

Baricitinib in juvenile idiopathic arthritis: an international, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal, efficacy, and safety trial



Athimalaipet V Ramanan, Pierre Quartier, Nami Okamoto, Ivan Foeldvari, Alberto Spindler, Šárka Fingerhutová, Jordi Antón, Zhongkai Wang, Gabriella Meszaros, Joana Araújo, Ran Liao, Stuart Keller, Hermine I Brunner, Nicolino Ruperto, on behalf of the JUVE-BASIS investigators and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation*

Lancet. 2023 Aug 12; 402(10401): 555-570.

膠原病・リウマチ内科
竹内 遼

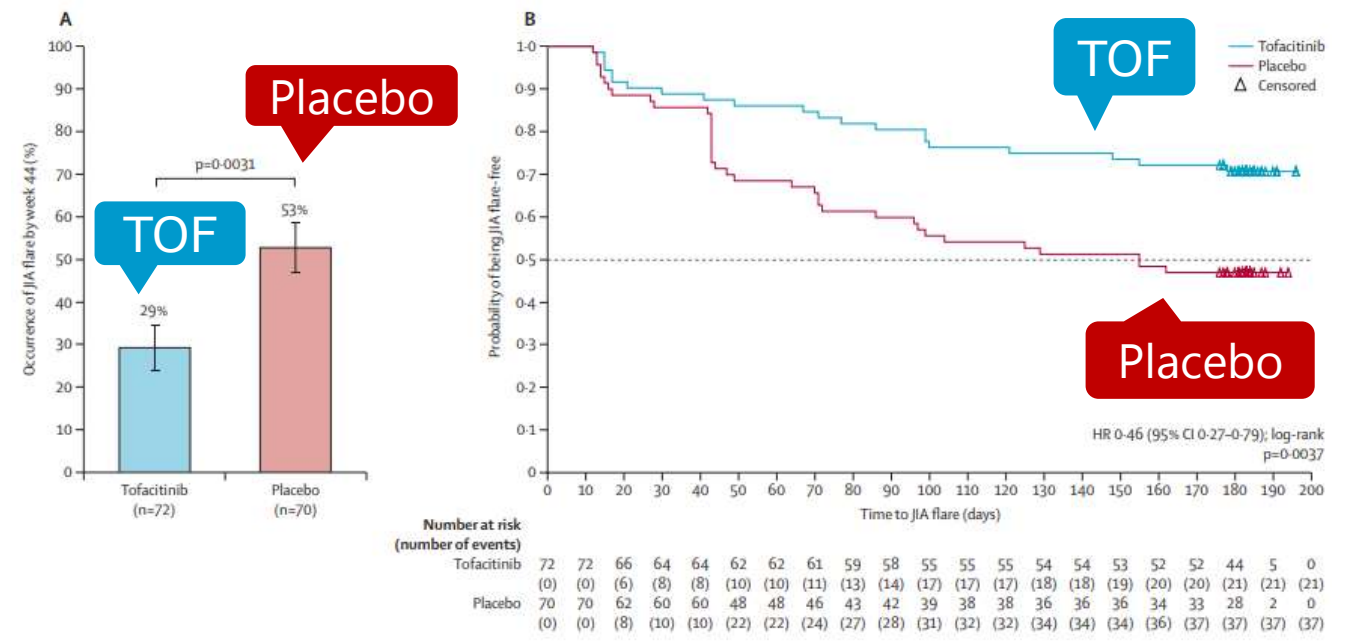
- 若年性特発性関節炎(JIA)の治療はNSAIDs、グルココルチコイド(GC)の全身投与、csDMARDs、bDMARDsがある。
- 多関節型JIAの病因は、大人の関節リウマチ(RA)のような関節炎のタイプと似ていると考えられている。
Nat Rev Dis Primers 2022; 8:5.
- RAの治療薬でJAK阻害薬があるが、JIAにおいてJAK阻害薬のRCTはTofacitinib (TOF) のphase3試験しかない。

