

Trial of Upadacitinib or Abatacept in Rheumatoid Arthritis

Andrea Rubbert-Roth, M.D., Jeffrey Enejosa, M.D., Aileen L. Pangan, M.D., Boulos Haraoui, M.D.,
Maureen Rischmueller, M.B., B.S., Nasser Khan, M.D., Ying Zhang, Ph.D., Naomi Martin, M.D.,
and Ricardo M. Xavier, M.D.

Biologic DMARDsでもコントロールできない
難治性RAに対して
UpadacitinibはAbataceptより有用か

2021年1月27日

膠原病科 Journal club 岡秀樹

*2020年4月改訂 (第2版)
2020年1月作成 (第1版)

貯法: 室温保存
有効期間: 24ヵ月

劇薬
処方箋医薬品^{注)}

ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤
ウパダシチニブ水和物錠
リンヴォック[®]錠 7.5mg
リンヴォック[®]錠 15mg
RINVOQ[®] Tablets

日本標準商品分類番号

873999

承認番号

錠7.5mg 30200AMX00027000

錠15mg 30200AMX00028000

販売開始

錠7.5mg 2020年4月

錠15mg 2020年4月



4番目のJAK阻害薬として2020年1月23日から日本で承認

JAK pathway JAK1,2,3, TYK2の内、JAK1を選択的に阻害する

CYP3Aを阻害・誘導する薬剤(イトラコナゾール、クラリスロマイシン、カルバマゼピン、フェニトインなど)とは併用注意

薬価;4972円(15mg) 1か月 149,160円(3割負担 44,748円)

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update

10.	If a bDMARD [#] or tsDMARD ^{##} has failed, treatment with another bDMARD [†] or a tsDMARD [‡] should be considered; if one TNF inhibitor therapy has failed, patients may receive an agent with another mode of action or a second TNF inhibitor.	#1b	A	8.9
		##5	D	

bDMARD or tsDMARDで治療失敗した時は、別の作用機序のbDMARD or tsDMARDを考慮するべき

次にどれを選んだらいいか記載はない

本論文のPICO

P ; 少なくとも1種類のbDMARDで3か月の治療を行ったが、
中~高活動性のRA分類基準を満たす18歳以上の患者

I ; Upadacitinib 15mg 1日1回

C ; intravenous Abatacept(体重当たり)

O ; baselineからのDAS28-CRPの変化

Inclusion Criteria

- 18歳以上の2010 ACR/EULAR RA分類基準を満たす
- 1種類以上のbDMARDで3か月以上の治療歴があるが、高活動性RAが続いている or 副作用で中断した
- 3か月以上はcsDMARDで治療をされ、1か月は同用量で継続している
- 6つ以上の圧痛・腫脹関節、CRP ≥ 3 の両方を満たす
- PSLの投与を認めるが、治験4w前から用量が安定している

Exclusion Criteria

- 以前にJAK阻害薬やAbataceptの使用歴がある
- RA以外のSjS,JIAなどの多関節痛をきたす疾患の既往歴
- CYP3Aを誘導・阻害する薬剤を使用している
- 悪性腫瘍や消化管穿孔の既往がある
- 6か月以内の脳・心血管障害
- eGFR < 40

