

CLINICAL SCIENCE

Efficacy and safety of abatacept in active primary Sjögren's syndrome: results of a phase III, randomised, placebo-controlled trial

Alan N Baer ¹, Jacques-Eric Gottenberg ², E William St Clair,³ Takayuki Sumida,⁴ Tsutomu Takeuchi,⁵ Raphaèle Seror,⁶ Gary Foulks,⁷ Marleen Nys,⁸ Sumanta Mukherjee,⁹ Robert Wong,¹⁰ Neelanjana Ray,¹¹ Hendrika Bootsma¹²

[Ann Rheum Dis. 2020;80:339–348.]

背景

- Primary Sjögren's syndrome (pSS)の治療は対症療法（人工唾液涙液, コリン作動薬, 涙腺プラグ）
- 小規模のコントロール試験（MTX, LEF, RTX, HCQ, epratuzumab, belimumab, IFX）はmixed result.
- PlaceboとのRCT：HCQ negative, RTX negative.
- Abatacept (ABA)はAPC上のCD80/CD86と結合しT細胞活性化を阻害
- ABAの2つのopen-label pilot study（24weekで活動性低下）[Ann Rheum Dis 2014;73:1393–6.], [Arthritis Care Res 2013;65:1862–8.], RA続発の二次性SS [Mod Rheumatol. 2016; 26: 891-99.]の結果がpositiveだったためRCTを組んだ.

B cells in the pathogenesis of primary Sjögren syndrome

[Nat Rev Rheumatol. 2018; 14: 133-145.]

Gaëtane Nocturne and Xavier Mariette*

Key points

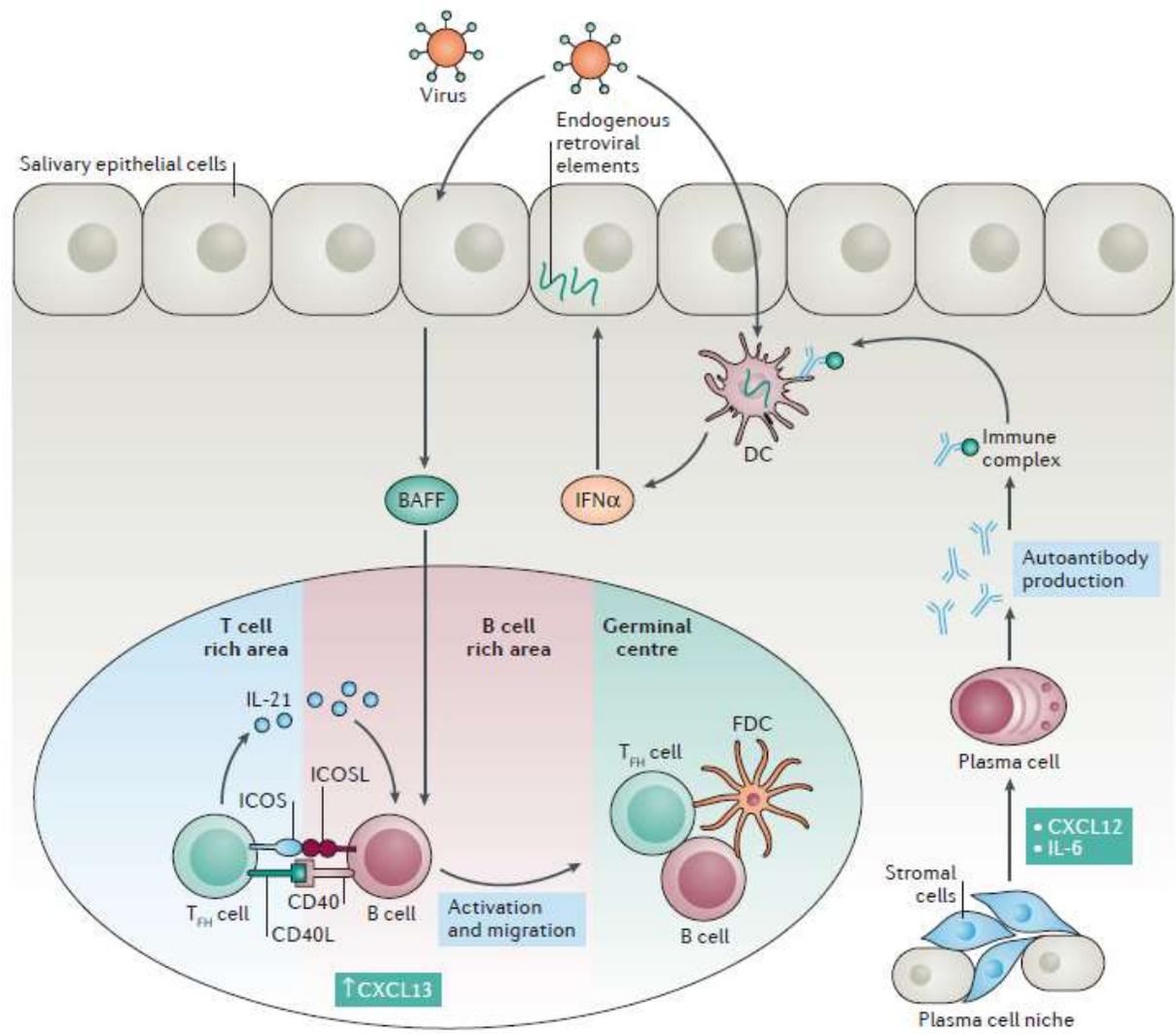
- BAFF: 自然免疫の早期活性化と自己反応性B細胞のcrosstalkに中心的役割
- CD27⁺ memory B, marginal zone B, Plasmablast, Plasma cell が重要
- 唾液腺・涙腺での自己反応性B細胞の持続的刺激が1st step
- 自己反応性Bの持続的活性化はGenetic controlと微小環境が必要.

総論

- Primary Sjögren syndrome (pSS) は典型的な自己免疫疾患.
- B細胞がPathogenであることは明らかな疾患. 高ガンマグロブリン血症, 自己抗体(RF, aSS-A, aSS-B). 唾液腺にGC形成もみられる. **慢性的なB細胞活性化**がある。
- RA/SLE/pSSでB細胞リンパ腫のリスクが最も高い(主にMALT)

唾液腺でのB細胞活性化⇒

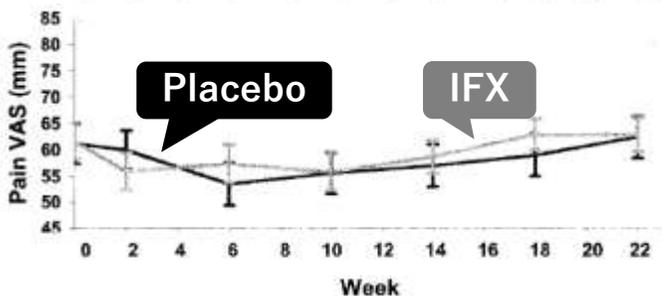
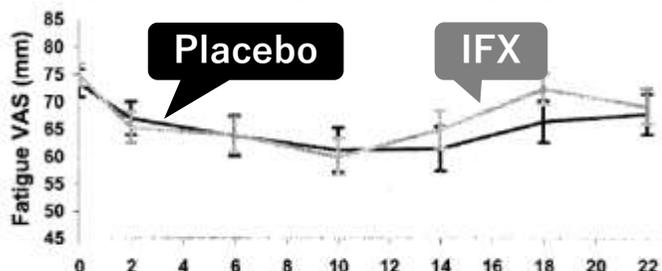
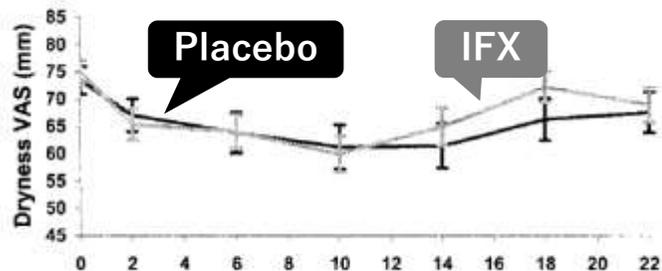
- 唾液腺はpSSの評定臓器. 自己免疫性上皮炎, 上皮細胞が活性化して病因と考えられる. 唾液上皮細胞は共刺激分子を発現し免疫細胞に抗原提示する.
- また, 上皮細胞はBAFF産生 (ウイルス感染後のIFN α) でB細胞活性化にも寄与する.
- TfhはIL-21を産生し, CXCL13などを発現することでB細胞を活性化して胚中心様組織を形成させる.