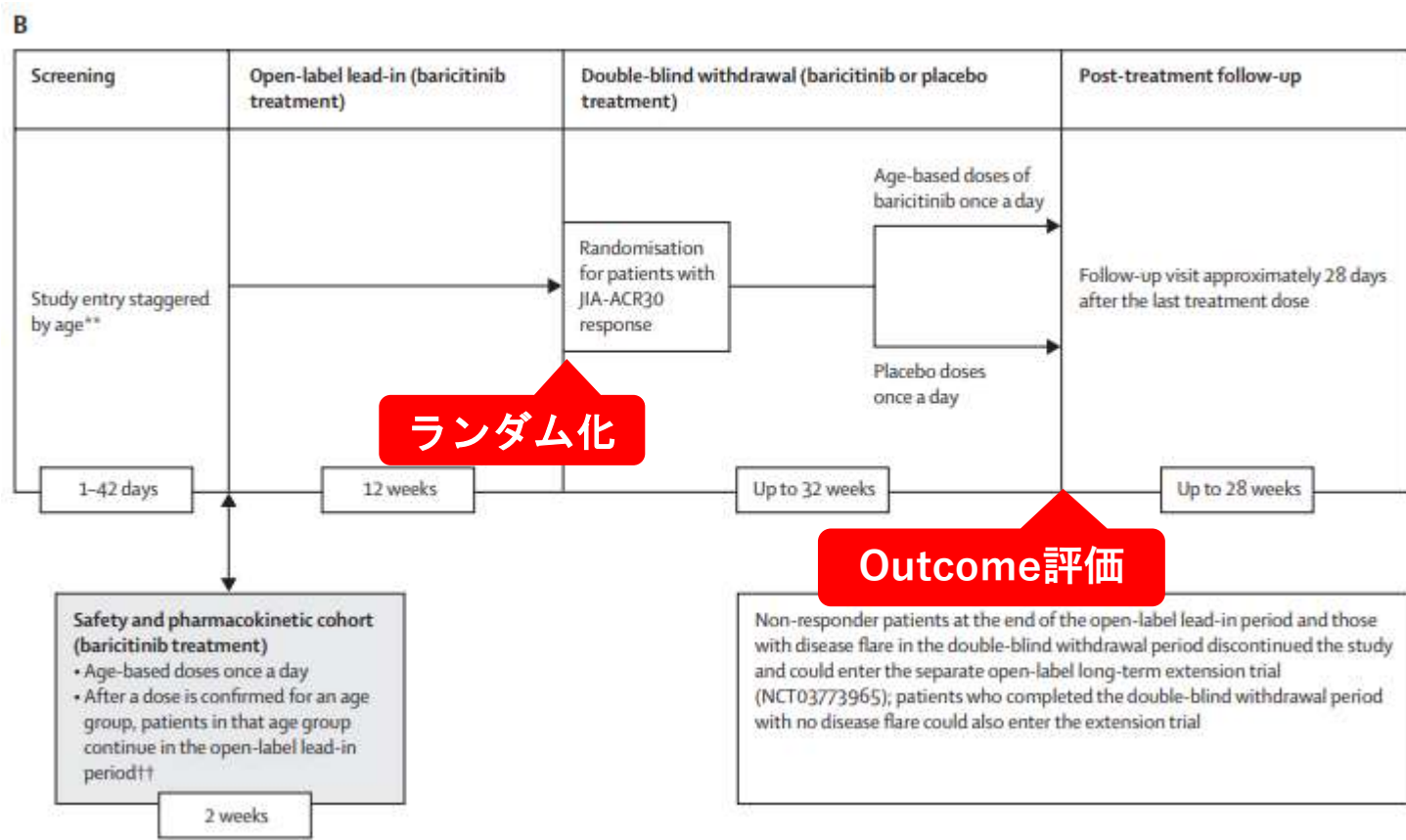
 **Tofacitinib in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 randomised trial**

Nicolino Ruperto*, Hermine I Brunner*, Olga Synovetska, Tracy V Ting, Carlos Abud Mendoza, Alberto Spindler, Yulia Vyzhgo, Katherine Marzan, Lyudmila Grebenkina, Init Tirash, Lisa Imunda, Rita Jerath, Daniel J Kingsbury, Betul Sozeri, Sheetal S Vora, Sompath Prahalad, Elena Zholobova, Yonatan Butbul Awiel, Vyacheslav Chasnyk, Melissa Lerman, Kabita Nanda, Heinrich Schmeling, Heather Tory, Yosef Uziel, Diego D Viola, Holly B Posner, Keith S Kanik, Ann Wouters, Cheng Chang, Richard Zhang, Irine Lazaricic, Ming-Ann Hsu, Ricardo M Suehiro, Alberto Martini*, Daniel J Lovell*, on behalf of the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRECISG)†

44週におけるフレア率
 TOF群 29%
 Placebo群 53%

フレアまでの期間の中央値
 TOF群 評価不可
 Placebo群 155日
 ハザード比 0.46(p=0.0037)





P 2001年ILAR*分類基準を満たすJIA患者
*ILAR= International League of associations for Rheumatology

