

A Randomized Comparative Effectiveness Study of
Oral Triple Therapy Versus Etanercept Plus Methotrexate
in Early Aggressive Rheumatoid Arthritis

TEAR

“The Treatment of Early Aggressive
Rheumatoid Arthritis Trial”

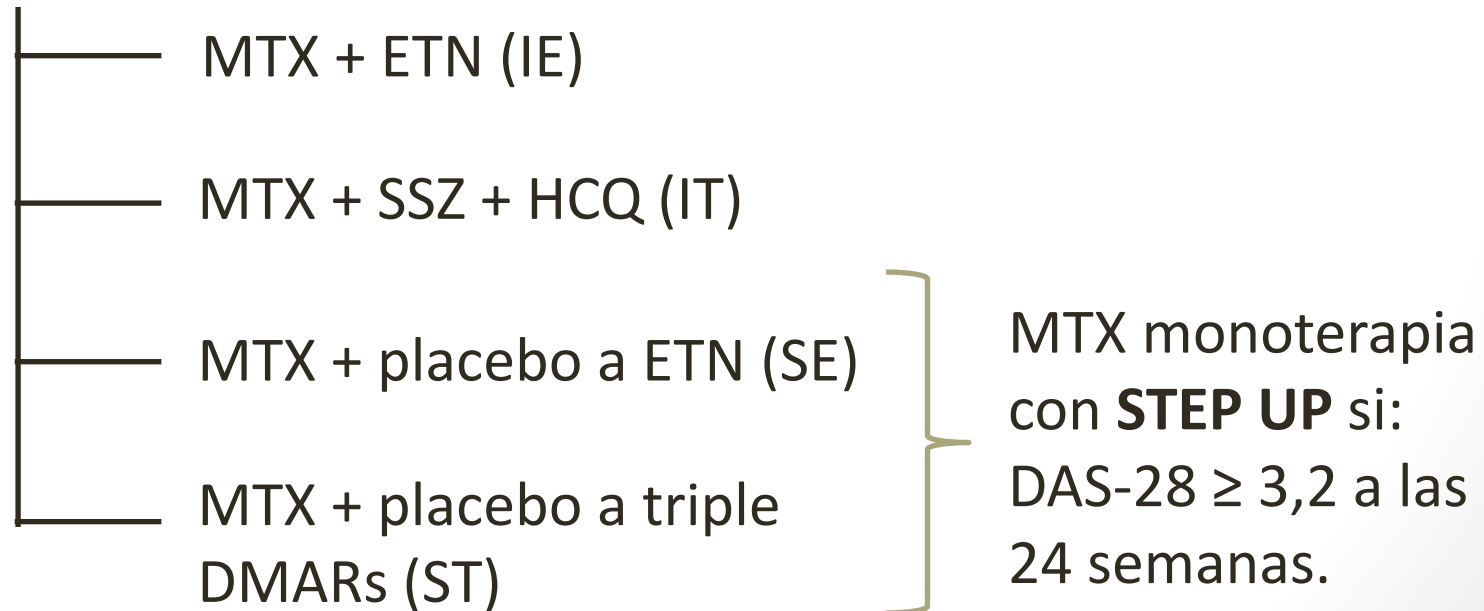
Natalia Zamora
Instituto de Rehabilitación Psicológica

Objetivos

- Evaluar:
 1. Terapia de combinación inmediata (MTX + HCQ + SSZ vs. ETN + MTX) en comparación con la monoterapia con MTX con posibilidad de realizar step up a dichos esquemas.
 2. Si existe eficacia comparativa entre estos dos esquemas en pacientes con artritis temprana.

Material y Métodos

- Estudio a 2 años
- Randomizado desde el inicio
- Doble ciego
- 4 ramas de tratamiento

