

## Phase 2 Trial of Iberdomide in Systemic Lupus Erythematosus

Joan T. Merrill, M.D., Victoria P. Werth, M.D., Richard Furie, M.D.,  
Ronald van Vollenhoven, M.D., Ph.D., Thomas Dörner, M.D.,  
Milan Petronijevic, M.D., Ph.D., Jorge Velasco, M.D., Maria Majdan, M.D., Ph.D.,  
Fedra Irazoque-Palazuelos, M.D., Michael Weiswasser, M.P.H.,  
Shimon Korish, M.D., Ying Ye, Ph.D., Allison Gaudy, Ph.D., Peter H. Schafer, Ph.D.,  
Zhaohui Liu, Ph.D., Nataliya Agafonova, M.D., and Nikolay Delev, M.D.

[N Engl J Med. 2022;386(11):1034-45.]

# 免疫調整薬 (immunomodulatory drugs (IMiDs))

- ここでは, MM治療薬の一つとしての免疫調整薬を指す (Thalidomideとその誘導体 ; HCQではなく)

## • MM治療薬

- 免疫調整薬 (IMiDs) :

Thalidomide [サド], Lenalidomide [レブラミド], Pomalidomide [ポマリスト]

- プロテアソーム阻害剤 (PI) :

Bortezomib [ベルケイド], Carfilzomib [カイプロリス], Ixazomib [ニゾーロ]

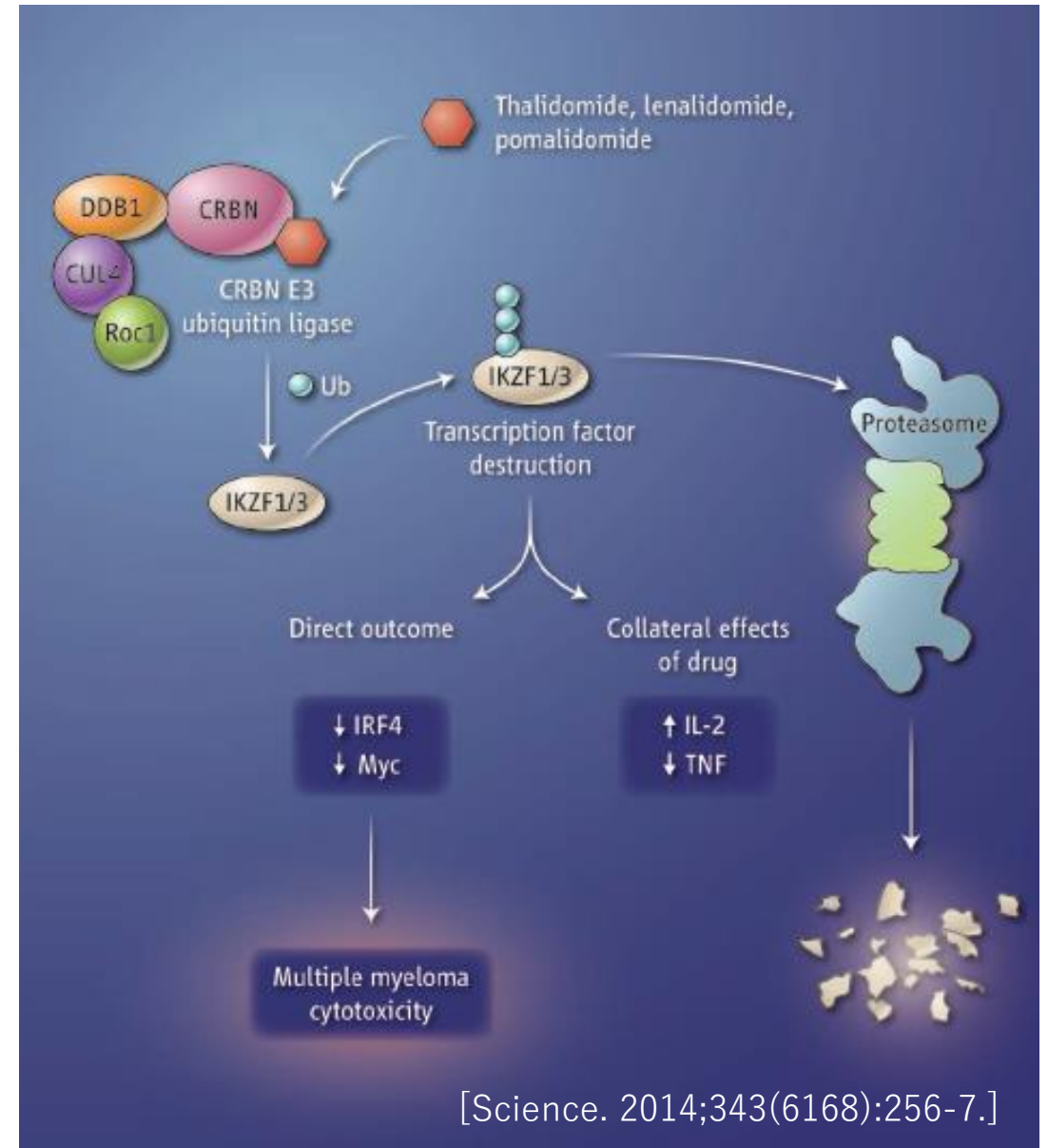
- HDAC阻害剤 : Panobinostat [ファリーダック]