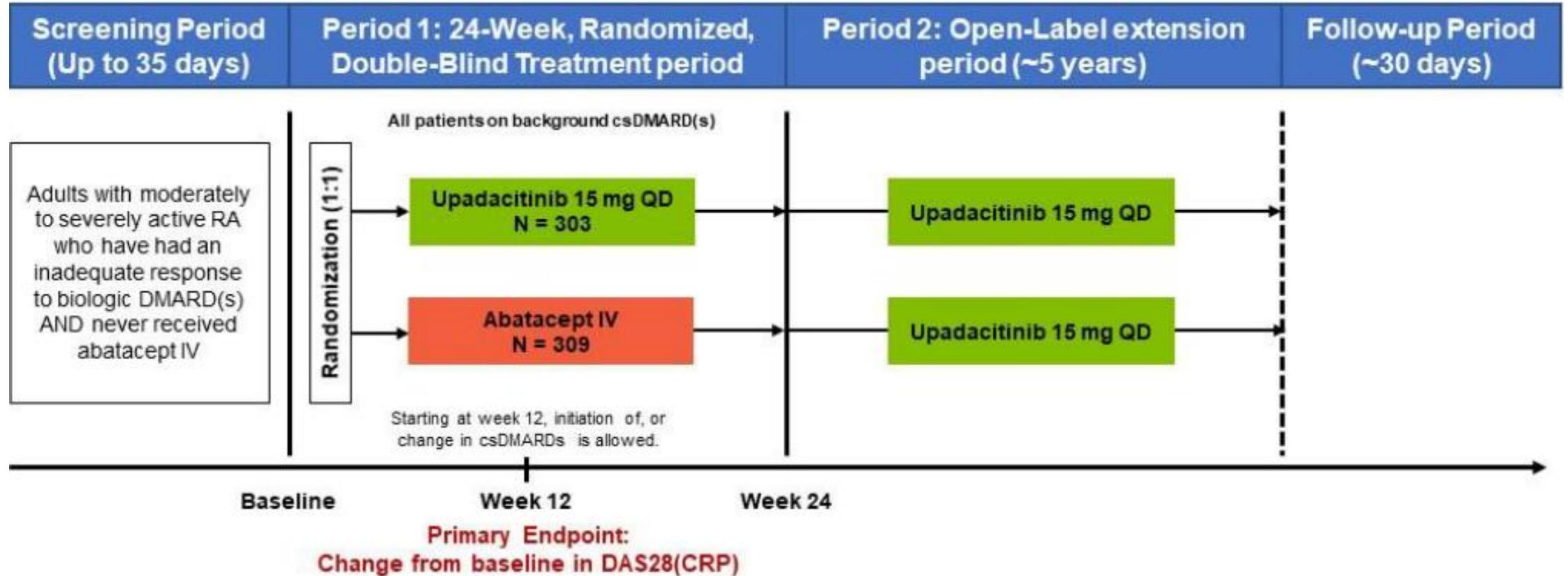
研究デザイン

- Randomized, double-blind, Phase 3, controlled trial
- 多国籍・多施設共同 28ヵ国(アジアは韓国のみ)
- 患者数 613人
- 期間 2017/3-2019/7

無作為化・盲検化

- 自動返答システムを用いて、1:1に無作為に割り付け
- ランダム化は以前のbDMARDの数や地域差に基づいて層別化された($bio < 1$ or $2, > 3$)
- 患者・医療従事者・研究者は盲検化
- 各群にプラセボ投与