Results of the Randomized, Controlled Trial of Remicade In Primary Sjögren's Syndrome (TRIPSS)

[Arthritis Rheum 2004;50:1270-6.]

	Week 10 change from baseline			Week 22 change from baseline		
	Placebo (n = 49)	Infliximab (n = 54)	<i>P</i>	Placebo (n = 49)	Infliximab (n = 54)	<i>P</i>
30% decrease in 2 of 3 VAS, %	26.5	27.8	0.89	20.4	16.7	0.62
30% decrease in pain VAS, %	26.5	24.1	0.77	26.5	20.4	0.46
30% decrease in fatigue VAS, %	30.6	31.5	0.92	24.5	24.1	0.96
30% decrease in dryness VAS, %	22.5	22.2	0.98	16.3	16.7	0.96



- Randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study.
- 対象: 103人, AECG分類基準(2002)を満たすprimary SS, activeで2/3項目のVAS>50/100
- 介入: IFX (n54, 0/2/6w 5mg/kg div) vs Placebo (n49), 22w迄観察
- Primary end point : 0w と10wの比較で2/3項目(関節痛, 疲労, 乾燥) のVASが30%以上改善
- 2nd end point: VAS, 唾液腺・涙腺機能, CRP/ESR, SF36
- 結果: 10wでprimary end point達成率に有意差なし(IFX 27.8% vs PC 26.5%, p=0.89). 22wでも有意差なし(IFX 16.7% vs PC 20.4%, p=0.62). 2nd end pointも全て有意差なし.
- 結論: IFXのSSに対する有効性を示せなかった.

Treatment of Primary Sjögren Syndrome With Rituximab

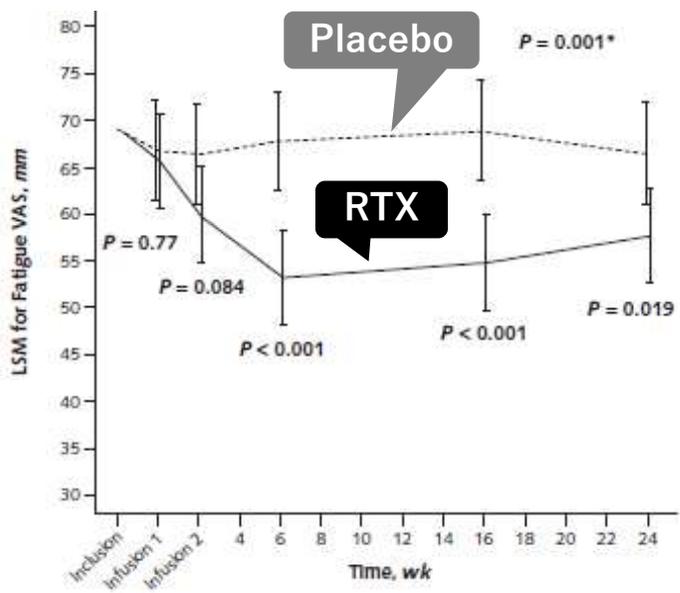
A Randomized Trial

TEARS (2014)

[Ann Intern Med. 2014;160:233-242.]

Variable	Week 6				Week 16				Week 24			
	Rituximab	Placebo	Difference (95% CI)	P Value	Rituximab	Placebo	Difference (95% CI)	P Value	Rituximab	Placebo	Difference (95% CI)	P Value
Patients with ≥30-mm Improvement in VAS score, %†												
≥2 of 4 VASs‡	22.4	9.1	13.3 (0.8 to 25.8)	0.036	26.3	17.0	9.3 (-1.5 to 20.0)	0.091	23.0	22.0	1.0 (-16.7 to 18.7)	0.91
Global	15.8	8.0	7.8 (-8.6 to 24.1)	0.35	20.5	18.2	2.4 (-11.2 to 16.0)	0.73	16.9	24.0	-7.1 (-19.1 to 4.9)	0.25
Pain	18.0	14.0	3.9 (-9.9 to 17.8)	0.57	15.2	15.9	-0.7 (-8.6 to 7.2)	0.86	12.6	22.0	-9.4 (-26.7 to 8.0)	0.29
Fatigue	34.7	8.2	26.6 (15.7 to 37.5)	<0.001	27.2	8.9	18.3 (4.1 to 32.6)	0.012	20.1	10.8	9.3 (-2.0 to 20.5)	0.105
Dryness	16.6	8.6	8.0 (-3.7 to 19.7)	0.179	21.1	13.6	7.5 (-5.4 to 20.4)	0.25	25.6	13.2	12.4 (-3.0 to 27.8)	0.114
Mean Improvement in ESSDAI score	0.8	1.0	-0.3 (-1.2 to 0.7)	0.60	1.6	2.0	-0.3 (-1.7 to 1.0)	0.66	1.2	1.7	-0.5 (-2.3 to 1.3)	0.57

Fatigue VAS



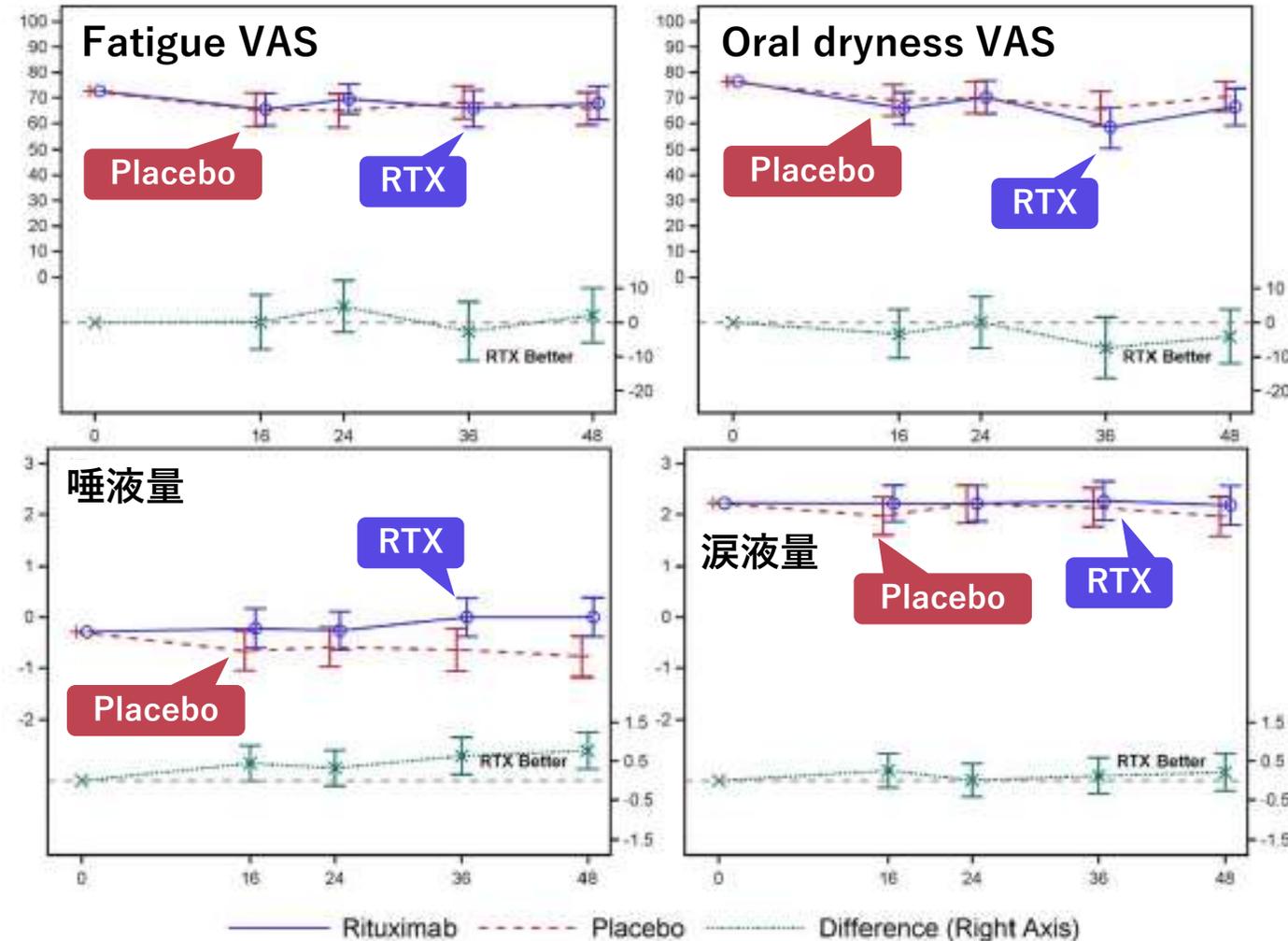
- Randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study.
- 対象: 120人, AECG分類基準(2002)を満たすprimary SS, 2/4項目(疾患全体, 疼痛, 疲労, 乾燥)のVAS>50/100, 発症<10年
- 介入: RTX (n63, 0, 2wに1g div) vs Placebo (n57), 24w迄観察.
- Primary end point : 24wまでに2/4項目のVASが30mm以上改善
- 結果: 24wでprimary end point達成率有意差なし(RTX 23.0% vs PC 22.0%, p=0.91). 6wで有意差ある(RTX 22.4% vs PC 9.14%, p=0.036). RTX群では疲労のVAS改善が大きい.
- 有害事象: RTXは感染多い.
- 結論: RTXはSSの症状を24wで軽減しない. 早期には限られた症状は軽減させる.