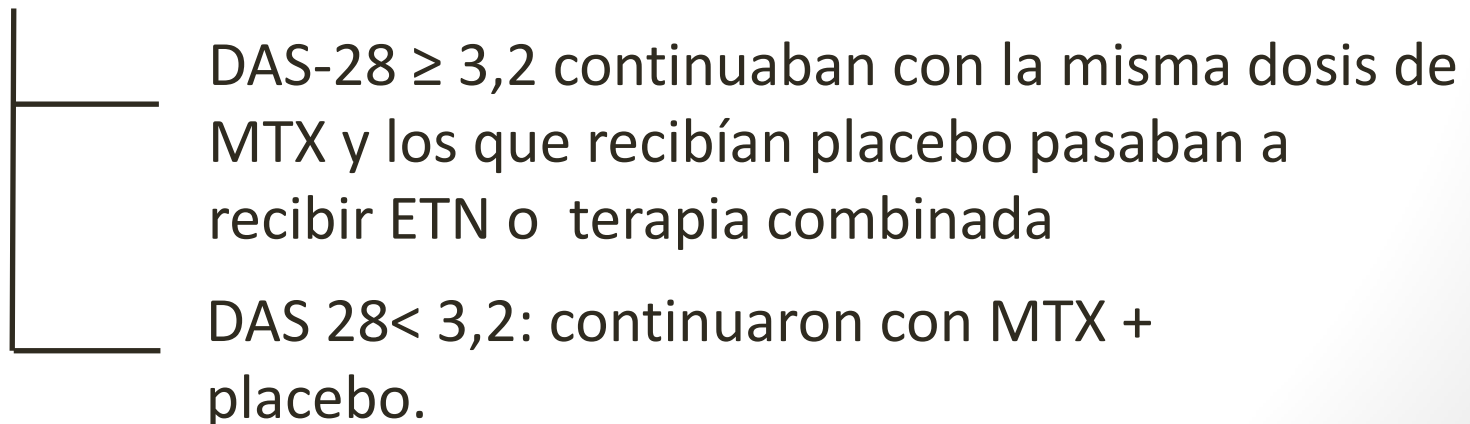


Criterios de inclusión

- Mayores de 18 años
- Criterios de AR ACR' 87
- AR < a 3 años de evolución
- TJ = 4, SJ = 4.
- FR+ o a CCP+.
- Seronegativos: ≥ 2 Erosiones por RX.
- Dosis estables (2 semanas) de GCC ≤ 10 mg/día.
- AINES estables por 1 semana.

Protocolo

- Evaluación articular cada 6 semanas durante las primeras 48 semanas, luego cada 12 semanas.
- **En semana 12:**
Se escalaban las dosis de las DMARs en los grupos o se descendían si no había articulaciones tum y dol.
- **En semana 24:**
Las 2 ramas “Step up”

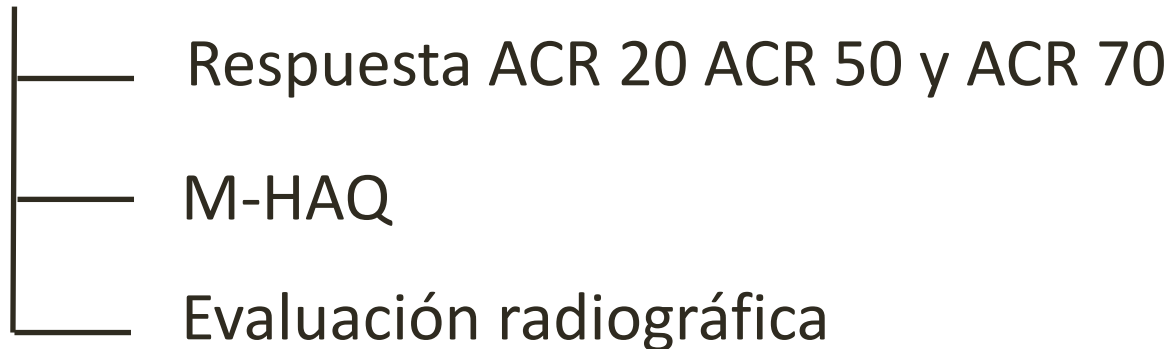


Protocolo

- Ac. Fólico: todos recibían 1 mg por día.
- Corticoides: podían ser descendidos a partir de semana 24.
 - DAS < 3,2: reducción de 1 a 2,5 mg por mes.
 - Si brote: volvía a dosis de baseline.
 - 1 sola inyección IA de corticoide permitida: se consideraba no evaluable.
- Toxicidad: descenso de dosis o discontinuación (según criterio del médico). Si en 2 semanas se resolvía volvía a dosis mínima tolerada.
- Control laboratorio casa 6 semanas.

