

Arthritis & Rheumatology

Vol. 0, No. 0, Month 2022, pp 1–13

DOI 10.1002/art.42392

© 2022 The Authors. *Arthritis & Rheumatology* published by Wiley Periodicals LLC on behalf of American College of Rheumatology.

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs](#) License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

AMERICAN COLLEGE
of RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology Professionals

A Randomized, Placebo-Controlled Phase III Extension Trial of the Long-Term Safety and Tolerability of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus

Arthritis Rheumatol 2022 Nov 11. Online ahead of print

膠原病 Journal Club 2023年1月17日 志水 隼人

研究デザイン

- 第III相プラセボ対照二重盲検化ランダム化比較試験の3年間の長期延長 (LTE) 試験

患者 - LTE試験の適格基準 -

- TULIP-1/2試験で52週間の試験期間を完遂した
- 以下の安全性関連基準を満たした
 - 反復した結核検査で活動性結核を否定
(新規のLTBIがあれば治療が必要)
 - HIV検査陰性
 - 繰り返したPap smearで悪性所見なし

患者 - LTE試験の適格基準 -

- ・リアルワールドの診療を反映するため、調査医師は臨床判断に基づいて、背景の標準治療の追加や変更を許可された
- ・ただし、CY, 他の生物学的製剤, IVIG, GCの点滴は許可されなかった

患者 - LTE試験の除外基準 -

- 試験の評価を妨げるような体調である
- 他の臨床試験に参加している
- 60日以内に以下の免疫抑制薬を標準量以上に使用している

(AZA, MMF, MTX, MZR)

アウトカム

主要評価項目

有害事象 (AEs), 重篤な有害事象 (SAEs) の発生率
により評価された安全性と忍容性

探索的評価項目

- SLEDAI-2K
- Physicians Global Assessment (PhGA)
- GCの使用
- Flareの発生率と重症度
- SDI など

COVID-19パンデミック中の曝露状況

- ・LTE試験は2016年6月30日に開始され、COVID-19パンデミック（2020年3月11日から）中も継続された。

該当する機関の標準的なCOVID-19ワクチンスケジュールに沿って、承認されたワクチンを必要な回数接種した場合にワクチン接種完了とされた。

統計解析

- 患者のベースラインの特徴、全ての安全性データ、大部分の有効性データは記述統計により要約された。
- 安全性データは曝露で調整した発症率 exposure-adjusted incidence rate (EAIRs) によって計算された。
- COVIDに関連した安全性はパンデミック中のリスクのある期間に基づいた発生率によって記述された。
- SLEDAI-2Kのベースラインからの平均の変化は、ベースの値、治療群、visit、ランダム化層別化因子を含む共分散解析を用いて決定された。

結果

TULIP-1 & TULIP-2

Randomized and received at least 1 dose of IP in TULIP-1 and TULIP-2
N=608

TULIP-1 & TULIP-2
treatment period
(52 weeks)

Completed
treatment in
TULIP-1 & TULIP-2
(n=632)

LTE

Entered LTE

LTE treatment
period (156 weeks?)

LTE Safety Follow-Up

Completed the
LTE study, n (%)

Combined
anifrolumab
300 mg
n=358

Anifrolumab
150 mg
n=81

All placebo
n=360

Anifrolumab
300 mg
n=296

Anifrolumab
150 mg
n=73

Placebo
n=270

LTE anifrolumab
300 mg
n=257

Anifrolumab
150 mg
n=67

Placebo
n=221

LTE anifrolumab
300 mg, n=257
LTE placebo, n=112

Anifrolumab
300 mg
n=67

Anifrolumab
300 mg
n=111

LTE placebo
n=112

178 (69.3%)

41 (61.2%)

69 (62.2%)

54 (48.2%)

Total: 342 (62.5%)

