

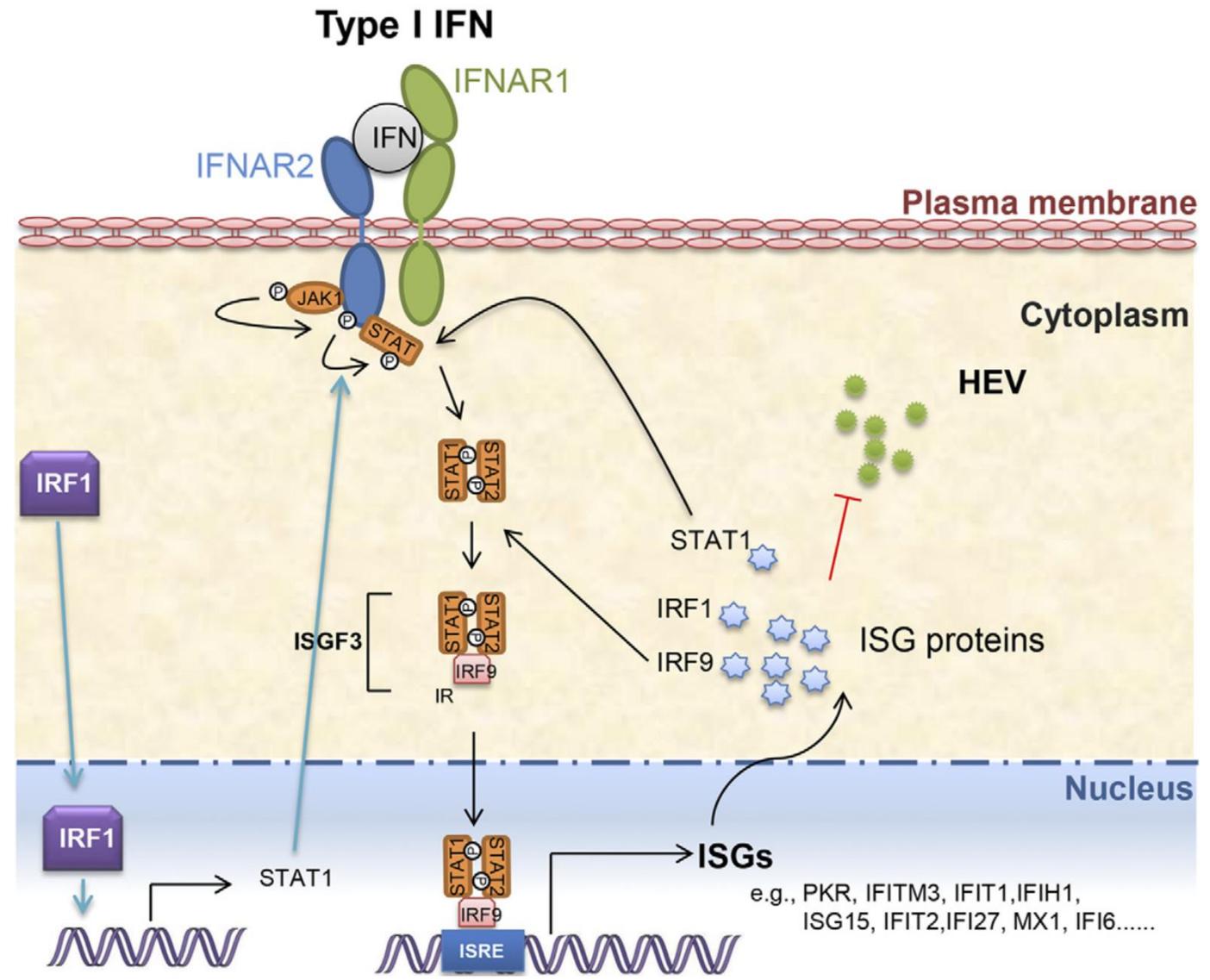
Anifrolumab efficacy and safety by type I interferon gene signature and clinical subgroups in patients with SLE: post hoc analysis of pooled data from two phase III trials

Edward M Vital ,^{1,2} Joan T Merrill,³ Eric F Morand ,⁴ Richard A Furie,⁵
Ian N Bruce,^{6,7} Yoshiya Tanaka ,⁸ Susan Manzi,⁹ Kenneth C Kalunian,¹⁰
Rubana N Kalyani,¹¹ Katie Streicher,¹¹ Gabriel Abreu,¹² Raj Tummala¹¹

[Ann Rheum Dis 2022;81:951-64.]

背景と目的

- Anifrolumab (抗type 1 IFN receptor抗体) が, moderate-severe SLEに対して有効性を示した(TULIP-2).
- 52週 phase III RCTの TULIP-1, TULIP-2の pooled dataを, IFN gene signature (IFNGS) と臨床的サブグループで分けた解析を行い, anifrolumabの特徴・有効性を明らかにする.

