

Abatacept in individuals at high risk of rheumatoid arthritis (APIPPRA): a randomised, double-blind, multicentre, parallel, placebo-controlled, phase 2b clinical trial

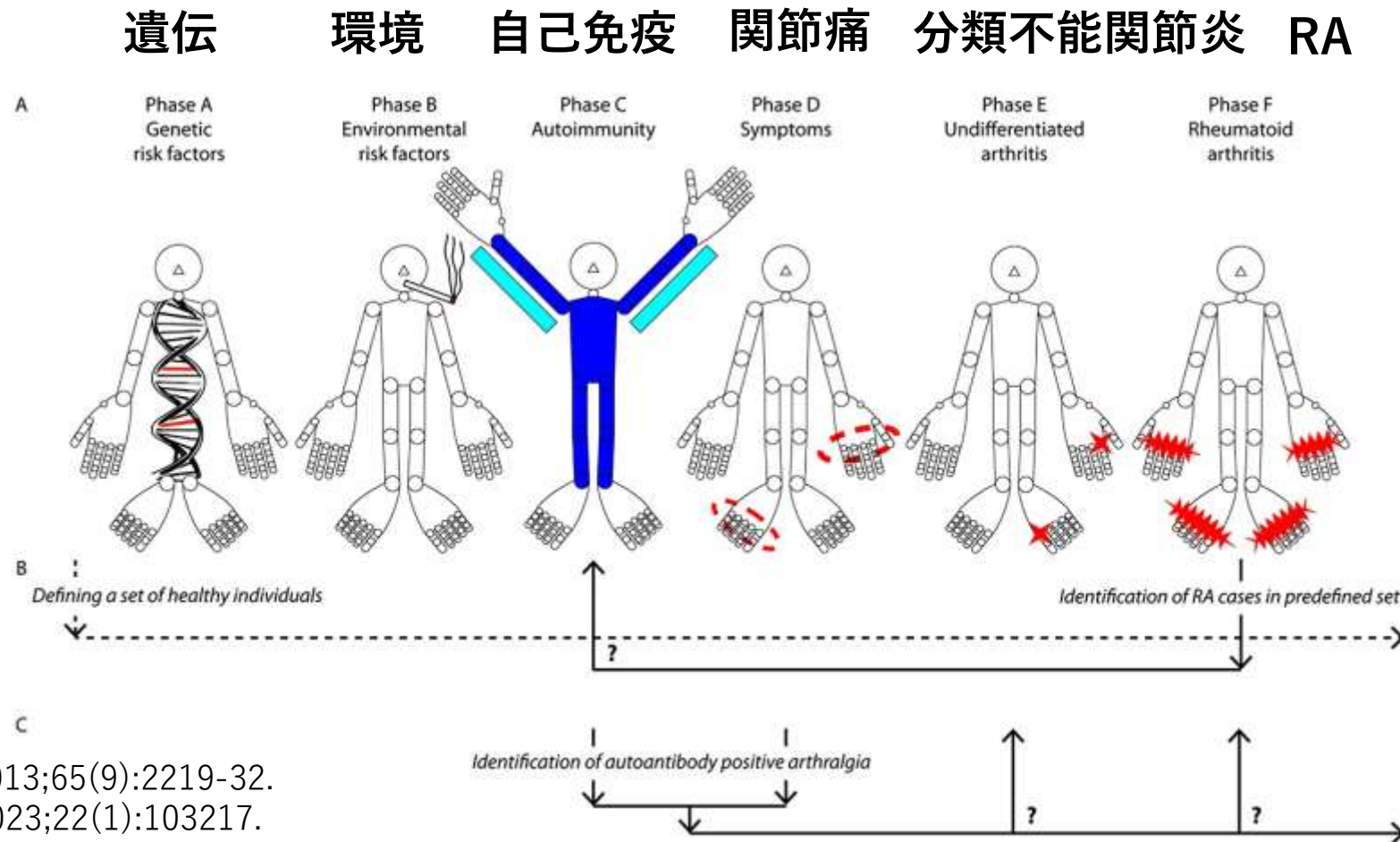
*Andrew P Cope, Marianna Jasenecova, Joana C Vasconcelos, Andrew Filer, Karim Raza, Sumera Qureshi, Maria Antonietta D'Agostino, Iain B McInnes, John D Isaacs, Arthur G Pratt, Benjamin A Fisher, Christopher D Buckley, Paul Emery, Pauline Ho, Maya H Buch, Coziana Ciurtin, Dirkjan van Schaardenburg, Thomas Huizinga, René Toes, Evangelos Georgiou, Joanna Kelly, Caroline Murphy, A Toby Prevost, on behalf of the APIPPRA study investigators**

膠原病 Journal Club

2024年4月30日 岡本 樹

Preclinical Phase of Rheumatoid Arthritis

- RA発症には6つの段階があるが、全ての段階を経るわけではない
- 現時点ではRAの診断が確定するまではDMARDの投与は行わない



これまでのpre-RAに対する臨床研究 (年代別)