Outcomes

- Outcome primario: DAS-28 (ESD): de semana 48 a semana 102.
- Outcomes secundarios:



Análisis estadístico

- **Outcome primario:** Modelos mixtos, de doble sentido, de medidas repetidas para permitir la evaluación al cambio del DAS28 de la semana 48 a la 102.
- Se consideró tto empleado, tiempo de tto y la interacción e/ los ttos y el tiempo de la creación de los grupos (aunque no fue diseñado para evaluar esta interacción).
- Se estudió de semanas 48 a 102 para dar tiempo a los que recibieron step-up para evaluar máxima eficacia a drogas.
- **Outcomes secundarios:** Los resultados se presentan con los datos de participantes que completaron 102 semanas. Se usaron modelos mixtos de medidas repetidas usando ajuste de Tukey-Kramer para desbalances e/ ramas (método de imputación de datos).
- Función, discapacidad y progresión Rx: ANCOVA (Ajustado a covariables)
- χ^2 para evaluar diferencias en rtas ACR y para comparar las interrupciones del tratamiento debido a la falta de eficacia.

Resultados

Table 1. Demographic and baseline clinical characteristics of the randomized population (n = 755), according to treatment group*

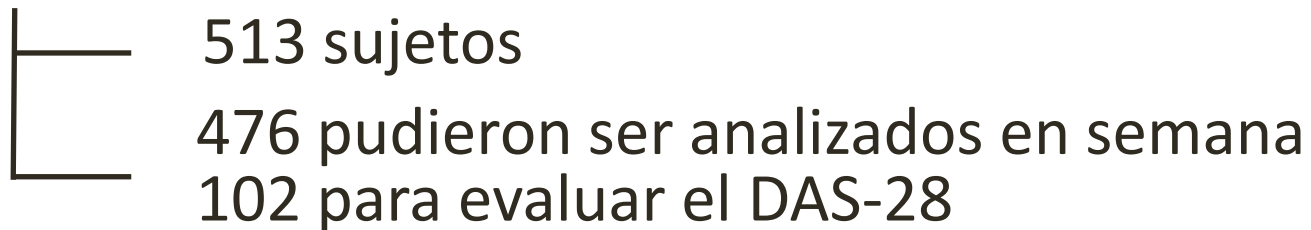
	IE	IT	SE	ST
No. of participants (% of total)	244 (32.3)	132 (17.5)	255 (33.8)	124 (16.4)
Age, mean $\pm$ SD years	50.7 $\pm$ 13.4	48.8 $\pm$ 12.7	48.6 $\pm$ 13.0	49.3 $\pm$ 12.0
Female sex	181 (74.2)	101 (76.5)	176 (69.0)	87 (70.2)
Race/ethnicity				
White	188 (77.1)	107 (81.1)	200 (78.4)	106 (85.5)
African American	31 (12.7)	11 (8.3)	29 (11.4)	14 (11.3)
Hispanic	26 (10.7)	17 (12.9)	32 (12.6)	10 (8.1)
Body mass index, mean $\pm$ SD kg/m ²	29.3 $\pm$ 7.0	30.0 $\pm$ 8.2	30.0 $\pm$ 6.7	29.2 $\pm$ 7.3
Disease duration, mean $\pm$ SD months	3.5 $\pm$ 6.4	4.1 $\pm$ 7.2	2.9 $\pm$ 5.6	4.5 $\pm$ 7.6
RF positive	216 (88.5)	121 (91.7)	232 (91.0)	108 (87.1)
RF negative and anti-CCP antibody positive	8 (3.3)	4 (3.0)	9 (3.5)	4 (3.2)
Anti-CCP antibody negative/not tested, with 2 erosions	20 (8.2)	7 (5.3)	14 (5.5)	12 (9.7)
Prior DMARD use	68 (27.9)	30 (22.7)	58 (22.8)	22 (17.7)
Etanercept†	0	0	1 (0.4)	0
Infliximab†	1 (0.4)	0	0	0
Anakinra†	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
HCQ	5 (2.1)	3 (2.3)	4 (1.6)	3 (2.4)
SSZ	1 (0.4)	0	0	1 (0.8)
MTX	60 (24.6)	27 (20.5)	52 (20.4)	18 (14.5)
MTX dose >40 mg total†	3 (1.2)	1 (0.8)	3 (1.2)	3 (2.4)
Low-dose corticosteroid treatment at screening	105 (43.0)	58 (43.9)	111 (43.5)	41 (33.1)
Corticosteroid dose at screening, mean $\pm$ SD mg prednisone/day	3.4 $\pm$ 4.3	3.4 $\pm$ 4.2	3.4 $\pm$ 4.3	2.6 $\pm$ 4.1

* No significant differences between the treatment arms were observed. Except where indicated otherwise, values are the number (%). IE = immediate methotrexate (MTX) plus etanercept; IT = immediate triple therapy (MTX plus sulfasalazine [SSZ] plus hydroxychloroquine [HCQ]); SE = step-up from MTX to MTX plus etanercept; ST = step-up from MTX to triple disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) therapy (MTX plus SSZ plus HCQ); RF = rheumatoid factor; anti-CCP = anti-cyclic citrullinated peptide.

