

Anti-GM-CSF otilimab versus tofacitinib or placebo in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to conventional or biologic DMARDs: two phase 3 randomised trials (contRAst 1 and contRAst 2)

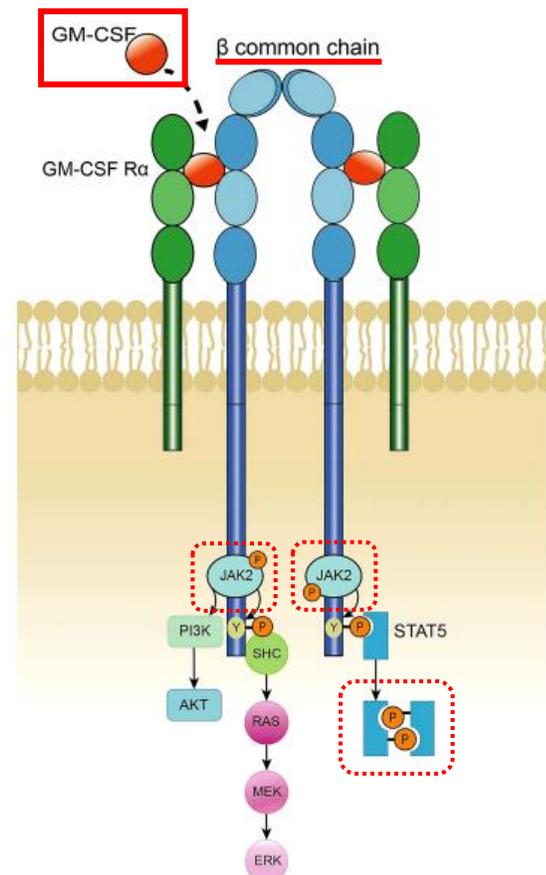
[Ann Rheum Dis. 2023; Online First]

---

Anti-GM-CSF otilimab versus sarilumab or placebo in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to targeted therapies: a phase III randomised trial (contRAst 3)

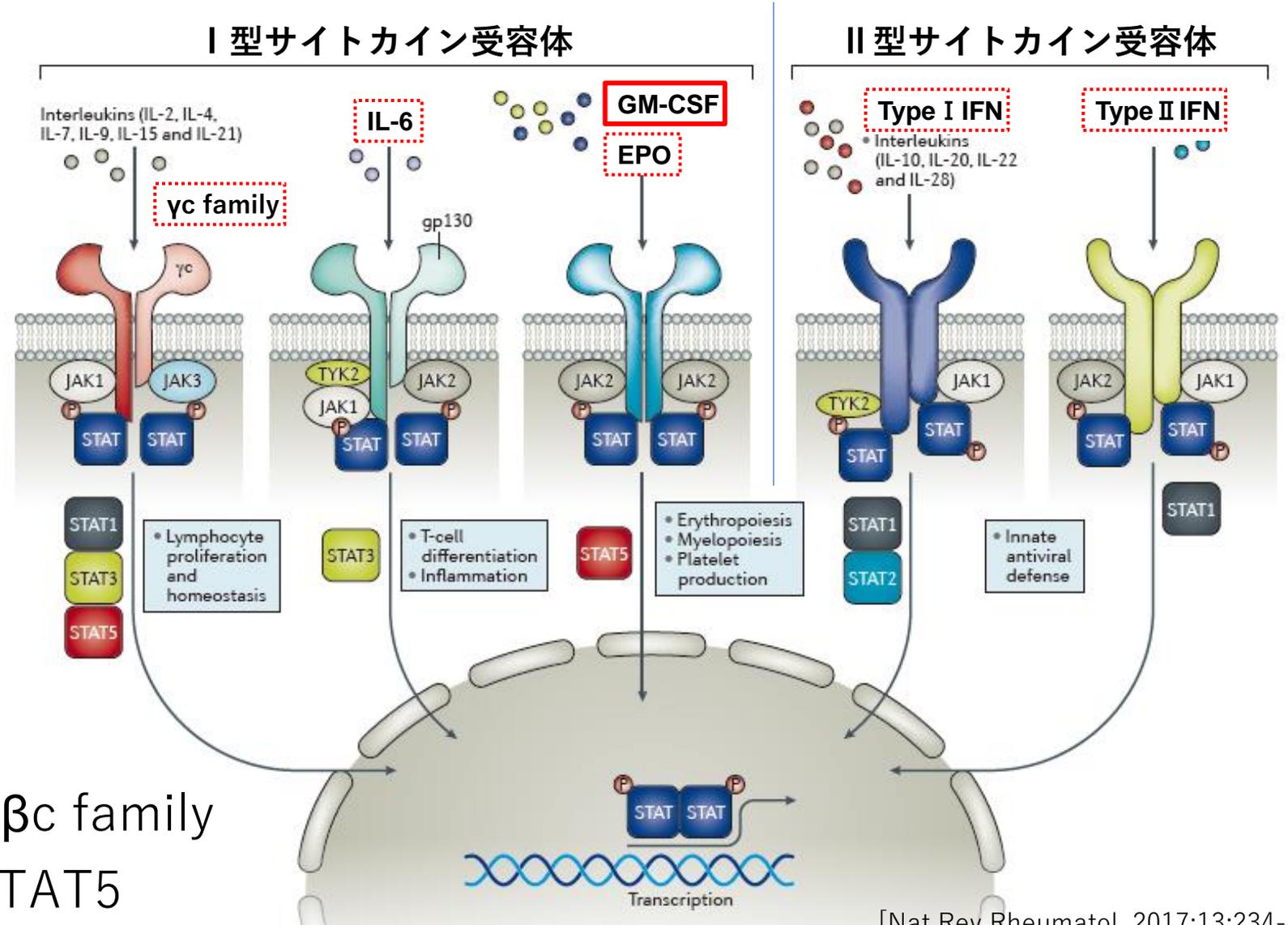
[Ann Rheum Dis. 2023; Online First]

# GM-CSF (顆粒球マクロファージコロニー刺激因子)



[Front Immunol. 2023;14:1158859.]

- I型サイトカイン受容体,  $\beta$ c family
- 細胞内シグナル: JAK2, STAT5



[Nat Rev Rheumatol. 2017;13:234-43.]