Population Name	Definition
Any anifrolumab dose or placebo	
All anifrolumab (n=560) (308 + 91 + 111 groups from TULIP + LTE data)	Patients exposed to anifrolumab regardless of dose (ie, including patients who received 300 mg and 150 mg doses) and anyone who switched from placebo in the TULIP studies and was re-randomized to anifrolumab 300 mg in LTE, including all data from start of TULIP study or switch to anifrolumab, respectively
All placebo (n=350)	Patients randomized to placebo at the start of TULIP up until the switch or who continued to receive placebo to the end of LTE
Key comparison groups: TULIP + LTE data combined	
Combined anifrolumab 300 mg (n=358)	Patients randomized to anifrolumab 300 mg at the start of TULIP
Combined placebo (n=178)	Patients randomized to placebo at the start of TULIP who continued to receive placebo in the LTE study
Key comparison groups: LTE data only	
LTE anifrolumab 300 mg (n=257)	Patients randomized to anifrolumab 300 mg at the start of TULIP who also continued to receive anifrolumab 300 mg in the LTE
LTE placebo (n=112)	Patients randomized to placebo at the start of TULIP who were re-randomized to receive placebo in the LTE study
Other comparison groups: LTE data only	
Anifrolumab 150 mg to 300 mg (n=57)	Patients randomized to anifrolumab 150 mg at the start of TULIP who switched to receive anifrolumab 300 mg in the LTE
Placebo to anifrolumab 300 mg (n=111)	Patients randomized to placebo at the start of TULIP who were re-randomized to receive anifrolumab 300 mg in the LTE

TULIP-1 & TULIP-2

Randomized and received at least 1 dose of IP in TULIP-1 and TULIP-2
N=608

Combined
anifrolumab

Anifrolumab
150 mg

All placebo

LTE anifrolumab群
n = 257名
69.3%が完遂

LTE PBO群
n = 112名
48.2%が完遂

TULIP-1
treatment
(52 weeks)
Completed
treatment
TULIP-1
(n=432)

LTE

Entered LTE

LTE anifrolumab
300 mg
n=257

Anifrolumab
150 mg
n=67

Placebo
n=221

LTE anifrolumab
300 mg, n=257
LTE placebo, n=112

LTE treatment
period (156 weeks?)

LTE anifrolumab
300 mg
n=257

Anifrolumab
300 mg
n=67

Anifrolumab
300 mg
n=111

LTE placebo
n=112

LTE Safety Follow-Up

Completed the
LTE study, n (%)

178 (69.3%)

41 (61.2%)

69 (62.2%)

54 (48.2%)

Total: 342 (62.5%)

Table 1. Demographics and SLE disease characteristics at baseline in the TULIP trials and at LTE study entry (week 52) for patients who continued treatment in the LTE study*