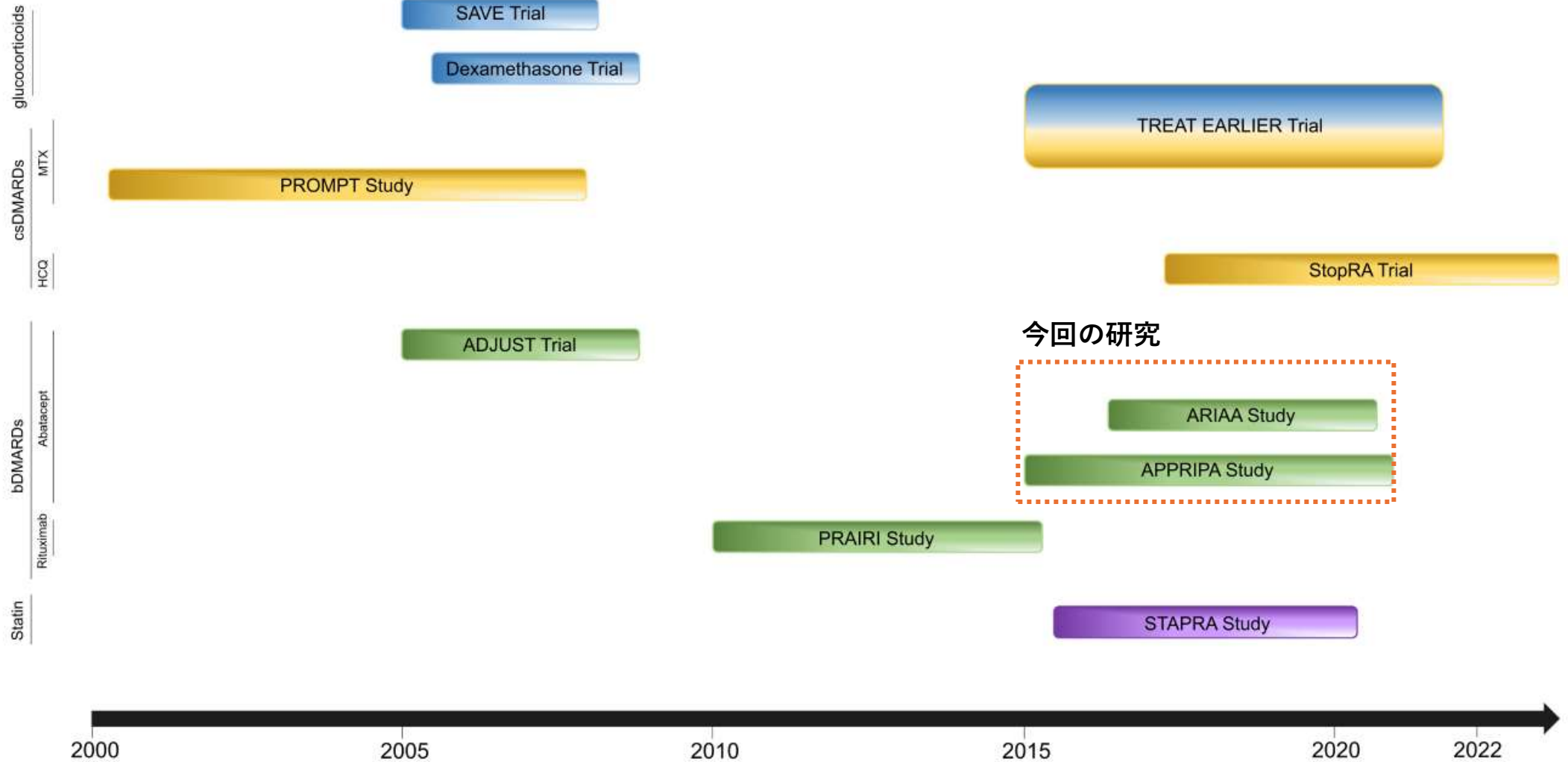
- 使用薬剤

GCs

csDMARDs

bDMARDs

statin



これまでのpre-RAに対する臨床研究 (Phase別)

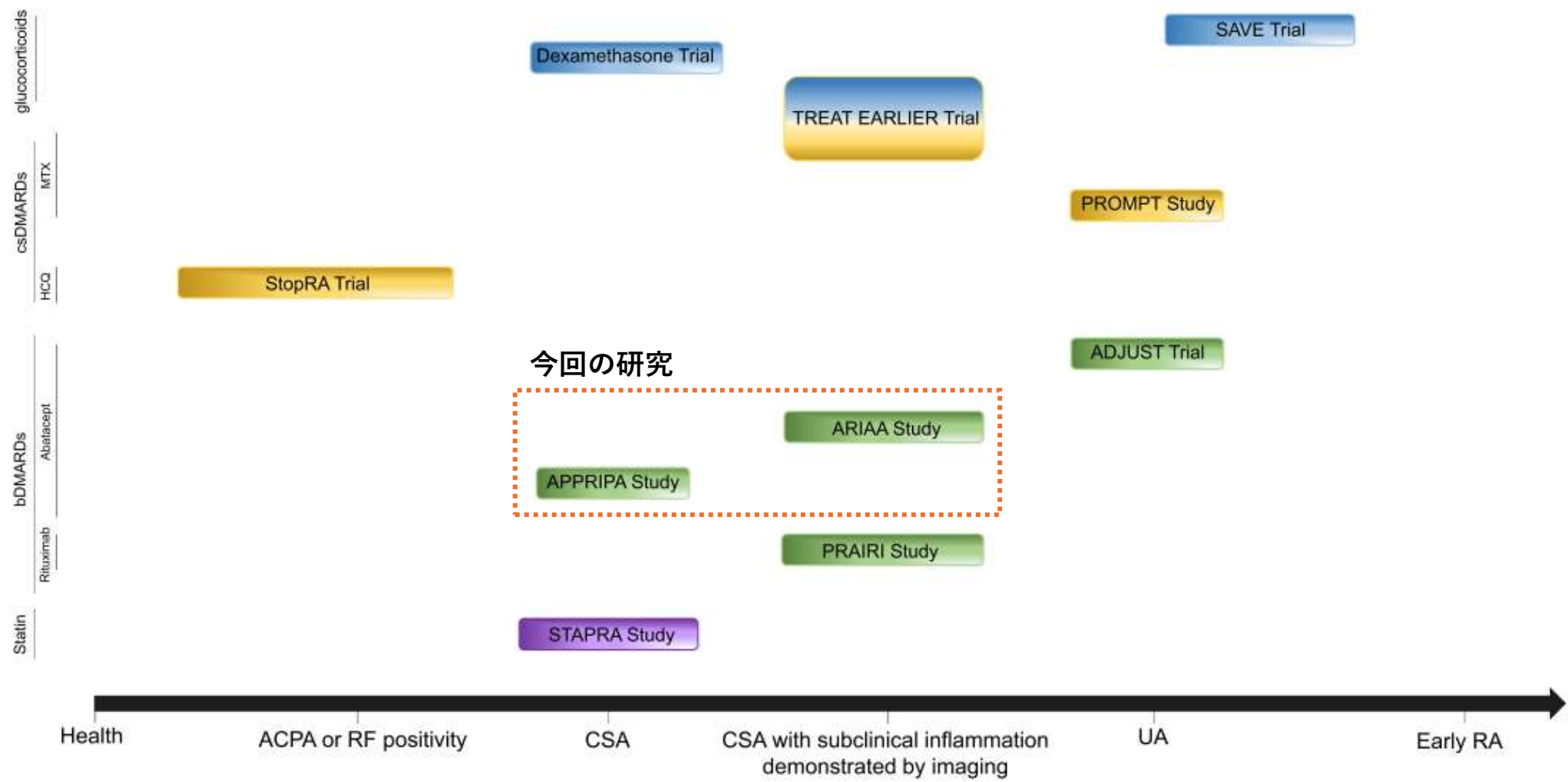
- 使用薬剤

GCs

csDMARDs

bDMARDs

statin



健康者 ACPA or RF陽性 関節痛 画像で無症状の炎症 + 関節痛 未分類関節炎 早期RA

Phase DでのDex投与は関節炎の発症を抑制できず

Concise report

Effect of dexamethasone on autoantibody levels and arthritis development in patients with arthralgia: a randomised trial

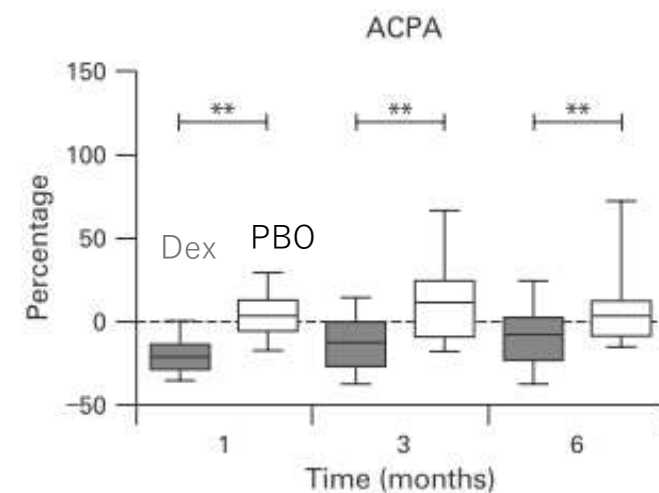
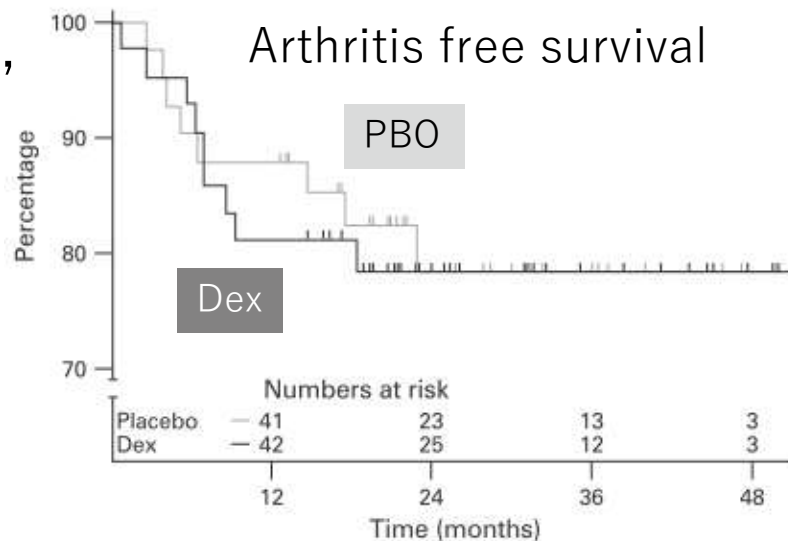
W H Bos,¹ B A C Dijkmans,^{1,2} M Boers,^{1,2,3} R J van de Stadt,¹ D van Schaardenburg^{1,2}