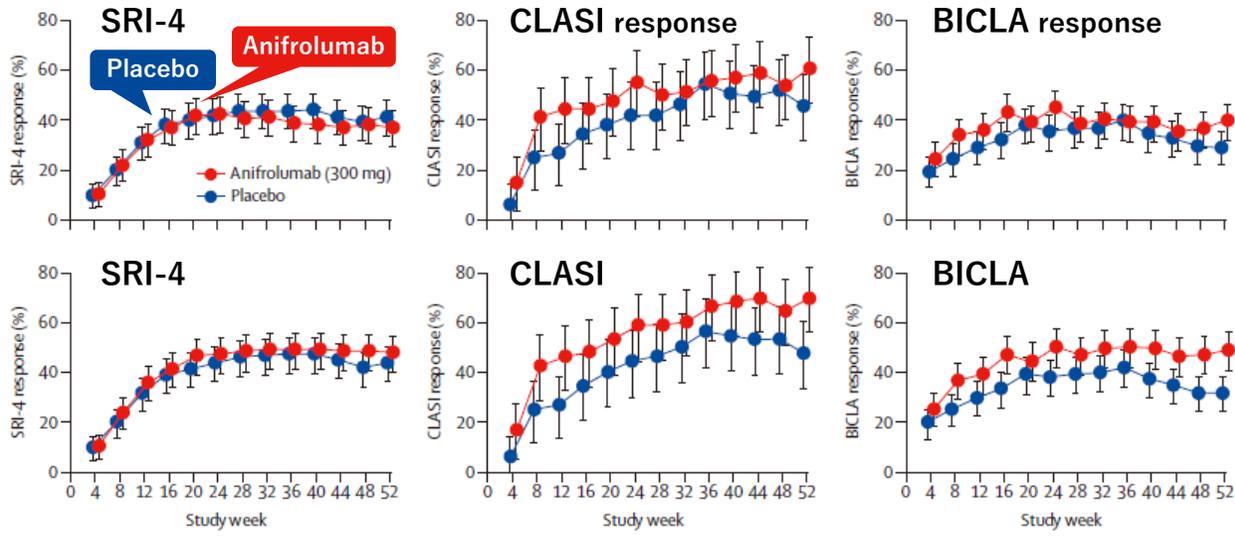


Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial

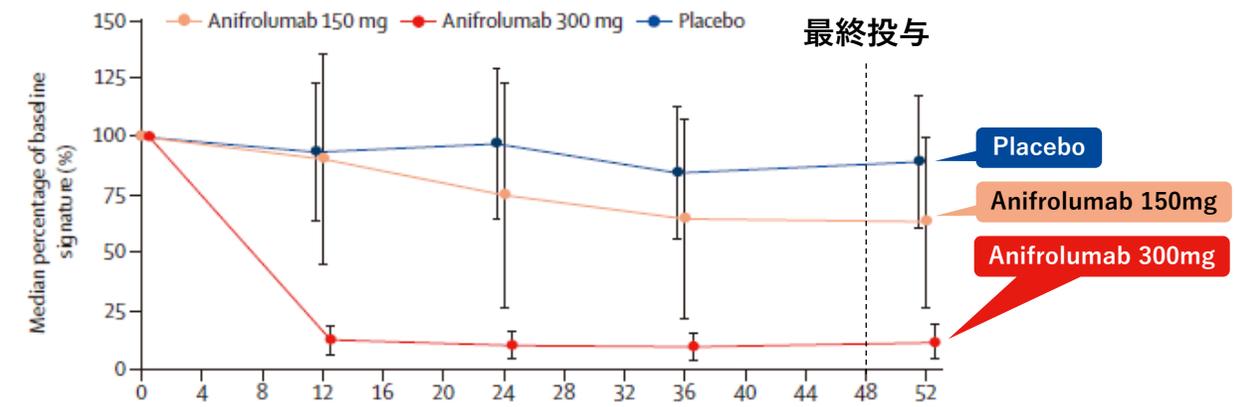
Richard A Furie, Eric F Morand, Ian N Bruce, Susan Manzi, Kenneth C Kalunian, Edward M Vital, Theresa Lawrence Ford, Ramesh Gupta, Falk Hiepe, Mittermayer Santiago, Philip Z Brohawn, Anna Berglund, Raj Tummala, on behalf of the TULIP-1 study investigators*

TULIP-1 (2019)

[Lancet Rheumatol. 2019; 1(4): e208-e219.]



Primary outcome (SRI-4)とsecondary outcome. 下段は投薬で調整後.



IFNGS (21 gene) 高い患者 (HCのFold change>2) のbaselineからの変化. Anifrolumab 300mg投与12wで12.6%まで低下し, 52wでも抑制持続する.

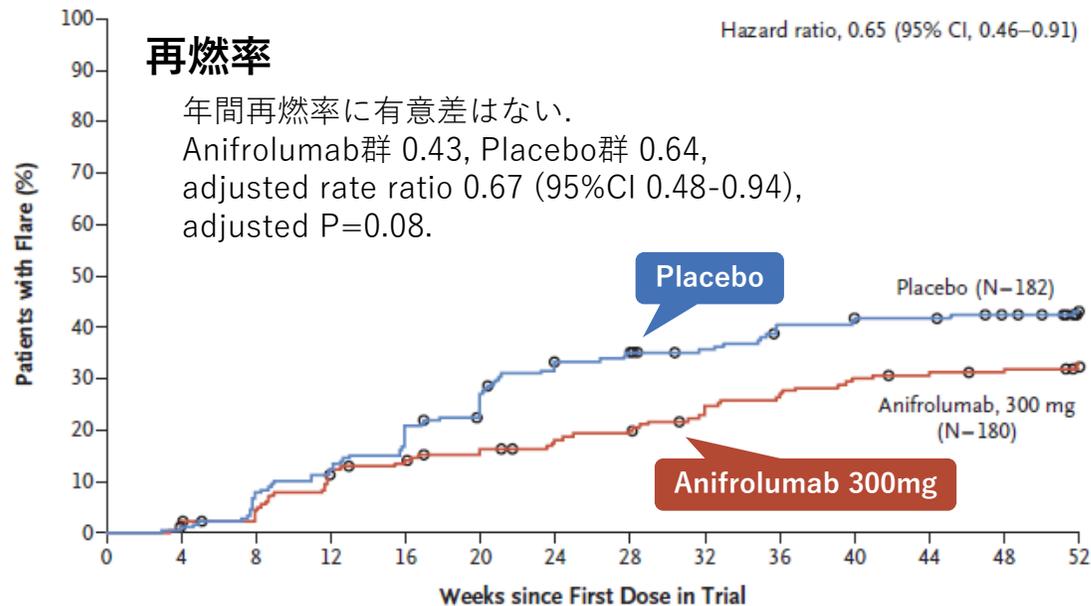
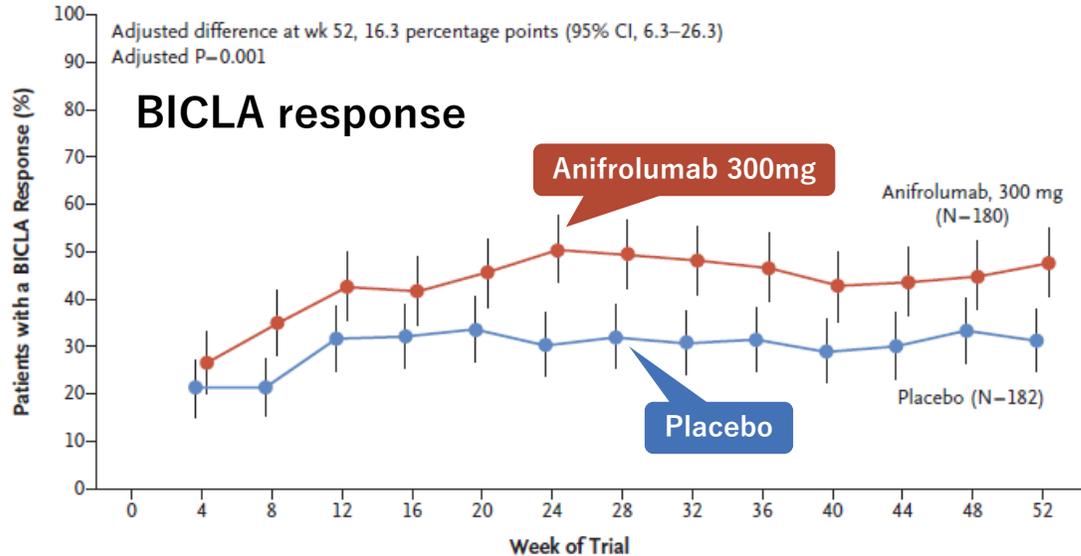
- Double-blind, multicenter, 52w phase3 RCT
- 中等度～重症の成人SLE 457人 (SLEDAI-2K ≥ 6) を2:1:2 振分け, Placebo (n180), anifrolumab 150mg/4w (n93), anifrolumab 300mg /4w (n180) 48w投与. SOCは継続 (poGCは強制的に減量).
- 1次outcome: 52週のSRI-4 [anifrolumab 300mg vs PB]
- 2次outcome: IFNGS-high内のSRI4, GC<7.5mg率, CLASI<50%率, 24wのSRI4, 再燃率, BICLA
- 結果: 1次outcome (52wのSRI4) 達成せず [ANF 300mg 36%, PC 40% (p=0.41)]
- 2次: 24wのSRI4, 52wのIFNGS^{high}のSRI4 有意差なし.
- 有意差あり
 - GC<7.5mg率 [ANF 300mg 41%, PC 32%]
 - CLASI<50% [ANF 300mg 42%, PC 25%]
 - BICLA response [ANF 300mg 37%, PC 27%]
- 結論: 1次outcomeを達成せず. ただ2次の数項目は有意差あり (GC減量, CLASI反応, BICLA反応) 潜在的な有用性は示唆される (1年以上のphase3 追加情報が必要).

Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus

TULIP-2 (2020)

[N Engl J Med. 2020; 382(3): 211-221.]

E.F. Morand, R. Furie, Y. Tanaka, I.N. Bruce, A.D. Askanase, C. Richez, S.-C. Bae, P.Z. Brohawn, L. Pineda, A. Berglund, and R. Tummala, for the TULIP-2 Trial Investigators*



- Double-blind, multicenter, 52w phase3 RCT
- 中等度～重症のSLE患者362人(日本人43人). 1:1に振り分け. 背景は標準治療(SOC)
- Anifrolumab群 (n=180): Anifrolumab 300mg/4w* 12回+ SOC.
- Placebo群 (n=182): PC+ SOC.
- 1次end point: 52週のBICLA response (BILAG index悪化なし, SLEDAI悪化なし, 医師PGA悪化<0.3)
- 2次end point: IFNGS-high内のBICLA response, GC減量率, CLASI<50%, 関節所見, 年間再燃率
- 結果: 1次 end point達成 [ANF 47.8%, PC 31.5% (p=0.001)]
- IFNGS^{high} 群 BICLA [ANF 48.0%, PC 30.7% (p=0.002)]
- IFNGS^{low} 群 BICLA [ANF 46.7%, PC 35.5%]
- GC減量, CLASIに有効, 関節所見と再燃率は差なし
- CLASI達成 12週で49%と早めに効く (MUSE試験も)
- 帯状疱疹が多い [ANF 7.2%, PC 1.1%]. ANF肺炎1名死亡
- 結論: TULIP-1とprimary end pointを離れた本試験で, SLEに対する有効性が示された.

方法

- TULIP-1 (n=364), TULIP-2 (n=362) pooled data :
Anifrolumab 群 360/726, Placebo群 366/726を対象とする.
- 以下のサブグループに分けて群間比較をする：
 - IFN gene signature (IFNGS) : 4 gene quantitative assay
(*IFI27, IFI44, IFI44L, RSAD2*)
 - 年齢, 性別, 人種, 地域
 - BMI
 - 発症年齢
 - GCの使用
 - 疾患活動性, 血清学的マーカー

