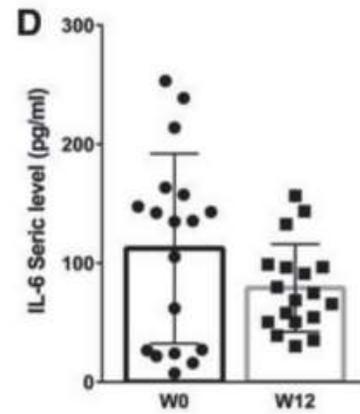
- Active PMRのB cell subsetとcytokine assayを検証.
- GCsなしのTCZ monoで治療.



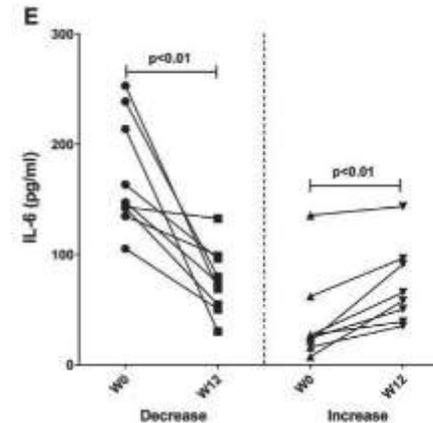
ベースライン IL-6



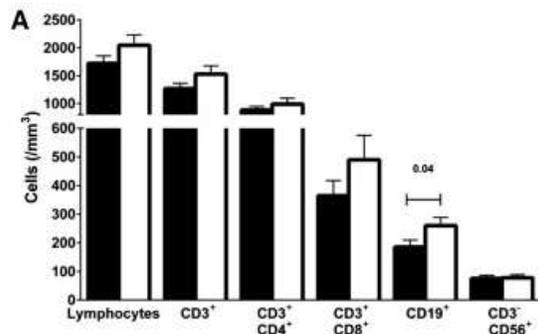
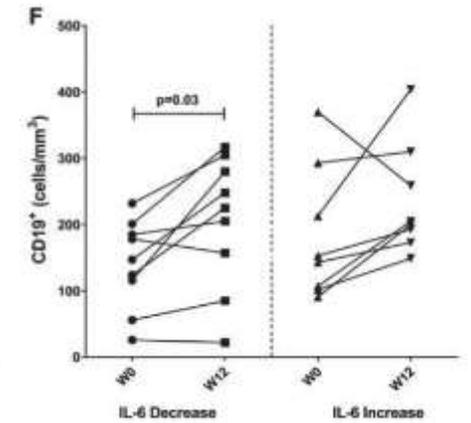
PMR-ASとIL-6は正の相関



TCZ mono 12w後にIL-6は有意に低下せず。



- TCZ投与後にIL-6が低下する群と上昇する群に分かれる。
- 上昇群はTCZでCD19+cellが上昇



- Active時にはCD19+は低い (特にIgD+CD27-naive, IgD-CD27+switched memory, CD24<sup>low</sup>CD38<sup>low</sup> mature B cells)

# TCZは疾患活動性を抑え, 再燃なく GCs freeを達成 (phase2)

Arthritis Rheumatol. 2016 Oct;68(10):2550-4.

A Prospective Open-Label Phase IIa Trial of Tocilizumab in the Treatment of Polymyalgia Rheumatica

Lindsay Lally,<sup>1</sup> Linda Forbes,<sup>2</sup> Christopher Hatzis,<sup>1</sup> and Robert Spiera<sup>1</sup>

\*single-center open-label prospective phase 2a study.

新規PMR(n=10)のTCZ 8mg/kg/monthly + GCs tapering regimenの有効性を検証.

MTX併用, GCAは除外.

Outcome: 6か月でのGC freeでrelapse free remissionの割合

- 9名全員がprimary end pointを達成(1名はinfusion reactionで脱落).
- 12カ月後の再発も全例認めず.
- 15カ月後の試験終了時にも全例寛解を維持.
- PMR-AS 5.3(initial)→0.87(after 15months)
- GCs sparing effectあり.
- Safety:5名でmild URIあり, 40wに好中球<1500で中止.

	TCZ-treated patients (n = 9)*	Comparator group (n = 10)	P
Steroid-free remission at 6 months, no. (%)	9 (100)	0 (0)	<0.0001
Relapse at 12 months, no. (%)	0 (0)	6 (60)	0.03
Cumulative prednisone dose, mean ± SD mg	1,085.3 ± 301.3	2,562.0 ± 1,355.9	0.01
Duration of prednisone exposure, mean ± SD months	3.9 ± 0.9	14.1 ± 6.0	0.002

# TCZ monoでも活動性をコントロール

Ann Rheum Dis. 2016;75(8):1506-10.



\*24-week, open-label, longitudinal, prospective study.

Chuang's criteriaを満たす発症1年以内, PMR-AS>10の新規PMR(n=20).