Arthritis Rheum. 2013;65(9):2219-32.



- randomised double-blind, placebo-controlled trial
- ACPA and/or IgM-RF+の関節痛 (shared epitope)
- 0, 6wでのDex 100mg im (n=42) vs PBO (n=41)
- 44関節での腫脹を伴う関節炎の発症, 抗体の50%以上の低下

- 追跡期間 26カ月での関節炎発症は, Dex 9/42, PBO 7/41.
- 関節炎発症のHR 1.1 (95%CI 0.4–2.8, p=0.9).
- ACPAとIgM-RFのtiterは時間経過と共に減少する.



Phase CとDの間でRTX投与は関節炎の発症抑制効果あり

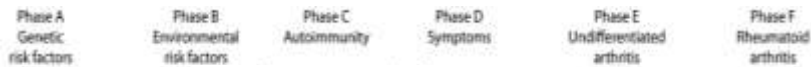
Rheumatoid arthritis

CLINICAL SCIENCE

Effects of B-cell directed therapy on the preclinical stage of rheumatoid arthritis: the PRAIRI study

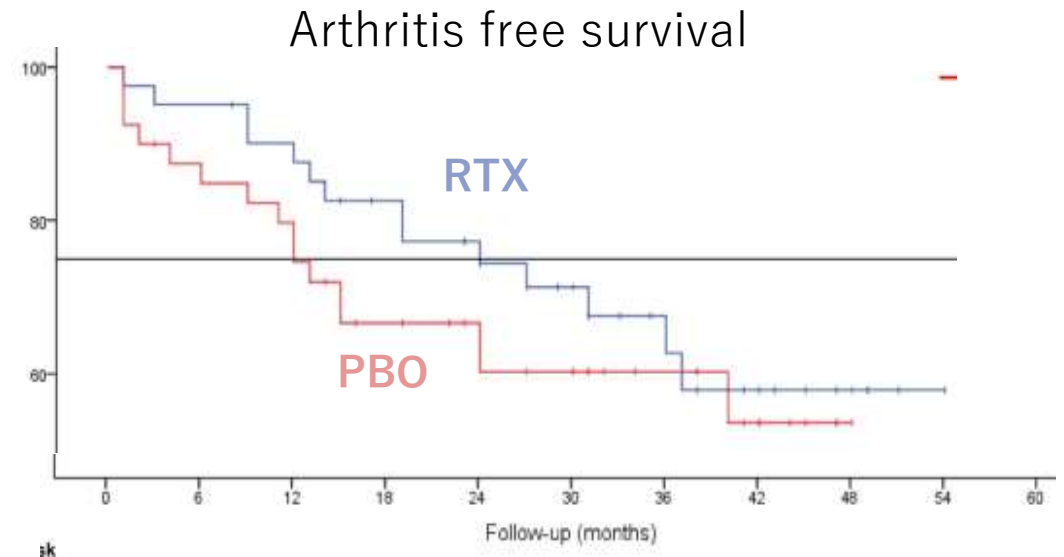
Danielle M Gerlag,^{1,2} Mary Safy,¹ Karen I Maijer,¹ Man Wai Tang,¹ Sander W Tas,¹ Mirian J F Starmans-Kool,¹ Astrid van Tubergen,¹ Matthijs Janssen,⁵ Maria de Hair,¹ Monika Hansson,⁶ Niek de Vries,¹ Aeilko H Zwinderman, Paul P Tak¹

Arthritis Rheum. 2013;65(9):2219-32.



- phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled study
- IgM-RF and ACPA陽性 + CRP >0.6mg/dL or 造影MRIで滑膜炎の存在(炎症性関節炎を経験したことがない).
- RTX 1g 1回のみ(n=41) vs PBO (n=40)
- 関節の腫脹と圧痛を伴う clinical arthritis

- 29カ月の追跡期間, n=30/81(37%)で関節炎発症.
- PBO群の関節炎発症リスクは40%.
- RTX群は関節炎発症のriskを12ヵ月で55% (HR 0.45, 95%CI 0.15-1.32, p=0.15), 18ヵ月で53% (HR 0.48, p=0.15)で減少.
- 関節炎の発症を12ヵ月遅らせた(25%が関節炎を発症した時点, p<0.0001).

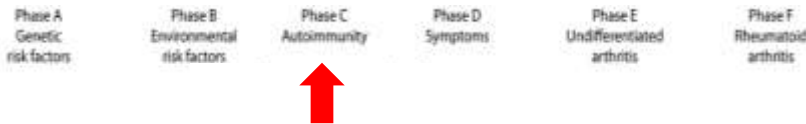


Phase CでのHCQは炎症性関節炎やRAを予防できず

ABSTRACT NUMBER: 1604

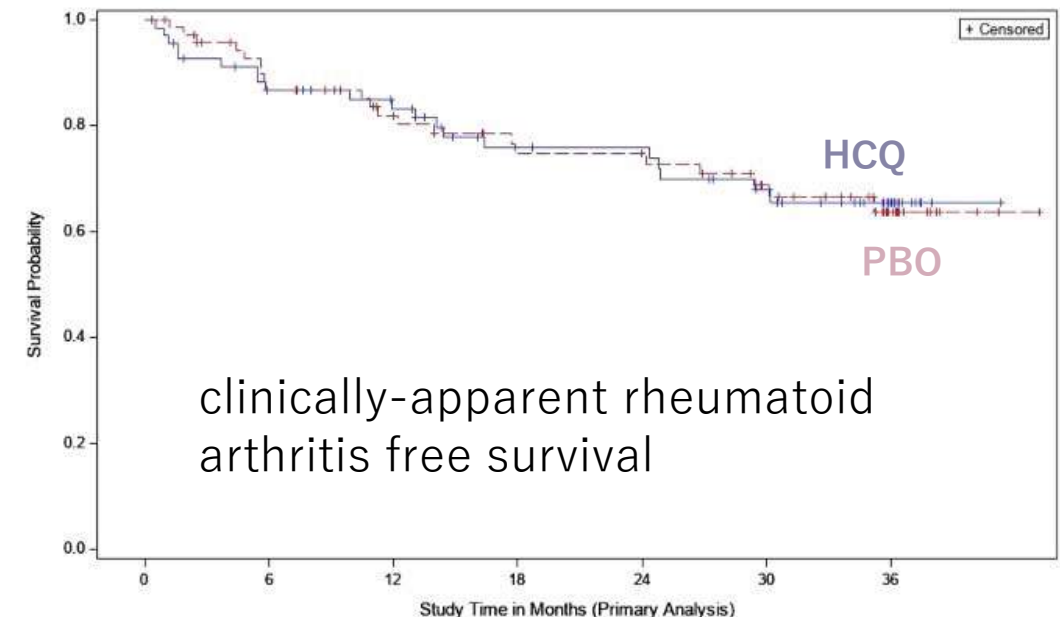
Hydroxychloroquine Does Not Prevent the Future Development of Rheumatoid Arthritis in a Population with Baseline High Levels of Antibodies to Citrullinated Protein Antigens and Absence of Inflammatory Arthritis: Interim Analysis of the StopRA Trial

Arthritis Rheum. 2013;65(9):2219-32.