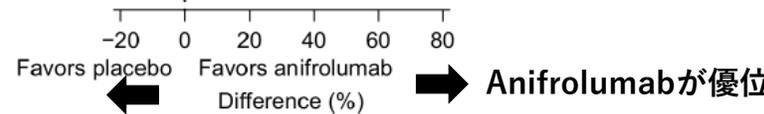
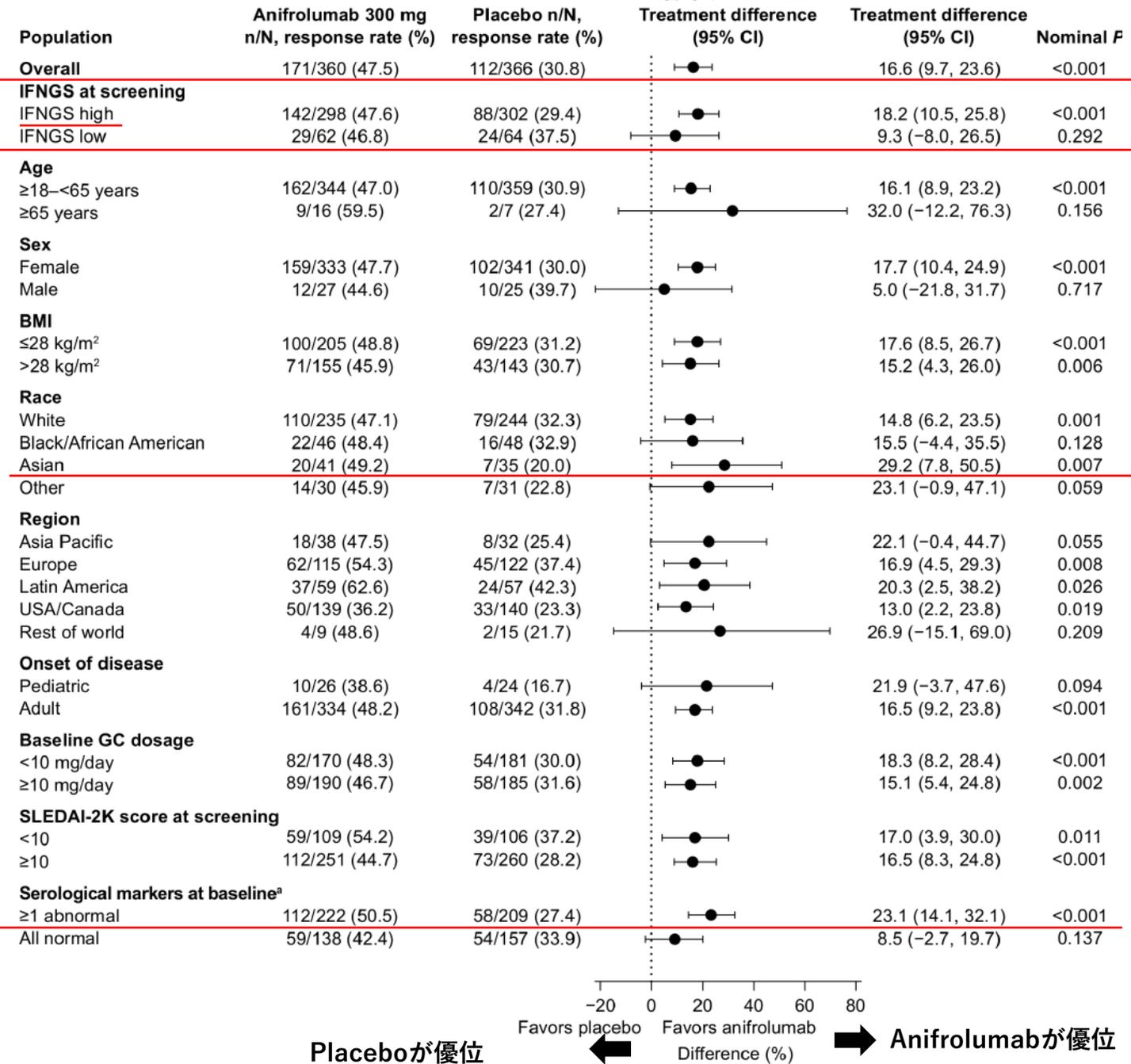
結果

- IFNGSの高低に年齢・性別は関係ない
- 人種差は明らかにある：Asian 94.7%, Black/African 86.2%, White 78.5%でhigh
- IFNGS-high群はSLEDAI-2K ≥ 10 が多く、CLASI-A scoreが高い。関節症状は低い。
- IFNGS-high群は血清学的異常率も高い。
dsDNA 47.8% vs 27.8%,
低C3 41.5% vs 14.3%,
低C4 27.0% vs 5.6%

	IFNGS-high patients (n=600)	IFNGS-low patients (n=126)
Race, n (%)		
White (n=479)	376 (78.5)	103 (21.5)
Black/African American (n=94)	<u>81 (86.2)</u>	13 (13.8)
Asian (n=76)	<u>72 (94.7)</u>	4 (5.3)
Other/missing (n=77)	71 (92.2)	6 (7.8)
Region, n (%)		
Asia Pacific	64 (91.4)	6 (8.6)
Europe	207 (87.3)	30 (12.7)
Latin America	103 (88.8)	13 (11.2)
USA/Canada	206 (73.8)	73 (26.2)
Rest of world	20 (83.3)	4 (16.7)

IFNGS, interferon gene signature; USA, United States of America.

治療反応の差



◎ 52週のBICLA response

Anifrolumabとplaceboの反応率の差 (treatment difference)

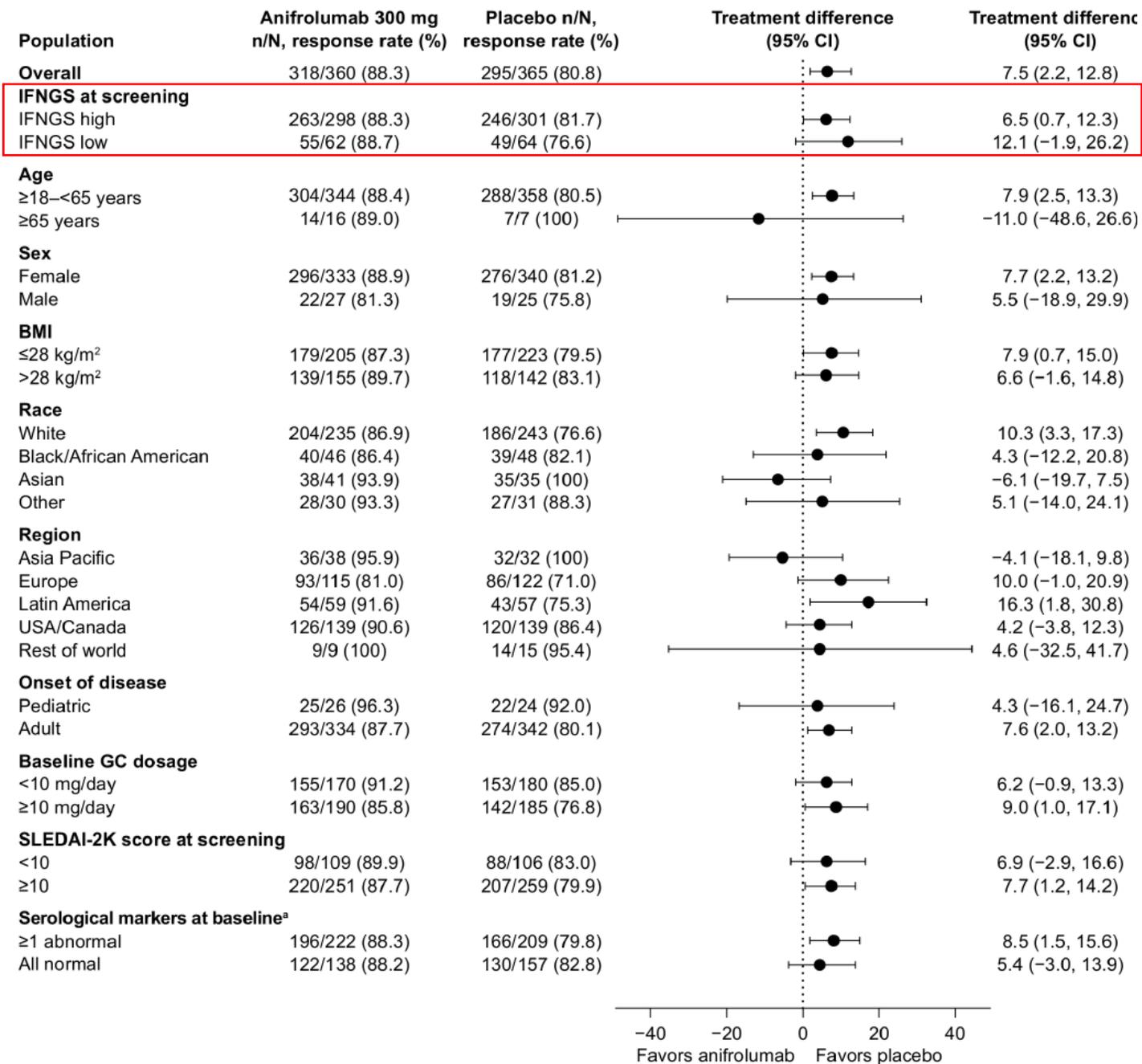
- Total: 16.6% (p<0.001)
- IFNGS-highで反応率の差が大きい
- 血清marker異常≧1の群で反応率の差が大きい
- Asianで反応率の差が大きい (29.2%)
- Baseline SLEDAIによらず有効
- Baseline GCによらず有効

