





OPEN ACCESS

CLINICAL SCIENCE

# Lupus low disease activity state attainment in the phase 3 TULIP trials of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus

Eric F Morand <sup>1</sup>, Gabriel Abreu,<sup>2</sup> Richard A Furie <sup>3</sup>, Vera Golder,<sup>1</sup>  
Raj Tummala <sup>4</sup>

Received 3 May 2022  
Accepted 15 December 2022  
Published Online First  
23 January 2023

TULIP 試験 post hoc 解析

膠原病 Journal club 2023/5/23 田口 宏和

# 背景

- SLEでは近年T2Tが重要で、治療目標として LLDASやDORIS寛解が提唱されている。
- ・ LLDAS達成は再燃を含む有害事象を予防できることが示唆されている。
- ・ TULIP-2ではanifrolumab, ANF の有用性がBICLA達成率を用いて示された。  
(SRI-4を用いたTULIP-1では有意差なし)。
- ・ MUSE(Phase2) post hoc解析でのLLDAS達成率はANF >PBOであった。

# 目的

- ・ TULIP(1, 2)試験 pooled dataのpost hoc解析によって既報(MUSE post hoc)と同様にANF投与が LLDAS達成と関連しているかを検討した。
- ・ また、DORIS寛解の達成率についても検討した。



