

CLINICAL SCIENCE

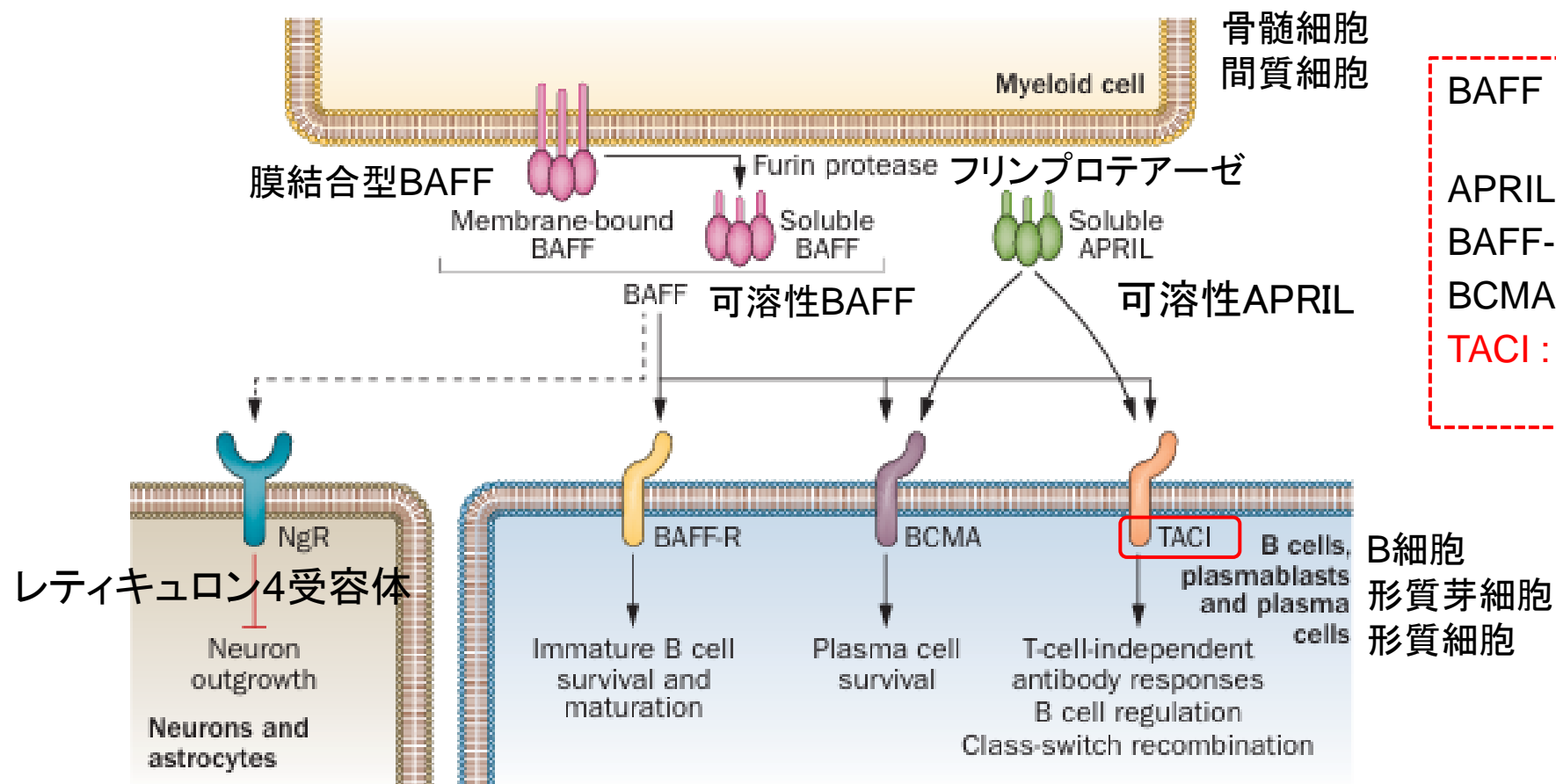
Telitacicept in patients with active systemic lupus erythematosus: results of a phase 2b, randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Di Wu,¹ Jing Li ,¹ Dong Xu ,¹ Joan T Merrill,² Ronald F van Vollenhoven ,³ Yi Liu,⁴ Jiankang Hu,⁵ Yang Li,⁶ Fen Li,⁷ Chenghui Huang,⁸ Guochun Wang,⁹ Xiaomei Li ,¹⁰ Jianhong Zhao,¹¹ Dongbao Zhao,¹² Cibo Huang,¹³ Huaxiang Liu,¹⁴ Wei Wei,¹⁵ Guixiu Shi,¹⁶ Fuai Lu,¹⁷ Xiaoxia Zuo,¹⁸ Liqi Bi,¹⁹ Zhijun Li,²⁰ Xiaoxia Wang,²¹ Miaoja Zhang,²² Ning Tie,²³ Juan Li,²⁴ Hanyou Mo,²⁵ Jianmin Fang,^{26,27} Chunde Bao ,²⁸ Fengchun Zhang ¹