Characteristic	TULIP baseline (week 0)		LTE entry (week 52)	
	LTE anifrolumab 300 mg (n = 257)	LTE placebo (n = 112)	LTE anifrolumab 300 mg (n = 257)	LTE placebo (n = 112)
Age, mean ± SD years	43.4 ± 12.0	41.4 ± 11.5	-	-
Female sex	237 (92.2)	103 (92.0)	-	-
Race				
White	173 (67.3)	77 (68.8)	-	-
Black	28 (10.9)	11 (9.8)	-	-
Asian	33 (12.8)	10 (8.9)	-	-
Other	15 (5.8)	11 (9.8)	-	-
Hispanic or Latino	54 (21.0)	28 (25.0)	-	-
Geographic region				
US/Canada	98 (38.1)	44 (39.3)	-	-
Europe	90 (35.0)	41 (36.6)	-	-
Latin America	33 (12.8)	15 (13.4)	-	-
Asia Pacific	31 (12.1)	8 (7.1)	-	-
Other (rest of world)	5 (1.9)	4 (3.6)	-	-
Time from initial SLE diagnosis to randomization, median (range) months	92.0 (0-555)	80.5 (6-503)	-	-
SLEDAI-2K				
Mean ± SD	11.2 ± 3.7	11.3 ± 3.6	4.9 ± 3.5	5.9 ± 4.3
Score ≥10	184 (71.6)	80 (71.4)	30 (11.7)	25 (22.3)
PhGA score, mean ± SD	1.8 ± 0.4	1.8 ± 0.4	0.7 ± 0.5	0.9 ± 0.6
SDI global score, mean ± SD	0.6 ± 1.1	0.6 ± 0.9	0.7 ± 1.1	0.7 ± 0.9
SDI global score ≥1	90 (35.0)	46 (41.1)	97 (37.7)	51 (45.5)
Type I IFN gene signature high	206 (80.2)	93 (83.0)	-	-
ANA positive	229 (89.1)	99 (88.4)	211 (82.1)	97 (86.6)
Anti-dsDNA positive	113 (44.0)	38 (33.9)	93 (36.2)	38 (33.9)
Abnormal (low) complement C3	90 (35.0)	36 (32.1)	77 (30.0)	38 (33.9)
Abnormal (low) complement C4	56 (21.8)	19 (17.0)	37 (14.4)	22 (19.6)
Baseline SLE treatments				
GCs (prednisone or equivalent)	208 (80.9)	92 (82.1)	184 (71.6)	87 (77.7)
Antimalarials	171 (66.5)	83 (74.1)	169 (65.8)	81 (72.3)
Azathioprine	42 (16.3)	18 (16.1)	41 (16.0)	17 (15.2)
Methotrexate	45 (17.5)	26 (23.2)	44 (17.1)	26 (23.2)
Mycophenolate	37 (14.4)	14 (12.5)	36 (14.0)	13 (11.6)
NSAIDs	27 (10.5)	14 (12.5)	28 (10.9)	14 (12.5)

2群間での患者背景は
バランスが取れていた

LTE期間中の安全性

Table 2. AEs, SAEs, deaths, AESIs, and EAIRs in any category during treatment and follow-up during weeks 52–216 (LTE years 2–4)*

	LTE anifrolumab 300 mg (n = 257; exposure 683.5 patient-years†)		LTE placebo (n = 112; exposure 250.3 patient-years†)	
	No. (%)	EAIR (per 100 patient-years)‡	No. (%)	EAIR (per 100 patient-years)‡
Any AE	226 (87.9)	33.1	94 (83.9)	37.6
Any SAE (including events with outcome of death)	58 (22.6)	8.5	28 (25.0)	11.2
Any AE with outcome of death	3 (1.2)	0.4	1 (0.9)	0.4
Any DAE	17 (6.6)	2.5	8 (7.1)	3.2
Any AE of severe intensity	43 (16.7)	6.3	13 (11.6)	5.2
Any AESI	75 (29.2)	11.0	24 (21.4)	9.6
Any AESI of non-opportunistic serious infections	25 (9.7)	3.7	9 (8.0)	3.6
Any AESI of herpes zoster	23 (8.9)	3.4	7 (6.3)	2.8
Any AESI of latent tuberculosis§	16 (6.2)	2.3	2 (1.8)	0.8
Any AESI of influenza	15 (5.8)	2.2	2 (1.8)	0.8
Any AESI of major acute cardiovascular events¶	5 (1.9)	0.7	3 (2.7)	1.2
Any AESI of malignancy	2 (0.8)	0.3	2 (1.8)	0.8
Any AESI of anaphylaxis	0	0	0	0
Any AESI of opportunistic infections	0	0	3 (2.7)	1.2
Any AESI of vasculitis	0	0	0	0

- ・有害事象, 重篤な有害事象, 死亡, 薬剤中止に至る有害事象は全て同等だった。
- ・Anifrolumab群でのSAE発生率は年々低下し、TULIP試験期間中（最初の1年）よりも、LTE期間中でより低かった（PBO群でも同様）。
- ・LTBIとインフルエンザはanifrolumab群で多かった。

LTE期間中のHZ

Table 2. AEs, SAEs, deaths, AESIs, and EAIRs in any category during treatment and follow-up during weeks 52–216 (LTE years 2–4)*