- 抗CD38抗体 : Daratumumab [ダラザレックス]

- 抗SLAMF7抗体 : Elotuzumab [エムプリシティ]

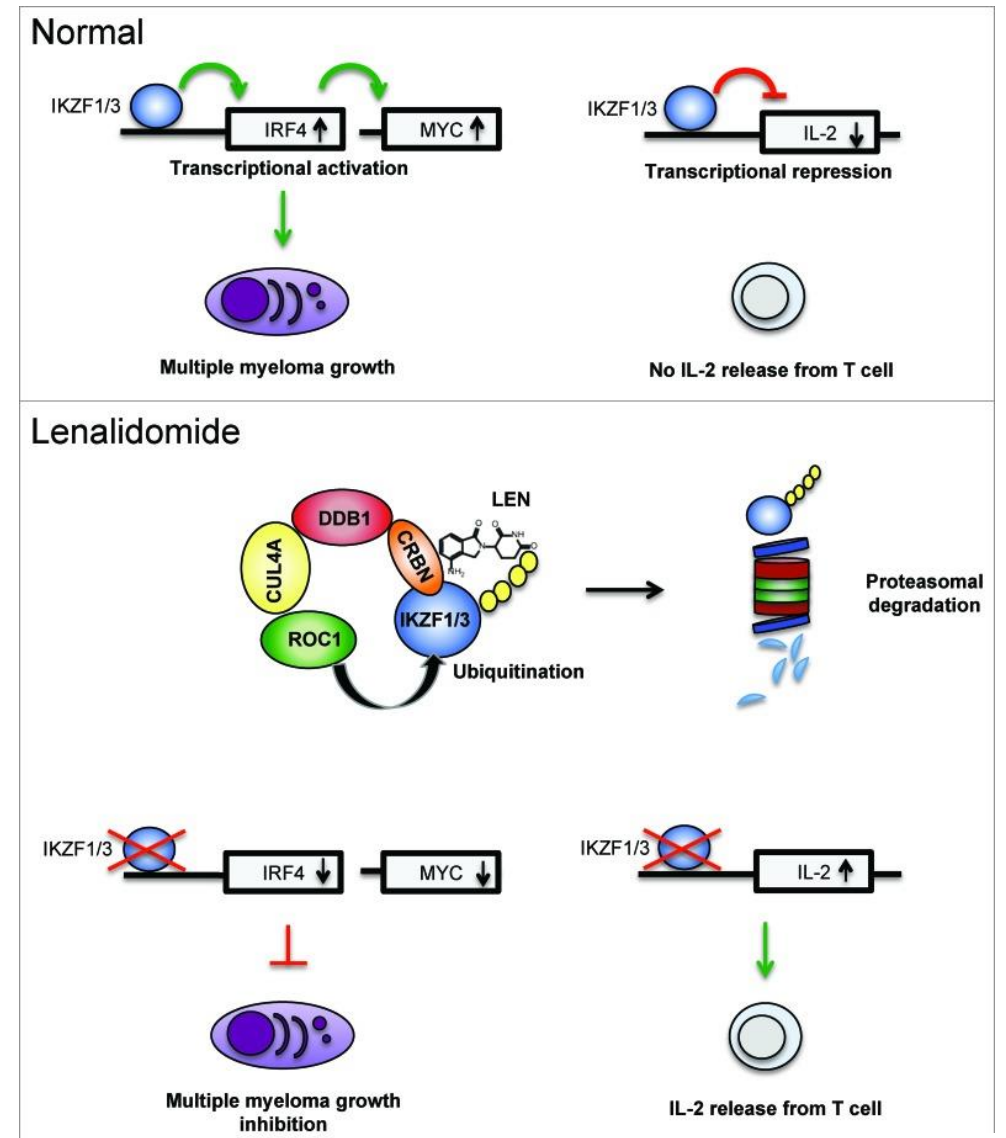
# IMiDsの作用機序

- E3 ユビキチンリガーゼ (CRL4<sup>CRBN</sup>; CUL4-DDB1-RBX1-cereblon [CRBN] 複合体) は, CRBNに基質蛋白質を結合させてユビチキン化し, プロテアソームでの分解を促進する.
- IMiDsは, CRBNと結合として, 通常とは異なる基質蛋白質をユビチキン化し分解を促進して薬理作用を発揮する.
- MMの治療においては, Ikaros/Aiolos をユビチキン化し分解させる (骨髄腫細胞の増殖停止とアポトーシスを誘導) .