Ann Rheum Dis Epub ahead of print
PMID 38129117

膠原病・リウマチ内科
竹内 遼

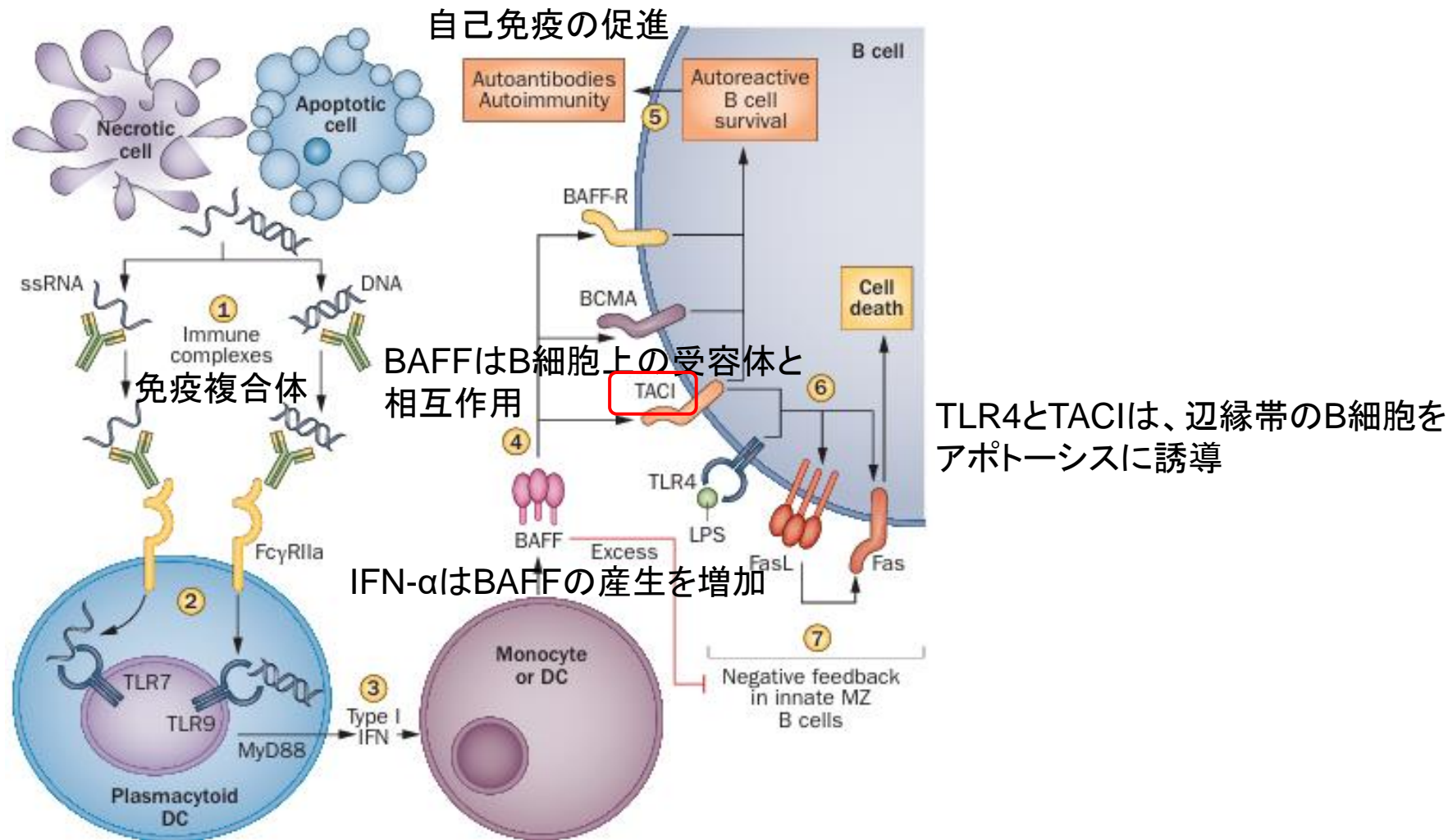
BAFF、APRILはともにTNF ligand superfamilyの膜貫通型タンパク