研究デザイン



Bio失敗の活動性が高いRA患者



Upadacitinib 15mg + csDMARD
Abatacept iv + csDMARD



Upadacitinib 15mg

Primary outcome

12週時点でのDAS28-CRPのベースラインからの変化量とし、非劣性で評価

Secondary outcome

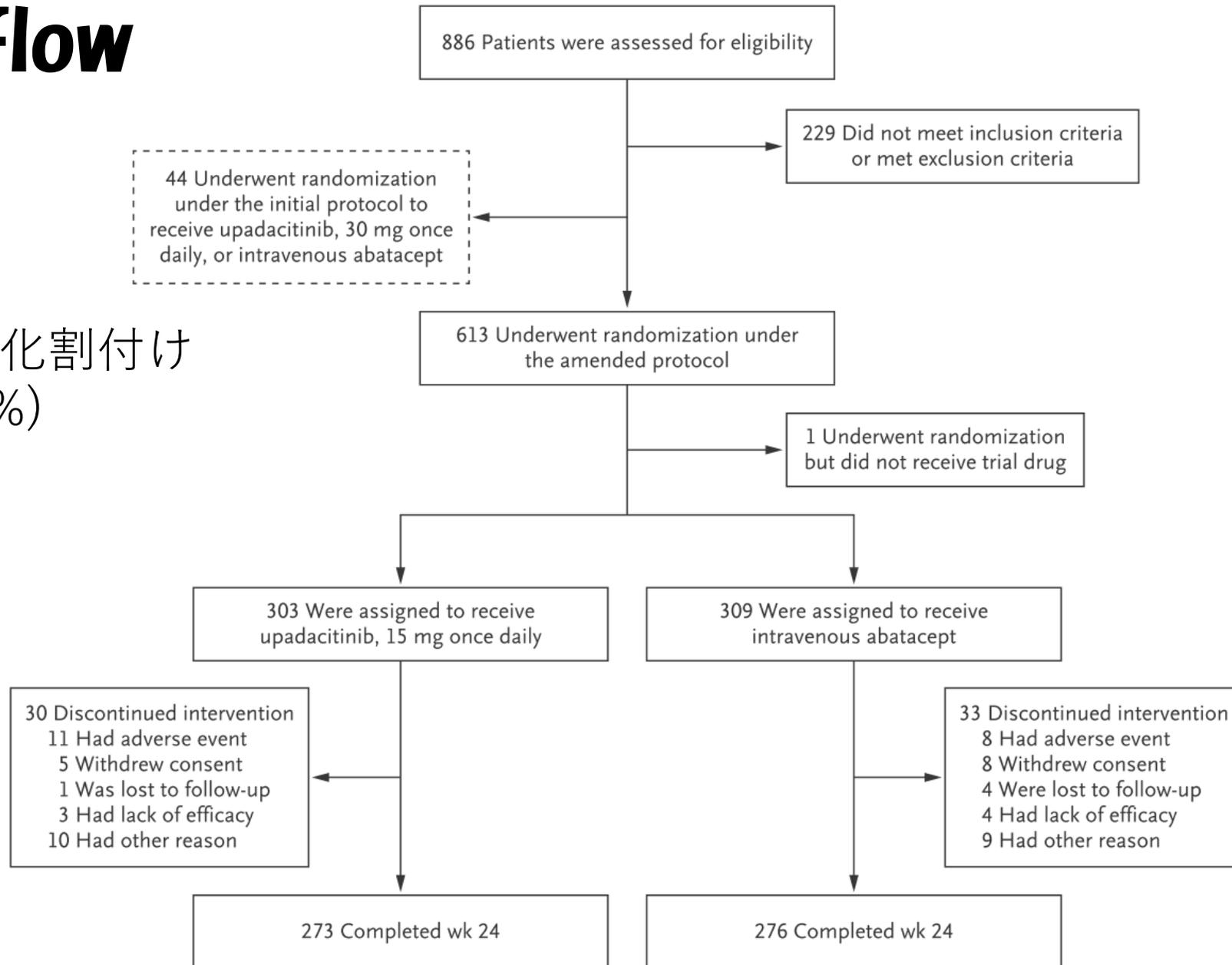
12週時点でのDAS28CRPのベースラインからの変化量とし、優位性で評価

12週時点でのDAS28CRP < 2.6の臨床的寛解を得た患者の割合の優位性

統計

- 90%の検出力を出すため550人のサンプルサイズが計算された
- UpadacitinibとAbataceptの真の差は0.5と推定され、推定された標準偏差2.0、非劣性マージンは0.6と設定
両側検定 有意水準 $\alpha = 0.05$ 10%の患者が脱落すると推定
- primary, secondary outcomeのtype 1 errorはstep down法を使って調整された
- Primary outcome; covariance (ANCOVA) model
- Secondary outcome ; Cochran–Mantel–Haenszel test

Patient flow



613人がランダム化割付け
66人が脱落(10.7%)

Result

Characteristic	Upadacitinib (N=303)	Abatacept (N=309)
Female sex — no. (%)	249 (82.2)	253 (81.9)
Duration of rheumatoid arthritis — yr	12.4±9.5	11.8±8.3
Age — yr	55.3±11.4	55.8±11.9
Race — no. (%)†		
White	288 (95.0)	285 (92.2)
Black	7 (2.3)	14 (4.5)
American Indian or Alaska Native	1 (0.3)	2 (0.6)
Asian	5 (1.7)	6 (1.9)
Multiple	2 (0.7)	2 (0.6)
Geographic region — no. (%)		
North America	72 (23.8)	73 (23.6)
South America and Central America	98 (32.3)	99 (32.0)
Western Europe	43 (14.2)	45 (14.6)
Eastern Europe	77 (25.4)	77 (24.9)
Asia	4 (1.3)	4 (1.3)
Other	9 (3.0)	11 (3.6)

罹患期間は平均10年以上

50代が多い

アジア人は少ない

Result

Body-mass index — no. (%)‡		
<25	96 (31.7)	88 (28.5)
≥25	207 (68.3)	221 (71.5)
Oral glucocorticoid use at baseline — no. (%)	169 (55.8)	158 (51.1)
Positive for rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies — no. (%)	189 (62.4)	201 (65.0)
No. of previous biologic DMARDs — no. (%)		
0§	4 (1.3)	2 (0.6)
1	206 (68.0)	202 (65.4)
2	64 (21.1)	70 (22.7)
3	29 (9.6)	35 (11.3)
Tender-joint count of 28 joints	14.40±6.49	15.63±6.53
Swollen-joint count of 28 joints	10.45±4.72	11.26±5.09
Patient's global assessment of disease activity — mm¶	66.82±19.92	69.61±20.83
C-reactive protein — mg/liter	15.95±18.48	17.38±21.12
DAS28-CRP	5.70±0.90	5.88±0.94
DAS28-ESR	6.36±0.92	6.57±0.99
Clinical Disease Activity Index**	38.54±11.37	40.74±12.05