TRACTISS (2017)

[Arthritis Rheumatol 2017;69:1440–50.]

- Randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study.
- 対象: 133人, AECG分類基準(2002)を満たす primary SS, 口腔乾燥/疲労があり抗Ro抗体+.
- 介入: RTX (n67, 0, 2, 24, 26wに1g div [2コース]) vs Placebo (n66).
- Primary end point : 48wで口腔乾燥か疲労のVASが30%以上改善
- 他outcome : 唾液腺/涙腺機能, ESSPRI, ESSDAI
- 結果: 48wでの反応率は有意差なし (RTX 39.8% vs PC 36.80%, OR 1.13). その他のoutcomeも唾液量以外改善なし. AEはRTXにやや多いがSAEに差はない.
- 結論: RTXは本SS患者群に対し臨床的にもコスト的にも有効でない.

Randomized Controlled Trial of Rituximab and Cost-Effectiveness Analysis in Treating Fatigue and Oral Dryness in Primary Sjögren's Syndrome

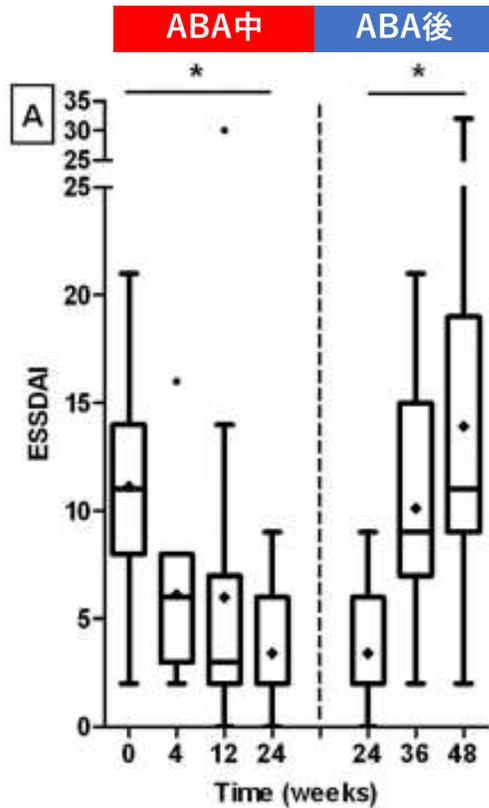


Abatacept treatment reduces disease activity in early primary Sjögren's syndrome (open-label proof of concept ASAP study)

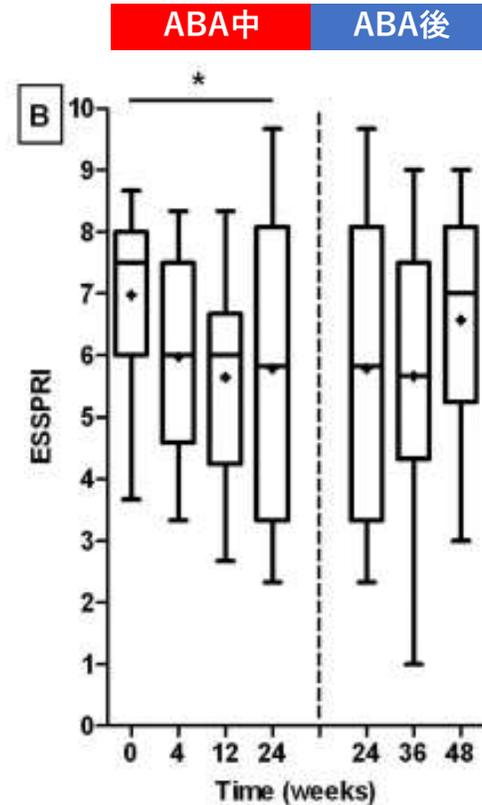
ASAP (2014)

[Ann Rheum Dis 2014;73:1393–6.]

ESSDAI



ESSPRI



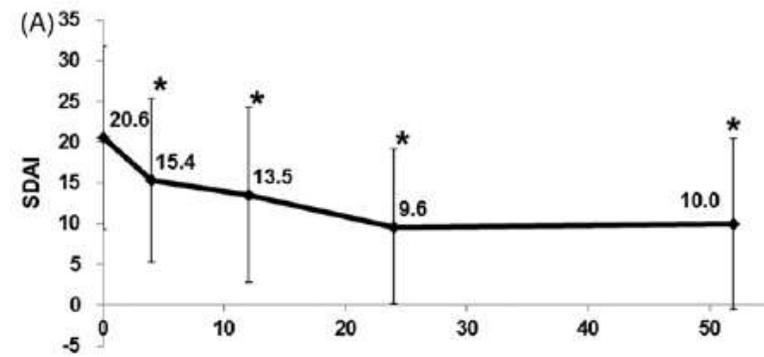
- Open-label, 1施設前向き pilot study [Active Sjögren Abatacept Pilot study (ASAP)]
- 対象：15人, bio-naïveのAECG分類基準(2002) 満たす早期(発症5年以下) primary SS患者
- 介入：Day 1, 15, 29, 以後4w毎24wまでABA 10mg/kg 静注.
- Follow up：4, 12, 24w (ABA投与中), 36, 48w (ABA終了後).
- Primary outcome：ESSDAI, ESSPRI, 採血検査, 唾液腺・涙腺機能, PRO
- 結果: ESSDAI, ESSPRI, RF, IgG はABA投与中 有意に低下, ABA終了後に上昇. 唾液腺・涙腺機能は不変. HR-QoLは治療中有意に改善.
- 結論: ABAは早期活動性pSSの疾患活動性, 疲労, HR-QoLに有効だった.

ROSE (2016)

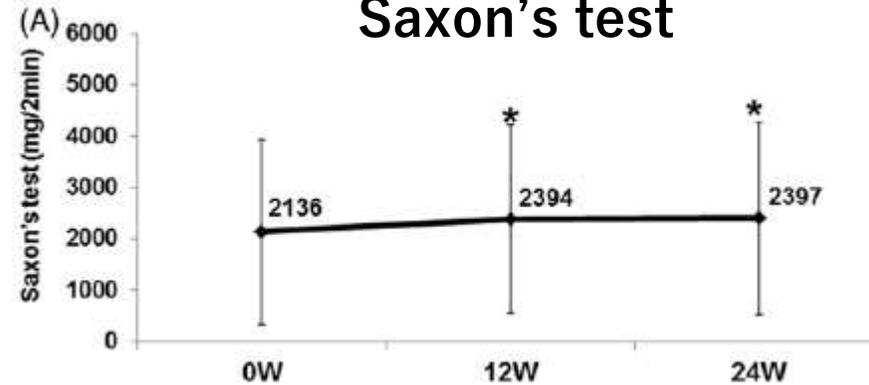
[Mod Rheumatol. 2016;26:891–9.]