	LTE anifrolumab 300 mg (n = 257; exposure 683.5 patient-years†)		LTE placebo (n = 112; exposure 250.3 patient-years†)	
	No. (%)	EAIR (per 100 patient-years)‡	No. (%)	EAIR (per 100 patient-years)‡
Any AE	226 (87.9)	33.1	94 (83.9)	37.6
Any SAE (including events with outcome of death)	58 (22.6)	8.5	28 (25.0)	11.2
Any AE with outcome of death	3 (1.2)	0.4	1 (0.9)	0.4
Any DAE	17 (6.6)	2.5	8 (7.1)	3.2
Any AE of severe intensity	43 (16.7)	6.3	13 (11.6)	5.2
Any AESI	75 (29.2)	11.0	24 (21.4)	9.6
Any AESI of non-opportunistic serious infections	25 (9.7)	3.7	9 (8.0)	3.6
Any AESI of herpes zoster	23 (8.9)	3.4	7 (6.3)	2.8
Any AESI of latent tuberculosis§	16 (6.2)	2.3	2 (1.8)	0.8
Any AESI of influenza	15 (5.8)	2.2	2 (1.8)	0.8
Any AESI of major acute cardiovascular events¶	5 (1.9)	0.7	3 (2.7)	1.2
Any AESI of malignancy	2 (0.8)	0.3	2 (1.8)	0.8
Any AESI of anaphylaxis	0	0	0	0
Any AESI of opportunistic infections	0	0	3 (2.7)	1.2
Any AESI of vasculitis	0	0	0	0

- Anifrolumab 150 → 300mg群 (n = 67) : 11名 (16.4%), EAIR 6.6
- PBO → anifrolumab 300mg群 (n = 111 : 14名 (12.6%), EAIR 4.9

HZの発症率は年々低下しており、TULIP試験期間中(最初の1年)よりもLTE期間中ではより低かった。TULIP試験では3名がHZにより中止になったが、LTEの3年間では5名がHZにより中止となった。

LTEおよびTULIP + LTEでの死亡

LTE期間

- LTE anifrolumab群, LTE PBO群共に0.4/100人年
 - Anifrolumab群 → COVID-19 1名, 肺炎2名
 - PBO群 → 急性心筋梗塞 1名
- PBO → anifrolumab群でCOVID-19による死亡が2名

TULIP + LTE期間

- TULIP 3名 + LTE 9名 (上記6名含む)
- 10/12名がどこかでanifrolumabを使用していた

TULIP + LTEでの稀な有害事象

Table 3. AEs, SAEs, deaths, AESIs, and EAIRs in any category during treatment and follow-up during weeks 0–216 (TULIP + LTE years 1–4)*

	All anifrolumab (n = 560; exposure 1,568.0 patient-years†)		Combined anifrolumab 300 mg (n = 358; exposure 1,026.2 patient-years†)		All placebo (n = 360; exposure 587.1 patient-years†)	
	No. (%)	EAIR (per 100 patient-years)‡	No. (%)	EAIR (per 100 patient-years)‡	No. (%)	EAIR (per 100 patient-years)‡
Any AE	522 (93.2)	33.3	338 (94.4)	32.9	318 (88.3)	54.2
Any SAE (including events with outcome of death)	147 (26.3)	9.4	92 (25.7)	9.0	91 (25.3)	15.5
Any AE with outcome of death	10 (1.8)	0.6	5 (1.4)	0.5	2 (0.6)	0.3
Any DAE	59 (10.5)	3.8	35 (9.8)	3.4	30 (8.3)	5.1
Any AE of severe intensity	102 (18.2)	6.5	67 (18.7)	6.5	46 (12.8)	7.8
Any death of COVID-19 infection	2 (0.4)	0.1	1 (0.3)	0.1	0	0
Any AESI	180 (32.1)	11.5	113 (31.6)	11.0	61 (16.9)	10.4
Any AESI of herpes zoster	75 (13.4)	4.8	45 (12.6)	4.4	13 (3.6)	2.2
Any AESI of non-opportunistic serious infections	55 (9.8)	3.5	37 (10.3)	3.6	29 (8.1)	4.9
Non-opportunistic serious infections of COVID-19	9 (1.6)	0.6	6 (1.7)	0.6	0	0
Any AESI of influenza	36 (6.4)	2.3	20 (5.6)	1.9	11 (3.1)	1.9
Any AESI of latent tuberculosis§	27 (4.8)	1.7	20 (5.6)	1.9	4 (1.1)	0.7
Any AESI of opportunistic infections	3 (0.5)	0.2	1 (0.3)	0.1	4 (1.1)	0.7
Any AESI of anaphylaxis	1 (0.2)	0.1	0	0	0	0
Any AESI of malignancy	12 (2.1)	0.8	7 (2.0)	0.7	4 (1.1)	0.7
Any AESI of major acute cardiovascular events	12 (2.1)	0.8	6 (1.7)	0.6	3 (0.8)	0.5
Any AESI of vasculitis	0	0	0	0	0	0