Table 1 Primary and secondary outcomes in patients with SLE by IFNGS in pooled data from the TULIP-1 and TULIP-2 trials

End point	All patients			IFNGS-high			IFNGS-low			
	Placebo (n=366)	Anifrolumab 300 mg (n=360)	Difference (95% CI), nominal p value*	Placebo (n=302)	Anifrolumab 300 mg (n=298)	Difference (95% CI), nominal p value*	Placebo (n=64)	Anifrolumab 300 mg (n=62)	Difference (95% CI), nominal p value*	
	n/N (%)		Percentage points	n/N (%)		Percentage points	n/N (%)		Percentage points	
BICLA	BICLA response, week 52	112/366 (30.8)	171/360 (47.5)	16.6 (9.7 to 23.6), <0.001	88/302 (29.4)	142/298 (47.6)	<u>18.2 (10.5 to 25.8), <0.001</u>	24/64 (37.5)	29/62 (46.8)	<u>9.3 (-8.0 to 26.5), 0.292</u>
SRI4	SRI(4) response, week 52	147/366 (40.1)	188/360 (52.2)	12.1 (4.9 to 19.3), <0.001	118/302 (39.0)	160/298 (53.7)	<u>14.7 (6.8 to 22.6), <0.001</u>	29/64 (45.3)	28/62 (45.2)	<u>-0.2 (-17.5 to 17.2), 0.986</u>
GC減量維持	Sustained GC taper, weeks 40-52†	59/185 (31.8)	96/190 (50.5)	18.7 (8.9 to 28.4), <0.001	48/160 (30.1)	86/168 (51.2)	<u>21.1 (10.7 to 31.5), <0.001</u>	11/25 (43.8)	10/22 (45.6)	<u>1.8 (-25.6 to 29.2), 0.897</u>
CLASI-A 50%低下	≥50% reduction in CLASI-A score, week 12‡	24/94 (24.9)	49/107 (46.0)	21.0 (8.1 to 34.0), 0.001	23/81 (27.9)	47/93 (50.5)	<u>22.6 (8.4 to 36.9), 0.002</u>	1/13 (8.3)	2/14 (15.0)	<u>6.7 (-26.3 to 39.6), 0.692</u>
	≥50% reduction in active (swollen and tender) joints, week 52§	71/190 (36.8)	81/164 (49.4)	12.6 (2.4 to 22.9), 0.016	61/157 (38.4)	64/129 (49.7)	11.3 (-0.2 to 22.8), 0.054	10/33 (30.4)	17/35 (48.5)	18.1 (-5.0 to 41.3), 0.125
年間再燃率	Annualised flare rate through week 52¶	0.67	0.51	0.75 (0.60 to 0.95), 0.017	0.77	0.54	<u>0.70 (0.54 to 0.90), 0.005</u>	0.49	0.55	<u>1.12 (0.62 to 2.01), 0.705</u>
	FACIT-F response, week 52**	97/366 (26.5)	124/360 (34.3)	7.8 (1.0 to 14.5), NA	78/302 (25.9)	102/298 (34.1)	<u>8.2 (0.8 to 15.6), 0.030</u>	19/64 (29.7)	22/62 (35.5)	5.8 (-10.7 to 22.3), 0.491
	SF-36 MCS response, week 52††	75/366 (20.3)	96/360 (26.5)	6.1 (-0.1 to 12.4), NA	57/302 (18.7)	81/298 (26.9)	<u>8.2 (1.4 to 15.0), 0.018</u>	18/64 (28.1)	15/62 (24.2)	-3.9 (-19.7 to 11.8), 0.624
	SF-36 PCS response, week 52‡‡	95/366 (26.1)	118/360 (32.8)	6.7 (0.0 to 13.5), NA	77/302 (25.7)	98/298 (33.0)	7.3 (-0.1 to 14.6), 0.053	18/64 (28.1)	20/62 (32.3)	4.1 (-12.2 to 20.5), 0.620