Effectiveness of abatacept for patients with Sjögren's syndrome associated with rheumatoid arthritis. An open label, multicenter, one-year, prospective study: ROSE (Rheumatoid Arthritis with Orencia Trial toward Sjögren's syndrome Endocrinopathy) trial

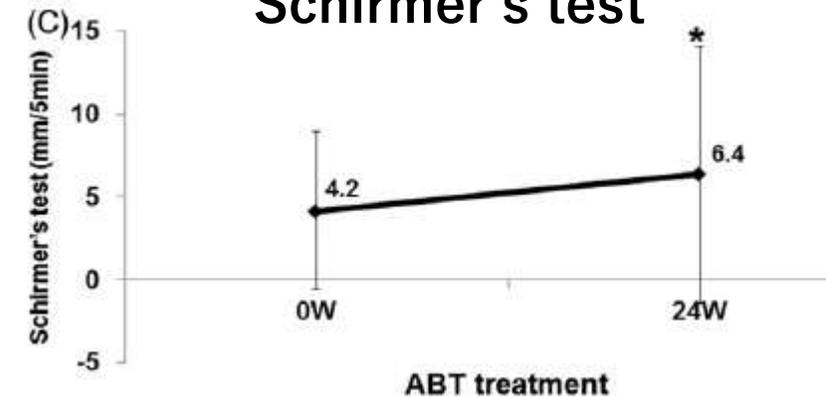
SDAI



Saxon's test



Schirmer's test



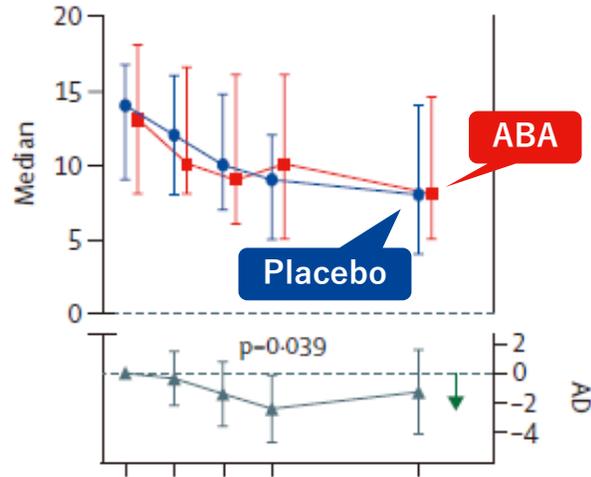
- Open-labeled, prospective, observational multicenter study.
- 対象：RA関連の二次性SS 36名
- 介入：Day 1, 15, 29, 以後4w毎24wまでABA 10mg/kg 静注.
- Primary endpoint：52wでのSDAI寛解率, 2nd endpoint：Saxon テスト, Schirmer テスト等
- 結果: 52wでSDAIは20.6→10.0と低下 ($p < 0.05$), SDAI寛解率は0→33.2%と増加.
- Saxon テスト 2136→2397 mg/2min (24w, $p < 0.05$), Schirmer テスト 4.2→6.4mm/5min (24w, $p < 0.05$)
- 結論: ABAはRA, SSの双方に有効そうである.

ASAP-III (2020)

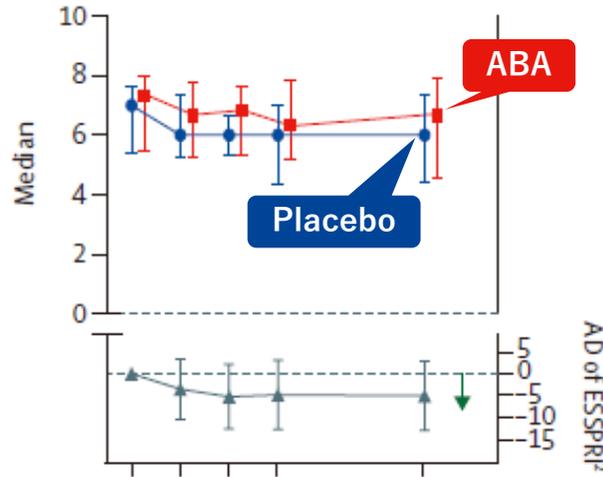
[Lancet Rheumatol. 2020;2:e153–63.]

Abatacept treatment for patients with early active primary Sjögren's syndrome: a single-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (ASAP-III study)