# Ikaros (*IKZF1*), Aiolos (*IKZF3*)

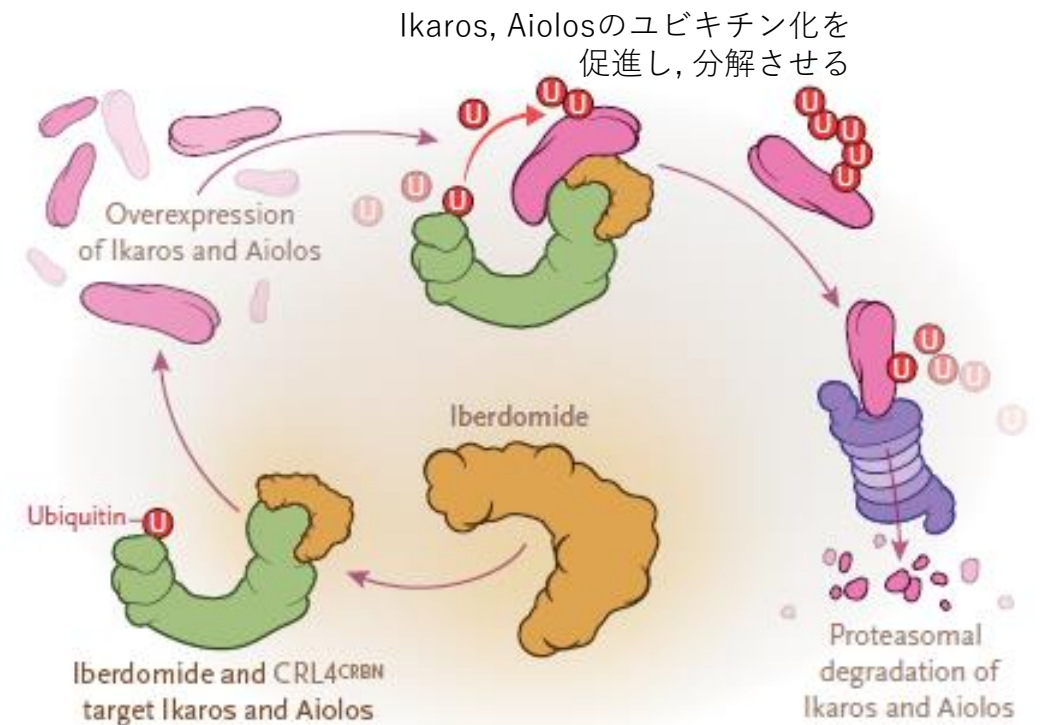
- Ikaros 転写因子ファミリー：  
Ikaros, Helios, Aiolos
- IkarosはAiolosとheterodimerを形成し、  
IRF4 (形質細胞分化に必須)の転写を調節する。
- Ikaros/Aiolosは、IL2 promoterを抑制し、  
T細胞の生存・機能を抑制する。
- IkarosはpDCのdevelopmentにも必要。  
[Blood. 2006;108(13):4025-34.]
- Ikaros異常症 [NEJM. 2016;374(11):1032-43.],  
Aiolos異常症 [Nat Immunol. 2021;22(7):893-903.] は、  
B細胞欠損主体のCVIDを呈する。



[Oncoimmunology. 2014;3(7):e941742.]

# Cereblon E3 ligase modulator (CELMoD)

- CELMoDはセレブロンの活性化を強力に誘導するリガンドで、IMiDsより高い細胞増殖抑制効果があり、**CC-220 (iberdomide)**, CC-92480などが開発されている。
- Iberdomideは Aiolosの分解を強力に誘導し、セレブロンの発現が低いポマリドミド抵抗性骨髄腫細胞の増殖を抑制する [Leukemia. 2020;34:1197-1201.]。
- Iberdomideは NK細胞の細胞傷害活性を増強する [Leukemia. 2021;35(1):177-188.]。



セレブロン(CRBN)を介して  
E3ユビキチンリガーゼ(CRL4<sup>CRBN</sup>)と結合

# 背景

- IkarosはB細胞とpDCの分化に, AiolosはB細胞の分化に必要.
- SLEでは Ikaros (IKZF1), Aiolos (IKZF3)の発現が亢進している.
- SLE-GWASで, IKFZ1, IKFZ3が抽出されている.

[Am J Hum Genet 2012; 90: 648-60.]