半数以上がPSL使用
6割がACPA陽性

3種類のバイオ失敗例
も含まれる

DAS28CRP 5が平均

Result

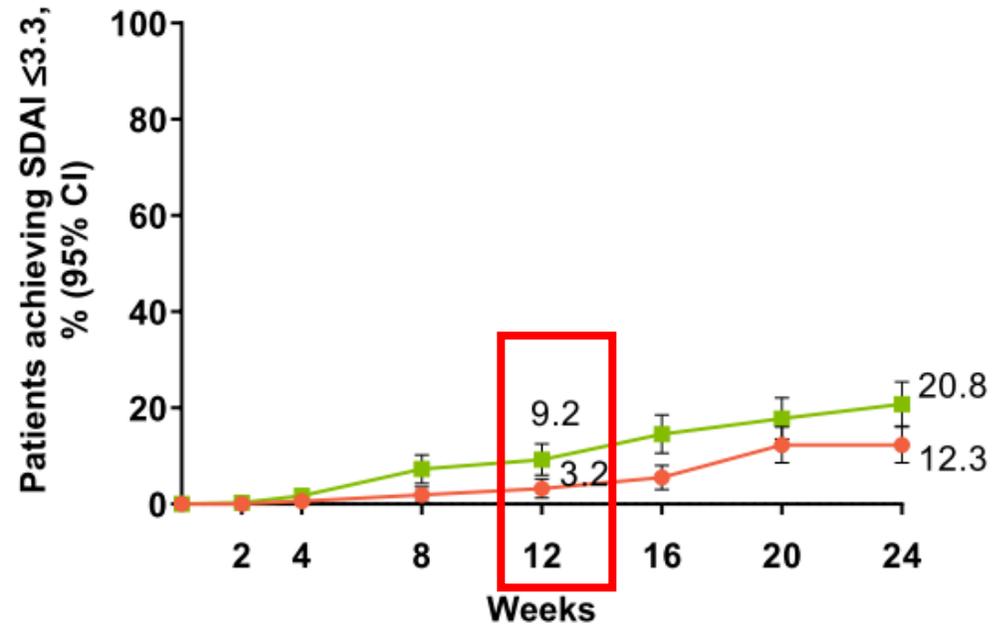
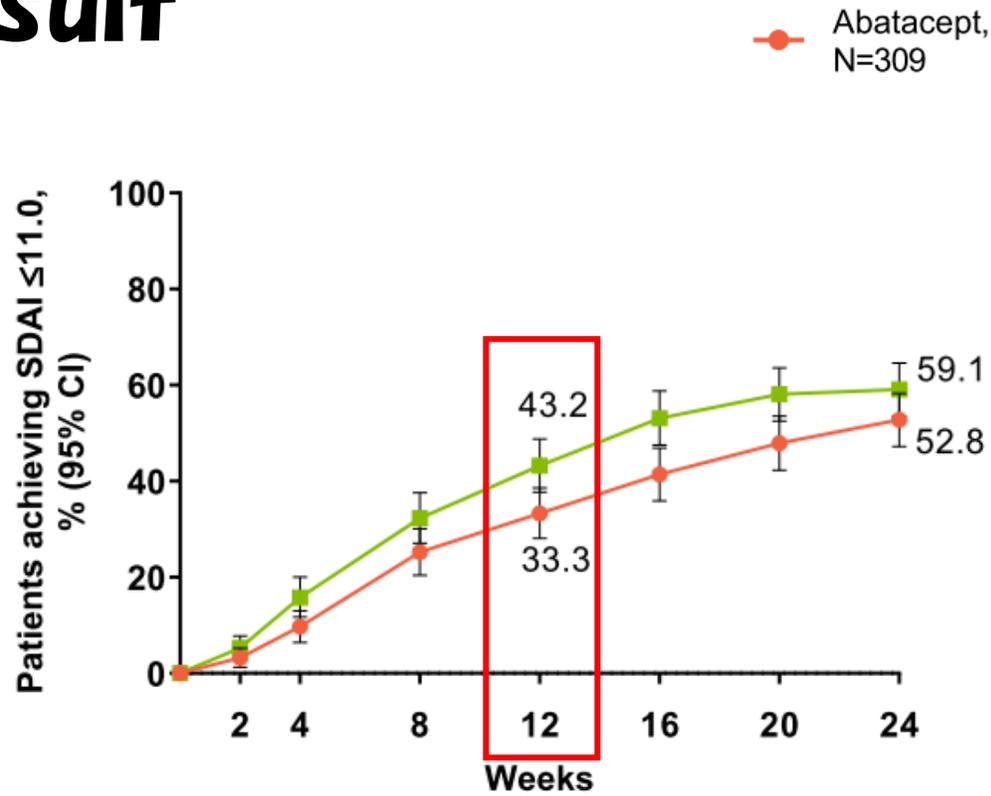
Variable	Upadacitinib (N = 303)	Abatacept (N = 309)	Difference (95% CI)	P Value
Primary and key secondary end points				
Primary end point: change from baseline in DAS28-CRP, assessed for noninferiority of upadacitinib to abatacept				
No. of patients with available data	287	285		
Change (95% CI)	-2.52 (-2.66 to -2.37)	-2.00 (-2.14 to -1.85)	-0.52 (-0.69 to -0.35)	<0.001
First key secondary end point: change from baseline in DAS28-CRP, assessed for superiority of upadacitinib over abatacept				
No. of patients with available data	287	285		
Change (95% CI)	-2.52 (-2.66 to -2.37)	-2.00 (-2.14 to -1.85)	-0.52 (-0.69 to -0.35)	<0.001
Second key secondary end point: percentage of patients with clinical remission according to DAS28-CRP of <2.6, assessed for superiority				
No. of patients with available data	287	285		
Percentage (95% CI)	30.0 (24.9 to 35.2)	13.3 (9.5 to 17.1)	16.8 (10.4 to 23.2)*	<0.001