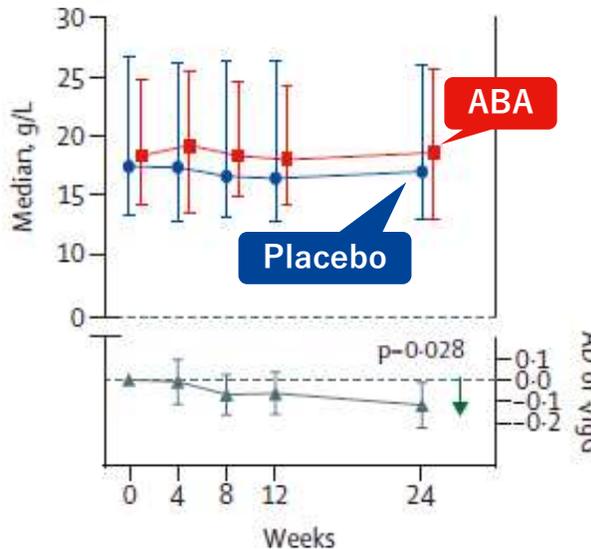
ESSDAI



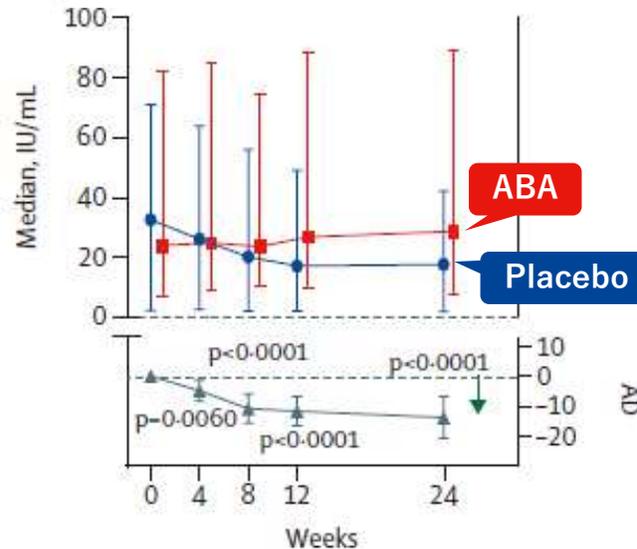
ESSPRI



IgG



RF

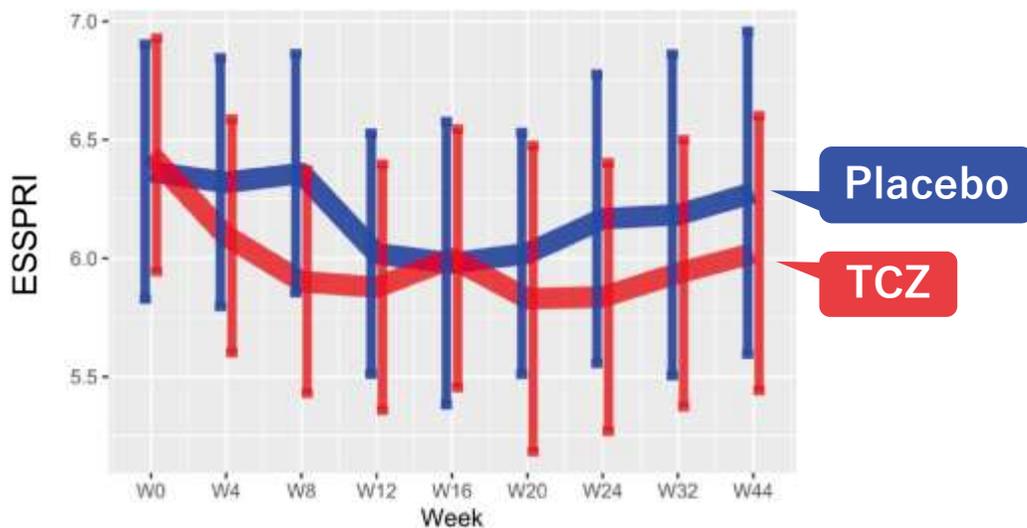
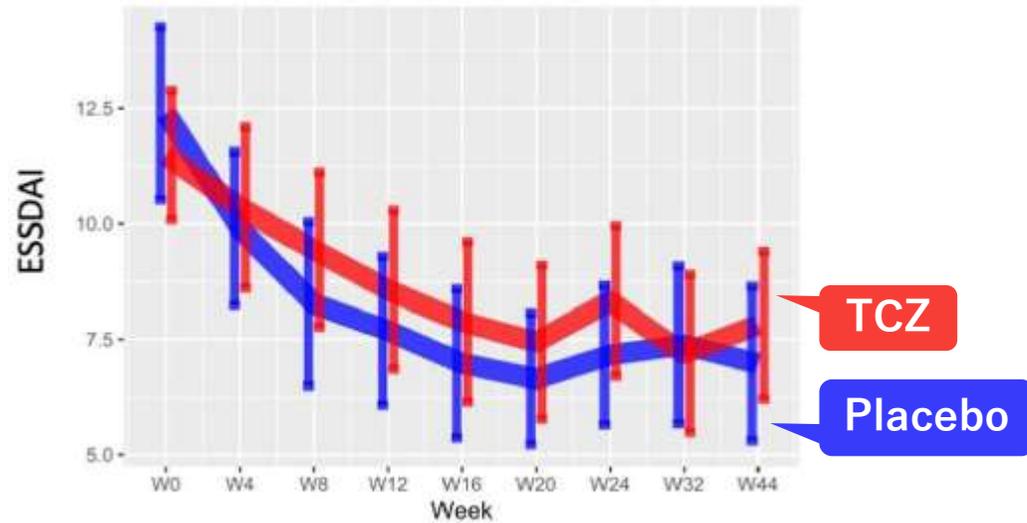


- Randomized, double-blind, single-center, placebo-controlled phase 3 study.
- 対象：80人, bio-naïveのAECG分類基準(2002) 満たし口唇生検陽性の発症7年以下でESSDAI score ≥ 5 のprimary SS患者
- 介入：ABA 125mg/w 皮下注24w迄 (n40) vs Placebo (n39), 24w迄観察. 1名脱落.
- Primary outcome：24wのESSDAI score
- 結果: ESSDAIに有意差なし (ABAとPlaceboの差 - 1.3 [95%CI -4.1to1.6], $p=0.385$). ESSPRI score, NRS, SF36, EQ-5D有意差なし. 唾液/涙腺機能有意差なし(悪化傾向). RF/IgGは低下.
- ESSPRI responder率は有意差あり (12w ABA 53% vs PC 28% [$p=0.031$]. 24w ABA 58% vs PC 21% [$p=0.001$])
- 結論: ABAをSSの治療として推奨できない.

ETAP (2021)

[Ann Rheum Dis 2021;80:329–338.]

Interleukin 6 receptor inhibition in primary Sjögren syndrome: a multicentre double-blind randomised placebo-controlled trial



- Randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study.
- 対象: 110人, AECG分類基準(2002)を満たす primary SS, ESSDAI ≥ 5
- 介入: TCZ (n55, 月1回 8mg/kg div*6回 vs Placebo(n55), 24wまでfollow.
- Primary end point : 24wでの治療反応性; 定義 1) ESSDAI 3以上低下, 2) ESSDAIのmoderate/severeの新規domainがない 3)医師のglobalな Visual Numeric Scale $\geq 1/10$ の悪化がない
- 結果: 24wでprimary end point達成率は有意差なし(TCZ 52.7% vs PC 63.6%).
- 結論: 24週のTCZ治療はSSの症状を改善しない.

試験デザイン

- Phase III, 二重盲検ランダム化プラセボ比較試験 (13か国60施設)

P : pSS (2016 ACR/EULAR基準), ESSDAI ≥ 5 (中～高度活動性), 165人

I : ABA 125mg/w sc 169 days → open-label extension 365 days

C : Placebo /w sc → open-label extension 365 days

O : Primary end point; day 169におけるESSDAIのbaseからの変化

- Secondary key end point; ①ESSPRIの変化, ②SWSF (stimulated whole salivary flow)
- その他のsecondary end point; DAS28, Physician GAS, PRO (PGAなど), Shirmer's test, tear break-up time, OSS (ocular staining score)
- 検索項目; CRP, 補体, IgG/A/M, IgM-RF, κ/λ 軽鎖, $\beta 2$ MG, CXCL13, FACS分画

ESSDAI (EULAR Sjögren's syndrome disease activity index)

[Ann Rheum Dis 2010; 69: 1103-9.]

- 12の評価項目 (領域) : 健康状態, リンパ節腫脹およびリンパ腫, 腺症状, 関節症状, 皮膚症状, 肺病変, 腎病変, 筋症状, 末梢神経障害, 中枢神経障害, 血液障害, 生物学的所見
- 領域ごとの重みに点数 (活動性なし 0, 低活動性 1, 中等度 2, 高活動性 3) を掛けて領域の点数とし, 総合計を得点とする (0~123点).
- 5点未満を低疾患活動性 (LDA), 5~13を中等度疾患活動性 (MDA), 14点以上を高疾患活動性 (HAD) とする.
- ESSDAIが3点以上低下する場合を意味のある改善とする.
- 長期 (12か月以上) 安定した不可逆的な症状は (活動性なし) とする.
- シェーグレン症候群に由来しないものは点数に含めない.

ESSPRI (EULAR primary Sjögren's syndrome patient index)

[Ann Rheum Dis 2015; 74: 859-66.]

- 患者さんに3つの質問に答えてもらい、平均点がESSPRIの得点となる。
- 5点未満を患者が許容できる状態とし、1点以上の低下あるいは前値の15%以上の低下を意味のある改善とする。

1) 最近2週間で、乾燥症状(目、口、鼻、皮膚など)はどの程度ですか？

乾燥症状 はない	<input type="checkbox"/>	考える 最大の乾燥状態										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

2) 最近2週間で、疲労感はどの程度ですか？

疲労は 感じない	<input type="checkbox"/>	考える 最大の疲労感										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

3) 最近2週間で、痛み(上肢や下肢の筋肉痛や関節痛)はどの程度ですか？

痛みは 感じない	<input type="checkbox"/>	考える 最大の痛み										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

結果：患者群

- ESSDAI ≥ 5 の primary Sjögren's syndrome [2016 ACR/EULAR基準]
- 187人 ランダム化 → 168人 二重盲検 → 165人 open-label完遂
- ABA群：92人
- Placebo群：95人
- 平均ESSDAI 9.4 (SD 4.3)
- 平均ESSPRI 6.5 (SD 2.0)