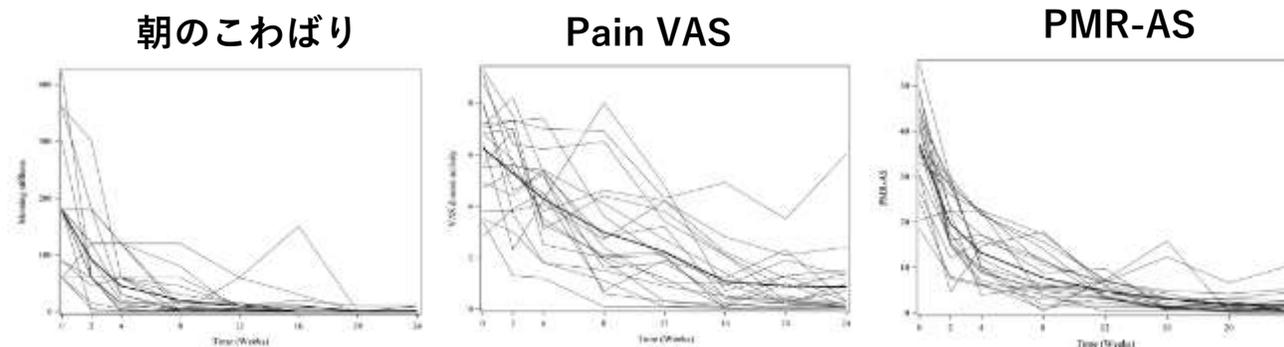
GCA, GCs治療歴ありは除外(35%が1カ月以内にGCs投与歴あり7日前に中止).

TCZ 8mg/kg/monthly, 0,4,8で投与 (GCsなし).

12w-24wはPMR-AS≤10なら0.15mg/kg/dayで開始してtapering.

outcome;: 12w目のPMR-AS<10の割合.

- 12w後のPMR-AS 36.6→4.5(p<0.001).
- 全ての患者で12wからGCs開始(median 12mg)
- 12-24wの累積GCs量 808.5mg(rescue必要者なし).
- GCs sparing effect 70.2%.
- エコー, PET, MRIの画像的な改善はよくない.



# GCs依存性PMRにTCZは疾患活動性を抑え, GCs sparing effectあり

JAMA. 2022;328(11):1053-1062.

JAMA | Preliminary Communication

## Effect of Tocilizumab on Disease Activity in Patients With Active Polymyalgia Rheumatica Receiving Glucocorticoid Therapy: A Randomized Clinical Trial

Valérie Devauchelle-Pensec, MD, PhD, Guillermo Carvajal-Alegria, MD, Emmanuelle Demis, MD, MSc, Christophe Richez, MD, PhD, Marie-Elise Truchetet, MD, PhD, Daniel Wendling, MD, PhD, Eric Toussaint, MD, PhD, Aleth Perdriger, MD, PhD, Jacques-Eric Götterberg, MD, PhD, Renaud Felten, MD, Bruno Jean Fautrel, MD, PhD, Laurent Chiche, MD, PhD, Pascal Hillaquin, MD, PhD, Catherine Le Heroff, MD, Benjamin Dervieux, MD, Guillaume Dizez, MD, Isabelle Chary-Valckenaere, MD, PhD, Divi Cornec, MD, PhD, Dewi Guélec, MD, Thierry Marhadour, MD, Emmanuel Nowak, PhD, Alain Saraux, MD, PhD

\*randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled clinical trial

- 難治性PMR(n=101)にTCZの有効性, GCs sparing effectと安全性を検証.
- GCs 12~25mgの初期治療に反応したが, GCS<10mgでPMR-AS>10が対象. MTX,HCQの併用可.
- TCZ 8mg/kg q4wで24wまで投与. GCsはPMR-ASを見ながらtapering.
- 1<sup>st</sup>:複合Outcome, 24wでのPMR-AS<10と, GCs≤5mgもしくはベースから10mg以上の減量, 2<sup>nd</sup>:CRP/ESR PMR-AS at 24w

GCs median 10mg, TCZ群にMTX併用が多い(40.8% vs 21.6%)

- 複合Outcome: TCZ 67.3% vs PBO 31.4% (adjusted RR 2.3, p<.001)
- Secondary: CRP PMR-AS TCZ 7.5 vs PBO 14.9(p<0.001)  
ESR PMR-AS TCZ 8.1 vs PBO 15.9(p<0.001)
- GCs dose at 24w: TCZ 3.8mg vs PBO 6.1mg(p<0.001)
- GCs off at 24w; TCZ 49% vs PBO 19.6%(aRR 2.5, p<0.001)

最も一般的なAEは感染症. TCZ群で23人(46.9%), PBO群で20人(39.2%).

頭痛はTCZ群で7人(14.3%), PBO群で1人(2.0%).

# TCZ sqはGCs free remission, 再燃抑制に有効

Ann Rheum Dis. 2022;81(6):838-844.