† Protocol exception/violation.

Resultados

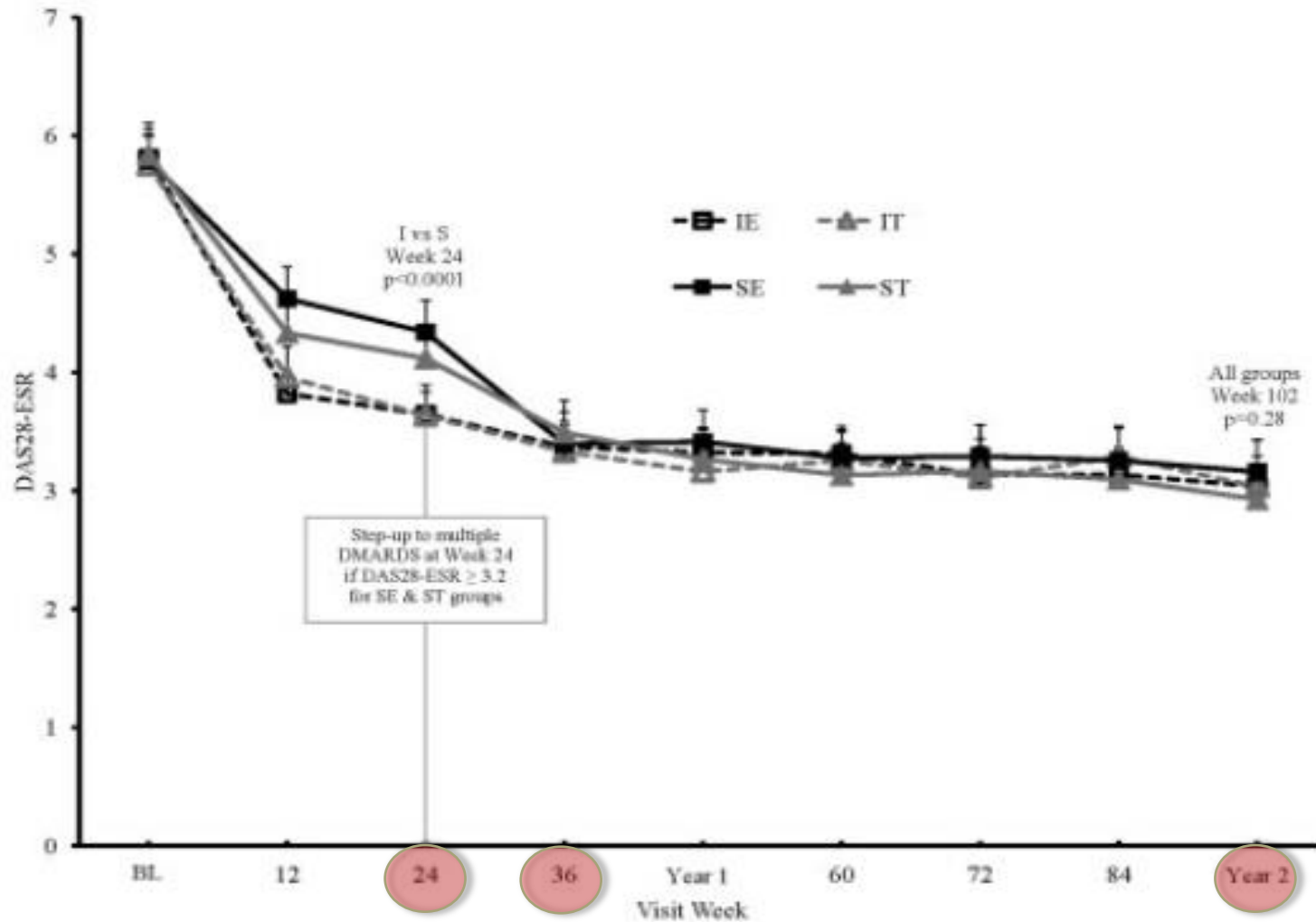
- Screening de 895 pacientes.
- 755 fueron randomizados.
- 67.9% completaron el estudio a los 2 años



- 42% de los que abandonaron fue por decisión propia.
- Compliance similar todas las ramas.
- Sin diferencias en las dosis medias de MTX, SSZ y corticoides.