I Baricitinib(BARI) 4mg/日に匹敵する量

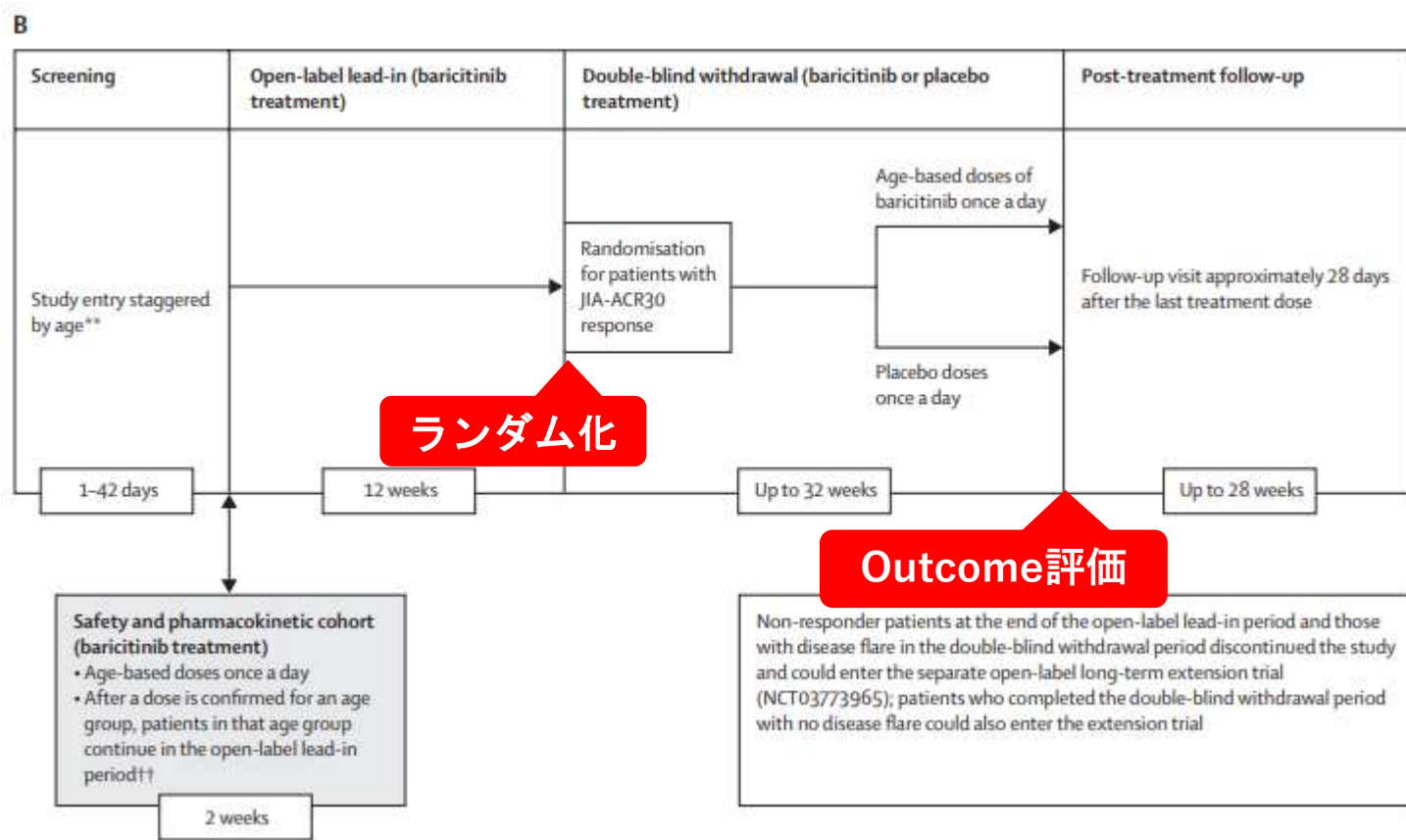
C Placebo

O フレアするまでの期間

International League of Associations for Rheumatology
Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second
Revision, Edmonton, 2001

2001年ILAR分類基準

- 16歳未満で発症
- 6週間以上続く原因不明の関節炎
- 他の病因によるものを除外したもの



適格基準：2001年 ILAR 分類基準を満たすJIA

- 2歳以上18歳未満の患者
- 最短12週以上、1剤以上のcsDMARDsあるいはbDMARDsで治療を行い、治療抵抗性
- 多関節型、進展型少関節型：
5箇所以上の活動性関節炎
- 乾癬性関節炎型、付着部炎関連関節炎型：
3箇所以上の活動性関節炎あるいは、医師VAS 3以上の仙腸関節炎

除外基準

- 全身型JIA
- 持続型少関節型JIA
- 前ぶどう膜炎
- ここ4週間の臨床的に重篤な感染症
- 他の自己炎症性疾患の既往あるいは併存

評価項目

主要評価項目:

Double-blind withdrawal期間におけるフレアするまでの期間

副次評価項目:

Double-blind withdrawal期間におけるフレアする患者の割合

JIA-ACR30を達成した患者の割合

JIA-ACR50を達成した患者の割合

JIA-ACR70を達成した患者の割合

JIA-ACR90を達成した患者の割合

JIA-ACR100を達成した患者の割合

JIA-ACRで活動性がない患者の割合

JIA-ACRコアセットの変数のベースラインからの変化

JADAS-27

CHQ-PF50 身体的、心理的サマリースコアのベースラインからの変化

CHAQ(Childhood Health Assessment Questionnaire)による疼痛の重症度

有害事象

重篤な有害事象

一時的な薬剤の中断

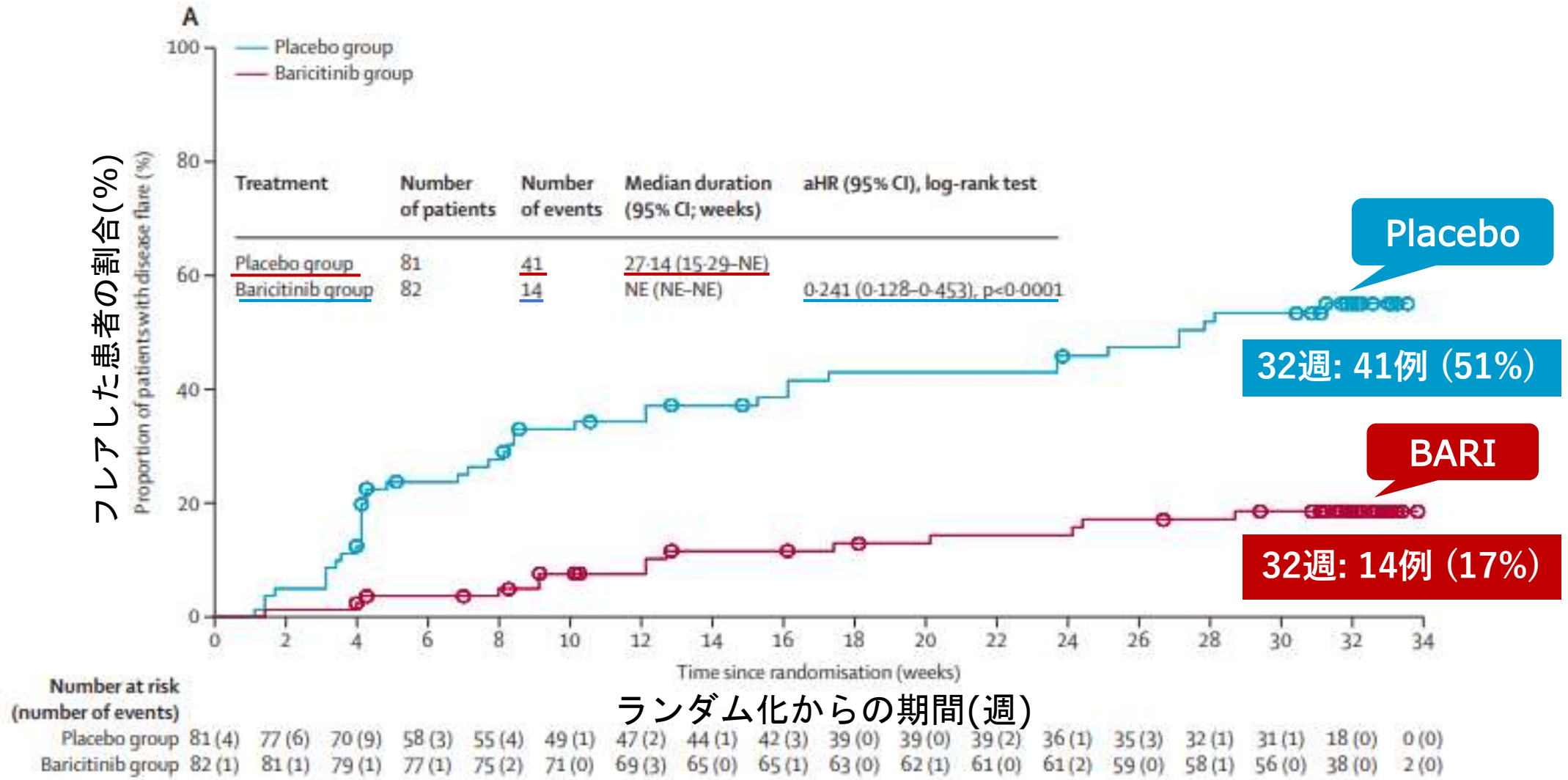
薬剤の中止

患者背景

- 2-5歲 Placebo群 1例 (1%) BARI群 5例 (6%)
 - 6-8歲 Placebo群 5例 (6%) BARI群 3例 (4%)
 - 9-11歲 Placebo群 9例 (11%) BARI群 9例 (11%)
 - 12-17歲 Placebo群 66例 (81%) BARI群 65例 (79%)
-
- **多關節型JIA**
Placebo群 51例 (63%) BARI群 57例 (70%)
-
- **MTX**
Placebo群 42例 (52%) BARI群 55例 (67%)
-
- **csDMARDs使用歷**
Placebo群 81例 (100%) BARI群 82例 (100%)
-
- **bDMARDs使用歷**
Placebo群 42例 (52%) BARI群 33例 (40%)
-
- **赤沈上昇 (>20mm/h)**
Placebo群 37例 (46%) BARI群 36例 (45%)