## Polymyalgia rheumatica

### CLINICAL SCIENCE

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

Michael Bonelli<sup>1</sup>, Heiga Radner,<sup>1</sup> Andreas Kerschbaumer<sup>2</sup>, Daniel Mirak<sup>3</sup>,  
Martina Durechova,<sup>1</sup> Jutta Stieger,<sup>2</sup> Ruzmir Husic,<sup>1</sup> Peter Mandl,<sup>2</sup> Josef S Smolen,<sup>1</sup>  
Christian Dejaco<sup>2,4</sup>, Daniel Aletaha<sup>1</sup>

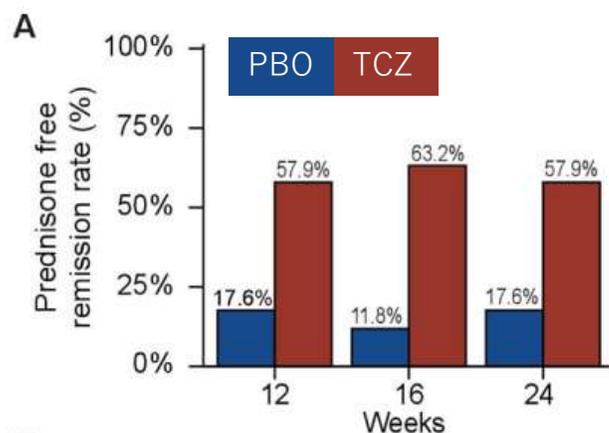
\*24 week randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial.

新規PMR(n=39)にTCZ 162mg sq q1wのGCs free率を検証。

GCs 20mgから開始, 11wまでにrapid GCs tapering regimen.

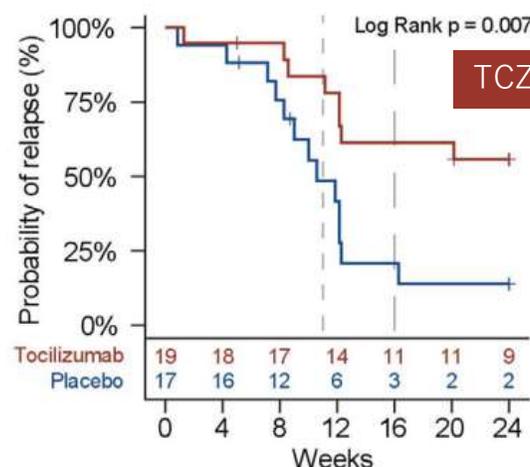
Outcome: 1<sup>st</sup> 16wのGCs free寛解, 2<sup>nd</sup> 初回再燃までの時間

## GCs free寛解



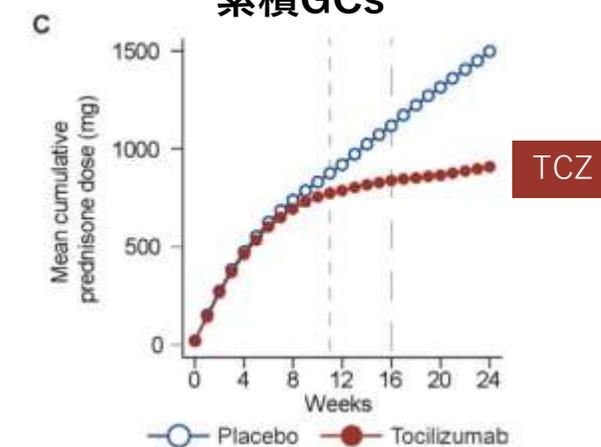
- 1<sup>st</sup>: TCZ 63.2% vs PBO 11.8% (OR 12.9, p=0.002).
- 12w, 24wも同様にTCZが有意.

## 初回再燃



- TCZ 130d vs PBO 82d(p=0.007).

## 累積GCs

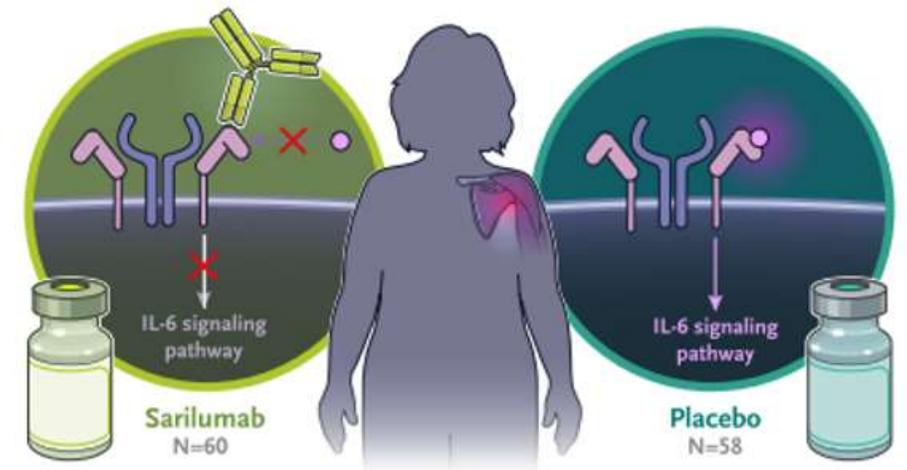


- 16w: TCZ 727 mg, PBO 935 mg (p=0.003).