◎ 52週のBICLA responseその他の指標のIFNGS-high/low 群の比較

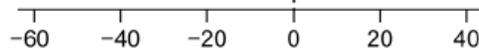
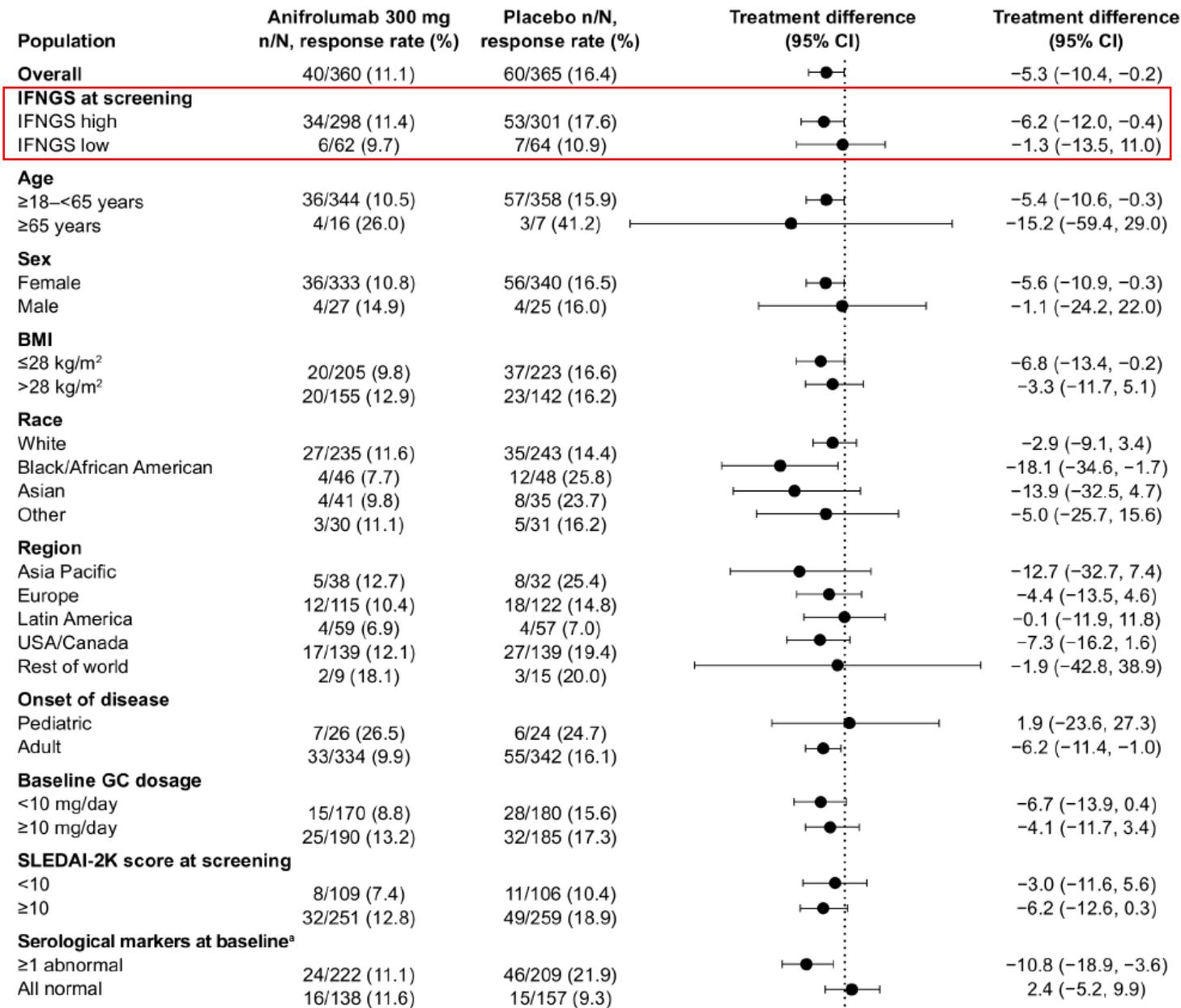
- SRI4 response, GC減量維持, CLASI-A 50%低下率, 年間再燃率もIFNGS-high群でAnifrolumab投与で効果がある(low群は有意差なし)



◎ 有害事象 (AE) ≥ 1

- Anifrolumab群で88.3%, Placebo群で80.8%
- IFNGS-high/lowで差なし
- Herpes zosterはAnifrolumab群で多い (6.4% vs 1.4%), これはIFNGSで差はない
- Race, regionで傾向に差はない