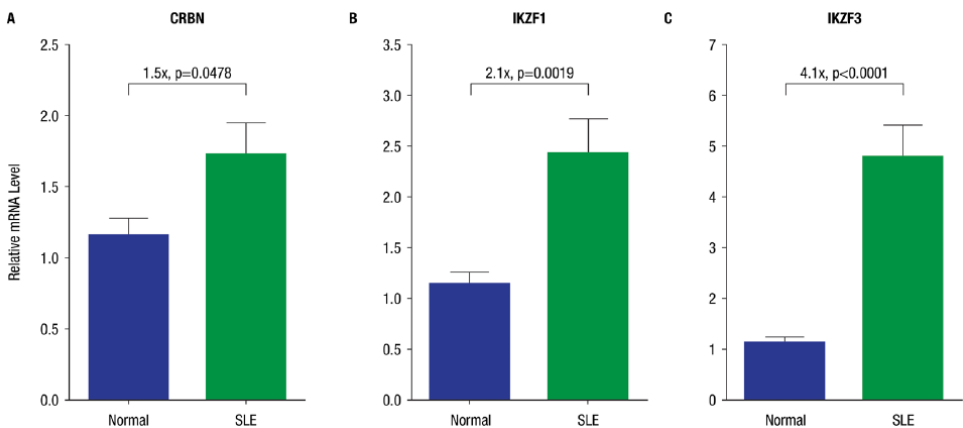
[Nat Genet. 2013;45(10):1238-43.]

[Eur J Hum Genet 2013; 21: 994-9.]

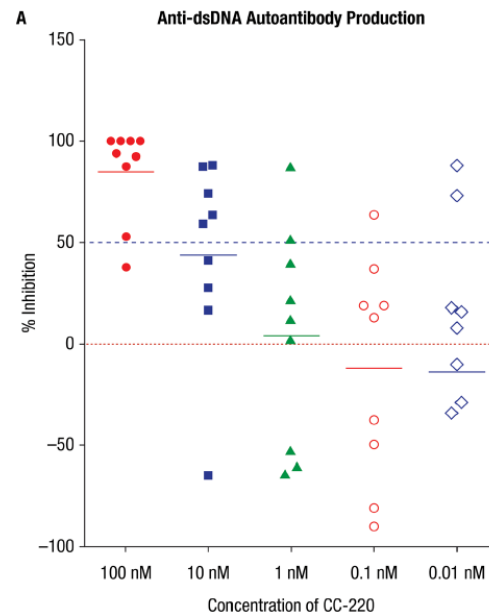
[Nat Genet. 2015;47(12):1457-64.]

- Ikaros, Aiolosの分解を促進するCELMoDであるiberdomideの, Moderate～Severe SLEに対する効果を検証したP2 RCT試験.

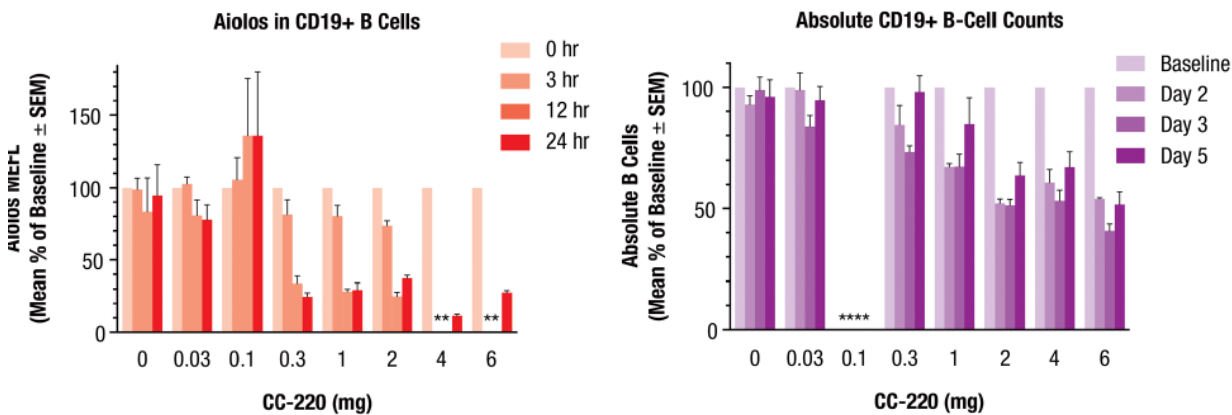
## Cereblon modulator iberdomide induces degradation of the transcription factors Ikaros and Aiolos: immunomodulation in healthy volunteers and relevance to systemic lupus erythematosus [Ann Rheum Dis. 2018;77:1516-23.]