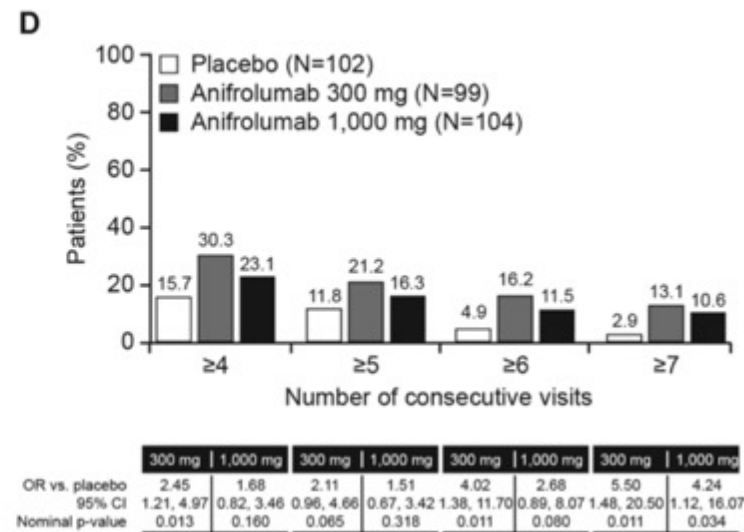
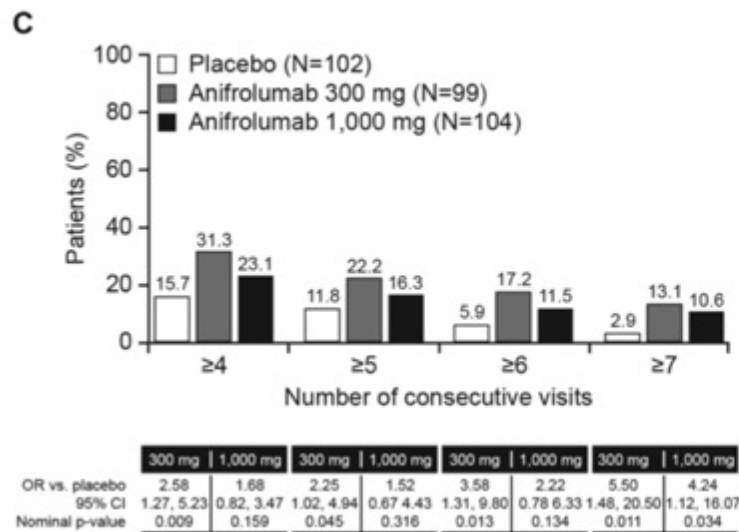
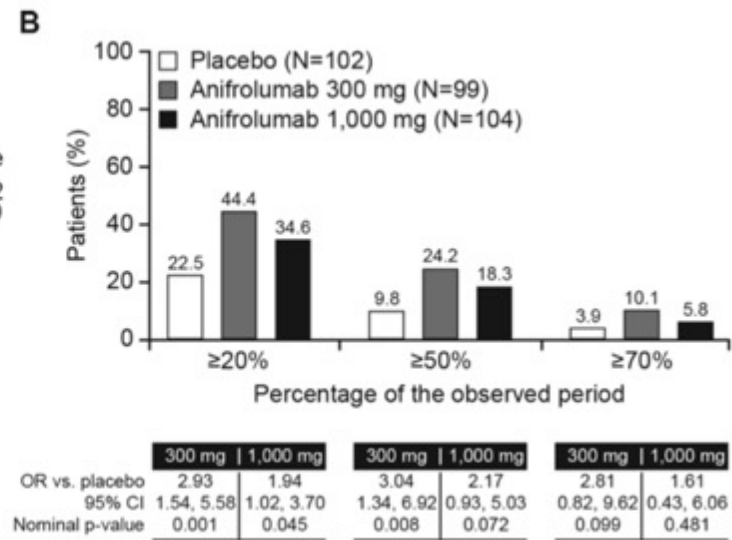
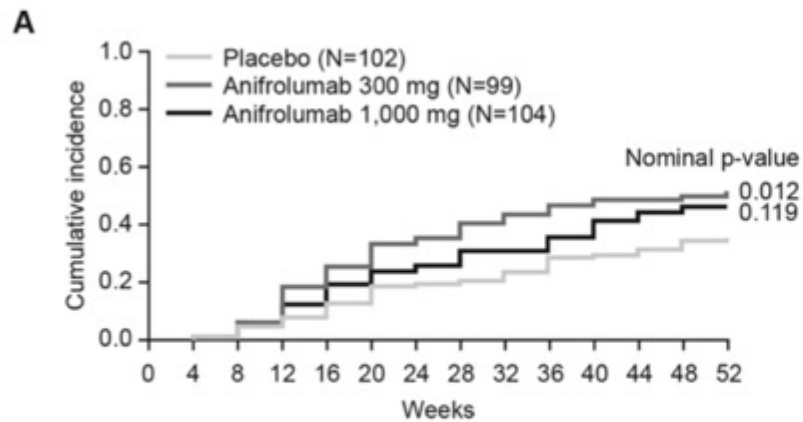
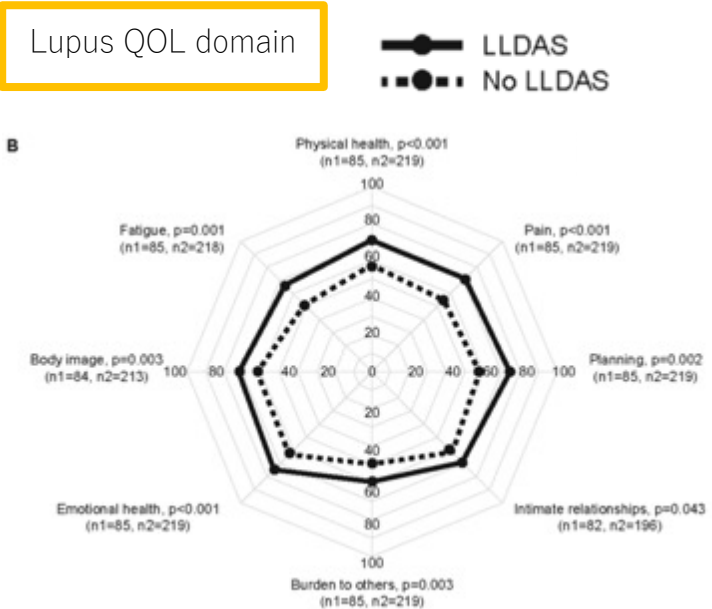
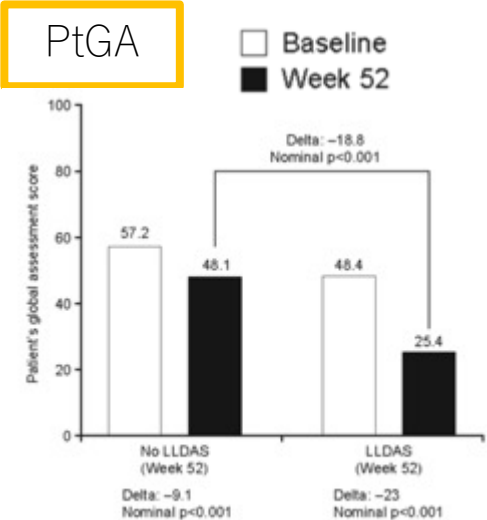
# Lupus Low Disease Activity State (LLDAS) attainment discriminates responders in a systemic lupus erythematosus trial: post-hoc analysis of the Phase IIb MUSE trial of anifrolumab

Eric F Morand,<sup>1</sup> Teodora Trasieva,<sup>2</sup> Anna Berglind,<sup>2</sup> Gabor G Illei,<sup>3</sup> Raj Tummala<sup>4</sup>

## LLDAS達成

- A) LLADSの累積達成
- C) 連続Visit LLDAS持続達成割合

- B) LLDAS20, 50, 70の達成割合
- D) 12週以降の連続VisitLLDAS持続達成割合



# 研究デザインと方法

## TULIP-1

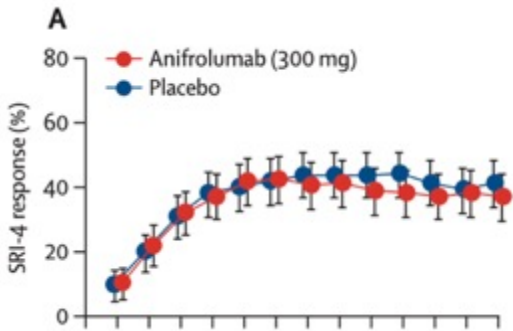


Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial

Richard A Furie, Eric F Morand, Ian N Bruce, Susan Manzi, Kenneth C Kaloupek, Edward M Ytter, Theresa Lawrence Ford, Ramesh Gupta, Falk Hoff, Wittmannberger Santiago, Philip Z Brothman, Anne Berglund, Rig Tummala, on behalf of the TULIP-1 study investigators\*