Anifrolumabが優位 ← → Palceboが優位



Anifrolumabが優位

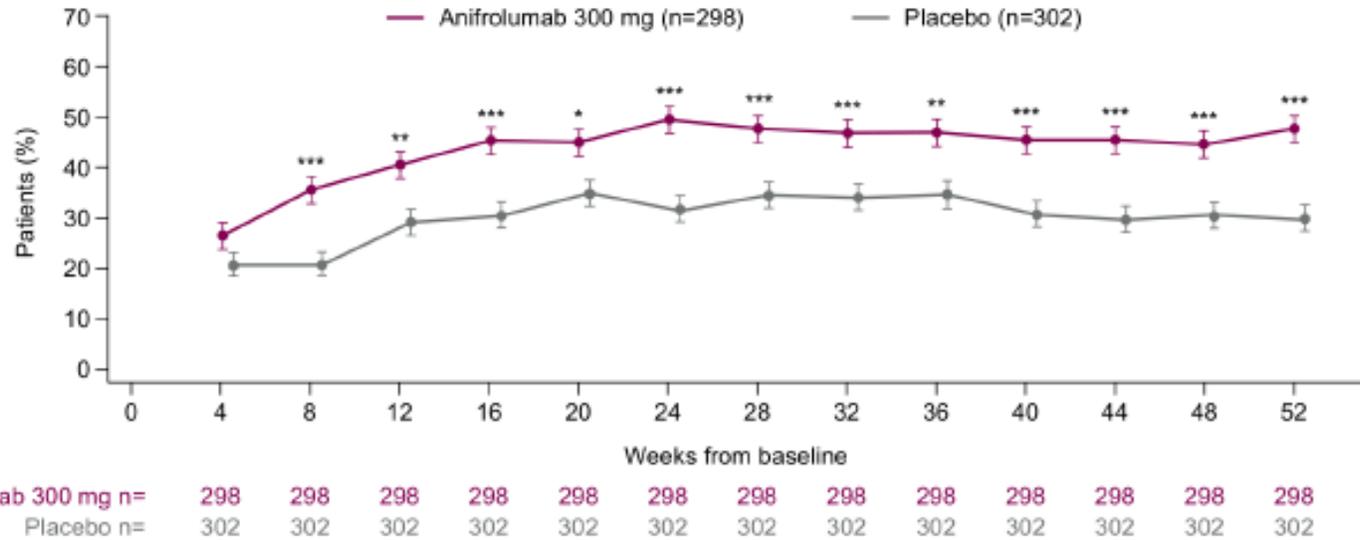
← Favors anifrolumab Favors placebo →

Palceboが優位

◎ 重篤な有害事象(SAE) ≧1

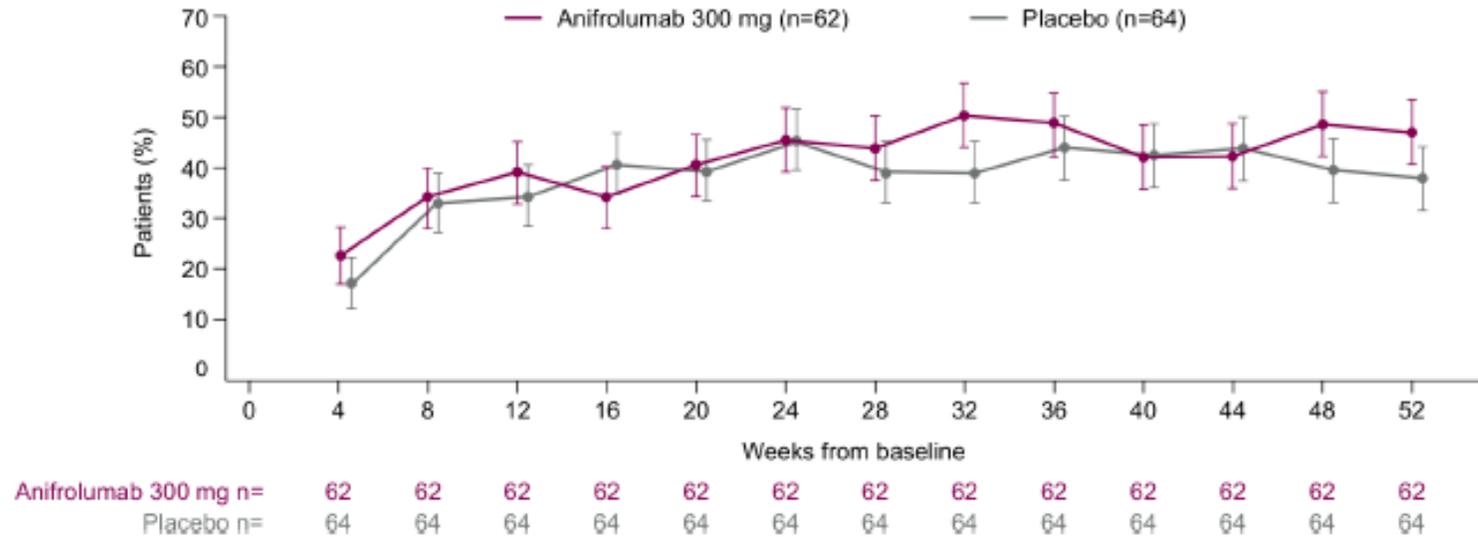
- Anifrolumab群で11.6%, Placebo群で16.4%
- IFNGS-high/lowで差はない (両者ともplaceboが多い)
- Race, regionで傾向に差はない