◀ SLE (n=11), 健康donor (n=10)の遺伝子発現比較。  
SLEでは、HCと比較して、CRBN 1.5倍、IKZF1 2.1倍、IKZF3 4.1倍 発現量が高い。

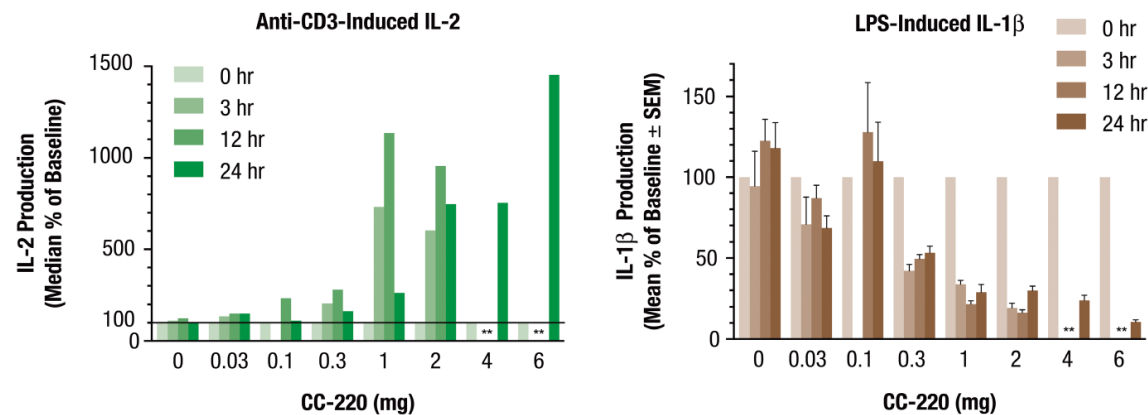


◀ SLE PBMC 培養実験。iberdomide (CC-220)のdose dependentにds-DNA抗体産生が低下する(n=9)。



▲ 56名の健康donorに0.3-6mgのiberdomideを単回投与し(Placebo群 n=14, 各投与群 n=6), 採血して解析。

Iberdomide投与群では、CD19+B細胞数が減少し、CD19+B細胞中のAiolos発現が低下している。

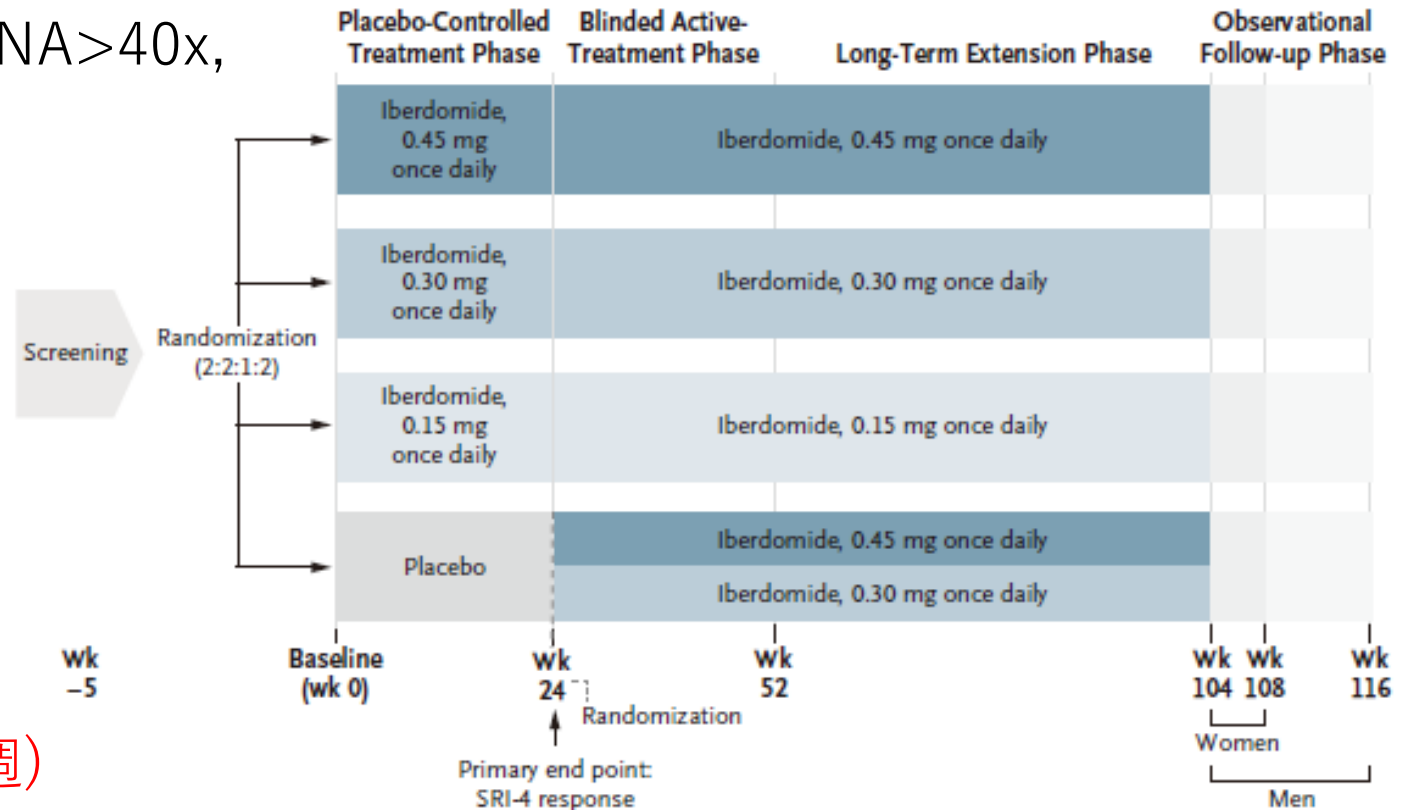


▲ 0.3-6mgのiberdomideを単回投与された健康donorのwhole bloodをex-vivoで刺激, 上清cytokineを解析。

iberdomide投与群では、抗CD3抗体刺激後のIL-2産生は亢進し、LPSで刺激後のIL-1β産生は低下する。

# 方法

- Phase 2 trial. 多施設共同RTC (117施設/米, カナダ, 南アメリカ, メキシコ, ロシア)