$$-2.52 > -2.0$$

$$30 > 13.3$$

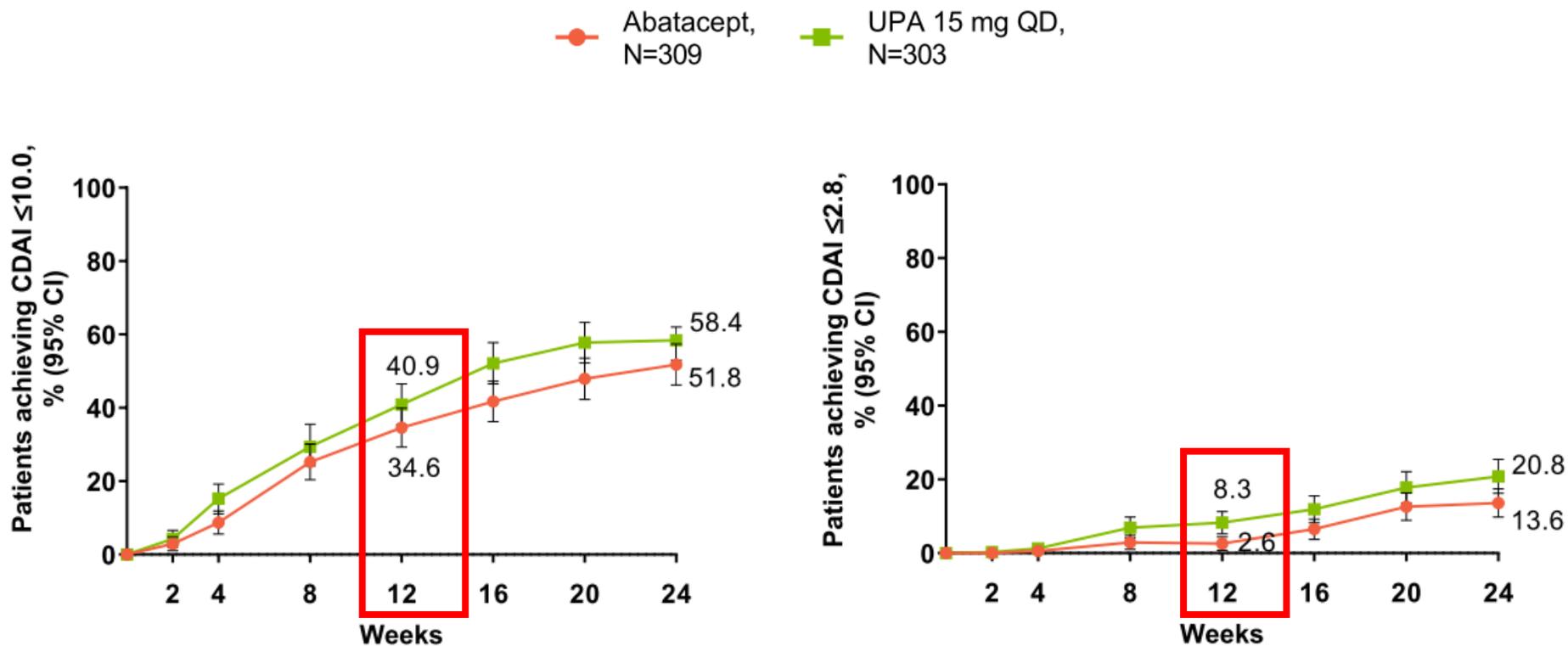
DAS28-CRPや寛解率はUpadacitinib群で優位

Result



SDAIでもUpadacitinib群の寛解、低活動性の割合が高い