BAFF : B cell activating factor of the TNF family
 APRIL : A Proliferation-Induced Ligand
 BAFF-R : BAFF receptor
 BCMA : B cell maturation antigen
 TACI : Transmembrane activator and CAML interactor

- 未熟なB細胞の生存や成熟
- 形質細胞の生存
- T細胞依存性の抗体反応
- B細胞の制御
- クラススイッチ

SLEの病態: Type I IFNの亢進およびBAFFの過剰発現



TLR(Toll like receptor)とIFN- α 産生を活性化

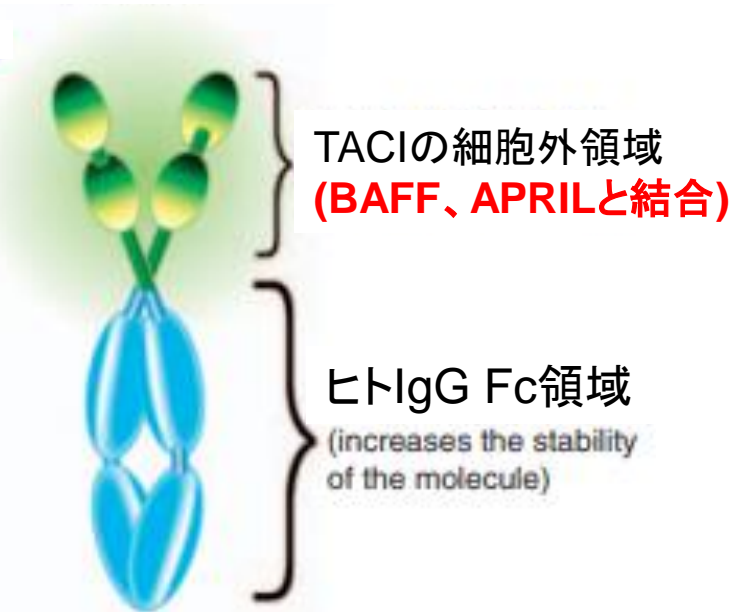
Atacicept と Telitacicept

TACIのリガンド結合ドメインと、ヒトIgG Fc領域の fusion protein

→ BAFFとAPRILの両方を阻害

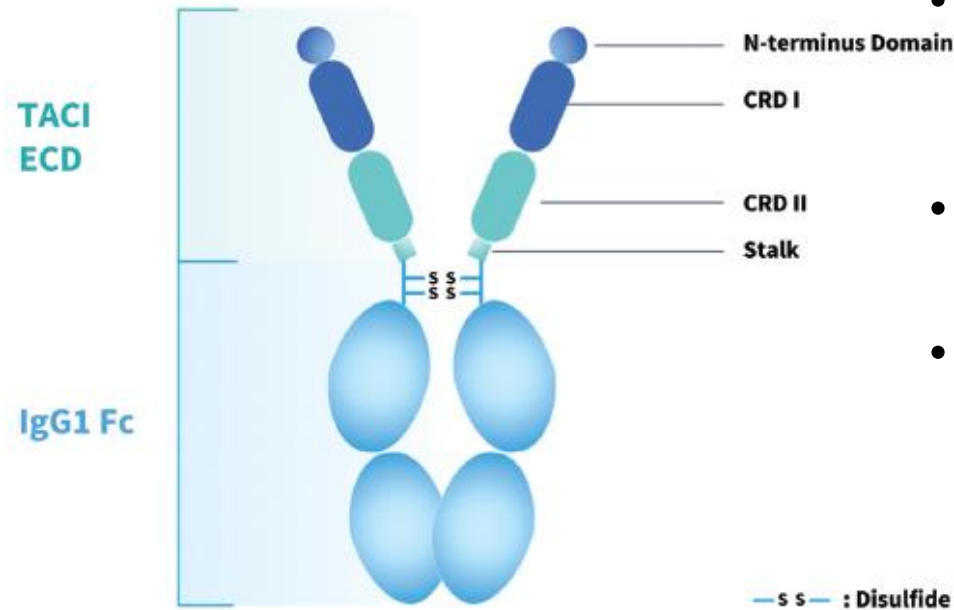
→ 成熟Bの形質細胞への移行を阻害し、long-lived plasma cellのapoptosisを促す

Atacicept



Ther Adv Neurol Disord.
2010;3(4):205-16.