- 合計41人がRA発症
- HCQ群 34% vs PBO群 36% (p=0.844)
- 予防効果はなく、研究は中止された。
- ベースライン時に 炎症性関節炎のない抗CCP+の患者に、1年間のHCQ投与は、炎症性関節炎、RA発症の予防または遅延の効果はない。

- randomized, double-masked, placebo-controlled, clinical trial
- CCP陽性で炎症性関節炎がない
- HCQ (n=71) vs PBO (n=73), 1年間投与
- 以降の2年間で炎症性関節炎の発症で評価
- 中間解析の結果を報告 (ACR2022 abstract)



<https://acrabstracts.org/abstract/hydroxychloroquine-does-not-prevent-the-future-development-of-rheumatoid-arthritis-in-a-population-with-baseline-high-levels-of-antibodies-to-citrullinated-protein-antigens-and-absence-of-inflammatory/>

Phase DとEの間でMTX投与は関節炎の発症抑制効果なし

Intervention with methotrexate in patients with arthralgia at risk of rheumatoid arthritis to reduce the development of persistent arthritis and its disease burden (TREAT EARLIER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept trial

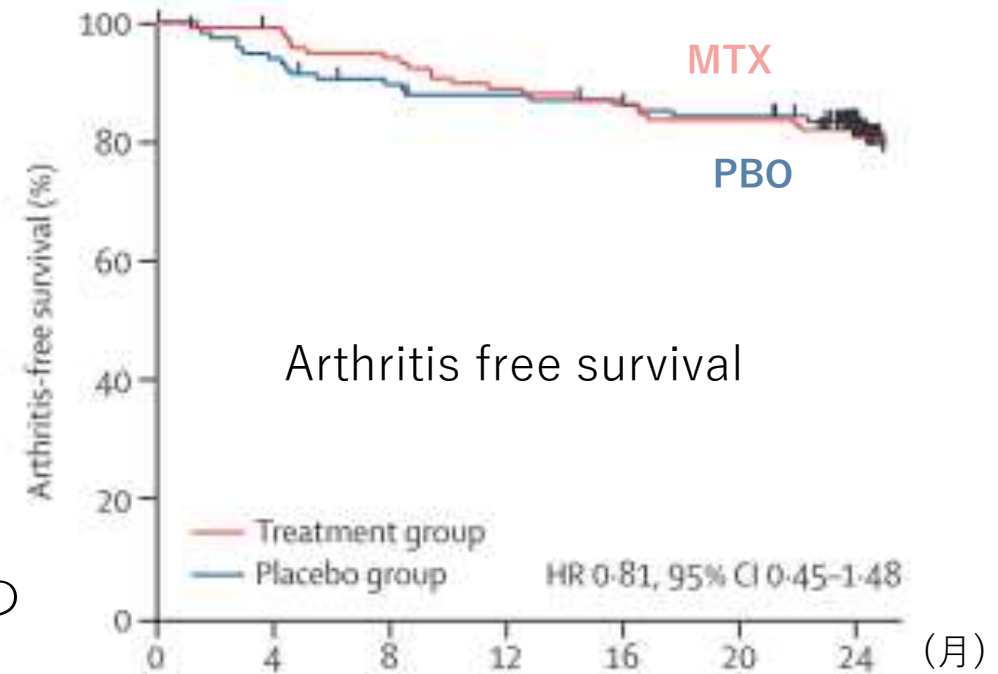
Doortje F Krijboer, Marlies Verstappen, Bastiaan T van Dijk, Yousoo J Dokkik, Lesmie E Rutgers, Alind C Boer, Yuna Jung Park, Marianne E de Wit-Lutz, Karen Visser, Marc B Kok, Esmatalla T H Malouin, Pascal H P de Jong, Stefan Ballegaag, Tim W Huisinga, Connela F Alkaut, Elio Niemanverdort, Annette H M van der Helm-van Mil

Arthritis Rheum. 2013;65(9):2219-32.



- 関節炎を19%(n=44/236)で発症.
- 2年時点での1st : MTX群 19%(n=23/119) vs PBO 18% (n=21/117), HR 0.81, 95% CI 0.45-1.48
- ACPAで層別化しても2年後の結果は統計学的な差はない
- MRIで関節炎が存在する患者に, MTXを投与しても2年後の関節炎発症は防げなかった

- randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept trial
- 1年以内に関節痛+手足MRIで滑膜炎or腱鞘炎or骨炎の存在
- mPSL120mg im/1回のみ+MTX(n=119) vs PBO(n=117)
- MTXは4wで25mgまで漸増し, 48wから漸減中止
- 1st : 2w以上持続する関節炎



Phase EでのABTの投与ではRA発症を抑制できず

Impact of T-cell costimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept (the ADJUST trial)

P Emery,¹ P Durez,² M Dougados,³ C W Legerton,⁴ J-C Becker,⁵ G Vratsanos,⁶
H K Genant,^{6,7} C Peterfy,⁷ P Mitra,⁸ S Overfield,⁹ K Qi,⁵ R Westhovens⁸

Arthritis Rheum. 2013;65(9):2219-32.

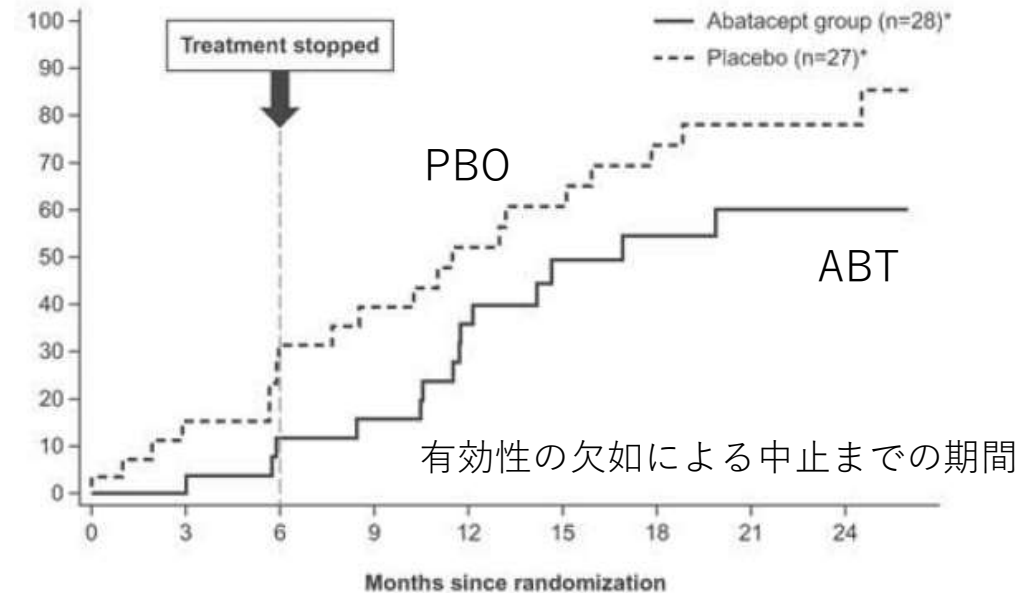


- 試験開始1年後のRA発症：ABT群 46.2% vs PBO群 66.7% (差 -20.5%, 95%CI -47.4%-7.8%), 有意差なし
- 試験開始1年後のDAS28寛解：ABT群 47.4% vs PBO群 38.5%