多施設二重盲検RCT, n=457

- P** 中等度以上の活動性があるSLE(SLEDAI-2K  $\geq 6$ )
- I** ANF 300mg, 150mg/4w + 標準治療
- C** PBO + 標準治療
- O** 52週時点での**SRI-4**達成率



SRI-4有意差なし

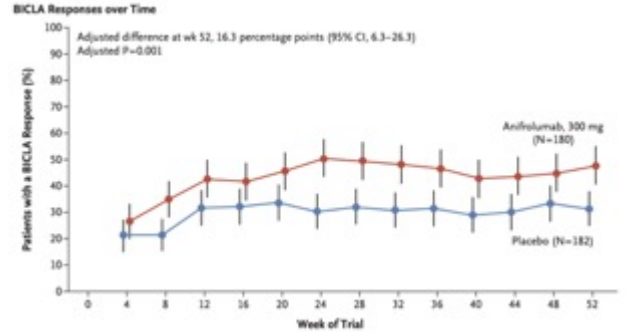
## TULIP-2



Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus  
E.F. Morand, R. Furie, Y. Tanaka, I.N. Bruce, A.D. Askanase, C. Richez, S.-C. Bae, P.Z. Brothman, L. Pineda, A. Berglund, and R. Tummala, for the TULIP-2 Trial Investigators\*

多施設二重盲検RCT, n=362

- P** 中等度以上の活動性があるSLE(SLEDAI-2K  $\geq 6$ )
- I** ANF 300mg/4w + 標準治療
- C** PBO + 標準治療
- O** 52週時点での**BICLA**達成率



BICLA有意差あり

# 研究デザインと方法

## ○主な適格基準

- ・ ACR 1997分類基準を満たした18-70歳。
- ・ ベースライン時に疾患活動性がある。  
SLEDAI-2K  $\geq$  6点、 Clinical-SLEDAI-2K  $\geq$  4点、 BILAG-2004[A  $\geq$  1個, B  $\geq$  2個]、 PGA  $\geq$  1
- ・ 少なくとも1種類以上の治療薬を使用している。

## ○主な除外基準

- ・ 重症のLN、 NP-SLE。

## ○GCの使用量

- ・ ベースライン時にGC  $\geq$  10mg/日の場合には8-40週にかけて7.5mg/日への減量を試みる。
- ・ 40-52週目にGCの量が安定している。

# 評価項目

- LLDASの達成：治療割付に関係ない全患者、ANF 300mg群、PBO群について評価。
- LLDAS/DORIS寛解は4週目-52週目までの各時点で評価。
- LLDASの累積時間、LLDAS20(全期間の20%でLLDAS達成)、LLDAS50、LLDAS70、連続したVisitでLLDASを維持した割合、初めてLLDASを達成するまでの時間。

## ○LLDAS (Originalよりも簡略化されたものを使用)

- SLEDAI ≤ 4かつ、SLEDAIの主要臓器(腎, 中枢神経, 心肺, 血管炎, 発熱)に活動性がない。  
\*GI, 溶血性貧血は評価外
- 前回の評価と比較して、SLE疾患活動性に新規活動性を認めない。
- PGAが1点以下 (VAS scale : 0-3点)。
- PSL換算で7.5mg/日以下。
- 標準的な免疫抑制薬以外の使用がない。

Golder V, et al. Lancet Rheumatol. 2019;1:e95-102  
Morand EF, et al. Ann Rheum Dis. 2018;77:706-13

## ○DORIS寛解 (Originalと同一)

- clinical SLEDAI-2Kが0点。  
\*SLEDAIから血清学的指標を除いた指標
- PGAが0.5点未満 (VAS scale : 0-3点)。
- PSL換算で5mg/日以下。HCQ, 安定した免疫抑制薬/生物学的製剤の使用は可能。

van Vollenhoven RF, et al. Lupus Sci Med. 2021;8:e000538

# 統計解析

- すべての解析はTULIP試験で使用されたnon-responder classification rulesを使用。  
試験介入を中止した患者→その後のVisitはすべて非達成に分類。  
欠損データあり→前のVisitが達成ありなら達成と分類、前のVisitでもデータ欠損ありなら非達成に分類。
- 患者に併用薬に関する違反がなく、かつ治療を中止していない場合にのみ解析。
- LLDAS/DORIS寛解の達成：層別化Cochran– Mantel–Haenszel検定で解析し、達成率(%)で評価。  
層別化因子を用いて、ロジスティック回帰分析でも解析した。  
\*層別化因子：Screening時のSLEDAI – 2K(<10,  $\geq$ 10), Day1のGC量(<10mg,  $\geq$ 10mg),  
Screening時/Trial時のIFNGS(高, 低)
- 治療法によらない結果の分析：LLDAS/BICLA/SRI-4は層別化Cochran– Mantel–Haenszel検定で解析。
- LLDASの期間の累積と割合：層別化因子を用いた共分散分析を用いて評価。
- 治療群間ごとのLLDAS達成までの時間：Cox回帰モデルを用いて比較し、達成は同様の層別化因子を用いて、ロジスティック回帰分析で算出。
- 患者QOLは要約統計で解析。