Telitacicept



Ataciceptとの違い

- Telitaciceptは、TACIを分解するプロタンパク質転換酵素の制限認識部位を含まない。
- TACI活性を維持するN末端を持つ。
- BAFF/APRILと強い親和性を持つTACIのストーク領域が、Ataciceptより高度に保存されている。

Drugs Today (Barc) 2022;58(1):23–32.

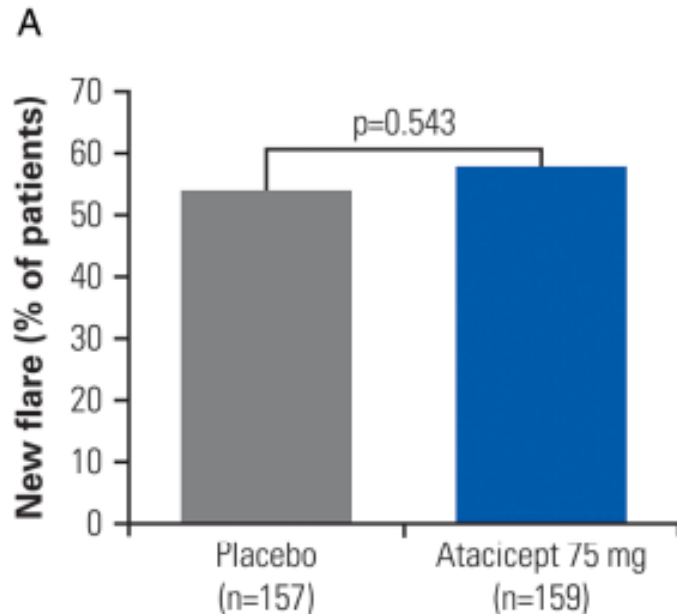
EXTENDED REPORT

Efficacy and safety of atacicept for prevention of flares in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus (SLE): 52-week data (APRIL-SLE randomised trial)

David Isenberg,¹ Caroline Gordon,² Daiana Licu,³ Samuel Copt,³ Claudia Pena Rossi,³ David Wofsy⁴

AtaciceptのSLEのp2/3 RCT (APRIL-SLE)

Placeboとの有意差認めず
感染による死亡で中止



48週におけるBILAG A or Bのフレアの患者の割合

Atacicept 75mg群 58%

Placebo群 54% (p=0.543)

Atacicept 150mg群 2例死亡で中止 → 有効性評価されず

死因: 肺炎球菌肺炎、SLEによる肺胞出血

レプトスピラによる肺胞出血

AtaciceptのLNのp2/3 RCT

感染のため中止

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Atacicept in combination with MMF and corticosteroids in lupus nephritis: results of a prematurely terminated trial

Ellen M Ginzler^{1*}, Stephen Wax², Anand Rajeswaran³, Samuel Copt³, Jan Hillson⁴, Eleanor Ramos⁴ and Nora G Singer⁵

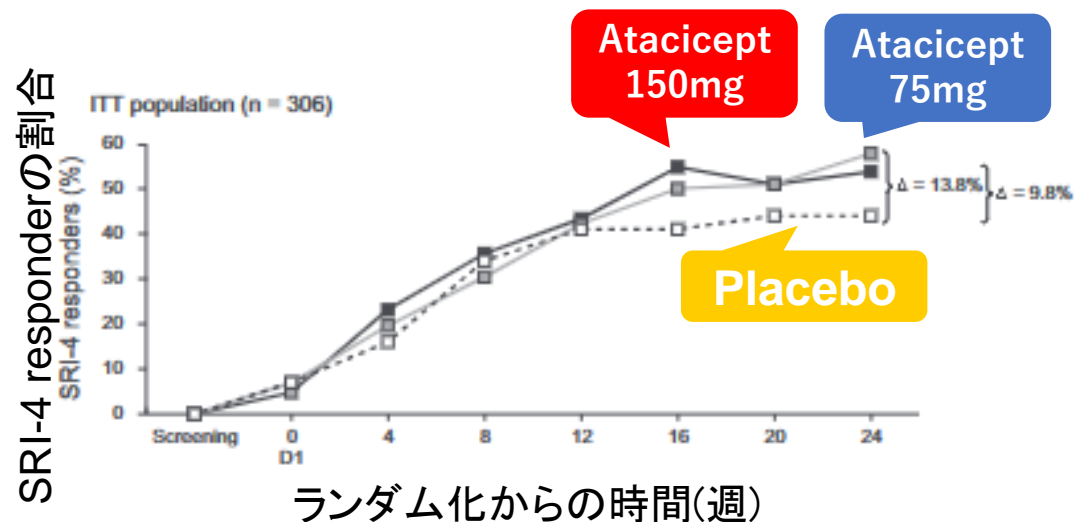
高用量GCs+ MMF 投与中のLN患者を対象
Atacicept群 vs placebo群