■ Limitation

- 半数にX線でerosionあり, 既にRA発症の可能性
- サンプルサイズが小さい, 仮説検定が出来なかった
- 有効性の欠如による中止でRA発症までの時間を推定

- phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory study
- CCP+, 2関節に滑膜炎+, 関節炎発症18カ月未満
- ABT iv(n=28) vs PBO(n=28), 6month
- 1年後にACR1987のRA分類基準でRA発症



Abatacept in individuals at high risk of rheumatoid arthritis (APIPPRA): a randomised, double-blind, multicentre, parallel, placebo-controlled, phase 2b clinical trial

Andrew P Cope, Marianna Jasencova, Joana C Vasconcelos, Andrew Filer, Karim Raza, Sumera Qureshi, Maria Antonietta D'Agostino, Iain B McInnes, John D Isaacs, Arthur G Pratt, Benjamin A Fisher, Christopher D Buckley, Paul Emery, Pauline Ho, Maya H Buch, Coziana Ciurtin, Dirkjan van Schaardenburg, Thomas Huizinga, René Toes, Evangelos Georgiou, Joanna Kelly, Caroline Murphy, A Toby Prevost, on behalf of the APIPPRA study investigators*

Lancet. 2024;403(10429):838-849.

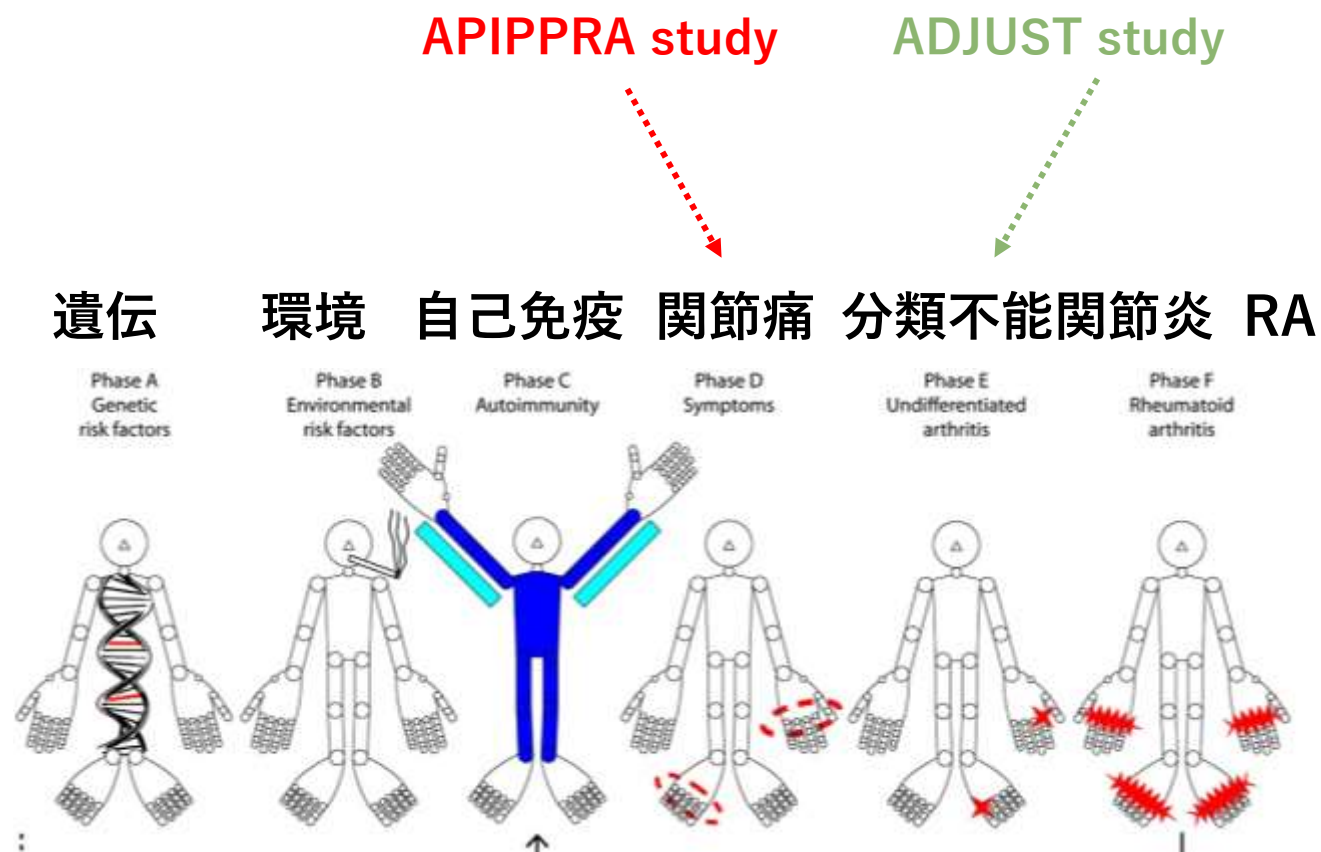
- randomised, double-blind, multicentre, parallel, placebo-controlled, phase 2b trial
- ABTでの介入はADJUST studyと同じだが、介入するタイミングが異なる。

Patient : ACPA or RF陽性で炎症性関節痛

Intervention : ABT125mg sq/wk

Compare : PBO

Outcome : 3関節以上の臨床的滑膜炎 or RA発症



Arthritis Rheum. 2013;65(9):2219-32

Design/Patient

- randomised, double-blind, multicentre, parallel, placebo-controlled, phase 2b trial

■ Inclusion criteria

- 18歳以上
- 手指・手首・足など炎症性関節痛
- RF陽性かつ抗CCP抗体陽性
- RF陰性だが抗CCP抗体値が正常上限 ≥ 3 倍

■ Exclusion criteria

- 以前に炎症性関節炎と診断
- 以前にDMARDs, GCsの使用
- 1つ以上の滑膜関節の軟部組織腫脹を特徴とする, 臨床的に明らかな炎症性関節炎
- 超音波検査やMRIなどの画像診断法で検出された無症候性滑膜炎は除外基準ではない

Method

■ Procedures

- ABT 125 mg sq weekly vs PBOで12カ月, さらに12ヶ月間追跡
- 3ヵ月毎の来院時および投薬日誌の記入によりコンプライアンスを評価
- 関節リウマチと診断された時点で中止, csDMARDsとGCsの追加は許可されず
- 手足X線: baseline, 12mo, 24mo
- エコー: 24関節を6ヶ月毎に無症候性滑膜炎を評価