- SLE患者を2:2:1:2にランダム化 (Iberdomide 0.45mg, 0.3mg, 0.15mg, Placebo)
- ACR 1997 criteriaを満たす18歳以上のSLE.  
SLEDAI-2K>4 (moderate-severe), ANA>40x,  
dsDNA or Sm陽性
- 除外: severe/unstable NPSLE,  
eGFR<45, 寛解導入を要するLN,  
APS or ハイリスクaPL
- 従来の治療継続, GC減量制限+
- 血栓予防目的に予防薬を内服
- Primary endpoint :  
SLE Responder Index (SRI-4) (24週)





# 結果

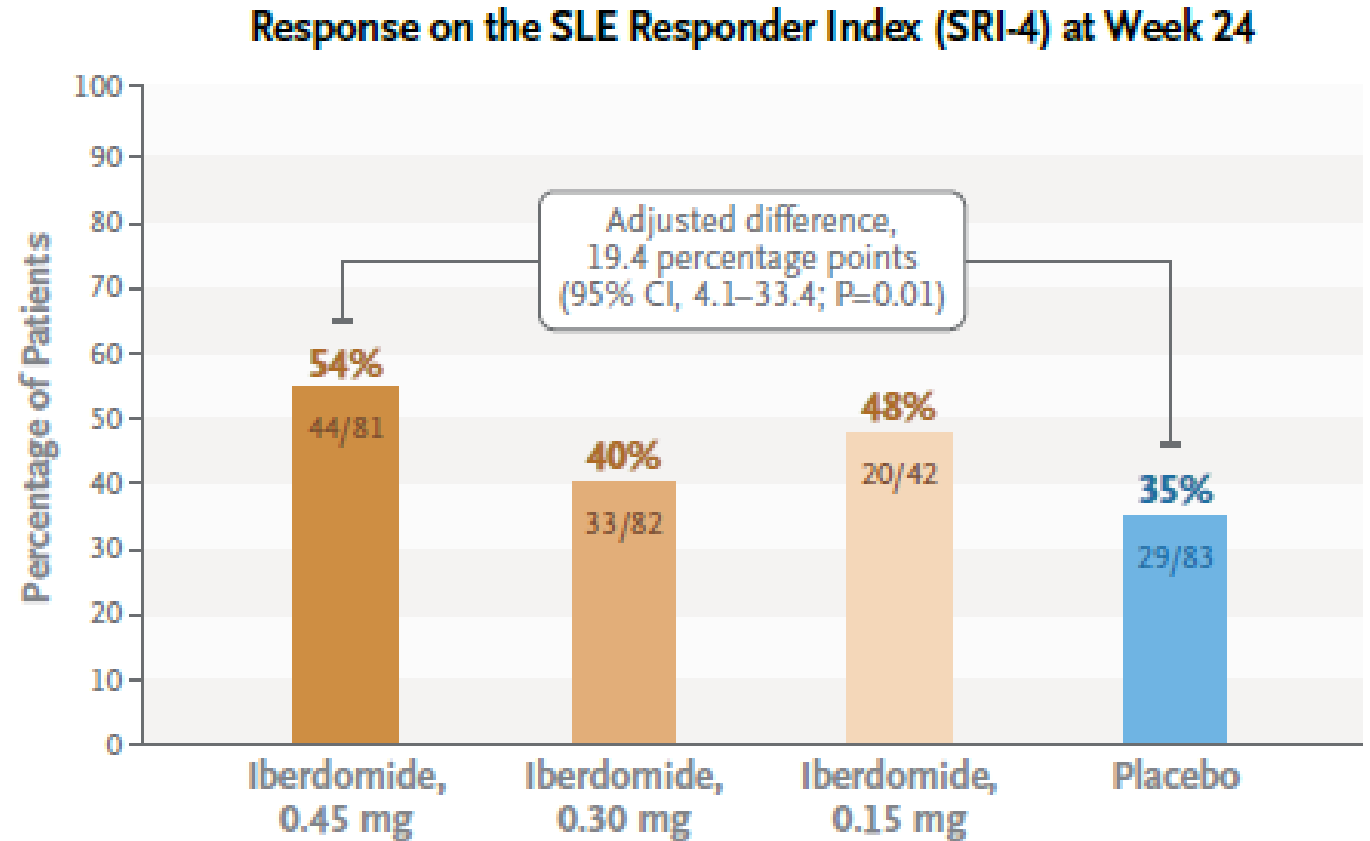
- 288人がランダム化
- 平均 45歳, 97% 女性
- Black 6-8%
- SLEDAI-2K 平均 9.6
- PSL 平均 6.6mg,  $\geq 10$ mg 38%
- Aiolos signature high (38%)
- Type I IFN signature high (62%)