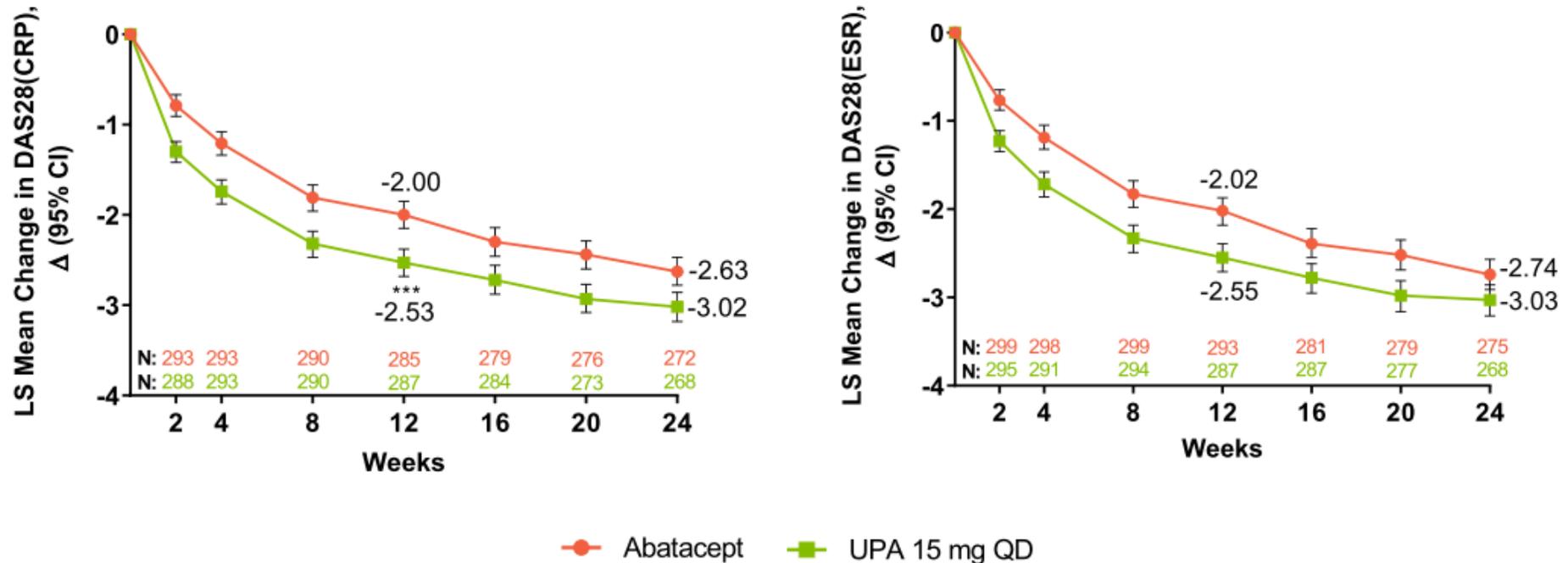
Result



CDAIでもUpadacitinib群の寛解、低活動性の割合が高い

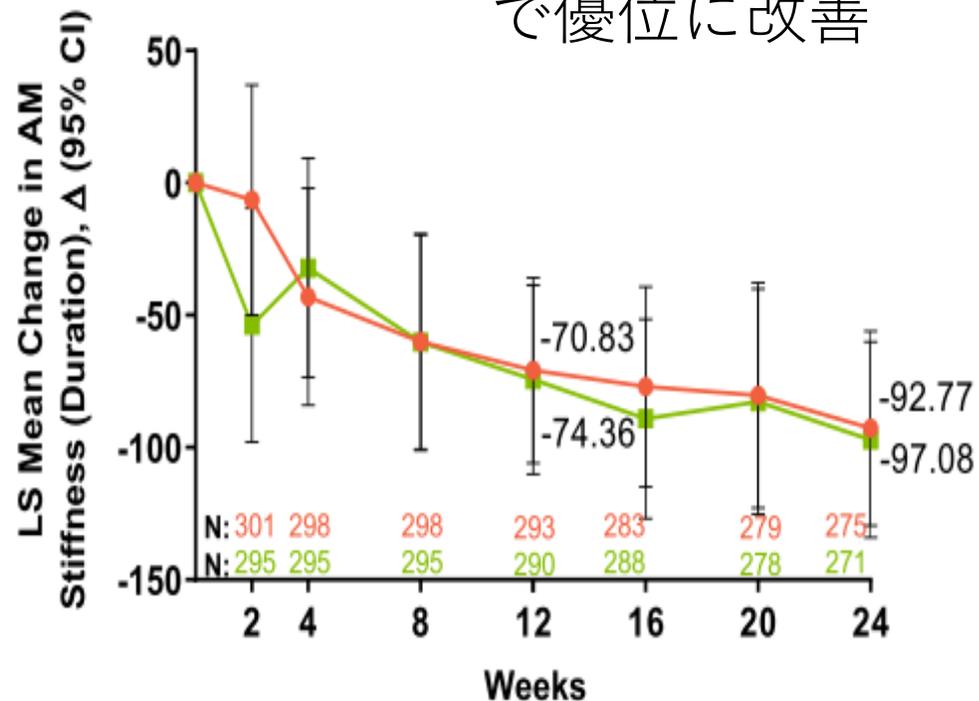
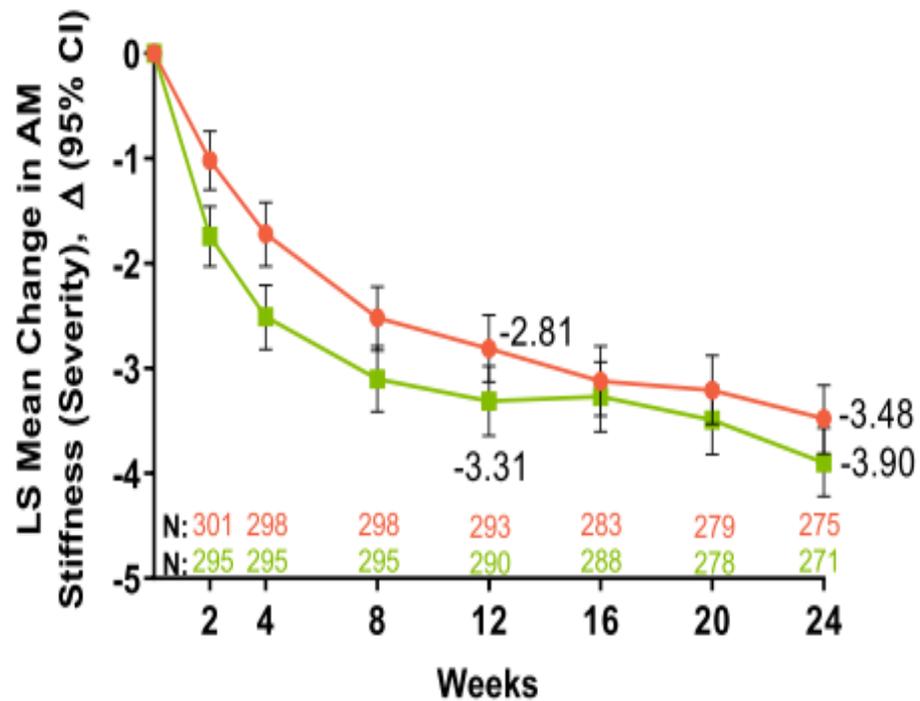
Result