Method

■ Randomization and masking

- PCによる置換ブロックランダム法で1:1に無作為に割付
- 性別, 喫煙歴, 国 (UKとオランダ)で層別化
- 3か月毎に4キットのABTかPBOを被験者に提供(各キットの外観と包装は同じ)
- 参加者, 治験医師, 臨床評価者, 超音波検査技師, 治験薬を配布した病院薬剤師はグループ割付けを隠された
- 臨床評価者は超音波評価が隠され, 超音波検査者は臨床評価が隠された

Method

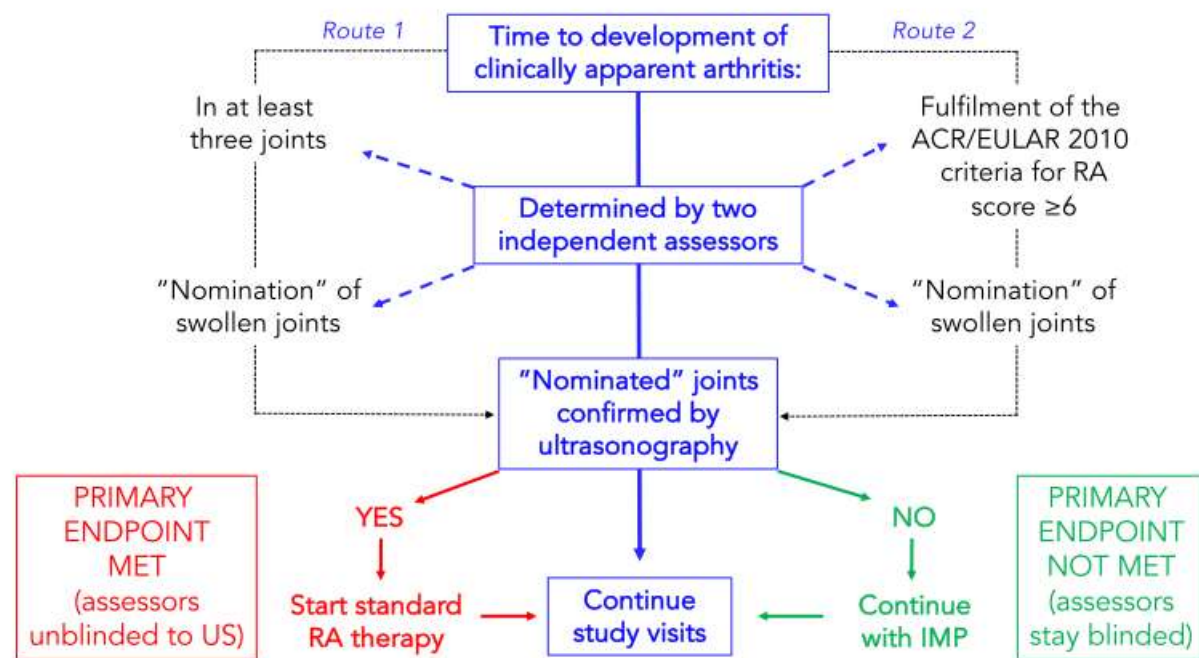
■ Primary endpoint

- 12カ月と24カ月時点での、3つ以上の関節での臨床的滑膜炎またはRA発症までの時間で、いずれかを最初に満たす
 - 2人の独立した評価者で関節腫脹を確認
 - 滑膜炎を超音波検査によって確認

■ Secondary endpoint

- DAS28, HAQなどの健康関連QOL評価など
- DMARDs or GCsを必要とする被験者の割合, および治療開始までの期間
- 超音波検査での滑膜炎および血管分布のスコアの経時的変化

Primary endpointのロードマップ



Method

■ Statistical analysis

- リスク集団のコホート研究を元に, PBO群の40%で24か月間で関節炎を発症すると仮定.
- ABT群で関節炎の発症が相対的に50%減少したと検出するには, 80%のパワーを要するには172人が必要 (PBOと比較, HR 0.432).
- 20%がドロップアウトと考慮して, 両群103 人を募集.
- 12 or 24カ月の1stは, Kaplan–Meier survival curvesを使用.
- ランダム化層でイベントがほとんどなかったため, 未調整Cox回帰モデル.
- 連続的な結果と二値的な結果の割合の違いに線形混合効果モデル.
- すべての検定は両側検定で5%の有意水準.

Result

■ characteristics

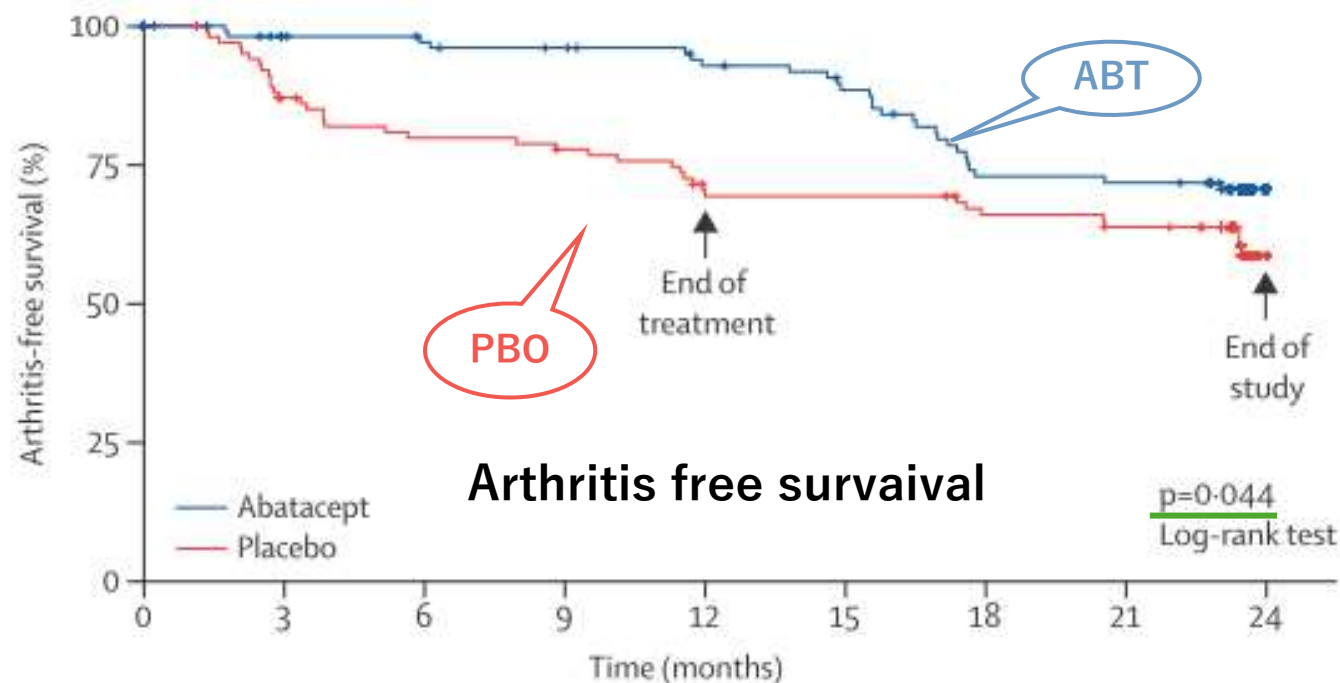
- ABT群：110名 (21名が棄権)
- PBO群：103名 (21名が棄権)
- 平均年齢は48.5歳
- 213例中165例 (77%) が女性、48例 (23%) が男性
- ACPAとRFどちらも陽性が183例 (86%)
腫脹関節数は0, 圧痛関節数は0~6
- ABT群およびPBO群の非順守率はそれぞれ26%, 25%