最も多いAEは感染症. TCZ 63%, PBO 35%で発生.いずれも重篤ではない.

# 背景

- 半数以上のPMRはGCs療法の漸減に成功できない。
- その結果生じる長期使用は, GCs関連の重大な副作用と関連。
- 再発したPMR, GCs関連の副作用がある場合の治療の選択肢が限られている。
- GCs漸減中の再発例に対して, sarilumab(SAR)の有効性と安全性を評価。



# 方法

## Design/Patients

- a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial
- 

### Inclusion Criteria

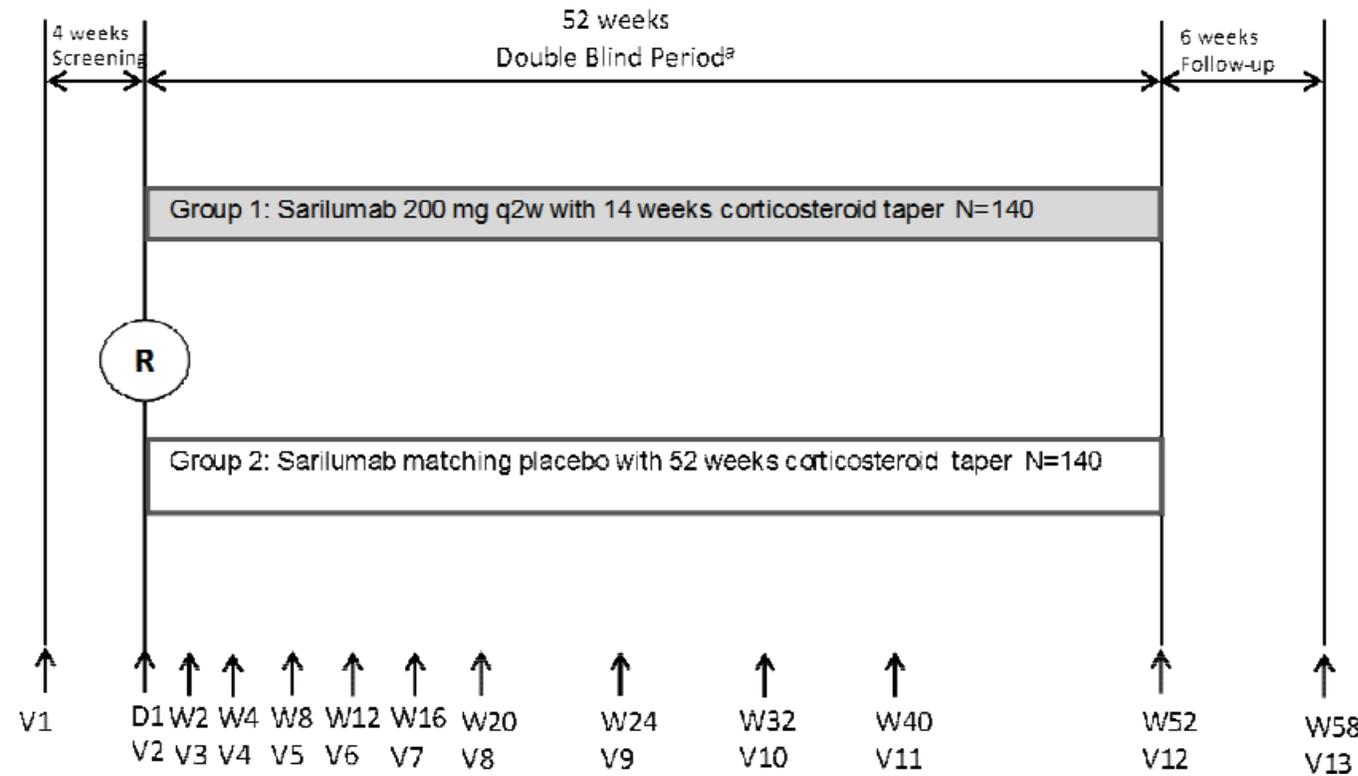
- 2012年EULAR/ACRのPMRの分類基準を満たす.
  - 8週間以上のGCs $\geq$ 10mg/日(プレドニゾン換算)での治療歴あり
  - スクリーニング期間にGCs $\geq$ 7.5mg,  $\leq$ 20mgの内服が可能
  - スクリーニング前の12週以内に, GCs漸減中[ $\geq$ 7.5mg/日(プレドニゾン換算)]に少なくとも1回の再燃
  - ESR $\geq$ 30mm/h, CRP 10mg/L
  - MTX $\leq$ 15mg/週の併用は可
- 

### Exclusion Criteria

- GCA, RA, 他の炎症性関節炎は除外.
- JAKi, TNFi, 抗CD20製剤, CyA, MMF, AZA, IL-6Riの使用は除外
- IBD, 重症な憩室炎, 消化管穿孔の既往