**Table 1. Baseline Demographic and Clinical Characteristics of the Patients.\***

Characteristic	Iberdomide, 0.45 mg (N=81)	Iberdomide, 0.30 mg (N=82)	Iberdomide, 0.15 mg (N=42)	Placebo (N=83)	Total (N=288)
Age — yr	46.4±11.2	44.7±13.7	43.8±13.0	43.4±13.3	44.7±12.8
Female sex — no. (%)	79 (98)	77 (94)	41 (98)	81 (98)	278 (97)
Race — no. (%) <sup>†</sup>					
Black	5 (6)	6 (7)	3 (7)	7 (8)	21 (7)
White	60 (74)	59 (72)	29 (69)	60 (72)	208 (72)
Other	16 (20)	17 (21)	10 (24)	16 (19)	59 (20)
Hispanic or Latino ethnic group — no. (%) <sup>†</sup>	33 (41)	46 (56)	21 (50)	41 (49)	141 (49)
Geographic region — no. (%)					
United States or Canada	18 (22)	20 (24)	9 (21)	16 (19)	63 (22)
Europe	31 (38)	18 (22)	11 (26)	27 (33)	87 (30)
Mexico or South America	29 (36)	39 (48)	20 (48)	35 (42)	123 (43)
Russia	3 (4)	5 (6)	2 (5)	5 (6)	15 (5)
Median time from initial diagnosis of SLE to randomization (range) — yr	9.0 (0.5–31.7)	7.3 (0.5–35.8)	7.3 (0.9–35.7)	5.7 (0.5–35.8)	7.2 (0.5–35.8)
Antinuclear antibody level $\geq 1:80$ — no. (%)	79 (98)	82 (100)	42 (100)	83 (100)	286 (99)
Mean SLEDAI-2K global score <sup>‡</sup>	9.5±2.8	9.6±2.7	9.5±2.8	9.8±3.6	9.6±3.0
BILAG-2004, 1 A score or >1 B score — no. (%) <sup>§</sup>	59 (73)	60 (73)	35 (83)	65 (78)	219 (76)
Mean PGA score <sup>¶</sup>	1.7±0.5	1.7±0.3	1.7±0.4	1.7±0.4	1.7±0.4
Mean CLASI-A activity <sup>  </sup>	7.2±7.2	7.1±7.9	7.2±6.1	6.3±6.5	6.9±7.0
Cutaneous lupus subtype — no. (%)					
Acute	38 (47)	43 (52)	30 (71)	50 (60)	161 (56)
Subacute	12 (15)	9 (11)	9 (21)	17 (20)	47 (16)
Chronic	29 (36)	23 (28)	14 (33)	18 (22)	84 (29)
No. of affected joints					
Swollen	5.5±4.0	7.2±6.1	7.2±6.4	6.4±4.7	6.5±5.3
Tender	8.2±5.8	9.8±7.4	8.6±5.9	8.7±6.1	8.9±6.4
High gene signature — no. (%)					
Aiolos	36 (44)	32 (39)	14 (33)	27 (33)	109 (38)
Type I interferon	57 (70)	49 (60)	25 (60)	48 (58)	179 (62)
Ikaros	64 (79)	53 (65)	28 (67)	56 (68)	201 (70)