- ・日和見感染症、アナフィラキシー、悪性腫瘍、急性の心血管イベントは両群で稀だった

COVID-19パンデミック中のCOVID関連有害事象

Table 4. COVID-19-related AEs and event rates during treatment and follow-up of the LTE study*

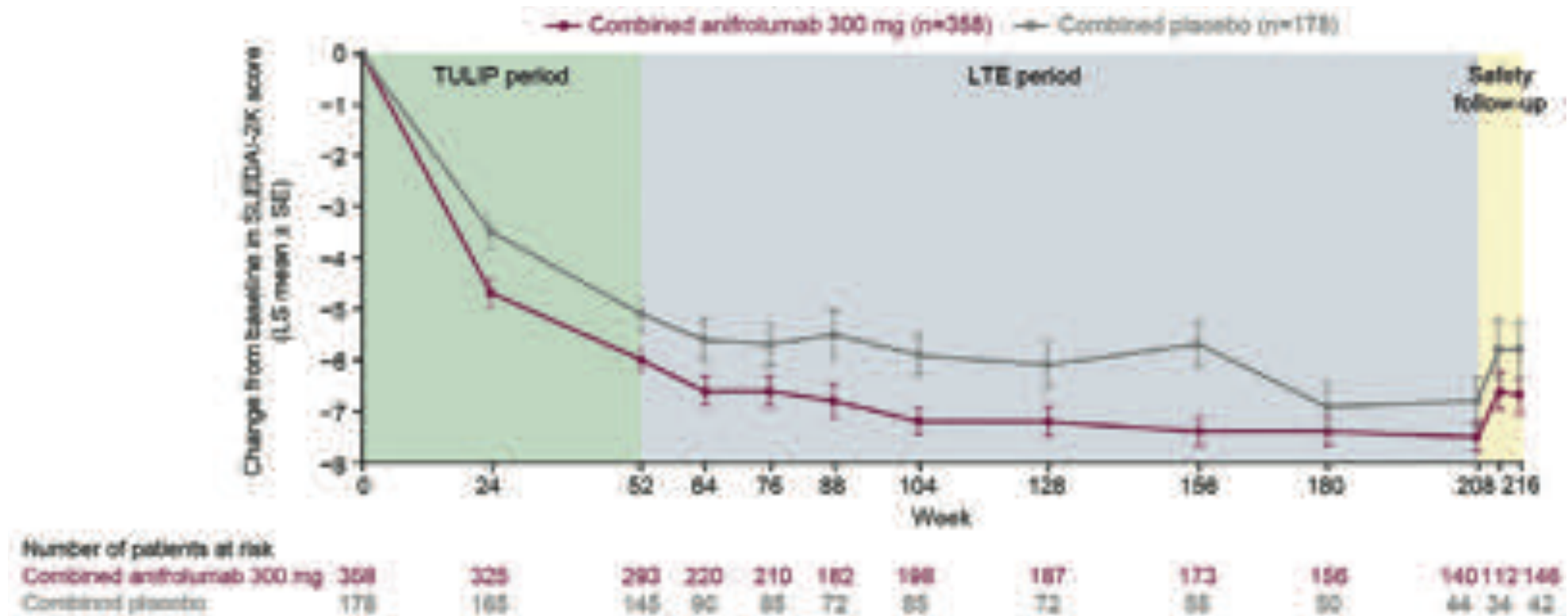
	All anifrolumab (n = 325 at start of pandemic†; exposure during pandemic 227.7 patient-years‡)			LTE anifrolumab 300 mg (n = 201 at start of pandemic†; exposure during pandemic 143.5 patient-years‡)			LTE placebo (n = 64 at start of pandemic†; exposure during pandemic 42.7 patient-years‡)		
	AE	SAE	AE with outcome of death	AE	SAE	AE with outcome of death	AE	SAE	AE with outcome of death
Patients with an event, no. (%)	33 (10.2)	16 (4.9)	3 (0.9)	22 (10.9)	10 (5.0)	1 (0.5)	4 (6.3)	1 (1.6)	0
Time at risk, patient-years§	213.6	221.6	227.4	134.1	140.4	143.4	40.7	42.4	42.7
Event rate (95% CI)¶	15.5 (10.6–21.7)	7.2 (4.1–11.7)	1.3 (0.3–3.9)	16.4 (10.3–24.8)	7.1 (3.4–13.1)	0.7 (0.02–3.9)	9.8 (2.7–25.1)	2.4 (0.1–13.1)	0.0 (0.00–8.6)