# 方法

## Treatment



- SAR(200mg) biweekly+14w GCs漸減
- PBO+52wGCs漸減
- 1：1で無作為に割り付け
- GCsは両群とも15mg/dで開始
- 最初の12wで寛解しない, 再燃すれば5mg/dの追加投与可(非盲検)
- 寛解しない, 12 週間以内に 5mgの GCs rescueはnon-responder

# 方法

## Outcome

- Primary
  - 52wの持続寛解  
12wまでに臨床的寛解, 52wまで再燃なし,  
CRP正常を維持, PSL taperingを順守
- Secondary
  - 52wの持続寛解のそれぞれの因子
  - 52wの累積GCs dose
  - 寛解後の再燃までの期間
  - GTI score
  - Safety

Daily prednisone dose, mg/day	Sarilumab 200 mg Q2W + 14-week GC taper (N=60), week	Placebo Q2W + 52-week GC taper (N=58), week
15	0 (Day 1)	0 (Day 1)
15	1	1
14	2	2
12	3	3-5
10	4	6-7
9	5	8-11
8	6	12-15
7	7	16-19
6	8	20-23
5	9	24-27
4	10	28-31
3	11	32-35
2	12	36-43
1	13	44-51

\*再燃：PMRの症状がある, もしくはESR上昇でGCsの増量と定義

# 統計

- PBOと25%の差が臨床的に関連あるとし、各群140人のサンプルサイズでは、両側 $\chi^2$ 検定を用いて有意水準0.01でその差を検出するためには90%のPowerとなる。
- しかし、COVID-19のため早期募集終了で、各群59人、有意水準0.05、PBOとの差は5-15%となった。
- PrimaryはFisherの正確検定。欠損データの処理で感度分析を施行。
- 累積GCsはノンパラメトリックWilcoxonの順位和検定
- 再燃までの期間はKaplan–Meier法

# 結果

- 118名がランダム化
- SAR群 n=60(42名が完遂)
- PBO群 n=58(36名が完遂)

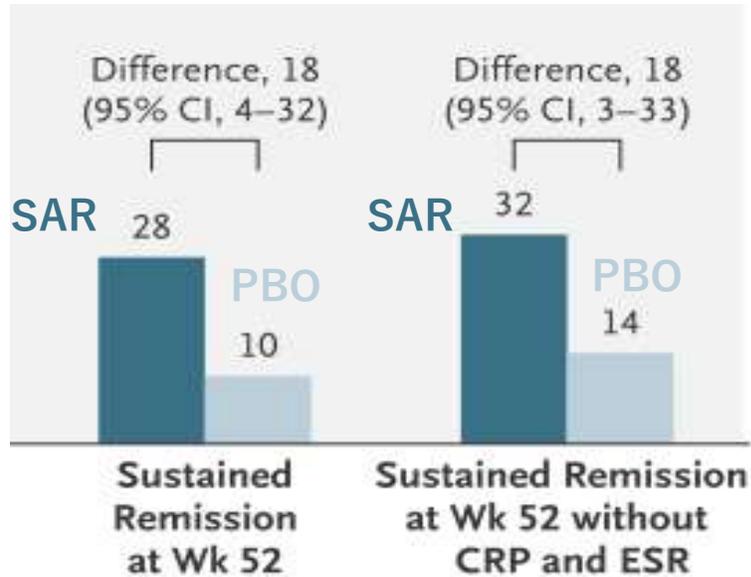
## Characteristics

- 年齢: 69歳
- 女性: 64-75%
- 罹病期間: 292-310日
- MTX併用: 8-17%
- ベースラインのGCs: 10-11mg/d
- 最大GCs投与量: 15mg/d

Characteristic	Sarilumab (N=60)	Placebo (N=58)
Median age (simple range) — yr	69 (51–88)	70 (52–88)
Female sex — no. (%)	45 (75)	37 (64)
Race — no. (%)†		
White	50 (83)	48 (83)
Asian	1 (2)	2 (3)
Missing data	9 (15)	8 (14)
Median disease duration (simple range) — days‡	292 (78–3992)	310 (66–2784)
Median no. of previous flares per patient (simple range)	2 (1–14)	2 (1–22)
Previous immunosuppressive therapy — no. (%)		
Methotrexate	5 (8)	10 (17)
Tocilizumab	0	1 (2)
Other drug‡	4 (7)	3 (5)
Median C-reactive protein (simple range) — mg/liter	6.8 (0.5–38.2)	5.7 (0.1–62.3)
Median erythrocyte sedimentation rate (simple range) — mm/hr	25.0 (2.0–115.0)	22.0 (5.0–85.0)
Signs and symptoms — no./total no. (%)		
Morning stiffness >45 min¶	35/47 (74)	37/45 (82)
Pain in shoulders	43/60 (72)	48/58 (83)
Pain in hips	40/60 (67)	37/58 (64)
Limited motion in shoulders	34/60 (57)	37/58 (64)
Limited motion in hips	24/60 (40)	21/58 (36)
Other joint involvement	12/60 (20)	6/58 (10)
Score on physician's global assessment of disease activity‡	52.9±23.5	53.6±25.1
Median glucocorticoid dose (simple range) — mg/day		
At time of disease flare	10.0 (5.0–20.0)	10.0 (1.0–30.0)
At baseline	11.3 (7.5–20.0)	10.0 (7.5–20.0)
Highest median glucocorticoid dose during taper from 24 wk before screening to baseline (IQR) — mg/day	15.0 (14.5–20.0)	15.0 (10.0–20.0)
Median score on Glucocorticoid Toxicity Index at baseline (IQR)**	97.0 (76.0–121.5)	112.5 (86.0–141.0)