	Placebo (n=103)	Abatacept (n=110)
Sex		
Male	22 (21%)	26 (24%)
Female	81 (79%)	84 (76%)
Serology		
Positive for ACPA and RF	93 (90%)	90 (82%)
ACPA (≥ 3 ULN) and RF negative	9 (9%)	19 (17%)
ACPA (≥ 3 ULN) and RF positive or negative	96 (93%)	103 (94%)
ACPA (< 3 ULN) and RF negative	1 (1%)†	0
ACPA negative and RF positive	0	1 (1%)†
Swollen joint count*		
66 joints	0 (0-0); 103	0 (0-0); 108
28 joints	0 (0-0); 103	0 (0-0); 108
Tender joint count*		
68 joints	2 (0-6); 103	1 (0-5); 108
28 joints	1 (0-3); 103	1 (0-3); 108

Result

■ Primary endpoint

- 12カ月：ABT 6% vs PBO 29%
- 24カ月：ABT 25% vs PBO 37%



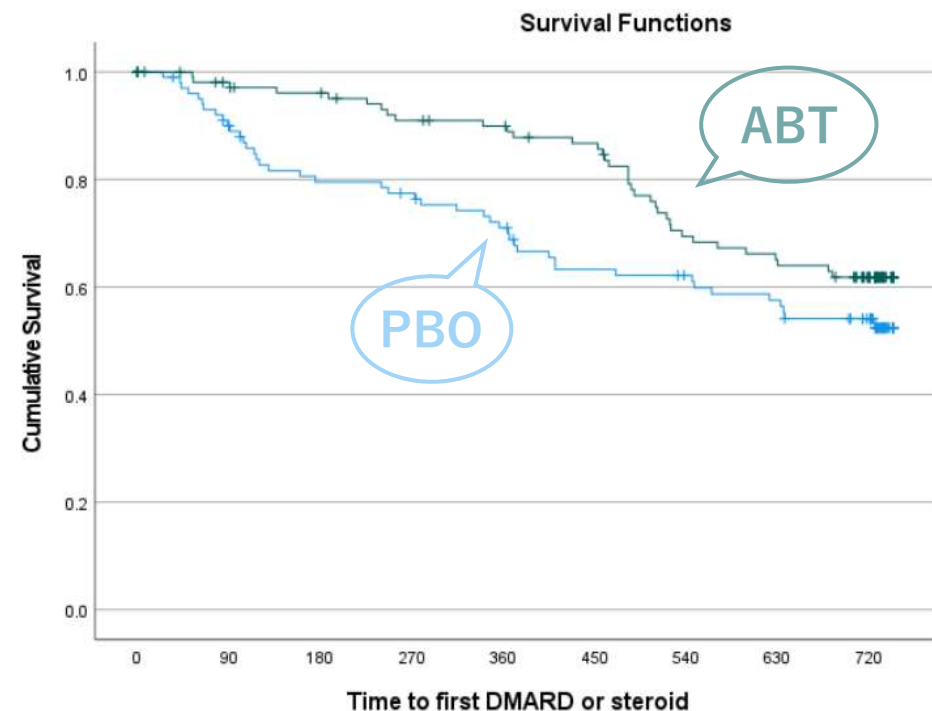
- **ABTがPBOに比べて24カ月時点での滑膜炎 or RA発症抑制に対して有効**
- HR 0.61 (95% CI 0.37–0.99, unadjusted Cox regression model)
- mean restricted arthritis-free survival (ABT 658 days, PBO 558 days) : 99 days (95%CI 38–161, p=0.0016)

Result

■ Time to first DMARD or corticosteroid

- 計80人がDMARDまたはGCsを服用
- 12ヵ月でのDMARDs or GCの使用率：
ABT群 12.2% vs PBO群 33.4%
(-21.2%, 95%CI -32.7~-9.7)
- 24ヶ月でのDMARDs or GCの使用率：
ABT群 38.2% vs PBO群 47.6%
(-9.4%, 95%CI -23.7~4.9)

- ABT群でDMARDもしくはGCの初回投与までの期間が遅い



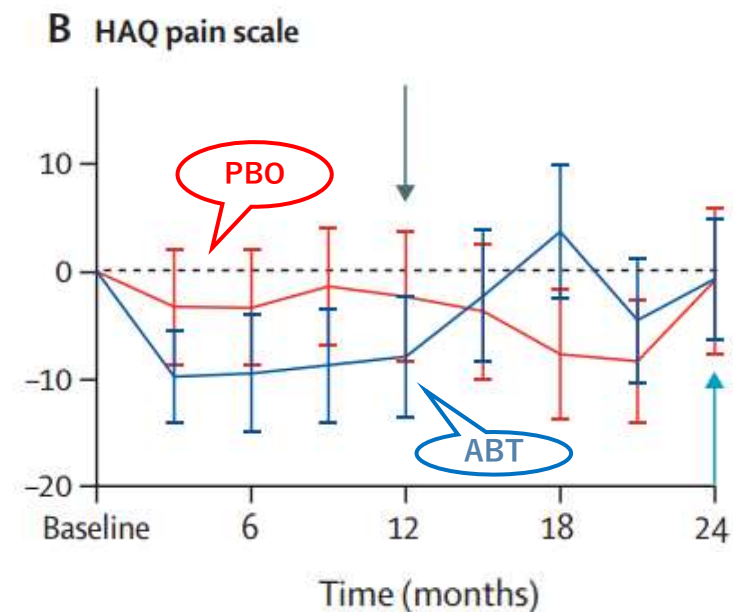
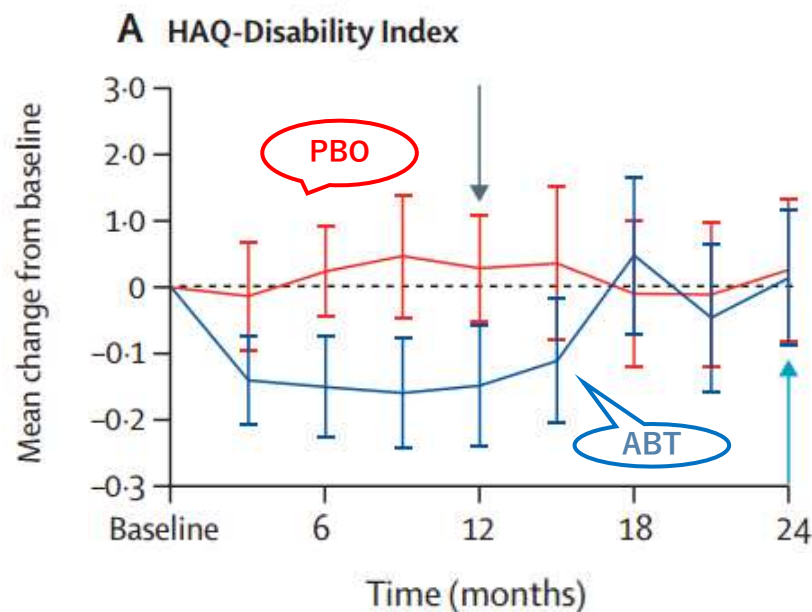
【DMARDs or GCの使用率】