# GM-CSF (顆粒球マクロファージコロニー刺激因子)

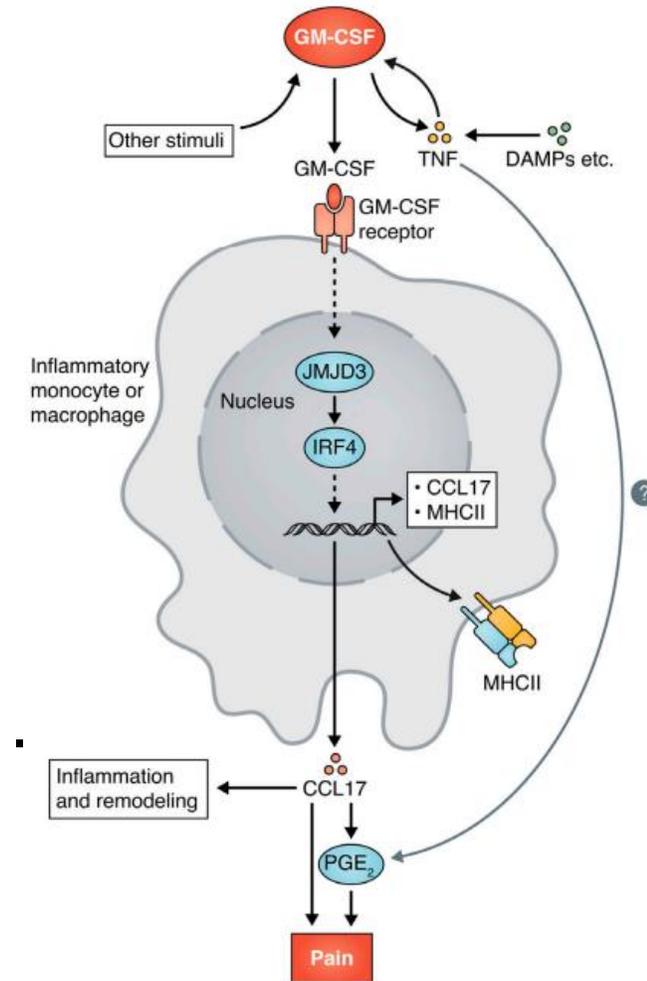
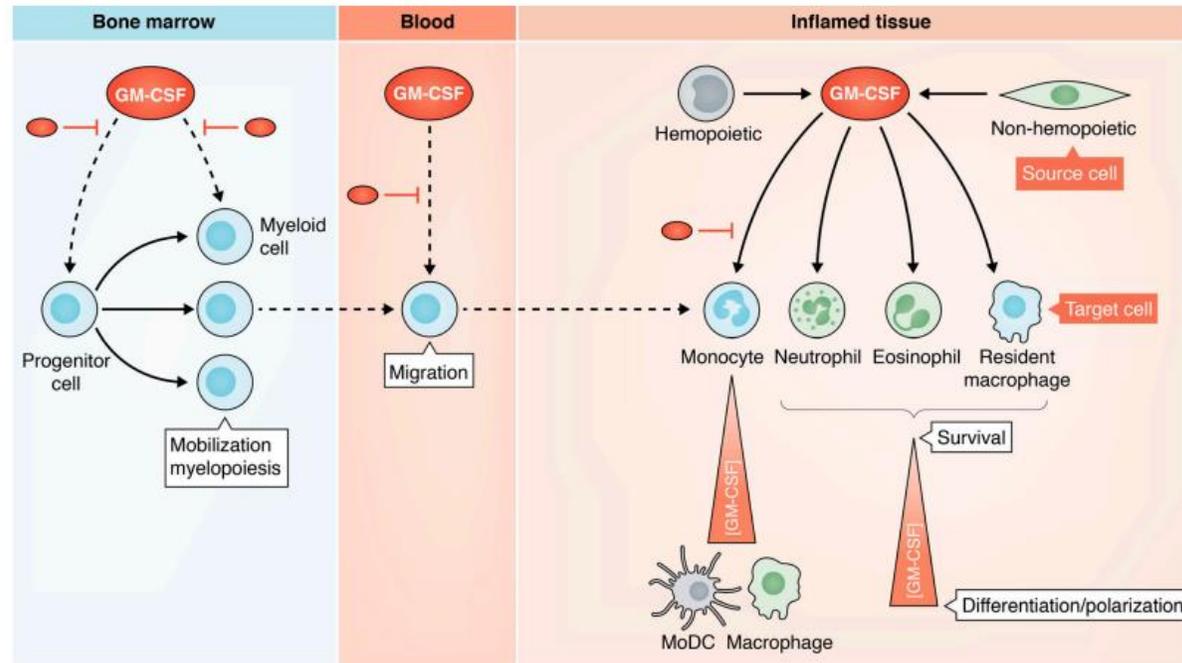
- MΦ (主な産生源), 活性化T (Th17), NK, ILC2, 線維芽細胞が産生.

- 骨髄系細胞 (顆粒球/単球) の分化遊走を促進する.