Table 1 Baseline patient demographics and disease characteristics

Characteristic	Abatacept (n=92)	Placebo (n=95)	Total (n=187)
Age, years	51.2 (12.3)	52.9 (13.5)	52.0 (12.9)
Weight, kg	71.4 (18.6)	67.5 (17.3)	69.4 (18.0)
Female, n (%)	85 (92.4)	92 (96.8)	177 (94.7)
Race, white, n (%)	60 (65.2)	60 (63.2)	120 (64.2)
Disease duration, years	5.0 (5.0)	5.1 (5.3)	5.0 (5.2)
ESSDAI total score	8.7 (3.4)	10.1 (5.0)	9.4 (4.3)
ESSPRI total score	6.6 (2.1)	6.5 (1.9)	6.5 (2.0)
SWSF, mL/min	1.1 (0.9)	0.9 (0.9)	1.0 (0.9)
SWSF ≥ 0.1 mL/min, n (%)	84 (91.3)	86 (90.5)	170 (90.9)
Concomitant treatment at day 1, n (%)			
Non-steroidal anti-inflammatory drugs	44 (47.8)	31 (32.6)	75 (40.1)
Topical eye preparation	13 (14.1)	14 (14.7)	27 (14.4)
Parasympathomimetics	15 (16.3)	21 (22.1)	36 (19.3)
Hydroxychloroquine	37 (40.2)	36 (37.9)	73 (39.0)
Oral corticosteroids*	22 (23.9)	22 (23.2)	44 (23.5)
Concomitant treatment prior to day 1, n (%)			
Non-steroidal anti-inflammatory drugs	49 (53.3)	37 (38.9)	86 (46.0)
Topical eye preparation	17 (18.5)	16 (16.8)	33 (17.6)
Parasympathomimetics	17 (18.5)	22 (23.2)	39 (20.9)
Hydroxychloroquine	48 (52.2)	45 (47.4)	93 (49.7)
Methotrexate	20 (21.7)	15 (15.8)	35 (18.7)
Oral corticosteroids	32 (34.8)	27 (28.4)	59 (31.6)

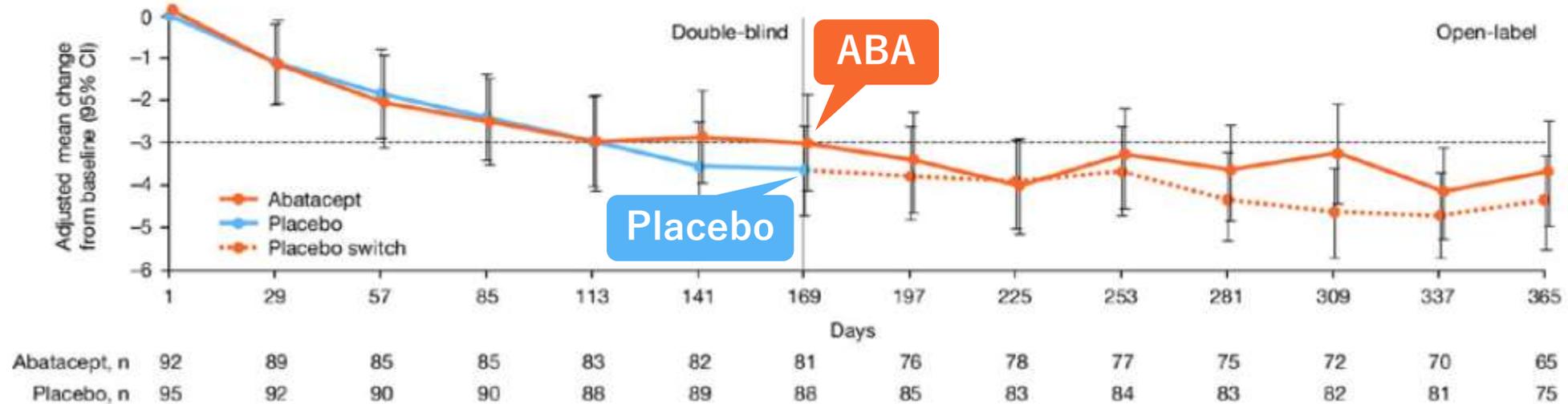
Data are mean (SD) unless otherwise stated.

* ≤ 10 mg/day prednisone equivalent.

ESSDAI, EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index; ESSPRI, EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index; SWSF, stimulated whole salivary flow.

Primary end point : ESSDAIの変化

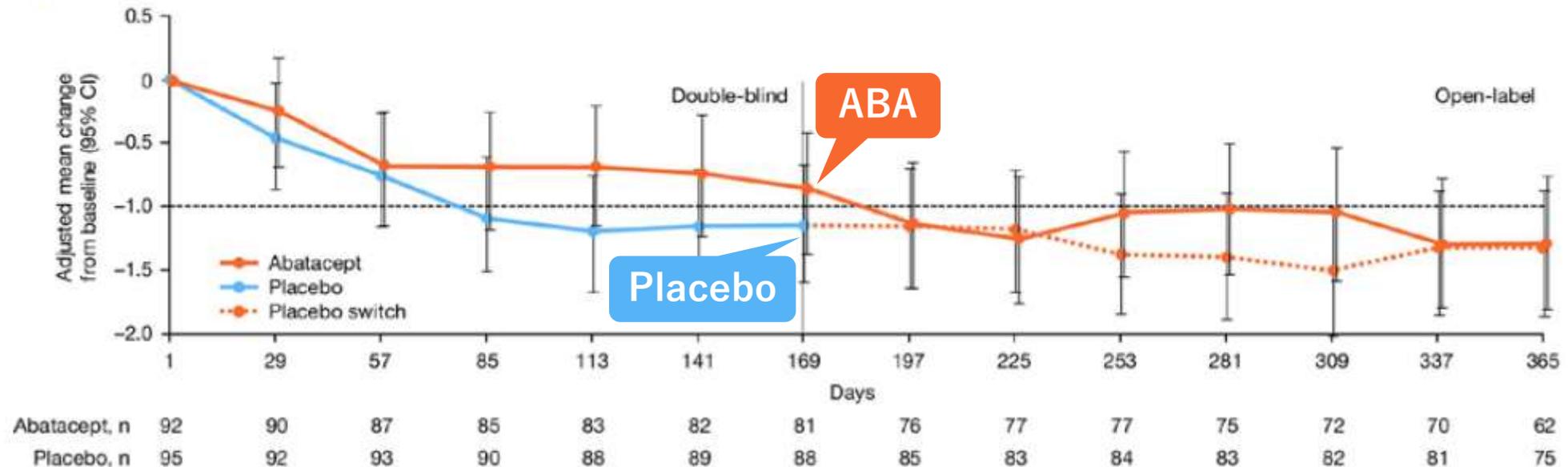
	Abatacept	Placebo	Adjusted mean difference [abatacept - placebo] (95% CI)	p value
ESSDAI, adjusted mean CFB (SE) at Day 169	-3.2 (0.68)	-3.7 (0.66)	0.5 (-0.7, 1.6)	0.4421
ESSDAI, adjusted mean CFB (SE) at Day 365	-3.8 (0.59)	-4.4 (0.56)	NA	NA



- ESSDAI変化 (Day 169) ABA群 -3.2, Placebo群 -3.7 (p=0.442)
- 有意差なし

Key secondary end point : ESSPRIの変化

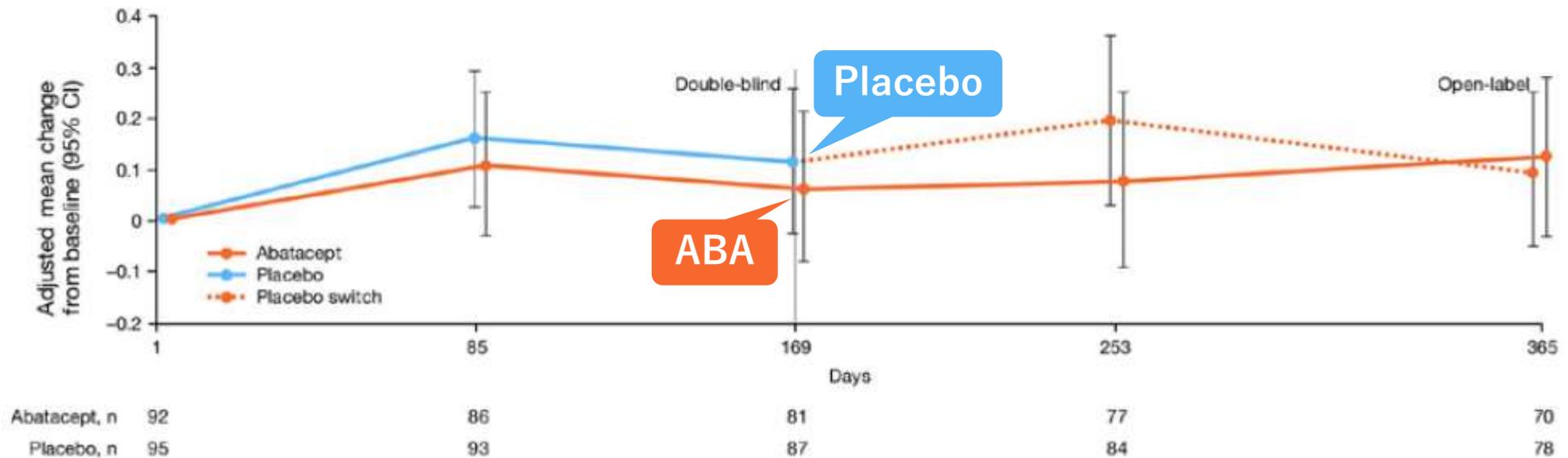
	Abatacept	Placebo	Adjusted mean difference [abatacept - placebo] (95% CI)	Nominal p value
ESSPRI, adjusted mean CFB (SE) at Day 169	-1.26 (0.313)	-1.52 (0.301)	0.26 (-0.27, 0.80)	0.3367
ESSPRI, adjusted mean CFB (SE) at Day 365	-1.40 (0.290)	-1.50 (0.274)	NA	NA