Atacicept群でIgGの低下、蛋白尿を認めるも
4例中2例で**重篤な肺炎**でtrial中止
有効性は評価されず

Arthritis Res Ther 2012; 14: R33.

Ataciceptのp2b RCT (ADDRESS II)

Efficacy and Safety of Atacicept in Patients With Systemic Lupus Erythematosus



24週におけるSRI-4 responderの割合

| | | |
|------------------|-------|------------|
| Atacicept 150mg群 | 53.8% | (p= 0.121) |
| Atacicept 75mg群 | 57.8% | (p= 0.045) |
| Placebo群 | 44.0% | |

Arthritis Rheumatol 2018; 70: 266-76.

P 1997年ACR分類基準を満たすSLE患者

I SLEの標準治療+ Telitacicept

Telitacicept

80mg、160mg、240mg、Placeboを1週間に1回48週まで皮下注射
観察期間 48週間

C SLEの標準治療+ Placebo

Placebo

Telitaciceptと同じ色、匂いで有効成分を含まない凍結乾燥粉末

O 48週におけるSRI-4の達成割合

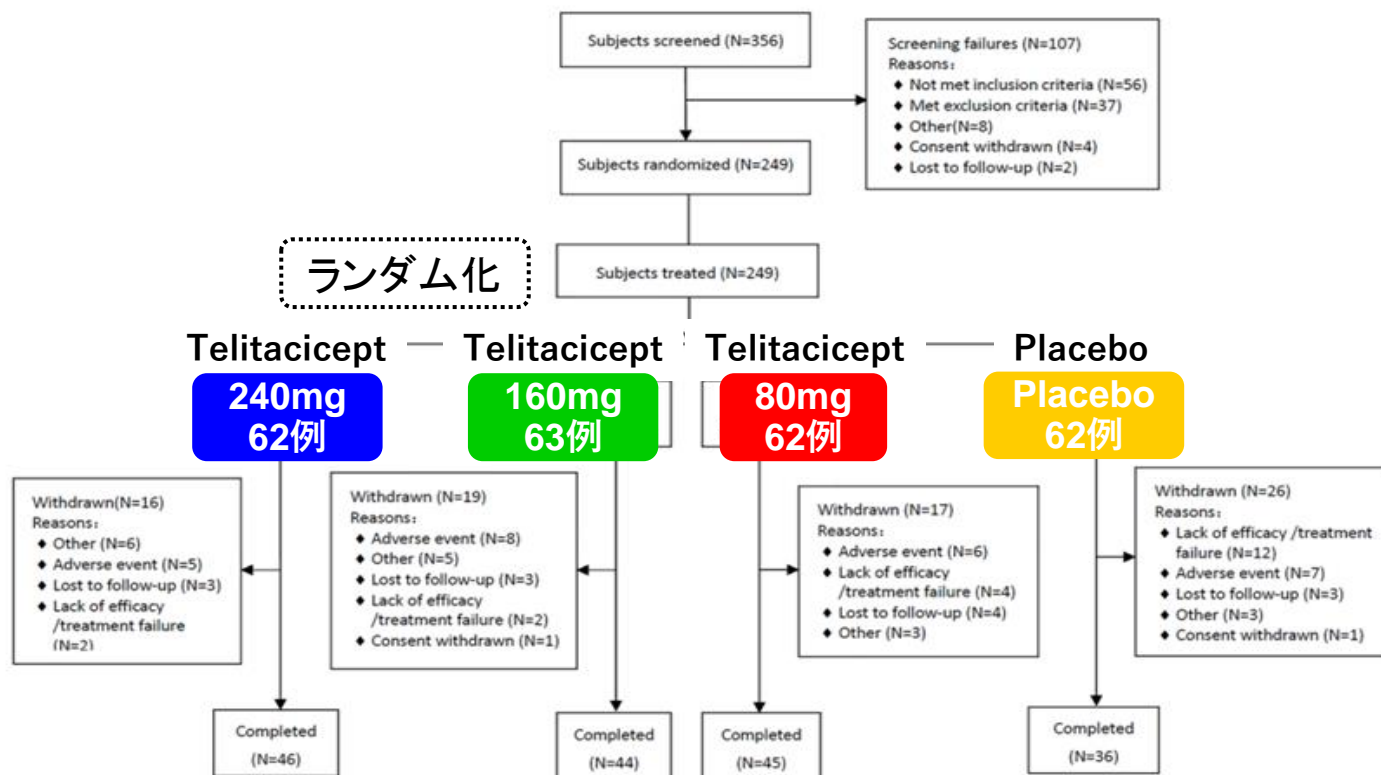
SLEの標準治療

GCs

24週まで増量可。ただし、初期量から25%以内、PSL換算 5mg以内に戻す必要がある
漸減はSLEの疾患活動性が4週間以上改善しているときのみ

免疫抑制薬、抗マラリア薬

16週まで変更可、以降は禁止



Outcome

Primary Outcome:

- 48週におけるSRI-4 達成割合

Secondary Outcome:

- 48週における
 - SELENA-SELEDAIが4点以上減少した患者の割合
 - PGAの増加が0.3点未満の患者の割合
 - BILAGが増悪していない患者の割合
 - 臓器別のBILAGが改善した患者の割合
 - SRI-5~8のレスポンドーの患者の割合
- 44-48週における
 - GCsが初期量よりも25%以上減少 あるいは PSL換算 7.5mg以下の患者の割合
- SLEの最初の再燃までの時間、重篤な再燃までの時間
- 有害事象
- 免疫グロブリン(IgG、IgA、IgM)
- 補体(C3、C4)

SRI-4 responder (Arthritis Rheum 2009; 61:1143-51.)

- SELENA-SLEDAIが4点以上改善