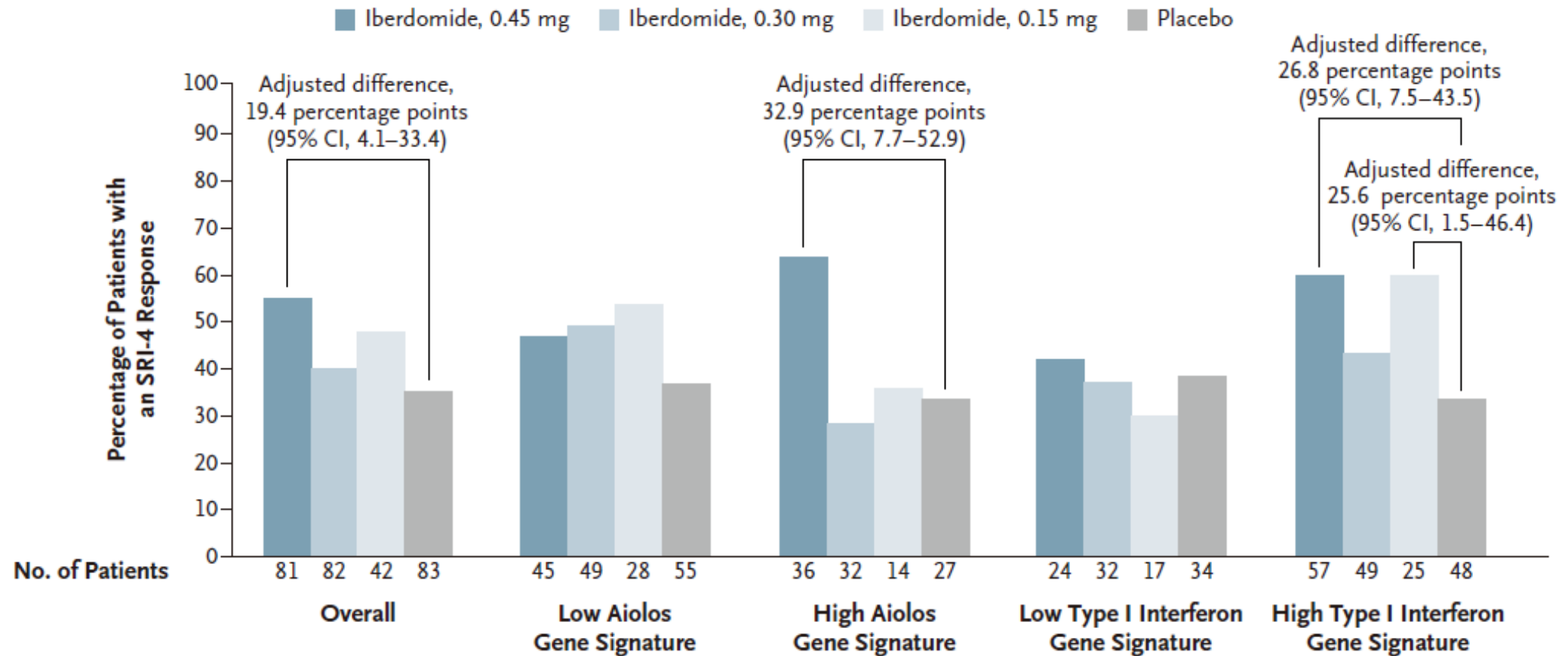
# Primary endpoint

- 24週のSRI-4達成率：  
Iberdomide 0.45mg 54%,  
0.3mg 40%, 0.15mg 48%,  
Placebo 35%.  
(0.45mgとPlaceboのadjusted  
difference 19.4% (95% CI 4.1% to  
33.4%), p=0.01)
- 0.3mg, 0.15mg群とPlacebo  
群に有意差はなかった



# Secondary endpoint

- SLEDAI-2K 4以上減少：0.45mg群 56%, PC 36%
- CLASI-50：0.45mg群とPC群の差 14.2%
- BILAG-2004, PGAスコア減少：有意差なし.
- 腫脹・圧痛関節数のBaselineからの減少：有意差なし.
- FACIT-Fatigue (0-52)のbaselineからの変化：有意差なし.
- PSL  $\geq$  10mg内服していた患者が16w～再燃なく PSL < 10mg：  
該当者ほぼなし



- Aiolos gene signatureが高い群でSRI-4達成率がPCより高い(64%-30%)
- Type 1 IFN signatureが高い群：60%, 43%, 60%, 33%
- Ikaros gene signature が高い群：55%, 40%, 43%, 38%

# 有害事象

- 有害事象は殆どが軽症.
- Iberdomide群で, 上気道感染症, UTI, 好中球減少は有意に多かった.
- 重篤な有害事象は, PlaceboのPE・DVT, 0.3mg群のDVT・脳幹梗塞. 死亡者なし.

**Adverse Events during Intervention Period**

Event	Iberdomide, 0.45 mg (N=81)	Iberdomide, 0.30 mg (N=82)	Iberdomide, 0.15 mg (N=42)	Placebo (N=83)
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any Adverse Event	63 (78)	64 (78)	31 (74)	54 (65)
Any Intervention-Related Adverse Event	32 (40)	36 (44)	14 (33)	24 (29)
Urinary Tract Infection	8 (10)	13 (16)	2 (5)	3 (4)
Upper Respiratory Tract Infection	10 (12)	7 (9)	3 (7)	4 (5)

# Discussion

- Primary endpoint : 高用量iberdomideのみPlaceboと有意差あり
- 大部分のSecondary endpointでPlaceboと有意差なし
- 血栓症は, Cereblon修飾薬の副作用で, 抗血栓剤の併用は必須.
- 本研究の限界点 :
  - 血栓症リスクの高い患者, 活動性LN, NPSLEを除外している.
  - 他の研究に比較してGC使用や減量, 併用治療が厳格でない.
  - 他の研究に比してType 1 IFN sigの率が低い
  - 患者のdiversityが低い (特にBlackが少ない)