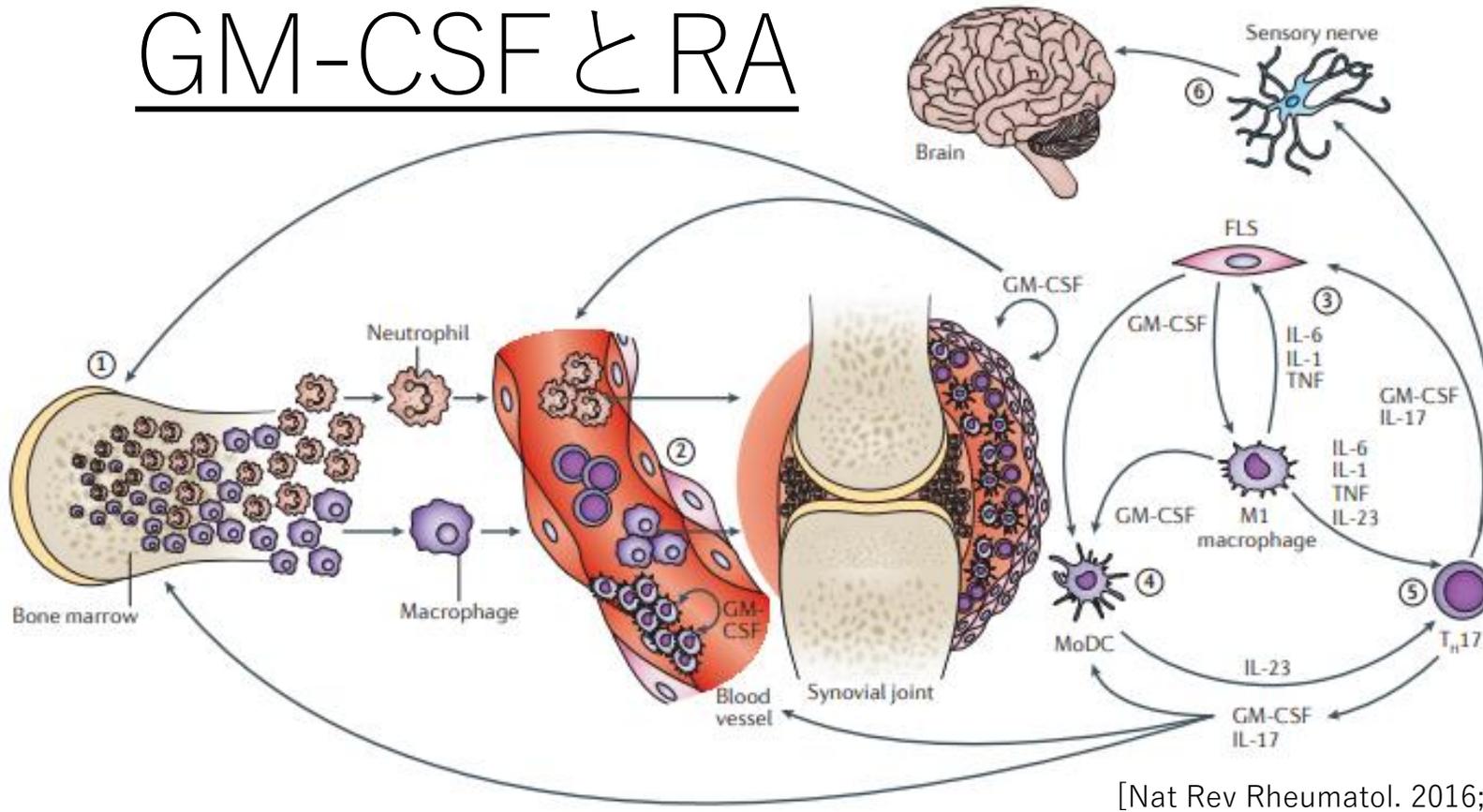
- 肺胞MΦの恒常性を維持し, 障害は肺胞蛋白症と関連する.

- 末梢炎症組織でMΦを活性化し, CCL17 (炎症性ケモカイン) を産生させ, 炎症を惹起・維持する.

- GM-CSF-IRF4-CCL17 pathwayは, 疼痛と関連する.

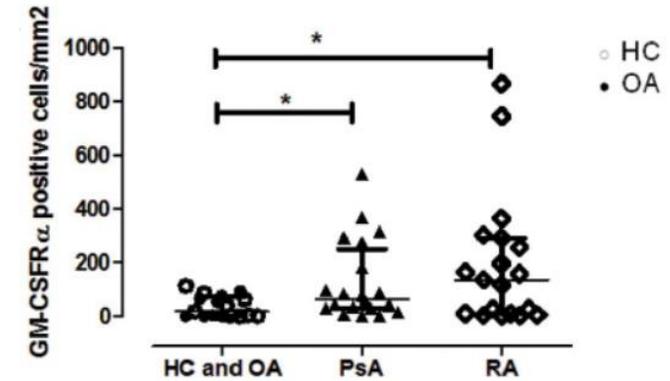


# GM-CSFとRA



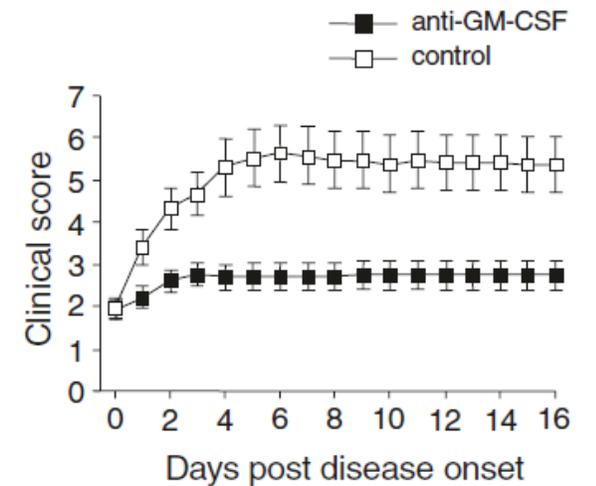
[Nat Rev Rheumatol. 2016;12(1):37-48.]

- ③ 炎症滑膜組織のMΦを活性化してGM-CSFやTNF, IL-6, IL-1を産生させ、滑膜線維芽細胞 (FLS) を活性化させる。
- ④ 単球由来樹状細胞 (MoDC) への分化を促進し、炎症組織と所属リンパ節の抗原提示を制御する。
- ⑤ MΦとMoDCの産生するIL-23は、T細胞分化 (Th17) を促す。
- ⑥ GM-CSF, CCL7は感覚ニューロンに作用し、痛み刺激を伝達する。



RAの滑膜組織にGM-CSF受容体陽性細胞が多い。

[Ann Rheum Dis. 2015;74:1924-30.]



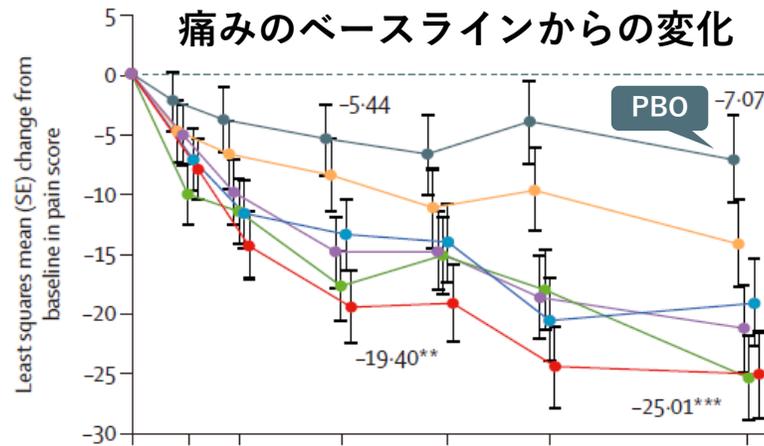
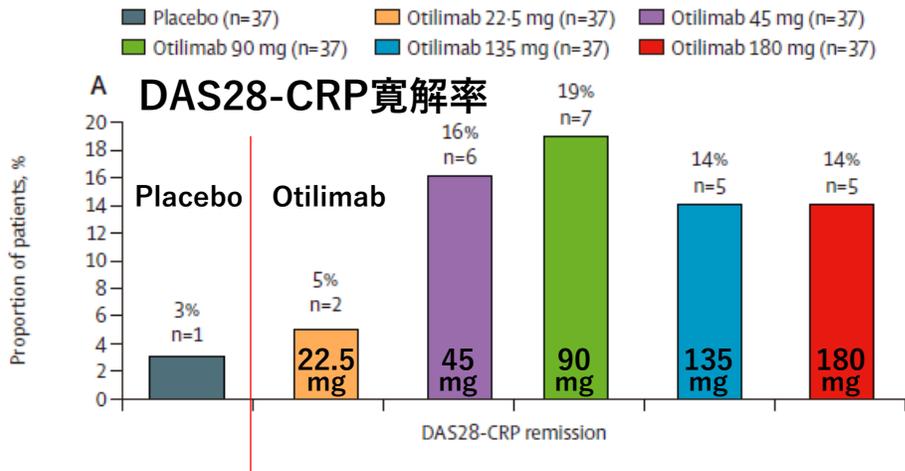
関節炎発症CIAに抗GM-CSF抗体が有効。

[Arthritis Res. 2001;3:293-98.]