- ESSPRI変化 (Day 169) ABA群 -1.28, Placebo群 -1.52 (p=0.337)
- 有意差なし

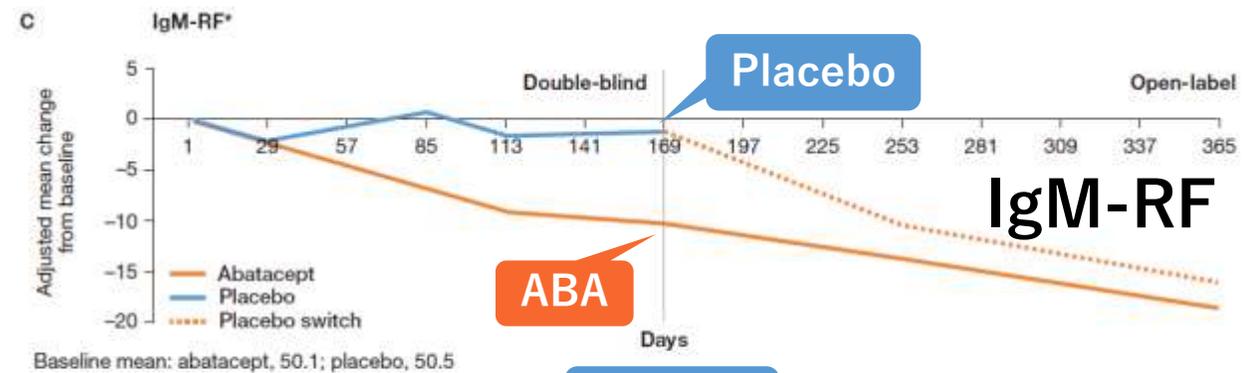
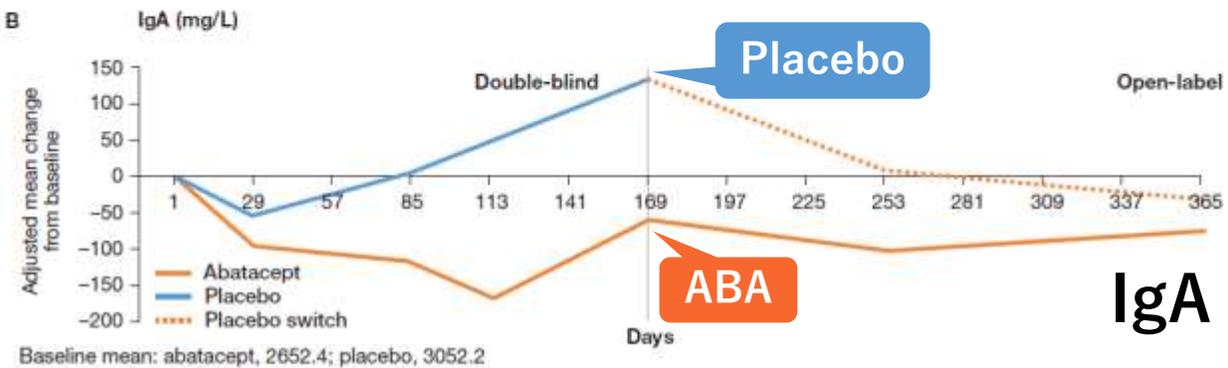
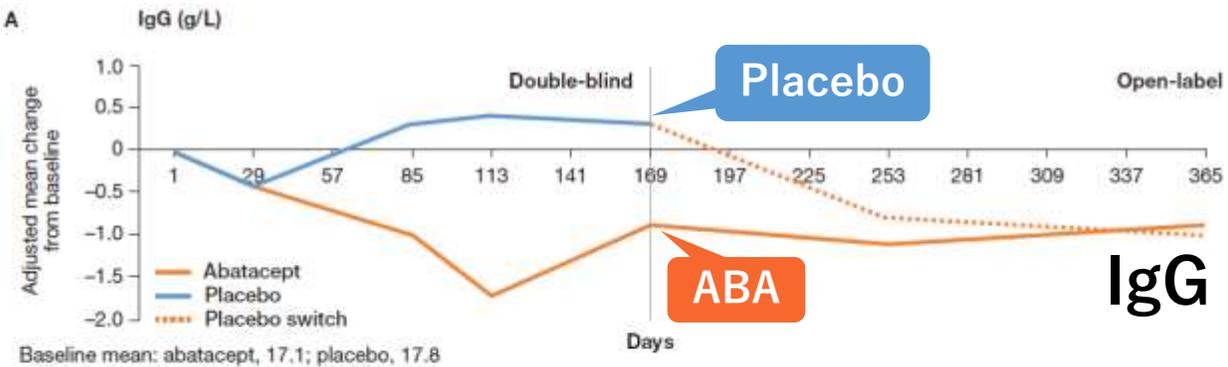
Key secondary end point : SWSF (刺激下唾液流量)

	Abatacept	Placebo	Adjusted mean difference [abatacept - placebo] (95% CI)
SWSF (mL/min), adjusted mean CFB (SE) at Day 169	0.051 (0.0769)	0.105 (0.0744)	-0.053 (-0.226, 0.119)
SWSF (mL/min), adjusted mean CFB (SE) at Day 365	0.123 (0.801)	0.098 (0.0766)	NA



- SWSF (Day 169) ABA群 0.051 ml/min, Placebo群 0.105 ml/min (p=0.584)
- 有意差なし

検査パラメーター

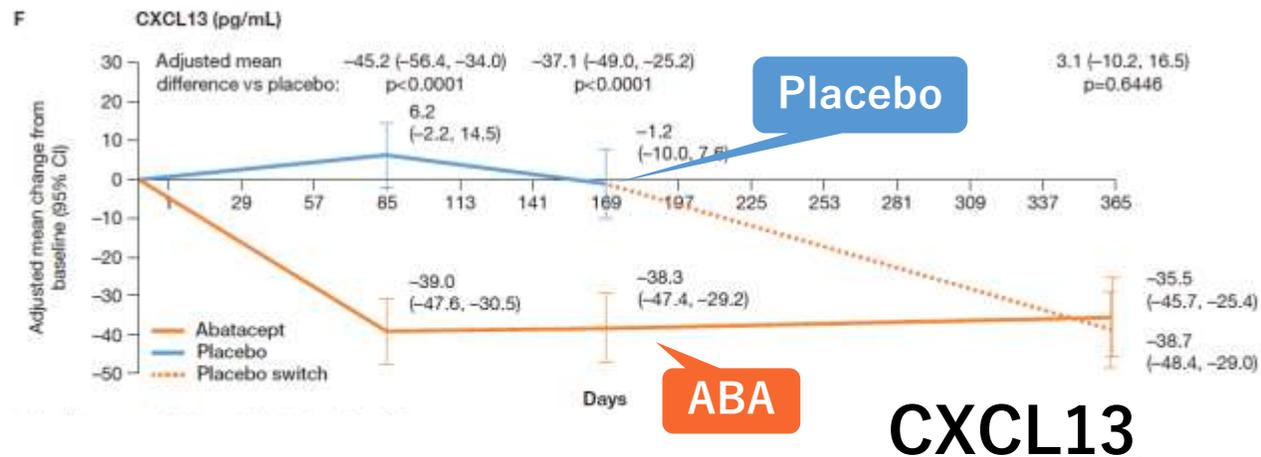


- ABA群でIgG, IgA, IgM-RF, κ light chain 有意に低値 (day 169).