JAK pathwayはIL-6 pathwayにも影響するのでCRP以外の指標で評価



DAS28ESRでもUpadacitinibが優位に低下

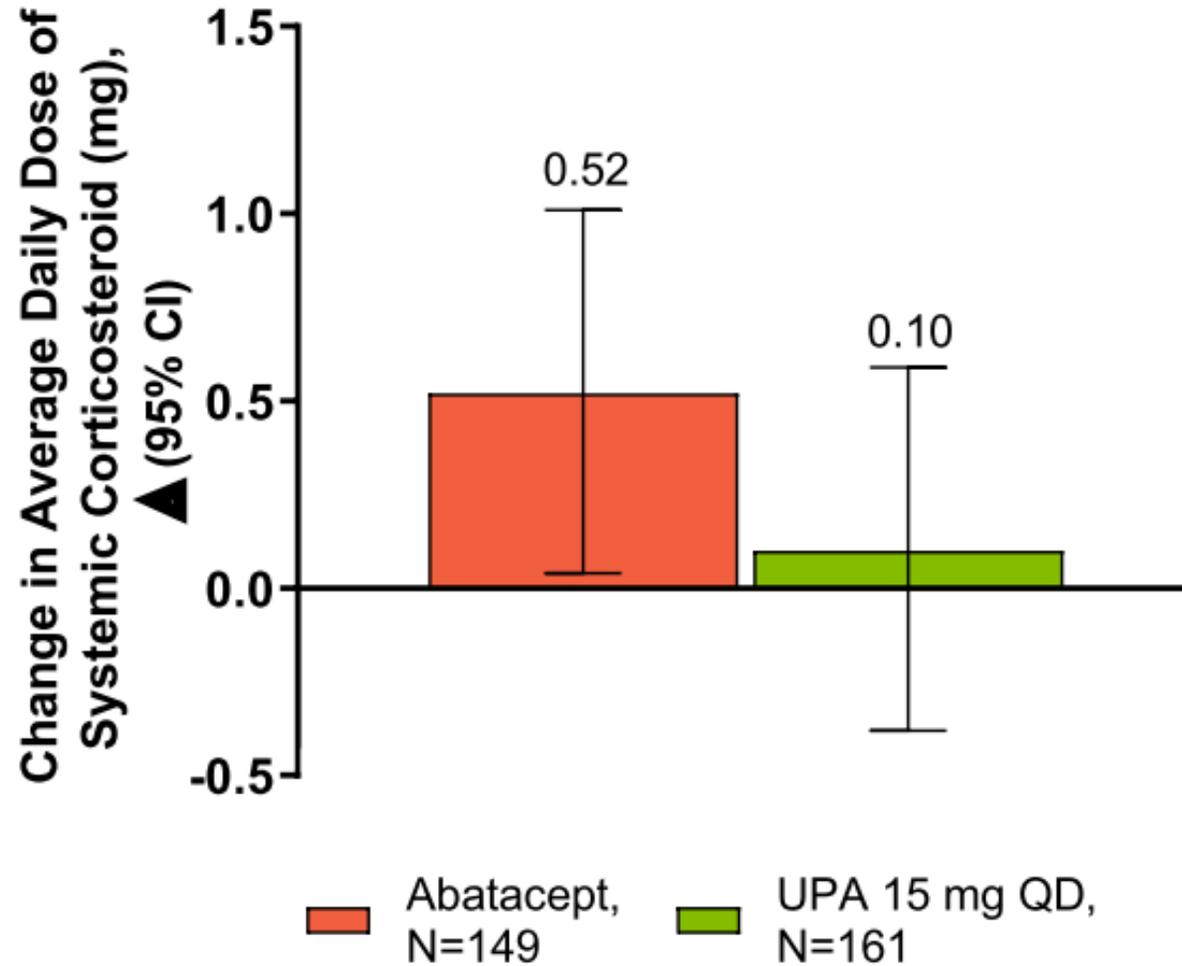
Result



朝のこわばりもUpadacitinib群で優位に改善

- Abatacept
- UPA 15mg QD

Result



12-24wでステロイド量がAbatacept群で多い

Adverse Events

Table 3. Adverse Events through Week 24.