	Safety and pharmacokinetic and open-label lead-in period (baricitinib treatment, n=220)	Double-blind withdrawal period	
		Placebo (n=81)	Baricitinib (n=82)
Age at enrolment, years	14.0 (12.0-16.0)	14.0 (12.0-16.0)	14.0 (12.0-16.0)
Age at diagnosis, years	10.0 (6.0-13.0)	9.0 (5.0-13.0)	11.0 (7.0-13.0)
Time since juvenile idiopathic arthritis diagnosis, years	2.7 (1.0-6.0)	3.1 (2.0-6.0)	2.0 (1.0-5.0)
Sex			
Female	152 (69%)	59 (73%)	56 (68%)
Male	68 (31%)	22 (27%)	26 (32%)
Weight, kg	50.5 (39.1-61.0)	51.8 (40.0-63.0)	50.6 (38.5-59.6)
Race			
Asian	48 (22%)	12 (15%)	22 (28%)
White	152 (71%)	62 (78%)	56 (70%)
Other	14 (7%)	6 (8%)	2 (3%)
Geographical region			
Asia	75 (34%)	22 (27%)	34 (41%)
South America	22 (10%)	8 (10%)	10 (12%)
Europe	101 (46%)	47 (58%)	29 (35%)
Rest of the world	22 (10%)	4 (5%)	9 (11%)
Age categories, years			
2-5	6 (3%)	1 (1%)	5 (6%)
6-8	9 (4%)	5 (6%)	3 (4%)
9-11	30 (14%)	9 (11%)	9 (11%)
12-17	175 (80%)	66 (81%)	65 (79%)
Juvenile idiopathic arthritis clinical characteristics			
Type of juvenile idiopathic arthritis			
Polyarticular juvenile idiopathic arthritis	144 (66%)	51 (63%)	57 (70%)
Extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis	16 (7%)	7 (9%)	5 (6%)
Enthesitis-related juvenile idiopathic arthritis	50 (23%)	20 (25%)	16 (20%)
Juvenile psoriatic arthritis	10 (5%)	3 (4%)	4 (5%)
Previous or concurrent therapy†			
Concurrent methotrexate therapy‡	127 (58%)	42 (52%)	55 (67%)
Previous conventional synthetic DMARD therapy	220 (100%)	81 (100%)	82 (100%)
Previous biologic DMARD therapy	116 (53%)	42 (52%)	33 (40%)
Predose-exposure erythrocyte sedimentation rate category			
Elevated (>20 mm/h)	100 (46%)	37 (46%)	36 (45%)
Not elevated (≤20 mm/h)	117 (54%)	44 (54%)	44 (55%)

ランダム化からフレアするまでの期間



ランダム化からフレアするまでの期間はBARI群の方が長かった (aHR 0.241(0.128-0.453), p<0.0001)
 中央値 BARI群 32週までで50%満たず、Placebo群 27.14週

副次評価項目

Open-label期間
(BARIによる治療, n=219)