# 結果

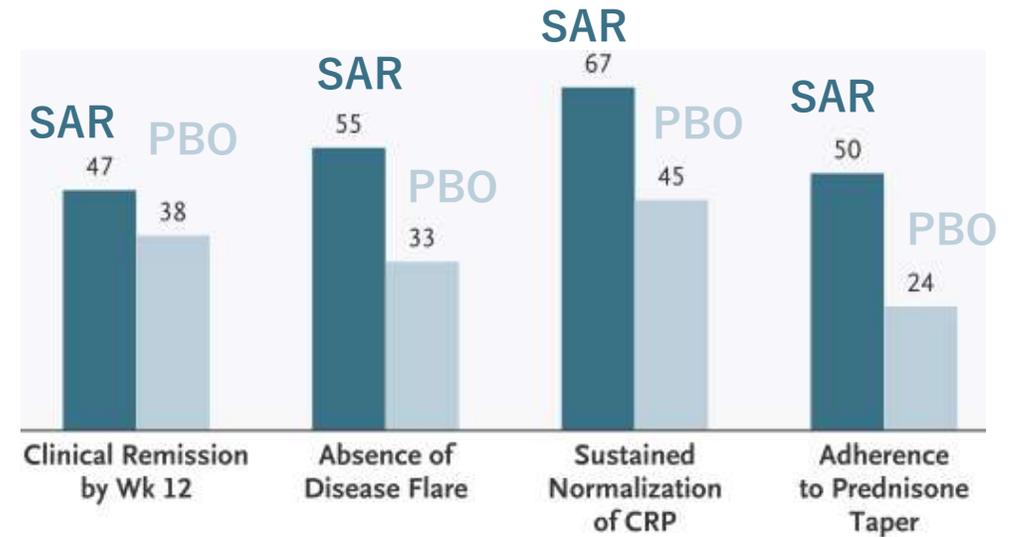
## • Primary



SAR **28%** vs PBO **10%** ( $p=0.02$ )

SAR **32%** vs PBO **14%** (感度分析)

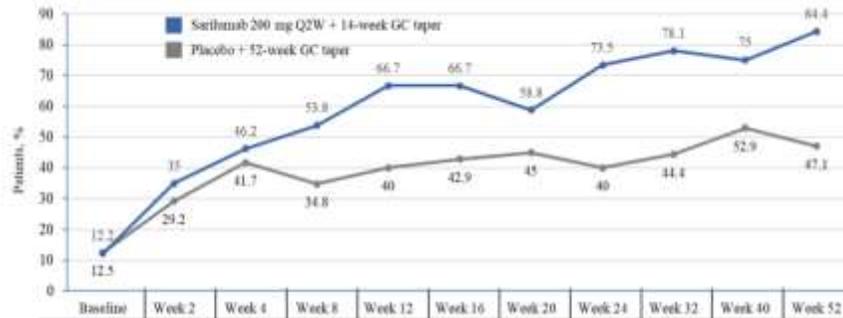
## • Secondary



- Sustained remissionの componentsも全てSAR群が高い
- MTX併用でsustained remissionは高い(25% vs 12%)

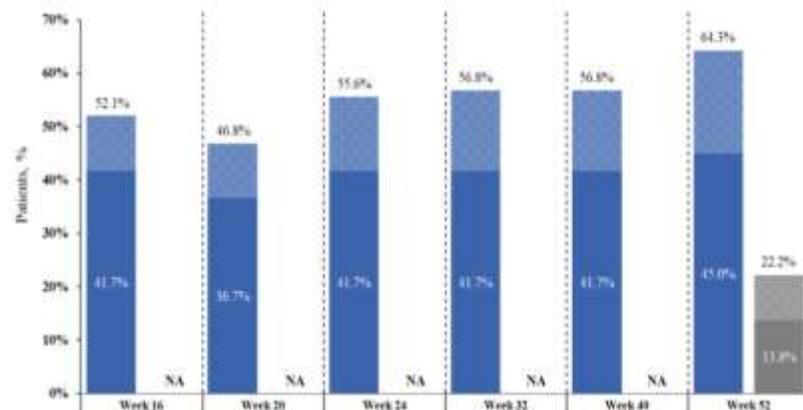
# 結果

- 52wまでにGCs rescueを受けず, PMR症状がない割合.