# 患者背景 (pooled TULIP data)

	Pooled TULIP	
	Anifrolumab 300 mg (n=360)	Placebo (n=366)
Age, mean (SD), years	42.6 (12.0)	41.0 (11.9)
Female, n (%)	333 (92.5)	341 (93.2)
Race, <sup>a</sup> n (%)		
White	235 (65.3)	244 (66.7)
Asian	41 (11.4)	35 (9.6)
Black/African American	46 (12.8)	48 (13.1)
Other	30 (8.3)	31 (8.5)
Time from SLE diagnosis to randomisation, median (range), months	91.0 (0-555)	78.5 (4-503)
<b>IFNGS status at screening, n (%)</b>		
High	298 (82.8)	302 (82.5)
Low	62 (17.2)	64 (17.5)
≥1 BILAG-2004 A, n (%)	174 (48.3)	179 (48.9)
No BILAG-2004 A and ≥2 BILAG-2004 B, n (%)	170 (47.2)	162 (44.3)
SLEDAI-2K global score, mean (SD)	11.4 (3.8)	11.5 (3.7)
SLEDAI-2K ≥10, n (%)	254 (70.6)	266 (72.7)
PGA score, mean (SD)	1.8 (0.4)	1.8 (0.4)
CLASI activity score, mean (SD)	8.4 (7.6)	7.8 (7.2)
Swollen joint count, <sup>b</sup> mean (SD)	6.8 (5.8)	7.2 (5.7)
Tender joint count, <sup>b</sup> mean (SD)	10.3 (7.4)	10.8 (7.5)
SDI score, mean (SD)	0.6 (1.0)	0.6 (0.9)
<b>SLE treatments at baseline, n (%)</b>		
Glucocorticoid <sup>c</sup>	291 (80.8)	304 (83.1)
Glucocorticoid ≥10 mg/day	190 (52.8)	185 (50.5)
Antimalarials	243 (67.5)	267 (73.0)
Immunosuppressants <sup>d</sup> AZA, MTX, MMF, mycophenolic acid, MZB	173 (48.1)	177 (48.4)