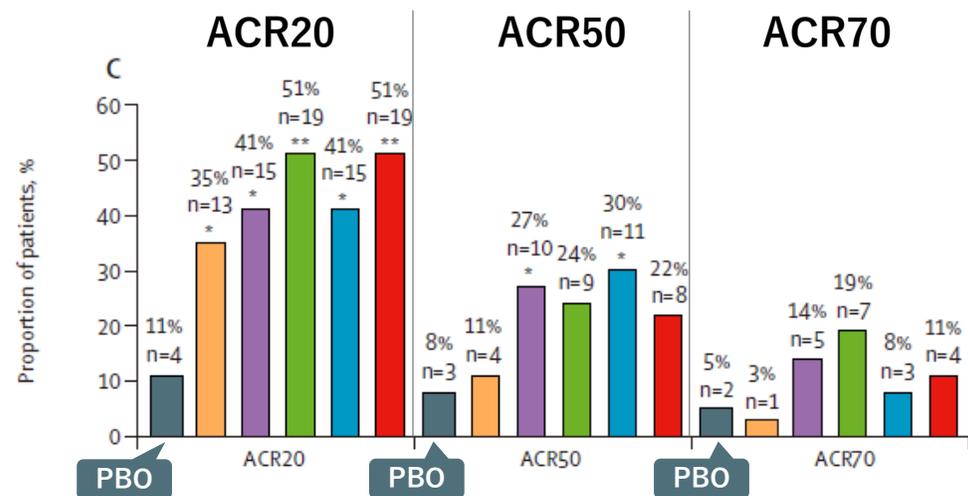
Efficacy, patient-reported outcomes, and safety of the anti-granulocyte macrophage colony-stimulating factor antibody otilimab (GSK3196165) in patients with rheumatoid arthritis: a randomised, phase 2b, dose-ranging study

# BAROQUE (2020)

[Lancet Rheumatol. 2020;2:e677-88.]



- Otilimab (anti GM-CSF mAb)
- Phase 2b 用量確認試験, n=37ずつ
- MTXで安定しているRAを1:1:1:1:1にランダム化 (PBOとOtilimab 5dose)



- 5週は毎週, 以後隔週sc. MTX併用継続.
- Primary endpoint: 24w DAS28-CRP寛解率
- Otilimab 90mgでPBOとの差が最大だったが, 有意差なく **Primary endpointを達成しなかった (p=0.053)**.
- 安全性: 死亡や肺イベントなく重篤な感染率は低い.
- Primary endpointは達成できなかったが, OtilimabとMTXの併用は忍容性は高く, 疾患活動性スコアの改善を認めた.
- 患者の痛みと身体機能の大幅な改善を認めた.

contRAst 1, 2

# 試験概要 (contRAst 1, 2)

- 試験デザイン： Phase 3 二重盲検化 RCT (total 52週)

**P**

- MTX-IR (inadequate response) (contRAst 1)
  - cs/bDMARDs-IR (contRAst 2)
- 

**I**

- Otilimab (抗GM-CSF mAb)： 90mg or 150mg (週1回皮下注)
- 

**C**

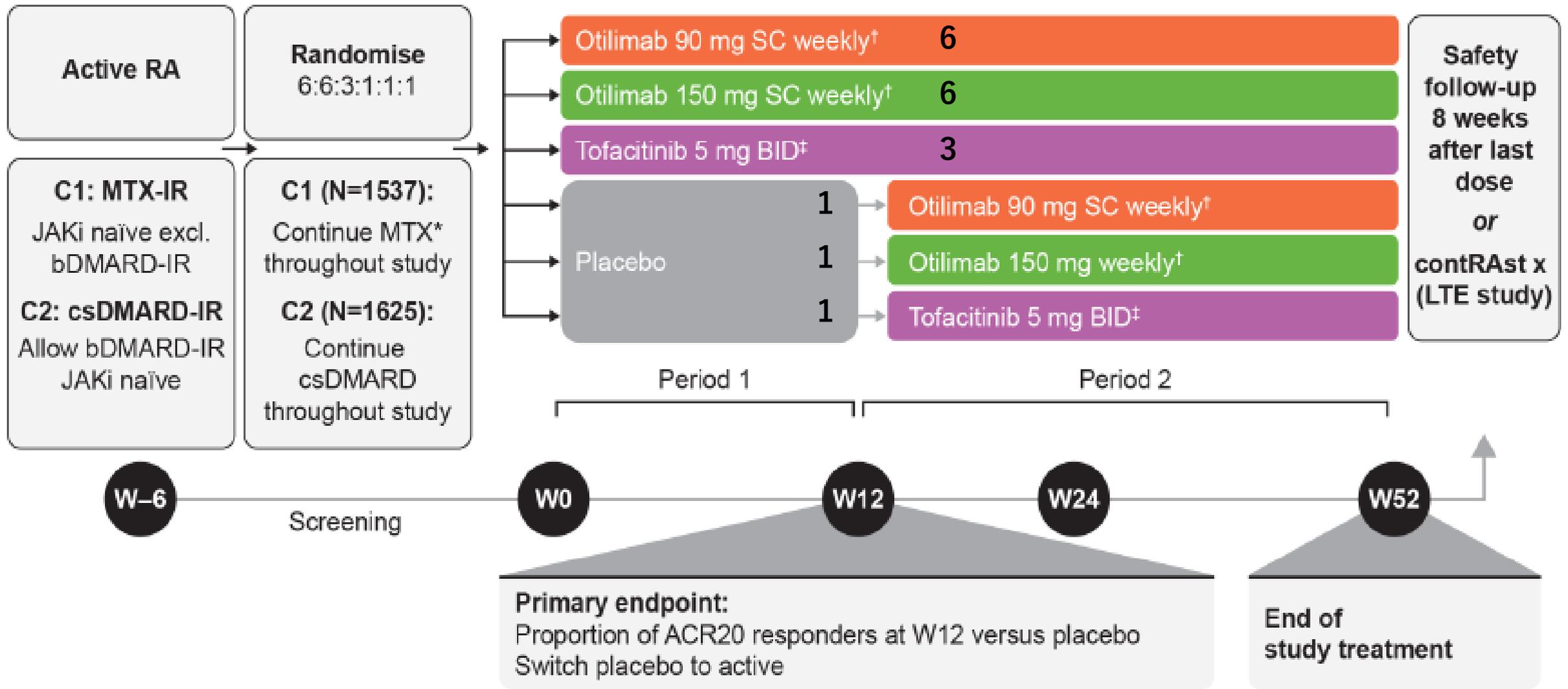
- Placebo (週1回皮下注) (12週で比較後, Otilimab/TOFA実薬)
  - Tofacitinib (5mg 1日2回) (24週で比較)
- 