検査パラメーター



- ABA群でC4高値 (day 169).

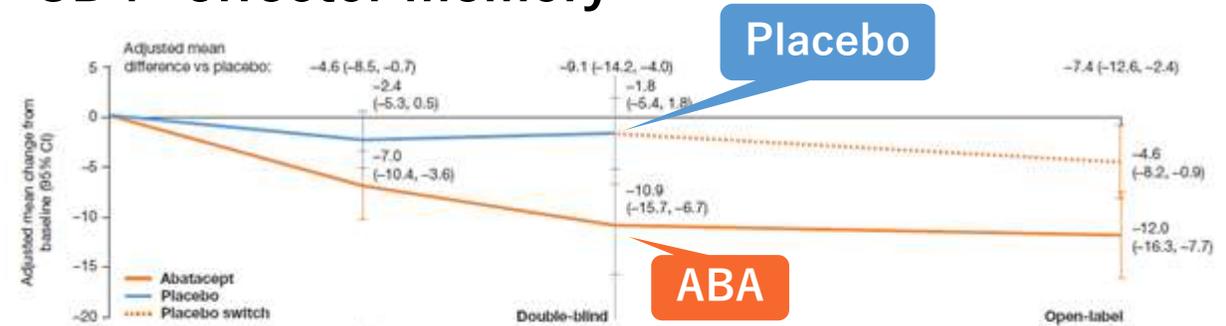


- ABA群でCXCL13有意に低下 (day 169).

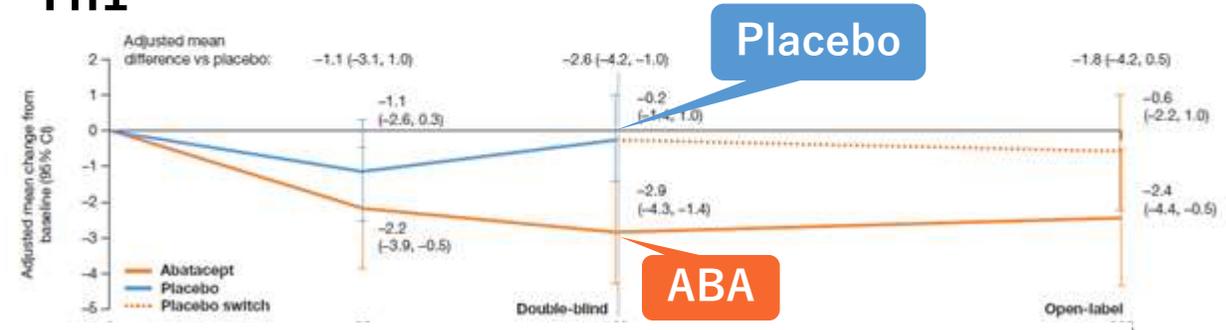
細胞分画

- 78人で細胞亜分画解析した。
- Day 169でABA投与群で、CD4⁺ effector memory T, Th1, Treg, Tfh, ICOS⁺Tfhが placeboより減少した。

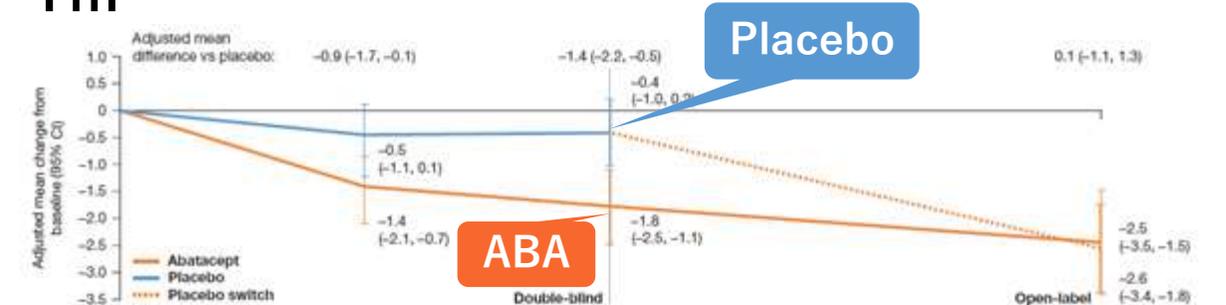
CD4⁺ effector memory



Th1



Tfh



有害事象

Table 3 Summary of patients with adverse events* reported in the double-blind period and in the cumulative abatacept-treated population

	Double-blind treatment period		Cumulative abatacept-treated population† (n=178)
	Abatacept (n=92)	Placebo (n=95)	
Deaths	0 (0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Serious adverse events	9 (9.8)	3 (3.2)	20 (11.2)
Cardiac disorders	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
Gastrointestinal disorders	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.6)
Immune system disorders	2 (2.2)	0	2 (1.1)
Infections and infestations	1 (1.1)	1 (1.1)	3 (1.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (2.2)	0	4 (2.2)
Hepatobiliary disorders	1 (1.1)	0	2 (1.1)
Neoplasms	1 (1.1)	0	3 (1.7)
General disorders	0	0	2 (1.1)
Blood and lymphatic system disorders	0	0	1 (0.6)
Product issues	0	0	1 (0.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	0	1 (0.6)
Study drug-related serious adverse events	3 (3.3)	1 (1.1)	6 (3.4)
Discontinuations due to serious adverse events	2 (2.2)	1 (1.1)	4 (2.2)
Adverse events	79 (85.9)	68 (71.6)	127 (71.3)
Study drug-related adverse events‡	42 (45.7)	24 (25.3)	67 (37.6)
Discontinuations due to adverse events	3 (3.3)	2 (2.1)	5 (2.8)

Data are n, %.

*Adverse events reported up to 56 days post-last abatacept dose. Serious adverse events include hospitalisations for elective surgical procedures. Study drug-related adverse event or serious adverse event is defined as an adverse event or serious adverse event with a related or missing relationship to study medication.

†The cumulative abatacept-treated population were followed from the first day of abatacept treatment in the study up to 56 days after the last abatacept treatment in the study.

‡Adverse events related to abatacept were not driven by any specific system organ class.

- 死亡はABA 0(心イベント), Placebo 1(septic shock)
- SAEはABA 9, Placebo 3
- Drug induced SAEは ABA 3 (細菌性肺炎, アナフィラキシー, 薬剤過敏症), Placebo 1 (septic shock)

Discussion 1

- 本RCTではprimary end pointもsecondary key end pointも達成せず, 臨床的有用性を示せなかった. PROも改善なし.
- その他多様な臨床スコアで全く優位性示せず。
- 安全性はPlaceboと同等であった.
- 別のRCT (ASAP III= single center study)ではESSDAIの有効性は示されなかったが, ESSPRIのresponder率は有意差を示した.
- 本試験との違いは多施設・単施設の違いか?

Discussion 2

- 一方, 検査データはB/T細胞とも治療効果を示唆する結果だった。
- CXCL13はTfhから産生されるケモカインでB細胞活性化と遊走に重要であるがABA投与群の血中で低下している。
- pSSでは血清CXCL13が疾患活動性・病理スコアと相関する。
- IgGの低下などbiological activityは確認された。
- Biological activityが見られる一方, 臨床的改善を認めない理由
 1. pSS outcome measureの限界 (主観的だったり, 安定性に欠ける [サクソンテストなど]) があるのでは?
 2. ESSDAI ≥ 5 とすることで大部分の患者が省かれているのでは?