IFNGSは両群ともに高値が多い

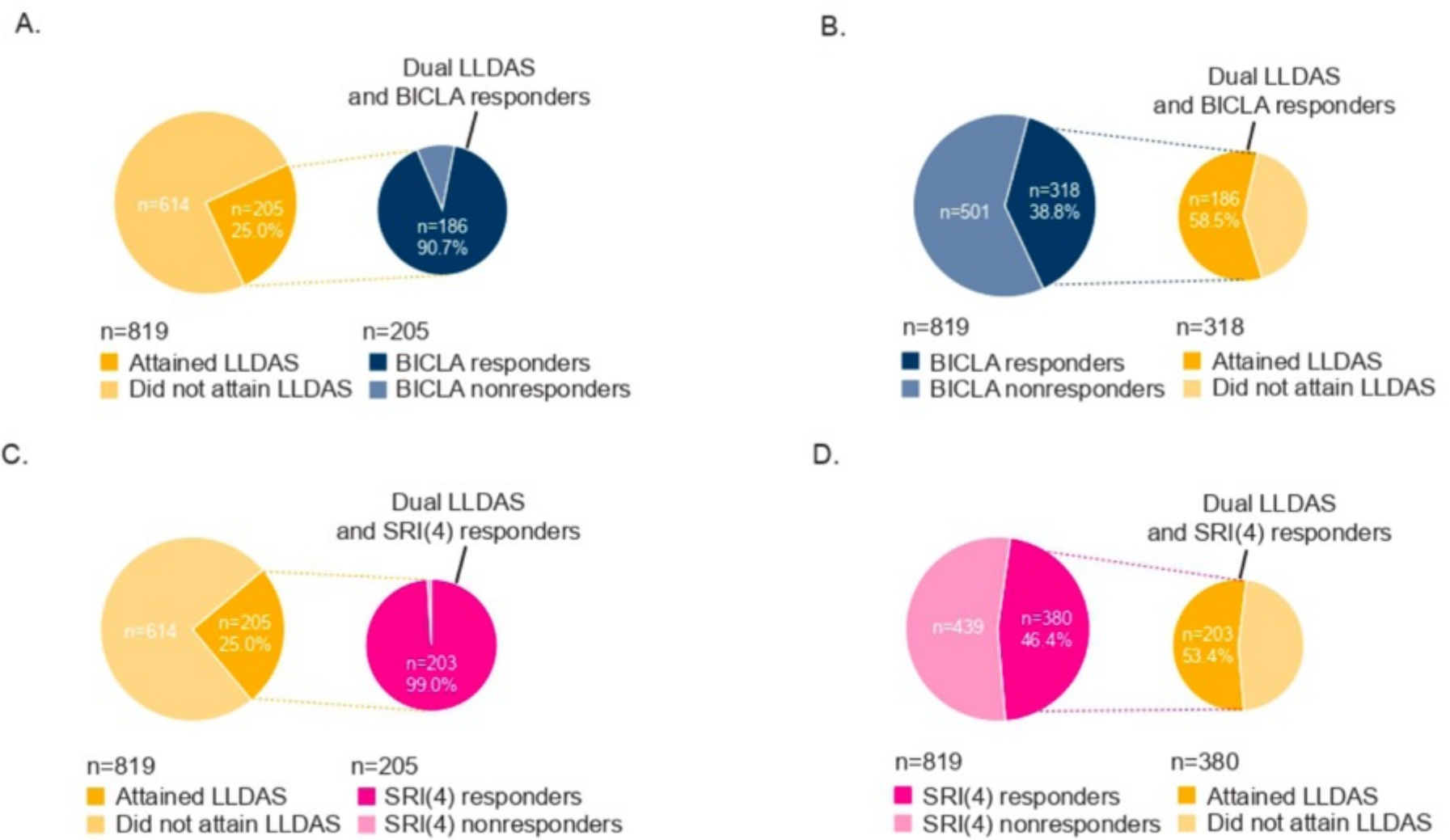
疾患活動性は中等度以上

5割程度がGC ≥ 10mg/日

28関節



# BICLA/SRI-4とLLDASの達成 (52週時点)



LLDAS達成はBICLA/SRI-4達成と相関する、かつBICLA/SRI-4よりも厳しい指標

# LLDASの達成者と非達成者のQOL

## PtGAとSF-36

\*SF-36は差  $\geq 2.5$  pointが臨床的に重要

	LLADS達成者	LLADS非達成者
Patient GA [改善中央値]	-15.0[-43.0~-1.0]	-5.0 [-26.0~+9.0]
SF-36 [改善中央値]	+5.19[+0.2~+11.42]	+2.72 [-1.68~+7.81]

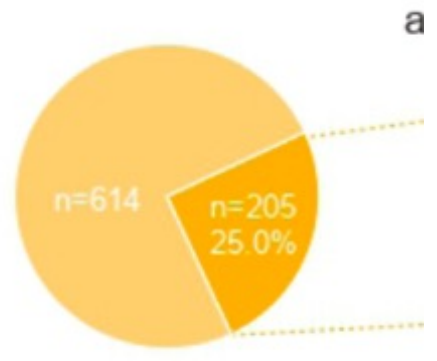
## Lupus QoL response

$\geq 2.5$  pointが臨床的に重要

metanl componentのみに差なし

LupusQoL change from baseline to Week 52 by domain, median (IQR)	LLDAS responder (n=205)	LLDAS nonresponder (n=614)
Physical health	9.38 (0, 25.00)	3.13 (-3.13, 18.75)
Pain	8.34 (0, 33.33)	8.33 (0, 25.00)
Planning	8.33 (0, 33.33)	0 (-8.33, 16.67)
Intimate relationships	0 (0, 25.00)	0 (0, 12.50)
Burden to others	8.33 (0, 33.33)	0 (-8.33, 25.00)
Emotional health	4.17 (0, 16.67)	4.16 (-4.17, 16.66)
Body image	7.50 (0, 25.00)	5.00 (-5.00, 20.83)
Fatigue	12.50 (0, 31.25)	6.25 (-6.25, 18.75)

# 全患者のLLDASの達成率 (52週時点)



n=819  
 ■ Attained LLDAS  
 ■ Did not attain LLDAS

LLDAS達成

25%

		Weeks												
LLDAS Components		4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Anifrolumab (300 mg)	LLDAS response	0.0	2.5	6.7	13.6	18.9	23.1	25.6	25.0	27.2	29.2	29.4	30.8	30.0
	SLEDAI-2K score $\leq 4$	3.1	13.3	23.3	33.1	40.0	44.7	48.1	48.1	49.7	53.9	53.6	57.5	59.2
	No activity in any SLEDAI-2K major organ <sup>a</sup>	78.6	84.2	88.6	88.6	88.3	89.4	90.6	90.6	90.0	91.4	92.5	93.1	93.6
	No fever	98.1	99.4	99.2	99.7	99.2	99.4	98.9	99.4	99.2	99.4	99.4	99.7	99.7
	No new lupus disease activity <sup>b</sup>	84.2	86.4	84.7	80.6	81.7	81.7	84.2	83.9	80.3	81.4	84.7	85.3	83.6
	PGA VAS $\leq 1$	15.0	32.2	43.3	51.7	57.2	61.7	64.2	63.6	66.4	66.9	73.6	75.9	74.4
	GC dose $\leq 7.5$ mg/day <sup>c</sup>	44.2	45.8	54.2	60.6	66.9	72.8	78.1	80.3	81.9	82.8	84.2	85.3	83.9
	No use of restricted medication <sup>d</sup>	97.5	96.1	95.0	93.6	92.5	91.7	91.4	90.6	88.9	88.3	87.8	85.0	81.9
	No discontinuation of IP	96.9	95.0	94.7	92.8	93.1	93.3	93.1	91.9	92.8	93.1	93.1	92.2	94.4