**O**

- Primary endpoint： 12週後のACR20
- Secondary endpoint： 12週後のCDAI, HAQ-DIのLDA率

# 方法

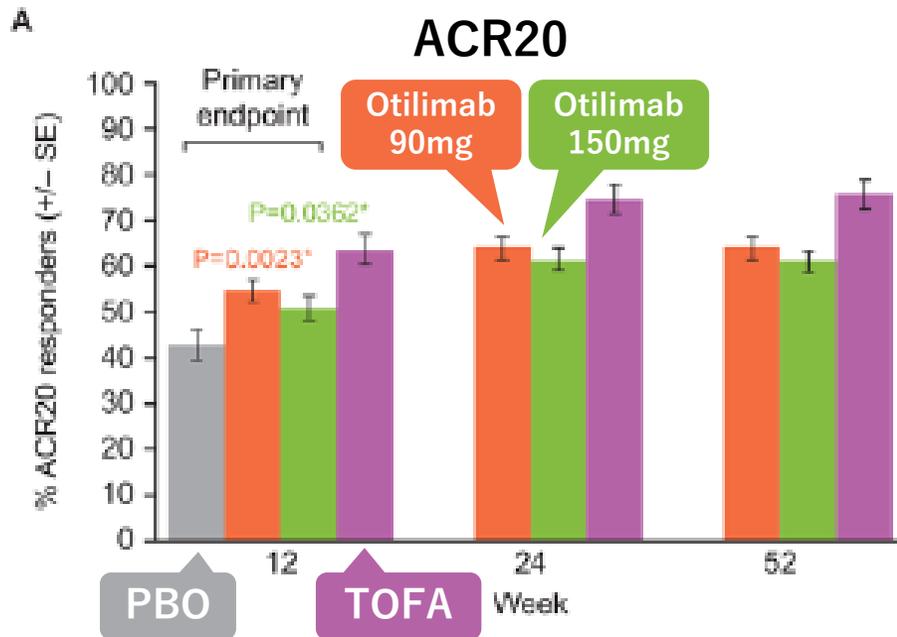
- 対象: cs/bDMARD 反応不十分なRA (ACR 2010 criteria満たし  $\geq 18$ 歳), JAKi歴なし.  
contRAst 1: MTX 15-25mg/wを12週以上, contrast 2: csDMARD 2  $\geq$  を12週以上  
contRAst 1: bDMARD歴はIRでなければ $< 20\%$ 可, contrast 2: bDMARD-IR可  
30カ国 (南北アメリカ, ヨーロッパ, アジア, アフリカ)
  - 疾患活動性 (active): SJC $> 6$  (66), TJC $> 6$  (68), 手の骨びらん  $\geq 1$ , hsCRP  $\geq 3$ mg/L
  - 併用薬: MTX (contRAst1), csDMARDs (contRAst2)を続行, bDMARDs中止, GC許容
  - ランダム化: Otilimab 90mg, 150mg (sc/w), TOFA 5mg bid, Placebo sc/w に 6:6:3:3
- 
- 介入: Otilimab 90mg, 150mg, TOFA 5mg bidは52週まで  
Placebo は12週まで, 以後52週まで Otilimab 90/150mg, TOFAに移行
- 
- **Primary endpoint** : 12週後のACR20 (Placeboと比較)
  - Secondary endpoint : 12週 CDAI ( $\leq 10$ ) 率,  $\Delta$ HAQ-DI, FACIT-Fatigue (対PB)  
24週 ACR20,  $\Delta$ CDAI/HAQ-DI/FACIT (TOFAとの非劣性)



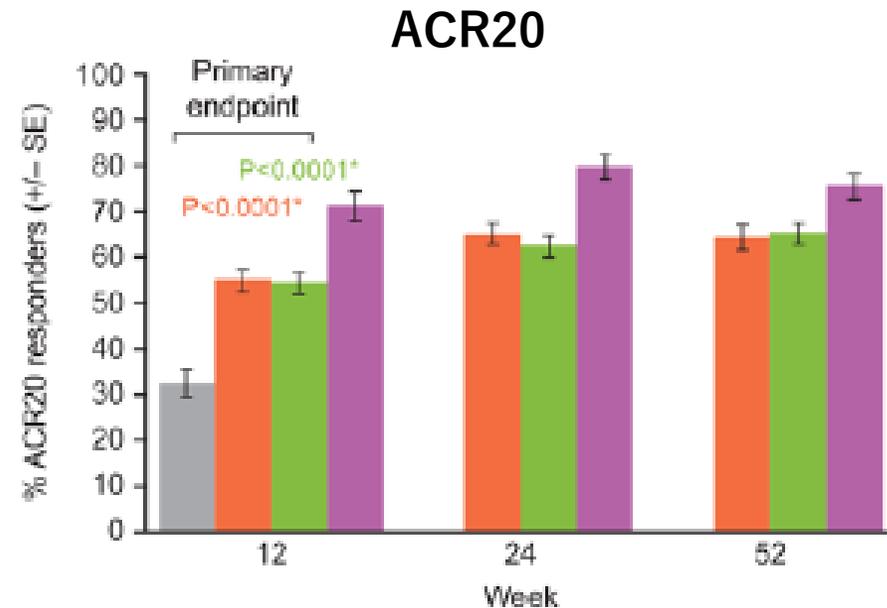
- contRAst 1 : 1537人, contRAst 2 : 1625人. 患者背景は各群で同等
- contRAst 2 : csDMARDs単独-IR 79%, 1 bDMARD-IR 14%, >1 bDMARD-IR 7%