SAR **84.4%** vs PBO **47.1%**

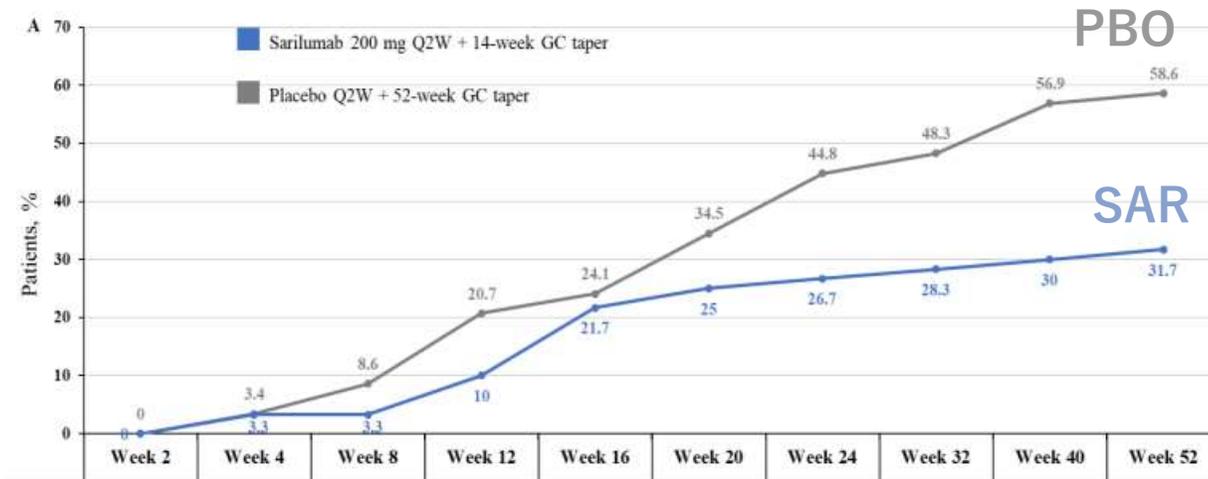
- 52wでGCs rescueなく, PSL offできているPMR症状がない割合.



SAR **45.0%** vs PBO **13.8%**

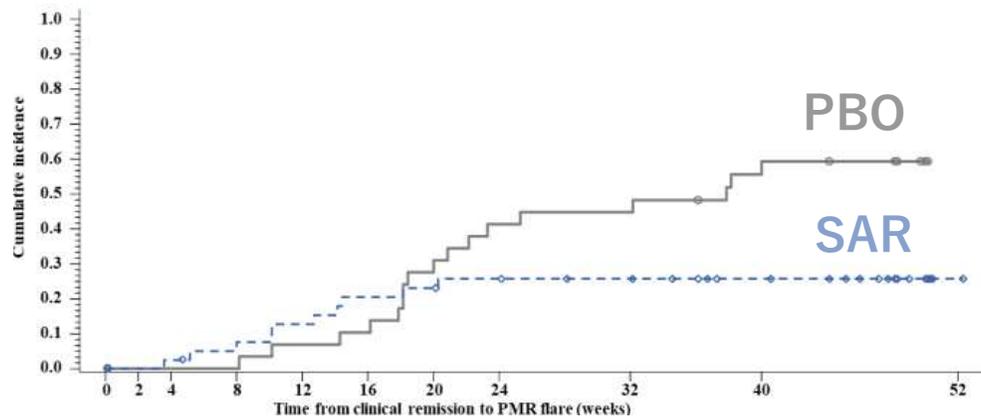
# 結果

- GCs rescueの割合



- PBOの方がGCs rescueの割合が多い
- 52週までの累積GCs dose  
SAR群 777mg vs PBO 2044mg (P<0.001)

- 再燃までの期間



- 12週間時点でclinical remission  
SAR 68% vs PBO 52%
- 臨床的寛解後の再燃  
SAR 24% vs PBO 57%