		Weeks												
LLDAS Components		4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Placebo	LLDAS response	0.3	1.4	4.1	7.1	9.3	11.2	13.7	15.8	16.7	15.6	17.8	16.1	19.7
	SLEDAI-2K score $\leq 4$	2.7	9.8	18.0	23.2	27.0	30.6	35.0	41.3	42.3	44.3	48.9	51.1	55.2
	No activity in any SLEDAI-2K major organ <sup>a</sup>	76.2	77.3	78.7	80.6	84.2	85.5	85.0	85.8	86.1	86.9	91.0	91.0	91.0
	No fever	96.7	98.9	98.6	98.6	98.4	98.6	98.9	98.6	99.2	99.5	99.5	99.9	98.9
	No new lupus disease activity <sup>b</sup>	84.4	76.8	79.0	77.3	79.0	80.3	78.7	78.4	82.0	81.4	83.1	82.8	83.6
	PGA VAS $\leq 1$	12.3	24.9	31.1	38.0	43.7	46.4	52.5	53.8	57.9	59.8	61.5	65.7	65.0
	GC dose $\leq 7.5$ mg/day <sup>c</sup>	46.7	48.4	53.8	56.3	60.1	64.5	65.0	68.3	71.9	74.3	74.9	75.8	77.3
	No use of restricted medication <sup>d</sup>	98.1	96.2	94.0	89.6	88.5	87.2	85.2	83.3	82.5	80.3	79.5	75.1	76.5
	No discontinuation of IP	96.4	94.8	93.4	91.8	90.7	88.8	89.1	88.3	88.0	88.5	89.6	91.7	92.3