# Primary endpoint

## contRAst 1



## contRAst 2

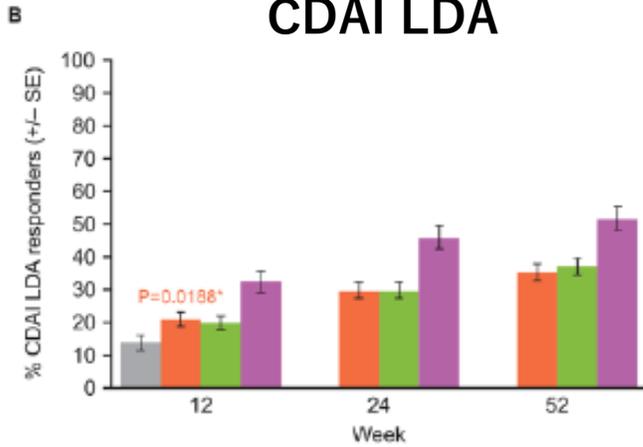


- 12週のACR20はOtilimab (90/150mg) がPBOより高い (C1, C2とも)
- C1: 54.7% (p=0.0023) and 50.9% (p=0.0362) vs 42.7%
- C2: 54.9% (p<0.0001) and 54.5% (p<0.0001) vs 32.5%

# Secondary endpoint

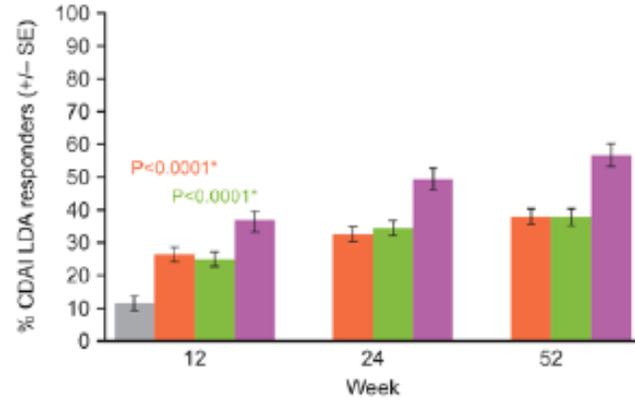
## contRAst 1

### CDAI LDA



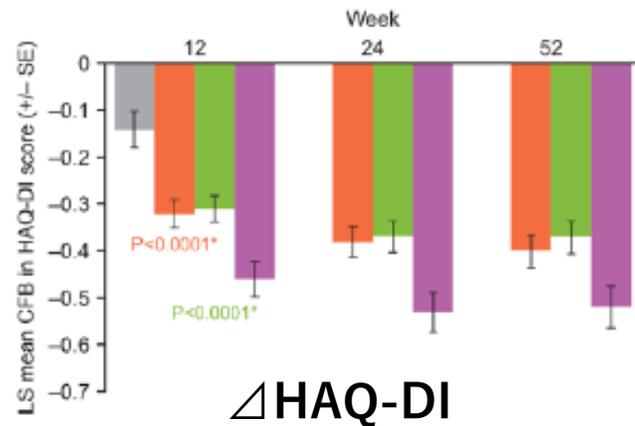
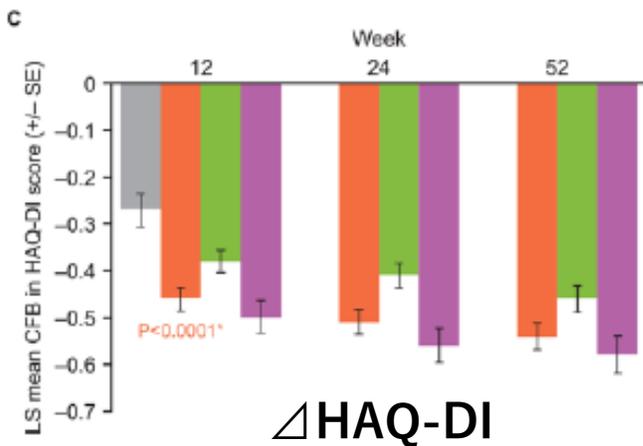
## contRAst 2

### CDAI LDA



## CDAI LDA

- C1: Otilimab 90mgはPBOより有意に高い. 150mg有意差なし
- C2: Otilimab 90mg/150mgともPBOより有意に高い.