12 months		24 months		Difference between proportions at 12 months (95% CI) (Abat - Plac)	Difference between proportions at 24 months (95% CI) (Abat - Plac)
Placebo	Abatacept	Placebo	Abatacept		
Proportion (%) (SE)	Proportion (%) (SE)	Proportion (%) (SE)	Proportion (%) (SE)		
33.4 (4.8)	12.2 (3.3)	47.6 (5.3)	38.2 (5.0)	-21.2 (-32.7 to -9.7)	-9.4 (-23.7 to 4.9)

Result

■ HAQ-DI

- 12ヵ月でABT群のHAQの改善あり
HAQ-DI: 差-0.14 (95%CI -0.26~-0.03)
HAQ pain: 差-7.9 (95%CI -15.0~-0.8)
- 24ヶ月までは持続はしない
HAQ-DI: 0.03 (95%CI -0.11~0.17)
HAQ pain: -0.2 (-8.2~7.7)



■ DAS28

- 12ヶ月でABT群でDAS28が低い
- 24ヵ月間の持続はなし

	Placebo	Abatacept	Difference in means or proportions Aba-Plac (95% CI)
DAS28			
Baseline	2.72 (0.13) N=103	2.67 (0.11) N=106	..
12 months	2.7 (0.14) N=85	2.05 (0.14) N=83	<u>-0.49 (-0.83 to -0.15)</u> ..
24 months	2.71 (0.16) N=69	2.70 (0.10) N=72	<u>0.001 (-0.36 to 0.36)</u> ..

Result

■ 超音波検査

	Baseline (n=212)		12 months (n=155)			24 months (n=107)		
	Placebo	Abatacept	Placebo	Abatacept	Difference (95% CI)	Placebo	Abatacept	Difference (95% CI)
Grayscale maximum score								
0	31% (32/103)	35% (38/109)	23% (16/69)	41% (35/86)	..	24% (11/46)	39% (24/61)	..
1	28% (29/103)	31% (34/109)	32% (22/69)	34% (29/86)	..	37% (17/46)	33% (20/61)	..
2	34% (35/103)	26% (28/109)	32% (22/69)	26% (22/86)	..	26% (12/46)	21% (13/61)	..
3	7% (7/103)	8% (9/109)	13% (9/69)	0% (0/86)	..	13% (6/46)	7% (4/61)	..
Participants with grayscale ≥ 1	69% (71/103)	65% (71/109)	77% (53/69)	60% (51/86)	..	76% (35/46)	61% (37/61)	..
Participants worsening by 1 point from baseline	30% (21/69)	20% (17/85)	-10.4% (-24.2 to 3.4)	35% (16/46)	27% (16/60)	-8.1% (25.9 to 9.6)
Composite outcome	55% (49/89)	25% (22/88)	-30.1% (-43.8 to -16.3)	66% (53/80)	51% (41/81)	-15.6% (-30.7 to -0.60)
PD maximum score								
0	72% (74/103)	73% (80/109)	62% (43/69)	86% (74/86)	..	78% (36/46)	80% (49/61)	..
1	15% (15/103)	8% (9/109)	16% (11/69)	8% (7/86)	..	11% (5/46)	8% (5/61)	..
2	9% (9/103)	17% (19/109)	22% (15/69)	6% (5/86)	..	9% (4/46)	10% (6/61)	..
3	5% (5/103)	1% (1/109)	0% (0/69)	0% (0/86)	..	2% (1/46)	2% (1/61)	..
Participants with PD ≥ 1	28% (29/103)	27% (29/109)	38% (26/69)	14% (12/86)	..	22% (10/46)	20% (12/61)	..
Participants worsening by 1 point from baseline	26% (18/69)	11% (9/85)	-15.5% (-27.8 to -3.2)	15% (7/46)	12% (7/60)	-3.6% (-16.7 to 9.6)

- ベースラインで, GS ≥ 1 ; PBO 68.9%, ABT 62.8%, PD ≥ 1 ; PBO 28.1%, ABT 26.6%
- ABT投与中の12カ月はPBOに比べてGS, PD共に悪化率は低いが, 投与中止後12カ月では差はない。

Result

■ safety

- 1回以上の有害事象：ABT群 92% vs PBO群 89%, 差 2.5%(95%CI -5.4~10.5)
- 1回以上の感染症：ABT群 52% vs PBO群 61%, 差 -8.5%(95%CI -21.8~4.8)
- 治験に関連する重篤な有害事象 6件(全てABT群)

	Events or participants	Placebo (n=102)	Abatacept (n=109)
All adverse events	1036	475 (46%)	561 (54%)
Participants reporting ≥1 adverse event	191	91 (89%)	100 (92%)
Difference in proportions (95% CI)	2.5% (-5.4 to 10.5)
<u>Participants reporting ≥1 adverse event classified as infection</u>	119	62 (61%)	57 (52%)
Difference in proportions (95% CI)	-8.5% (-21.8 to 4.8)
Common adverse events			
Common cold	80	42 (41%)	38 (35%)
Sore throat	37	17 (17%)	20 (18%)
Nausea	27	7 (7%)	20 (18%)
Chest infection	25	19 (19%)	6 (6%)
Headache	25	9 (9%)	16 (15%)
Diarrhoea	24	12 (12%)	12 (11%)
Dental	20	7 (7%)	13 (12%)
Back pain	16	13 (13%)	3 (3%)
Abdominal pain	15	4 (4%)	11 (10%)
Mouth ulcers	12	2 (2%)	10 (9%)
Fatigue	11	5 (5%)	6 (6%)
Most frequent laboratory adverse events			
Anaemia	8	3 (3%)	5 (5%)
Transaminitis (raised ALT or AST)	7	5 (5%)	2 (2%)
Iron deficiency	4	3 (3%)	1 (1%)
Leucopenia	3	1 (1%)	2 (2%)
Hyperlipidaemia	3	1 (1%)	2 (2%)
Folate deficiency	2	1 (1%)	1 (1%)
Leukocytosis	1	0	1 (1%)
Raised creatine kinase	1	1 (1%)	0
Participants reporting ≥1 serious adverse event, including death, IMEs, and SARs	17	11 (11%)	6 (6%)
Difference in proportions (95% CI)	-5.3% (-12.7 to 2.1)

Discussion

- RA発症リスクの高い成人へのABT投与は、臨床的に明らかな関節炎への進行を抑制することを示した。
- ABT中止後も関節炎の発現件数はPBO群より少ないが、QOLや超音波所見は同等であり有効性が必ずしも持続しているとは言い難い。
- 本研究は、inclusion criteriaにMRIでの滑膜炎の存在を入れていない。他の研究よりも圧痛関節痛やVASが低く、よりRA発症の低リスク集団で行った。

Discussion

■ Strength

- ACPA陽性
- 治療薬の投与量・期間の固定
- クリニックからの組み入れで実臨床に合った状況
- 主要評価項目の関節炎をエコーで確認
- 低い離脱率
- エコーで滑膜炎のない低リスクな集団を対象

Discussion

■ Limitation

- 追跡期間が短く、発症遅延か予防の区別が出来ない
- 多くの患者がRA未発症であり、不必要な治療を行った可能性
- RA発症リスクが低い集団に対する、治療効果判定の尺度が適切か
- プロトコル非順守率が予想より高かった