Double-blind withdrawal期間

44週におけるベース
ラインからの変化

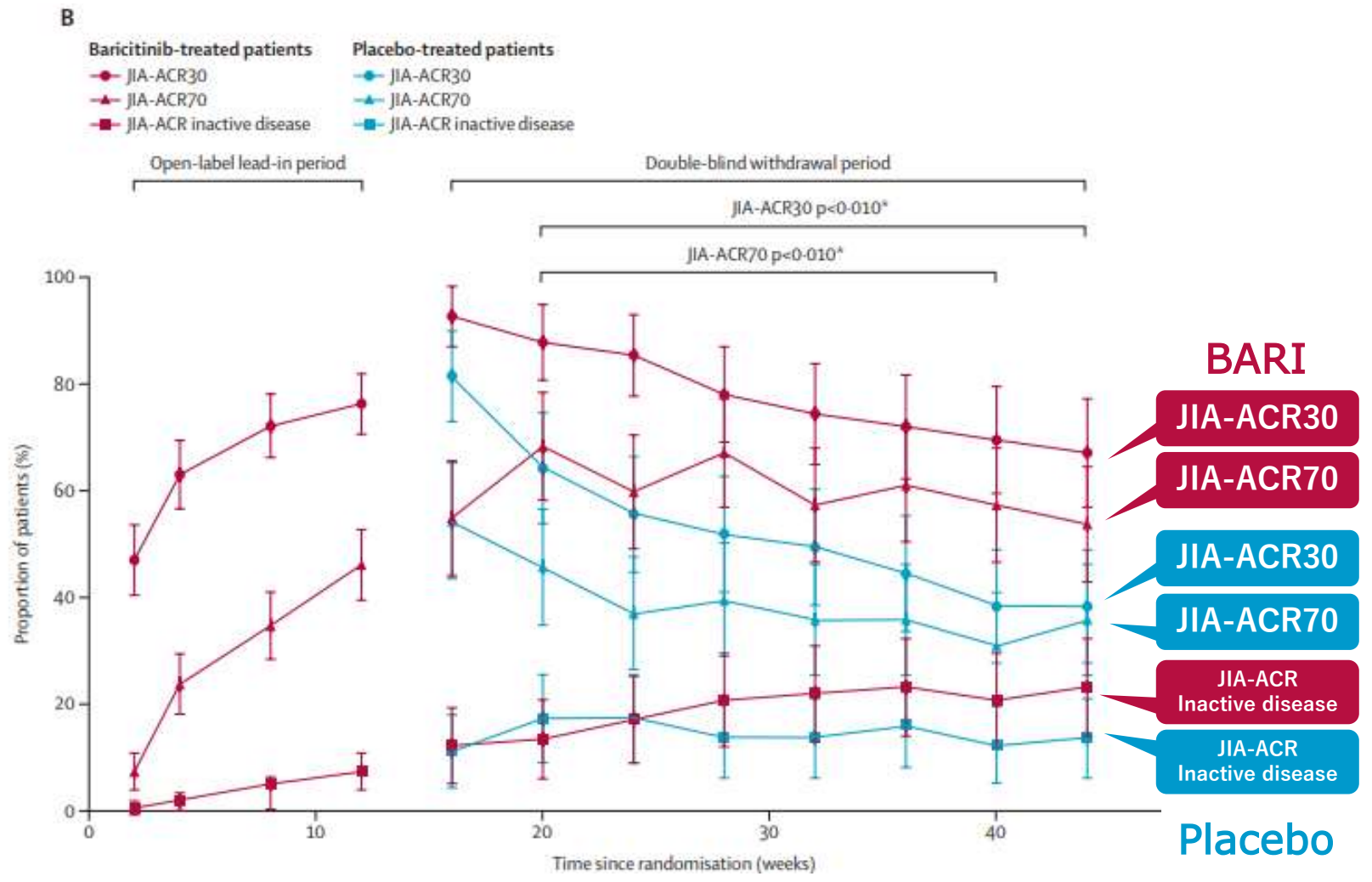
	Open-label期間 (BARIによる治療, n=219)		Double-blind withdrawal期間			
	ベースライン	12週のベースラインからの変化	ベースライン		44週におけるベースラインからの変化	
			Placebo群 (n=81)	BARI群 (n=82)	Placebo群 (n=81)	BARI群 (n=82)
JIA-ACR core response variables						
Number of joints with active arthritis†	12.8 (11.1)	-8.02 (0.422); n _o =206	10.9 (8.4)	13.0 (9.5)	-6.19 (0.715); n _{tot} =79, n _o =33	-10.04 (0.720); n _o =55; <u>difference vs placebo -3.85 (-5.71 to -1.99), p<0.001</u>
活動性関節炎の関節数						
Number of joints with limited range of motion‡	8.8 (9.6); n _{tot} =217	-4.36 (0.379); n _o =206	8.3 (9.1)	8.8 (8.0)	-2.93 (0.679); n _{tot} =79, n _o =33	-6.34 (0.694); n _o =55; <u>difference vs placebo -3.41 (-5.19 to -1.63), p<0.001</u>
可動域制限の関節数						
Physician's global assessment of disease activity score§	6.5 (2.0)	-3.72 (0.161); n _o =208	6.3 (1.9)	6.6 (1.8)	-2.96 (0.318); n _{tot} =79, n _o =33	-4.32 (0.322); n _o =55; <u>difference vs placebo -1.36 (-2.19 to -0.53), p=0.002</u>
医師VAS						
Parent's global assessment of patient's overall wellbeing score¶	53.6 (25.0); n _{tot} =217	-24.42 (1.625); n _{tot} =215, n _o =207	53.2 (24.8)	55.6 (24.4)	-18.94 (3.207); n _{tot} =79, n _o =32	-29.43 (3.276); n _o =55; <u>difference vs placebo -10.50 (-18.93 to -2.06), p=0.015</u>
両親VAS						
Disability index as measured by the Childhood Health Assessment Questionnaire	1.2 (0.7); n _{tot} =217	-0.46 (0.037); n _o =207	1.2 (0.7)	1.2 (0.7)	-0.38 (0.072); n _{tot} =79, n _o =32	-0.66 (0.074); n _o =55; <u>difference vs placebo -0.28 (-0.47 to -0.09), p=0.004</u>
CHAQによる身体機能障害指数						
Erythrocyte sedimentation rate, mm/h**	27.3 (24.6); n _{tot} =216	-8.39 (1.133); n _{tot} =214, n _o =206	25.9 (24.3)	26.4 (21.2)	-6.57 (2.133); n _{tot} =78, n _o =33	-8.99 (2.188); n _{tot} =80, n _o =54; <u>difference vs placebo -2.42 (-8.04 to 3.20), p=0.40</u>
赤沈(mm/h)						
Disease activity						
Juvenile Arthritis Disease Activity Score 27	21.7 (8.8); n _{tot} =214	-12.37 (0.500); n _o =203	20.3 (8.6)	22.5 (8.0)	-9.91 (1.013); n _{tot} =78, n _o =33	-14.24 (1.006); n _{tot} =80, n _o =54; <u>difference vs placebo -4.33 (-6.95 to -1.70), p=0.001</u>
JADAS-27						