- COVID関連有害事象の発生率：All anifrolumab群 15.5/100人年, LTE PBO群 9.8/100人年
- COVID関連の重篤な有害事象発生率：All anifrolumab群 7.2/100人年, LTE PBO群 2.4/100人年
- Anifrolumab 300mg群でCOVID-19を発症した33名のうち、48.5%が重症だった。
- 対してPBO群ではCOVID-19が4名発症し、25% (1名) が重症だった。
- ワクチン接種完了した患者ではCOVID-19は発症しなかった。
- Anifrolumab 300mg群で死亡した3名は、パンデミックの最初の6か月間の症例だった。

免疫原性

4年間を通じての抗薬物抗体の出現は3.1%の患者で見られた (17/548名)

有効性 - SLEDAI-2K -

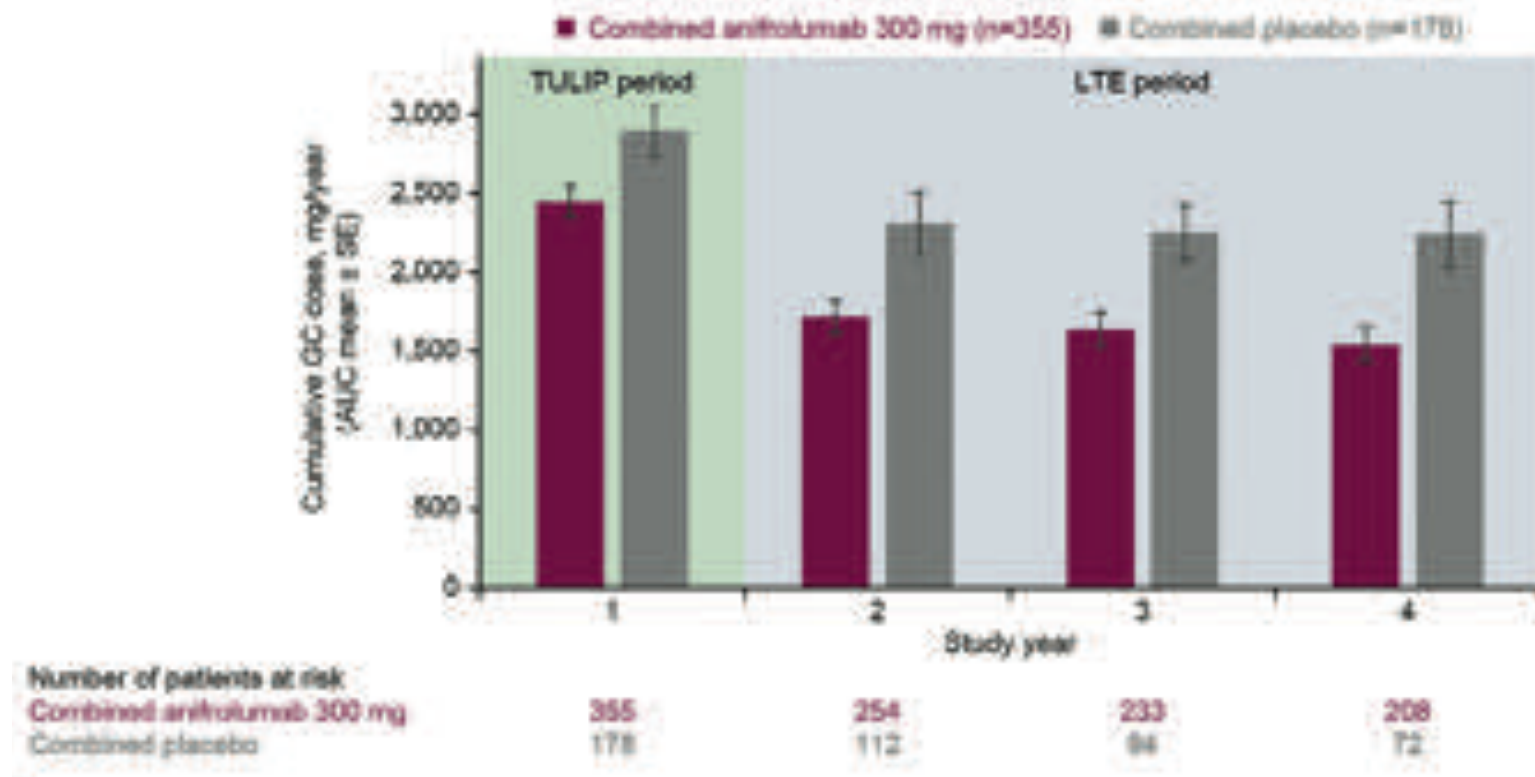


- LTE試験期間中、combined PBO群よりもcombined anifrolumab群でより改善した
- Clinical SLEDAI-2Kでも同様の経過だった

有効性 - PhGA -

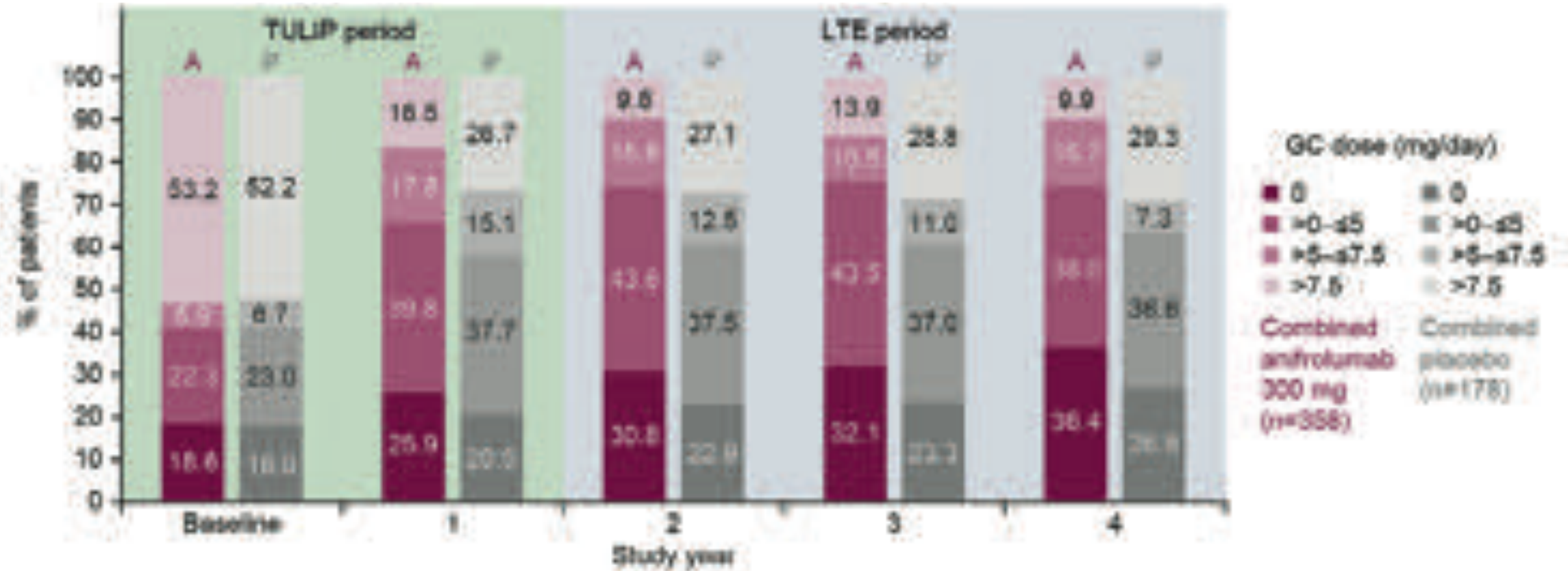
- Combined anifrolumab群
TULIP試験のベースラインPhGA 1.8 → 0.6 at week 208
- Combined PBO群
TULIP試験のベースラインPhGA 1.8 → 0.7 at week 208