SLEDAI-2K  $\leq 4$  新規活動性(-) PGA  $\leq 1$  GC  $\leq 7.5$ mg IS耐用性

59.2%

93.6%

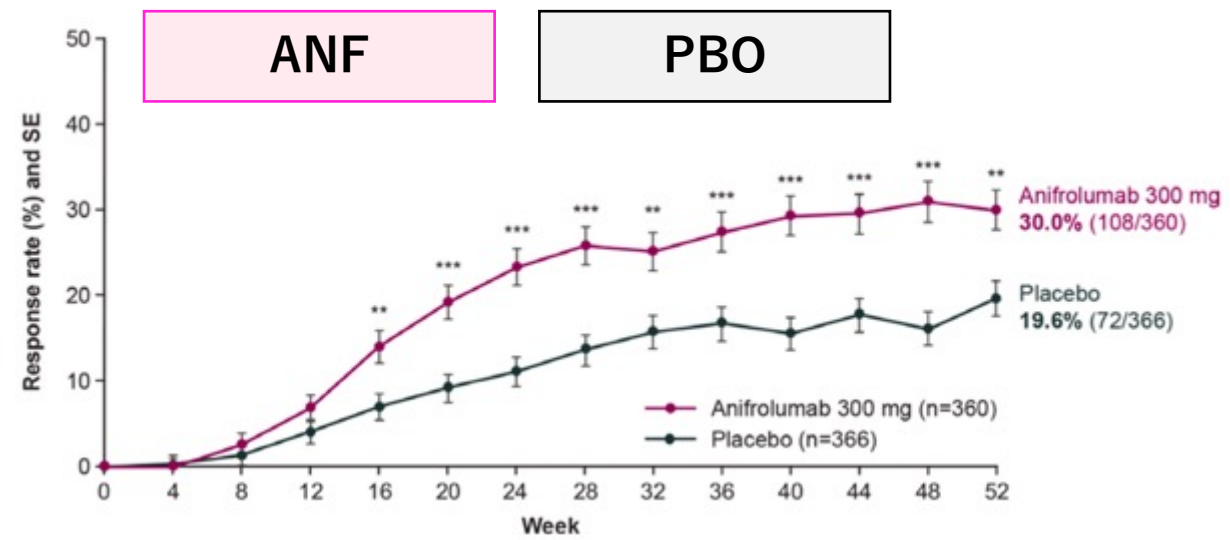
74.4%

81.9%

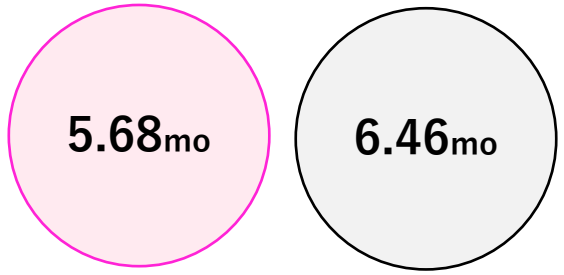
94.4%

ANFの  
各LLDASコンポーネント達成率

# 治療群ごとのLLDASの達成

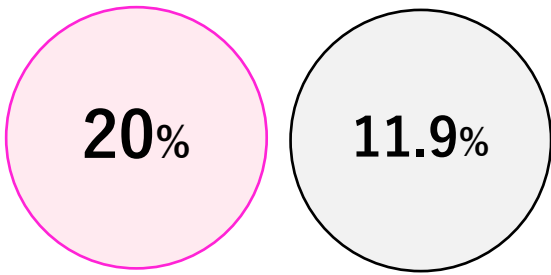


LLDAS達成までの時間

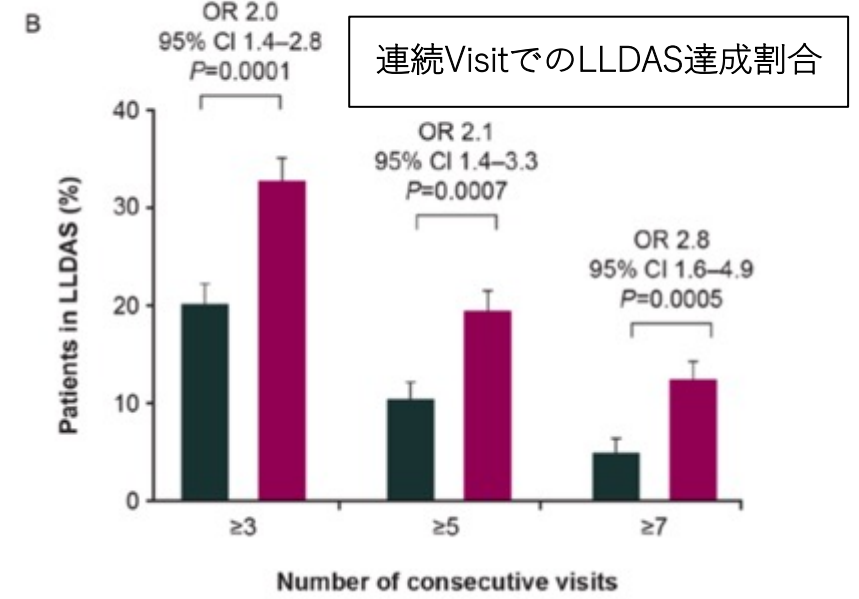
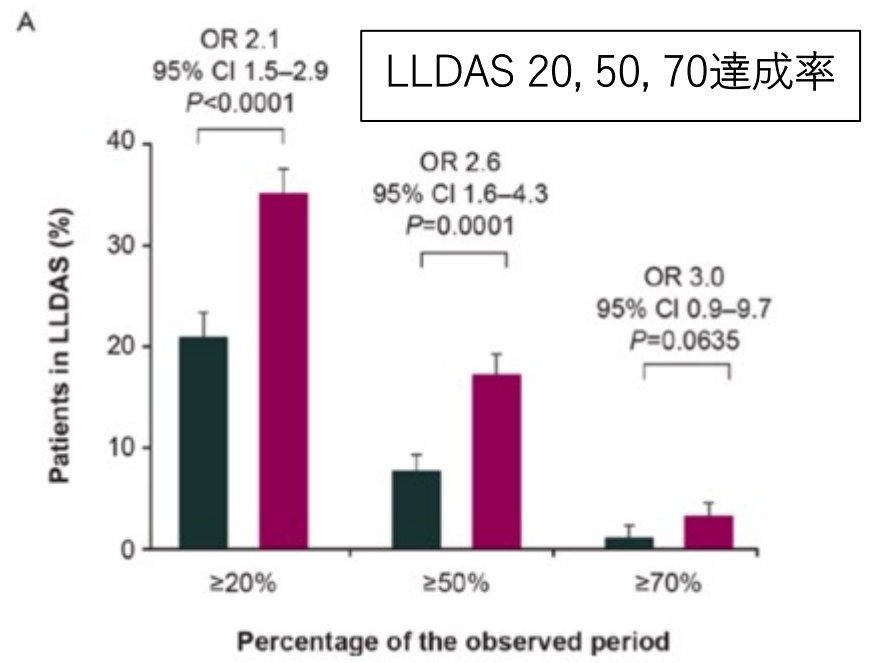