A) IFNSG-high群



◎ BICLA responseの時系列

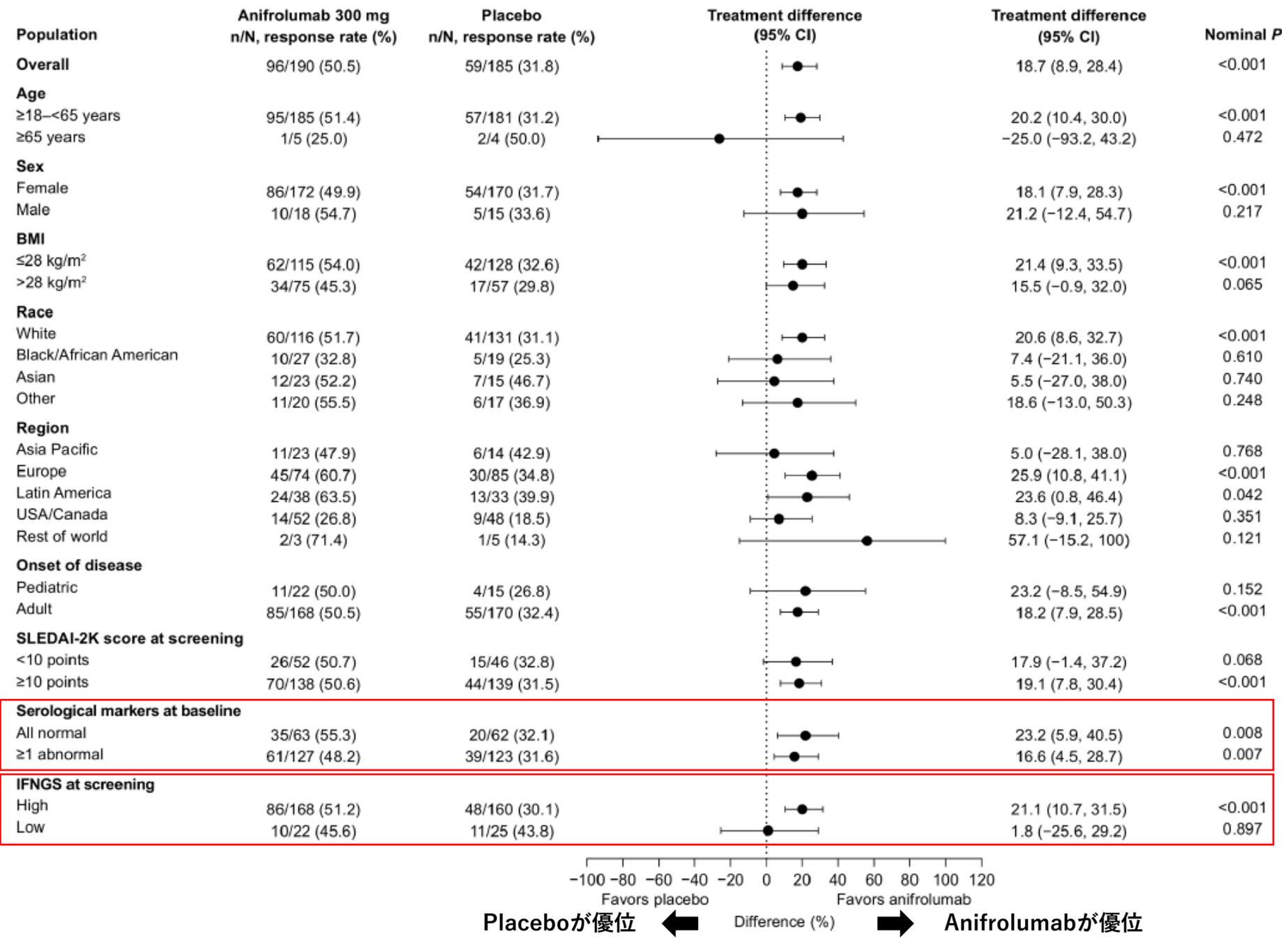
B) IFNSG-low群



- IFNGS-high群：8週から52週までAnifrolumab群がPlacebo群より有意に高いresponseを示す。

- IFNGS-low群では継続的な差がみられない

*nominal p<0.05; **nominal p<0.01; ***nominal p<0.001.

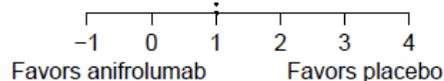


◎ 経口GC減量維持率

BaselineでPSL ≥ 10mgの患者が, 40-52週でPSL ≤ 7.5mgとなる率

- IFNGS-high群でAnifrolumabでGC減量維持
- Baselineのmarker異常によらずAnifrolumabでGC減量維持
- 人種ではnが少なく有意差がつかない
- 性, 年齢, BMIは大人数の群のみnominal pが有意

Population	Anifrolumab 300 mg annualized flare rate (n)	Placebo annualized flare rate (n)	Rate ratio (95% CI)	Rate ratio (95% CI)	Nominal <i>p</i>
Overall	0.51 (360)	0.67 (366)		0.75 (0.60, 0.95)	0.017
Age					
≥18-<65 years	0.51 (344)	0.65 (359)		0.78 (0.61, 0.99)	0.037
≥65 years	0.25 (16)	1.10 (7)		0.23 (0.06, 0.90)	0.035
Sex					
Female	0.51 (333)	0.67 (341)		0.77 (0.60, 0.98)	0.037
Male	0.27 (27)	0.45 (25)		0.59 (0.29, 1.21)	0.151
BMI					
≤28 kg/m ²	0.42 (205)	0.68 (223)		0.62 (0.45, 0.85)	0.003
>28 kg/m ²	0.60 (155)	0.63 (143)		0.95 (0.67, 1.34)	0.771
Race					
White	0.51 (235)	0.67 (244)		0.77 (0.58, 1.02)	0.064
Black/African American	0.79 (46)	0.87 (48)		0.91 (0.49, 1.67)	0.755
Asian	0.32 (41)	0.37 (35)		0.87 (0.33, 2.31)	0.784
Other	0.16 (30)	0.31 (31)		0.52 (0.20, 1.34)	0.173
Region					
Asia Pacific	0.23 (38)	0.35 (32)		0.64 (0.28, 1.49)	0.303
Europe	0.35 (115)	0.49 (122)		0.72 (0.45, 1.16)	0.173
Latin America	0.17 (59)	0.35 (57)		0.49 (0.23, 1.06)	0.069
USA/Canada	0.75 (139)	0.82 (140)		0.91 (0.66, 1.25)	0.568
Rest of world	0.57 (9)	0.50 (15)		1.15 (0.37, 3.57)	0.814
Onset of disease					
Pediatric	0.86 (26)	1.12 (24)		0.77 (0.37, 1.62)	0.495
Adult	0.49 (334)	0.65 (342)		0.75 (0.59, 0.95)	0.020
GC dosage at baseline					
<10 mg/day	0.47 (170)	0.53 (181)		0.90 (0.62, 1.29)	0.556
≥10 mg/day	0.55 (190)	0.85 (185)		0.65 (0.48, 0.88)	0.005
SLEDAI-2K score at screening					
<10 points	0.51 (109)	0.51 (106)		1.00 (0.64, 1.54)	0.984
≥10 points	0.54 (251)	0.80 (260)		0.67 (0.51, 0.88)	0.004
Serological markers at baseline					
All normal	0.61 (138)	0.55 (157)		1.09 (0.80, 1.49)	0.573
≥1 abnormal	0.42 (222)	0.69 (209)		0.61 (0.48, 0.77)	<0.001
IFNGS at screening					
High	0.54 (298)	0.77 (302)		0.70 (0.54, 0.90)	0.005
Low	0.55 (62)	0.49 (64)		1.12 (0.62, 2.01)	0.705



Anifrolumabが優位 ← Rate Ratio → Placeboが優位

◎ 年間再燃率

再燃：前回受診時と比較しBILAG-2004 A \geq 1, または B \geq 2の出現

年間再燃率はnegative binominal regression modelで算出

- IFNGS-high群でAnifrolumab群の再燃率が低い。
- 血清marker異常 \geq 1群でAnifrolumab群の再燃率低い。
- 殆どのrace, regionでAnifrolumab群の再燃率低い。

Discussion -1

- 大部分の地域的・臨床的サブグループでAnifrolumabの有効性が示された。
- ただ、少数のサブグループ群では結論を導くことが難しかった。
- Placeboとの最も大きな差が認められたのは、IFNGS-high群と、血清学的マーカー異常を持つ患者群であった。
- IFNGS-high群の、low群と比較したAnifrilumab治療での有効性は、ほとんどの指標(BICLA response, GC減量維持, CLASI-A 50%低下率, 年間再燃率)で認められた。
- IFNGS-high群でのPlacebo反応率の低さは、基礎的臨床活動性が高いことに起因しているかもしれない。

Discussion -2

- 既報では, IFNGS-high患者はlow患者よりも筋骨格症状が軽いとされており, 本解析でも同様の結果だった. [ARD 2018;77:1653–64.]
- IFNGSはAsian, Africanで高いことは既報通り [A&R 2011;63:1044–53.] だが, こうした集団にも Anifrolumabの有効性が示された.
- Limitation:
 - 少数群の人数が少ない(IFNGS-low, 男性, age>65).
 - IFNGS scoringのための4遺伝子が必ずしもIFN- I 関連遺伝子発現を代表するとは限らない (Validationの報告はされている)