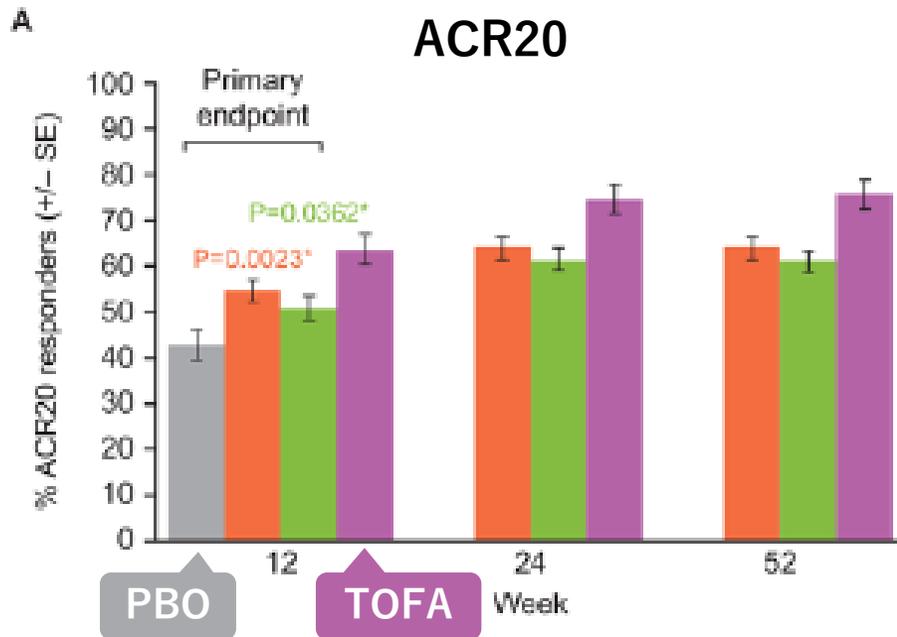


## △HAQ-DI

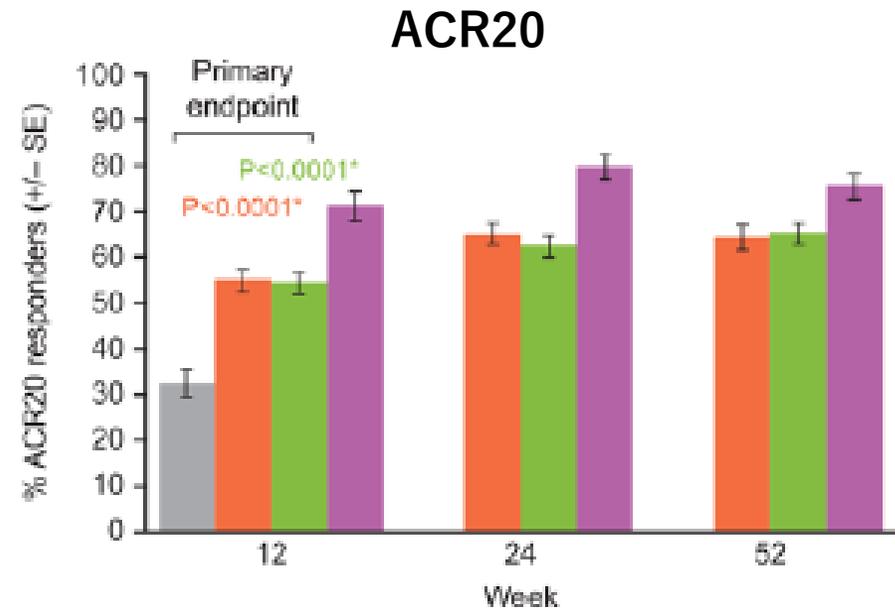
- C1: Otilimab 90mgはPBOより有意に下がる. 150mg有意差なし.
- C2: Otilimab 90mg/150mgともPBOより有意に下がる.

# Secondary endpoint

## contRAst 1



## contRAst 2



- 24週のACR20はOtilimab (90/150mg) がTOFAより低い (C1, C2とも)
- C1: 63.9% (p=0.0061) and 61.3% (p=0.0007) vs 74.4%
- C2: 79.8% (p<0.0001) and 65.0% (p<0.0001) vs 79.8%

# Secondary outcome

- ACR50/ACR70：OtilimabはPBOより12wで改善し，52wで差広がった。
- Otilimabは，PBOより12wのFACIT-Fatigue，疼痛VAS，CDAIを改善し，52wまで継続した。
- C1/C2でCDAI寛解率にOtilimabとPBOに有意な差を認めなかった。
- TOFAは，OtilimabよりFACIT-Fatigue，疼痛VAS，CDAIをより改善した。
  
- mTSSの進行
- C1ではOtilimab両用量がPBOより12wの関節破壊を抑制した。
- C2ではC1でみられた所見はみられず。
- C1/C2で，**TOFAは最も骨破壊を抑制**していた。

# 安全性 (52週)

- AE発生率は両試験の治療群間で同等.
- Otilimabの作用機序から懸念された, 好中球減少, 肺胞蛋白症, 活動性結核, LTBI再活性化 はみられなかった.

AE(>5%)	COVID-19, RA, 貧血, 注射部位反応, 高血圧, TA増加, UTI, 上気道感染症, 鼻咽頭炎, 頭痛
SAE	Otilimab 両群 <8%, TOFA群 <11%
AESI	8% ~ 14%
重篤な感染症	どの治療群も <4% (約半数がCOVID-19)
MACE	<1%. Otilimab 90 mg 4人 (<1%), 150 mg 3人 (<1%), TOFA 1人.
悪性腫瘍	どの治療群も <2%
带状疱疹	Otilimab 150 mg 1名 (<1%), TOFA群 なし
死亡	34例 (うちPBO 4例). 全て治療関連とみなされず (8人はCOVID-19関連).

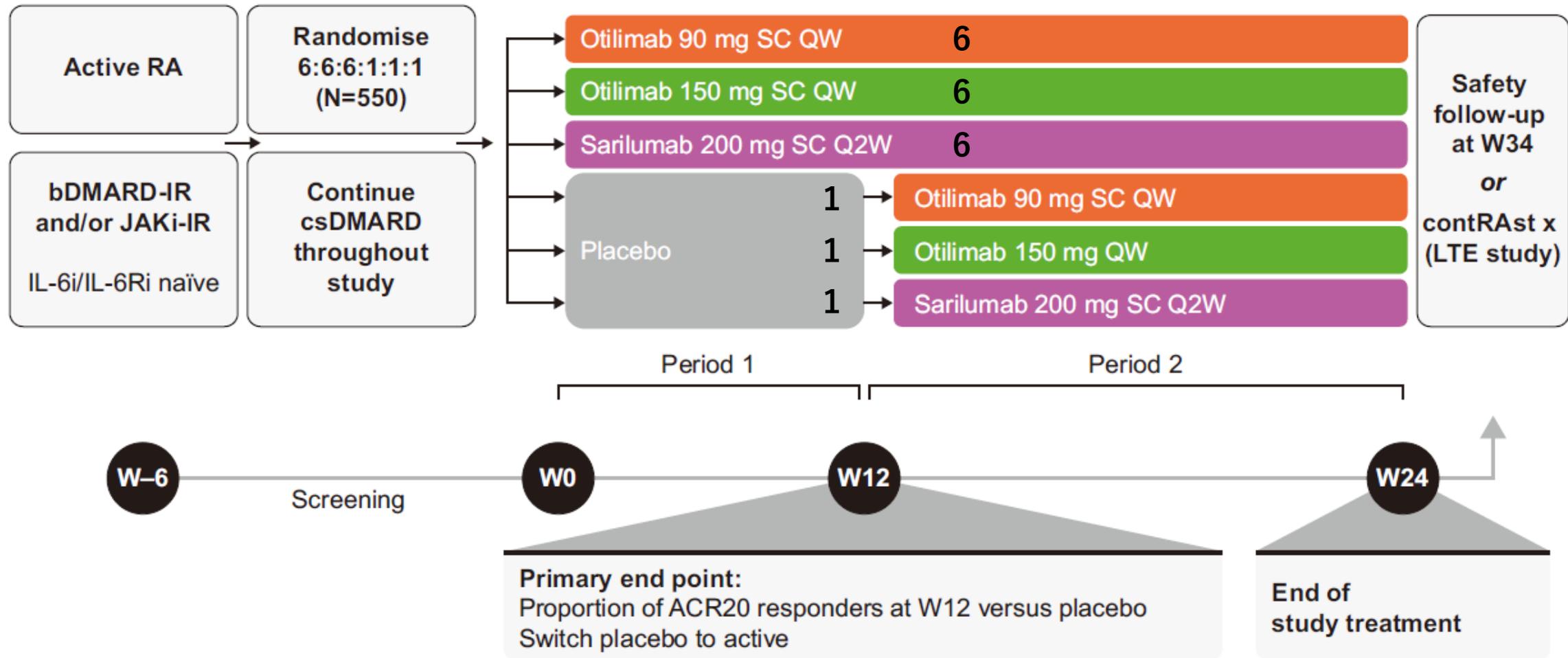
# Discussion

- Otilimabは主要評価項目を達成したが, PBOとの差はわずかだった.
- OtilimabはTOFAと比較して有効性が限られており, RA全般に対する使用を支持しない結果だった.
- bDMARD-IRの患者よりcsDMARD単独-IRの患者でACR20改善が大きいことは予想通りだった.
- Otilimabにより、CCL17の血清濃度が約 30% ~ 40% 減少しており, 今回のOtilimab用量が薬理的に有効であることを示した.
- Otilimab, TOFAとも痛みを改善したが, Otilimabの利点はTOFAよりも低かった.