・ Open-label期間に、JIA-ACRのすべてのコアセットの変数(活動性関節炎の関節数・可動域制限の関節数・医師VAS・両親VAS・CHAQによる身体機能障害指数・赤沈)、JADAS-27は改善した。

・ Double-blind withdrawal期間では、赤沈以外のJIA-ACRのコアセットの変数およびJADAS-27はBARI群の方が、有意に改善していた。

JIA-ACR30、70の達成率はBARI群の方が高い

患者の割合 (%)



- 44週にJIA-ACR30、JIA-ACR70を達成した患者は、BARI群の方が多かった。

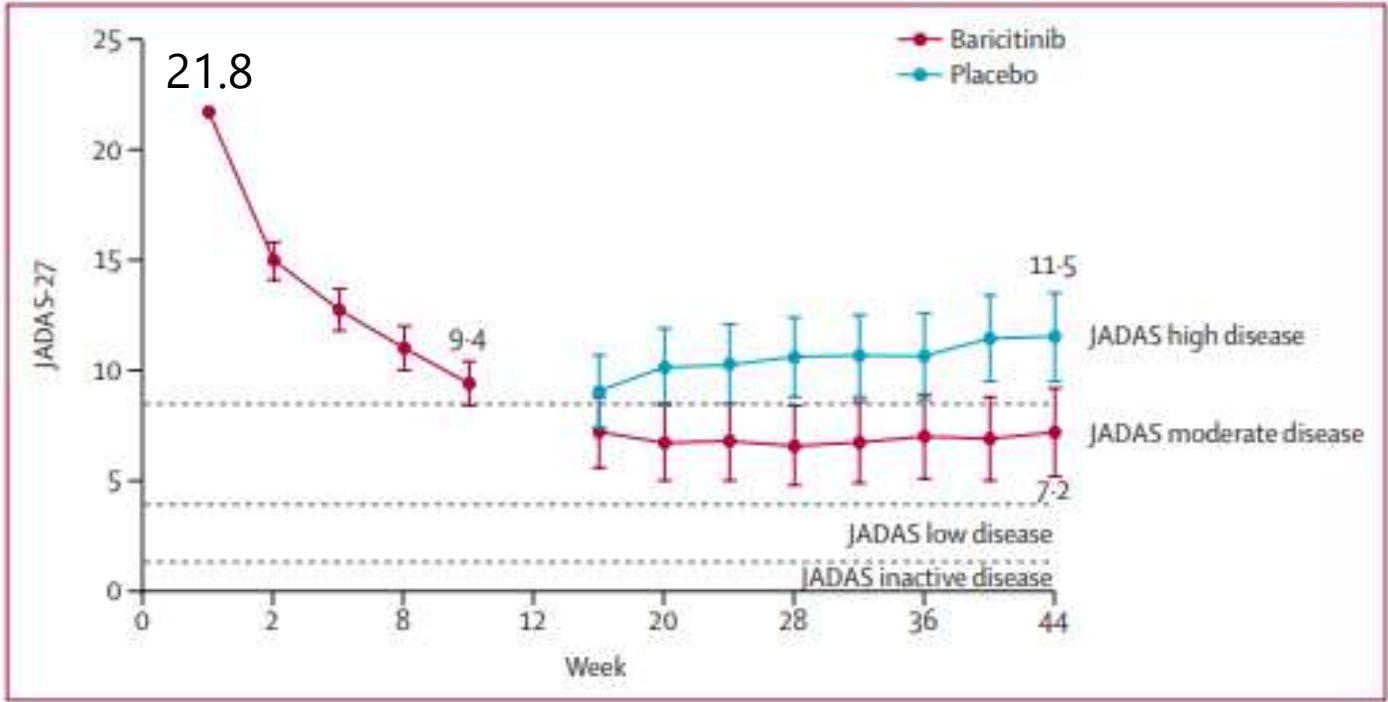
JIA-ACR30
 BARI群 55例 (67%)
 Placebo群 31例 (38%)
 (P<0.010)