p<0.0001

LLDAS達成期間



p<0.0001



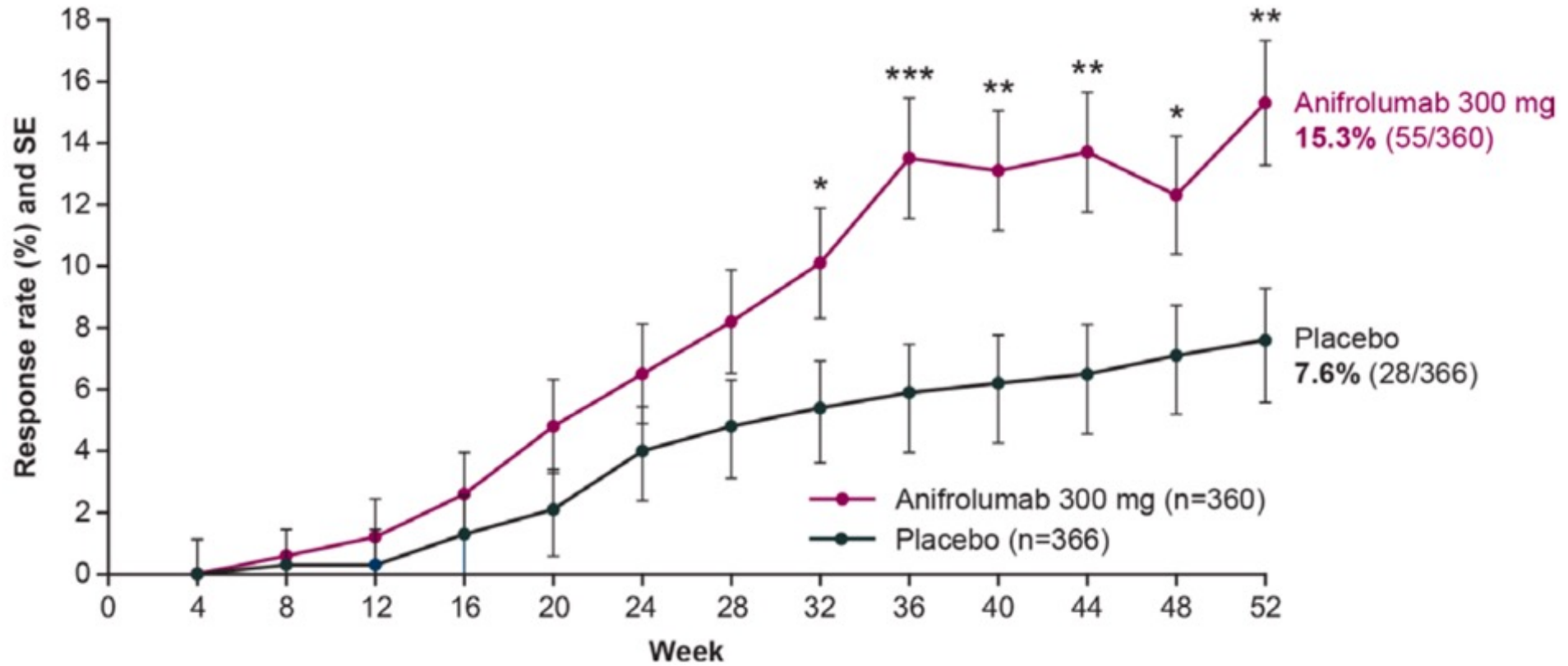
達成率はCochran-Mantel-Haenszel検定で解析  
 p値はロジスティック回帰分析で解析：\*\*p<0.01 \*\*\*p<0.001  
 層別化因子：Screening時のSLEDAI-2K, Day1のGC量, Screening時/Trial時のIFNGS



# 治療群ごとのDORIS寛解の達成

ANF

PBO



達成率はCochran- Mantel-Haenszel検定で解析  
p値はロジスティック回帰分析で解析：\*p<0.05 \*\*p<0.01 \*\*\*p<0.001  
層別化因子：Screening時のSLEDAI-2K, Day1のGC量, Screening時/Trial時のIFNGS

# Discussion

○LLDASの達成：BICLA/SRI-4達成より厳しい指標である。

・LLDAS達成により、QOLやPtGAにおいても改善を得ることができた。

→**MUSE 試験(anifrolumab phase2) のpost hoc解析<sup>1</sup>と同様の結果。**

**一貫した結果であり、SLEにおけるT2T指標として推奨されると考えられる。**

・ANF群は早い時点でLLDAS達成が多く、かつ達成後は52週まで持続した。

・ANF使用はLLDAS累積時間/持続達成の増加と関連する。

→**既報<sup>2</sup>でLLDAS20が再燃や臓器障害の発生を予防することが示されており、本解析でも同一結果。**

○DORIS寛解の達成：

・LLDASと比較して低かった[25% vs 15.3%]が、PBO[7.3%]と比較して高く、標準薬+ANFによってDORIS寛解は達成可能な目標となる。

○Limitations

・事後解析である。活動性LNとNP-SLEが除外されている。

・IFNGSについては解析されていない。

1. Morand EF, et al. Ann Rheum Dis 2018;77:706-13

2. Golder V, et al. Lancet Rheumatol.2019;1:e95-102