# 結論

- OtilimabはRAの疾患活動性を低下させ、炎症マーカーを低下し、痛みや疲労感が軽減する傾向は示された。ただ、多くの評価項目で統計的有意性は欠いていた。
- 安全性プロファイルは許容される程度であった。
- しかし、TOFA (contRAst 1/2) や、Sarilumab (contRAst 3)との比較で、Otilimabの有効性は限定的であった。
- 今回の結果は、試験対象となったRA患者群に対する、Otilimabの使用の適格性を支持する結果とはならなかった。

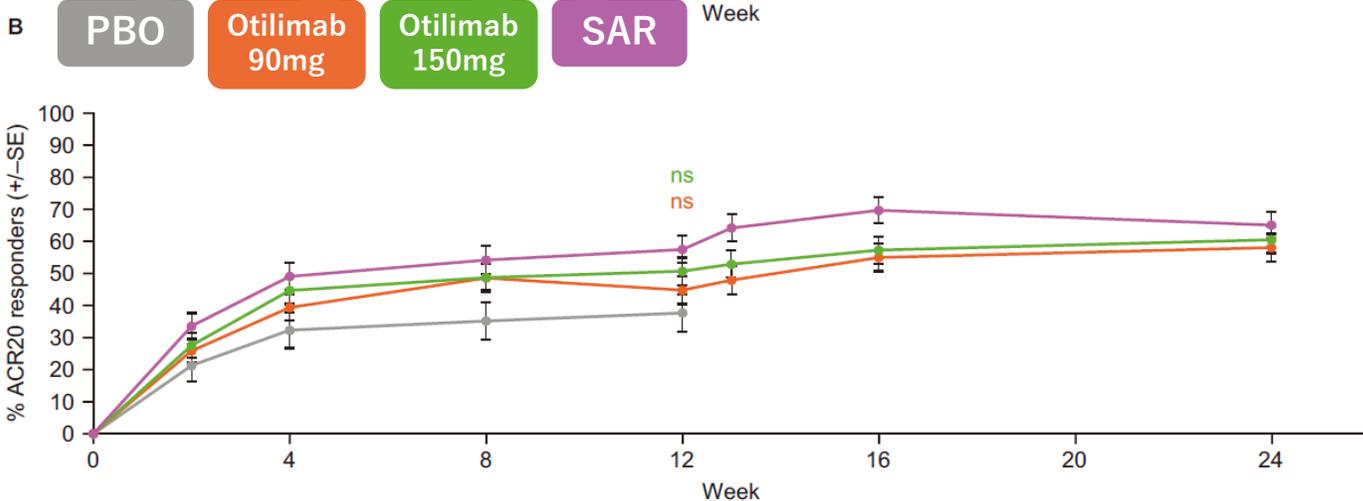
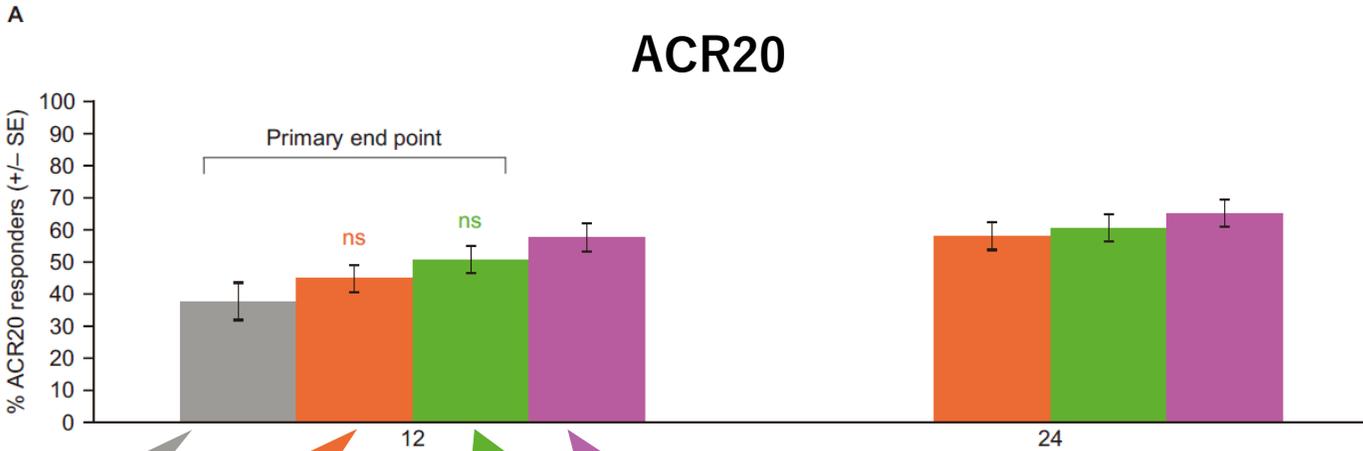
contRAst 3



- Phase 3 二重盲検化 RCT (total 24週)
- IL-6i naïve, **bDMARD-IR**もしくは**JAKi-IR**を対象
- **Primary endpoint:** 12週後のACR20 (Placeboと比較)

# 結果

■ Pooled PBO (N=79) ■ Otilimab 90 mg QW (N=156) ■ Otilimab 150 mg QW (N=158) ■ Sarilumab 200 mg Q2W (N=156)



- 549名が治療を受けた。
- Primary endpoint (12w ACR20): OtilimabはPlaceboと比べ有意差はなかった。
  - Placebo 38%
  - Otilimab (90mg) 45% (p=0.297)
  - Otilimab (150mg) 51% (p=0.059)
- Sarilumabはprimary endpoint, secondary endpointともOtilimabより優れていた。
- 結論: Otilimabは安全性は許容されたが, PBOと比べてprimary/secondary endpointを達成せず, SARと比べ非劣性を示せなかった。