JIA-ACR70
 BARI群 44例 (54%)
 Placebo群 29例 (36%)
 (P<0.010)

- 44週にJIA-ACRで活動性関節がない患者はBARI群・Placebo群とも増加した。

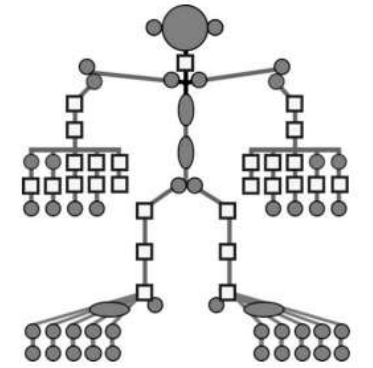
BARI群 23%
 Placebo群 14%

44週におけるJADAS-27はBARI群で有意に低い



JADAS-27 =
医師VAS(0-10cm) +
患者または保護者によるVAS (0-10cm) +
活動性関節炎数 (0-27) +
標準化赤沈値(0-10)

- 44週におけるJADAS-27はBARI群の方が低かった。
- BARI群 7.2 (95% CI 5.2-9.2)
- Placebo群 11.5 (95% CI 9.5-13.5)



図：JADAS-27 の評価関節 (□の 27 関節)

有害事象

Open-label期間 (BARIによる治療, n=220) Placebo群 (n=81) BARI群 (n=82)

Summary of adverse events			
At least one treatment-emergent adverse event	126 (57%)	<u>38 (47%); 214.6 (151.9-294.6)</u>	<u>54 (66%); 254.7 (191.4-332.4)</u>
Severity of treatment-emergent adverse events			
Mild	83 (38%)	24 (30%); 107.1 (68.6-159.4)	31 (38%); 98.2 (66.7-139.4)
Moderate	39 (18%)	12 (15%); 45.4 (23.4-79.3)	21 (26%); 60.8 (37.6-93.0)
Severe	4 (2%)	2 (2%); 6.8 (0.8-24.4)	2 (2%); 4.8 (0.6-17.3)
Serious adverse events*	6 (3%)	<u>3 (4%); 10.2 (2.1-29.7)</u>	<u>4 (5%); 9.7 (2.7-24.9)</u>
Death	0	0	0
Adverse event* leading to permanent discontinuation of baricitinib or placebo	2 (1%)	2 (2%); 6.8 (0.8-24.4)	1 (1%); 2.4 (0.1-13.3)
Summary of treatment-emergent adverse events of special interest			
Infectious adverse events			
At least one infection	55 (25%)	<u>15 (19%); 59.0 (33.0-97.3)</u>	<u>31 (38%); 102.1 (69.3-144.9)</u>
Serious infection	0	0	<u>2 (2%); 4.9 (0.6-17.5)†</u>
Infections of special interest			
Herpes simplex	1 (<1%)	2 (2%); 6.8 (0.8-24.7)‡	1 (1%); 2.4 (0.1-13.4)
Herpes zoster	1 (<1%)§	0†	0
Infections leading to permanent discontinuation of baricitinib or placebo	0	0	0

- 治療下で出現した有害事象は、BARI群で54例(66%)、Placebo群で38例(47%)であった。
- 重篤な有害事象はBARI群で4例(5%)、Placebo群で3例(4%)。BARI群の重篤な有害事象として肺塞栓を認めた。
- 感染に関する有害事象はBARI群で31例(38%)、Placebo群で15例(19%)であった。BARI群の重篤な有害事象はCOVID-19感染症と胃腸炎であった。

Discussion

- BARI群の方がControl群よりもフレア率は低かった。
- Double-blind withdrawal期間にBARI群もControl群もJIA-ACR30、JIA-ACR50の達成率が落ちてきていた。
- 安全性は感染に関してはBARI群でControl群よりも多かった。

Limitation

- 被験者の白人の割合が高い。
- Randomised withdrawal studyのデザインによるものであるが、臨床基準やRandomised withdrawalするタイミングがあらかじめ決められている。
- ベースラインの罹患期間や重症度などの因子がこのスタディでは考慮できていない。