Event	Upadacitinib (N = 303)		Abatacept (N = 309)	
	<i>no. of patients</i>	<i>% (95% CI)</i>	<i>no. of patients</i>	<i>% (95% CI)</i>
Any adverse event	209	69.0 (59.9–79.0)	189	61.2 (52.8–70.5)
Serious adverse event	10	3.3 (1.6–6.1)	5	1.6 (0.5–3.8)
Adverse event leading to discontinuation of trial drug	14	4.6 (2.5–7.8)	9	2.9 (1.3–5.5)
Death*	2	0.7 (0.1–2.4)	1	0.3 (0.0–1.8)
Treatment-emergent	1	0.3	0	
Non-treatment-emergent	1	0.3	1	0.3
Serious infection	3	1.0 (0.2–2.9)	1	0.3 (0.0–1.8)
Opportunistic infection	4	1.3 (0.4–3.4)	1	0.3 (0.0–1.8)
Herpes zoster infection	4	1.3 (0.4–3.4)	4	1.3 (0.4–3.3)
Hepatic disorder	23	7.6 (4.8–11.4)	5	1.6 (0.5–3.8)
Gastrointestinal perforation	0		0	
Cancer, including nonmelanoma skin cancer	0		0	
Major adverse cardiovascular event†	1	0.3 (0.0–1.8)	0	
Venous thromboembolic event†	2	0.7 (0.1–2.4)	0	

肺炎で死亡

肝機能障害が多い

脳梗塞

Adverse Events

Upadacitinib群に中止や副作用の報告が多い

System Organ Class/ Preferred Term, n (%)	Abatacept IV (N=309)	Upadacitinib 15mg QD (N=303)
Cardiac disorders	0	1 (0.3)
Atrioventricular block complete	0	1 (0.3)
Cardio-respiratory arrest	0	1 (0.3)
Gastrointestinal disorders	0	1 (0.3)
Haemorrhoids	0	1 (0.3)
Infections and infestations	1 (0.3)	3 (1.0)
Arthritis bacterial	0	1 (0.3)
Pneumonia	1 (0.3)	1 (0.3)
Pyelonephritis	0	1 (0.3)
Sepsis	1 (0.3)	0
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0.3)	1 (0.3)
Pelvic fracture	0	1 (0.3)
Spinal compression fracture	1 (0.3)	0
Metabolism and nutrition disorders	0	1 (0.3)
Dehydration	0	1 (0.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	1 (0.3)
Osteoarthritis	0	1 (0.3)
Nervous System Disorders	1 (0.3)	1 (0.3)
Motor neuron disease	0	1 (0.3)
Syncope	1 (0.3)	0
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	0	1 (0.3)
Abortion spontaneous	0	1 (0.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0.3)	2 (0.7)
Epistaxis	0	1 (0.3)
Pleural effusion	0	1 (0.3)
Pulmonary embolism	0	1 (0.3)
Upper-airway cough syndrome	1 (0.3)	0
Vascular disorders	0	1 (0.3)
Hypertension	0	1 (0.3)

Adverse Events

Table 4. Change in Laboratory Values from Baseline to Week 24.*

Variable	Upadacitinib (N = 303)	Abatacept (N = 309)
	<i>least-squares mean change</i>	
Hemoglobin — g/dl	-0.4±9.5	2.7±8.8
Neutrophil count — ×10 ⁹ /liter	-1.08±2.31	-0.90±2.10
Lymphocyte count — ×10 ⁹ /liter	0.02±0.62	0.16±0.82
Platelet count — ×10 ⁹ /liter	-9.6±64.2	-17.1±64.3
LDL cholesterol — mmol/liter	0.37±0.76	0.05±0.68
LDL cholesterol — % change	15.81±28.31	4.16±24.15
HDL cholesterol — mmol/liter	0.20±0.39	0.05±0.28
HDL cholesterol — % change	16.23±27.40	5.10±20.79
ALT — U/liter	3.5±21.2	0.0±10.2
AST — U/liter	5.4±17.8	1.1±8.2
Creatinine — μmol/liter	4.6±9.7	2.2±9.4
Creatine kinase — U/liter	86.4±247.4	20.0±52.4

LDLとHDLは上昇する

肝機能障害、横紋筋融解症が多い

Limitation

多国籍、多施設で行われた。また、盲検化もされており規定されたサンプルサイズにも達し、脱落も少ない。

しかし、ITT解析が行われていないことや、当初のprotocolでは30mgで組みまれていたが、途中で15mgに変更された、企業がスポンサーについており執筆補助も行っている点は内的妥当性を弱める。

アジア人が少ない点や、肝機能障害・横紋筋融解症などの有害事象が多いことは弱みである。

一次無効の割合、関節破壊抑制などの長期予後は不明である。

Conclusion

bDMARDで高活動性のRAに対して、Upadacitinib 15mgは Abatacept ivよりDAS28CRPを低下させ、寛解率も上昇する可能性がある。

しかし、有害事象の報告もあるため今後のmeta analysisや systematic reviewでの報告が待たれる。