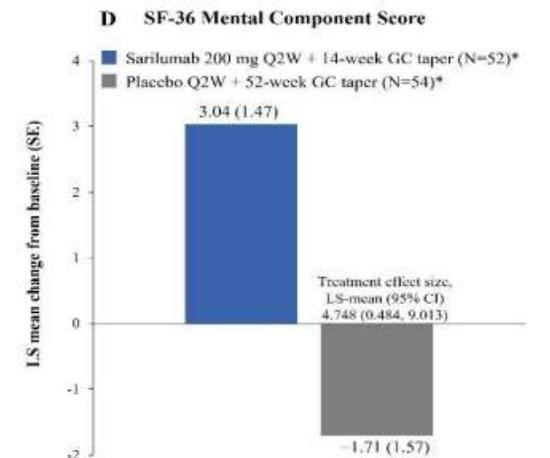
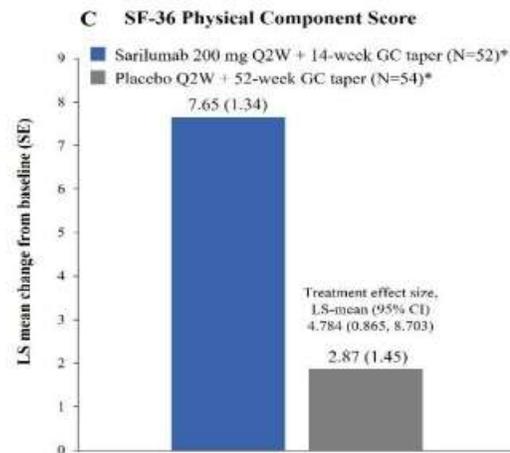
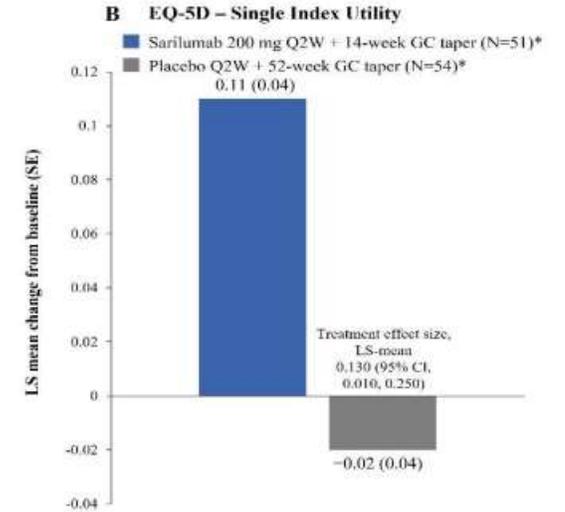
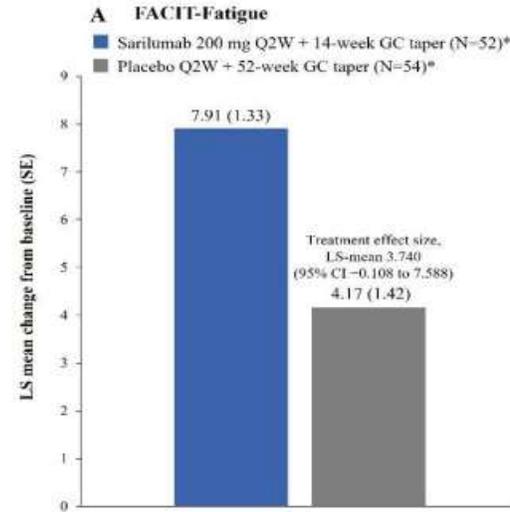
# 結果

## Quality of Life

- FACIT-Fatigue, EQ-5D-3L, SF-36などの指標でSARが有意に改善

## Glucocorticoid Toxicity Index

- 累積悪化スコア: SAR 52.32, PBO 57.22 (LSM change)
- 総改善スコア: SAR -4.02, PBO 2.57 (LSM change)



# 結果

## Safety

- SAR群で好中球減少(15% vs 0%), 下痢
- 好中球減少に関連した感染症は認めず
- 両群で死亡例なし

Laboratory parameter Criteria n/N1 (%)*	Sarilumab 200 mg Q2W + 14-week GC taper (N=59)	Placebo Q2W + 52-week GC taper (N=58)
Neutrophil grade (count)	N1=58	N1=57
Grade 1 ( $\geq 1.5$ Giga/L-LLN)	13 (22.4)	0
Grade 2 ( $\geq 1.0$ Giga/L- <1.5 Giga/L)	11 (19.0)	0
Grade 3 ( $\geq 0.5$ Giga/L- <1.0 Giga/L)	5 (8.6)	0
Grade 4 (<0.5 Giga/L)	2 (3.4)	0

Table 2. Adverse Events.\*

Variable	Sarilumab (N=59)	Placebo (N=58)
	<i>number of patients (percent)</i>	
Any adverse event	56 (95)	49 (84)
Adverse events reported in $\geq 10\%$ of patients		
<u>Neutropenia</u>	9 (15)	0
Arthralgia	9 (15)	3 (5)
<u>Diarrhea</u>	7 (12)	1 (2)
Insomnia	6 (10)	9 (16)
Hypertension	6 (10)	2 (3)
Osteoarthritis	6 (10)	5 (9)
Nasopharyngitis	2 (3)	6 (10)
Depression	5 (8)	6 (10)
Fall	3 (5)	6 (10)
Serious events		
Any	8 (14)	12 (21)
Leading to treatment dis- continuation†	7 (12)	4 (7)

# 議論

- 52wかけてGCs taperingより, SAR+14wでのGCs taperingの方が52wの sustained remissionは多かった.
- CRP/ESRを除いた感度分析でも同様の結果.
- PMRに対するIL-6R阻害薬の過去の試験よりも観察期間は長く, GCs完全中止などアウトカムが厳格.
- 安全性は過去のSARの臨床試験と同様.
- Limitation : 早期中止によるサンプルサイズ, Power不足.