Resultados

Outcome primario



Resultados

Outcome secundarios: Respuestas ACR

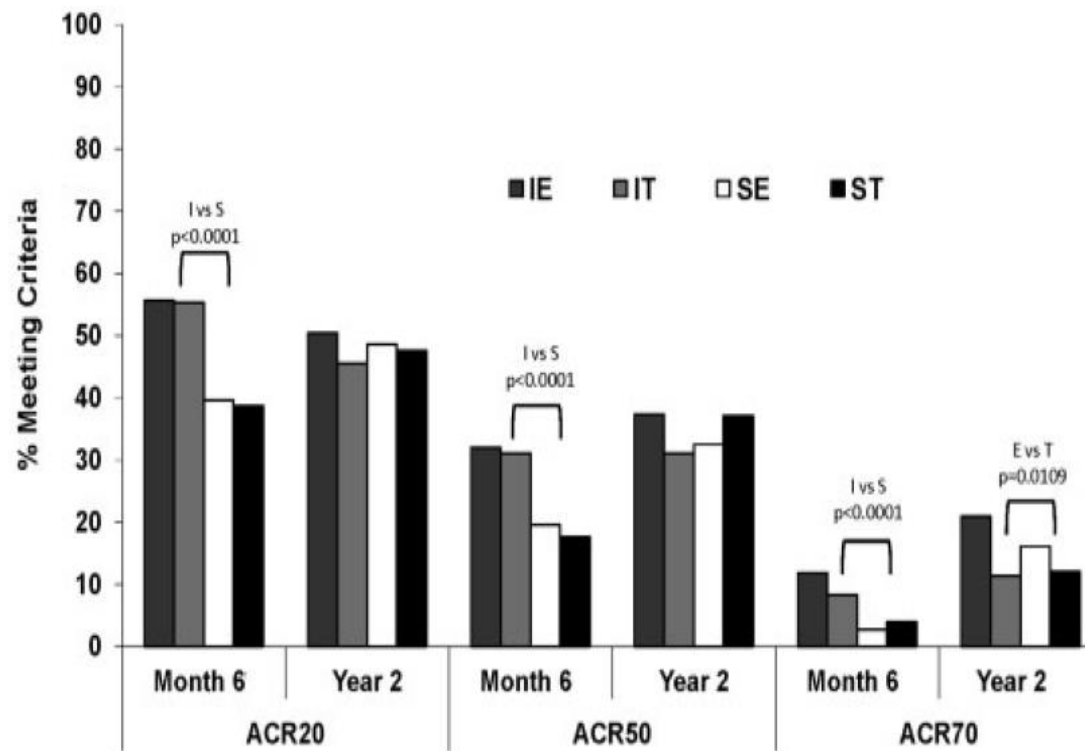


Figure 3. Percentage of participants achieving American College of Rheumatology 20% response (ACR20), ACR50, and ACR70 at the time of initiation of step-up therapy (6 months) and at the 2-year conclusion of the study, with nonresponder imputation (i.e., subjects who withdrew were considered treatment failures). E = etanercept; T = triple therapy (see Figure 1 for other definitions).

Resultados

Outcome secundarios: M-HAQ y progresión radiológica

- Todos tuvieron disminución del M-HAQ.
- Radiografías: Progresión radiológica: cambio > 0.5 entre semanas 0 y 102 en el score de sharp van der Heijde modificado.

33,6% tuvieron algún grado de progresión radiológica.

No hubo diferencias entre los grupos en el score de sharp.

Al formar 2 grupos (los que recibieron terapia combinada y los que recibieron MTX + ETN) hubo una diferencia en favor de quienes usaron ETN. ($p=0.047$)

Resultados

- Corticoides: no hubieron diferencias en el uso de esteroides entre los grupos.
- Seguridad y tolerancia: sin diferencias entre los grupos.
- A los 2 años:

	IE	IT	SE	ST
ACR 20	53%	48%	48%	47%
ACR 70	22%	10%	16%	12%

Conclusiones “A favor”

- Primer estudio doble ciego-randomizado e independiente que evaluó la comparación de terapia combinada con DMAR's vs ETN + MTX.
- 28% de los pacientes tuvieron buena respuesta a MTX monoterapia y no requirieron escalar de tratamiento.
- No hubo diferencias entre los 2 esquemas terapéuticos (inicio inmediato y step up) en el estado funcional y dolor, y relativamente poca diferencia en la progresión radiográfica.
- *Sugiere que la relación costo-beneficio de la triple terapia (menos costosa), puede ser positiva en relación a la de la terapia anti-TNF.*