有効性 - GC積算量 -



- TULIP + LTE試験期間中、GC積算量はcombined anifrolumab群で少なかった

有効性 – GC1日量の比較 –



- PSL >7.5 mg/日の患者の割合はcombined anifrolumab群で低かった
- 4年目ではanifrolumab群の36.4%がGC free, 74.4%がPSL ≤ 5 mg/日だった

有効性 - その他 -

- 全体の年間flare率：

Anifrolumab群 0.1

PBO群 0.2

全てのflareは軽度から中等度のものだった

- LTE期間中の平均global SDI scoreは両群とも安定していた

ディスカッション

- Anifrolumab群でLTBIが多かったが、これはanifrolumab群で疾患コントロールが改善したためと思われる（活動性SLEでは免疫調整薬やリンパ球減少でIGRAが不確定な結果になりうるため）。

ディスカッション - HZについて -

- 本研究でのHZ発症率は、TULIP-1/-2, MUSE統合データで見られたものよりも低かった。AnifrolumabによるHZのリスクは最初の1年間で高いのかもしれないことが示唆される。
- シングリックスが50歳未満の患者に承認されたのはLTE試験の終わりのあたりだったので、HZワクチンを接種していたのは5名のみだった。
- LTE試験での全体のHZ有病率 prevalence (LTE anifrolumab群 23/257名 [8.9%]) は、BLISS-52/-76の長期成績で報告された belimumabでの有病率と同等だった (63/735名 [8.6%])。

ディスカッション - COVID-19について-

- 本研究では、COVID-19関連SAEはanifrolumab群で高率だった。
- LTE PBO群ではCOVID-19関連AEの25%が重篤だった一方、Anifrolumab群ではその50%が重篤だった。
- しかしCOVID-19関連SAEのほとんどと3名の死亡全ては、ワクチンや有効な治療が確立されていなかった、またより毒性の強いと思われる株だったパンデミックの最初の6か月で起きたものだった。
- ワクチン接種後の曝露は限定的だったが、ワクチン接種完了後の患者ではCOVID-19関連AEは見られなかった。

Limitations

- 群間の安全性を統計学的に比較するための検出力がない
- 潜伏期間が長い稀な事象を捉えられないかもしれない
- 対象患者が典型的SLE患者のみで、高齢者のデータは限られており妊婦は除外されている
- TULIP試験を完了し状態が良い患者のみを対象としているため、潜在的な選択バイアスが見られうる
- 免疫抑制薬の中止あるいは追加した患者の補完をしていないため、LTE期間中の生存バイアスが要因になりうる