- BILAG Aに悪化した臓器がないかつ
BILAG Bに悪化した臓器が2つ以上ない
- PGAの増加が0.3点未満

適格基準: 1997年 ACR分類基準を満たすSLE

- 18歳以上65歳未満の患者
- 活動性: SLEDAI \geq 8点 (臨床症状 \geq 6点)
(抗dsDNA抗体陽性、低補体血症は除く)
- 抗核抗体あるいは/かつ抗dsDNA抗体陽性
- SLEの治療が30日以上変更されていない
- 標準治療で使用可能な薬剤

NSAIDs、ヒドロキシクロロキン、クロロキン、キナクリン
アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル
シクロフォスファミド、メトトレキサート
レフルノミド、タクロリムス、シクロスポリン

除外基準: 2週間から2か月以内に

- 尿蛋白 > 6g/日
- Cre > 2.5mg/dL、CCr < 30mL/分
- 血液透析中
- PSL換算 > 100mgのGCs
- 中枢神経疾患
- ALT、ASTが正常範囲の2倍以上
- WBC < 2,500/ μ L、Hb < 8.5g/dL、Plt < 50,000/ μ L
- 活動性肝炎
- 以下の既往
重篤な肝疾患、免疫不全、制御できない感染症
活動性あるいは再発性の消化管潰瘍
授乳中、うつ、1か月以内の生ワクチン接種歴
1年以内のB細胞標的治療、抗TNF治療、抗IL-1治療
1か月以内のIVIg、血漿交換

患者背景

Table 1 Baseline characteristics of patients

| Variables | Telitacicept 240 mg (N=62) | Telitacicept 160 mg (N=63) | Telitacicept 80 mg (N=62) | Placebo (N=62) |
|--|----------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------|
| Age (years), mean (SD) | 33.5 (9.8) | 33.5 (10.3) | 33.8 (8.9) | 34.9 (9.6) |
| Women, n (%) | 59 (95.2) | 61 (96.8) | 57 (91.9) | 58 (93.5) |
| Ethnic origin (Asian), n (%) | 62 (100) | 63 (100) | 62 (100) | 62 (100) |
| Weight (kg), mean (SD) | 57.85 (11.86) | 54.37 (9.78) | 57.02 (9.28) | 57.07 (10.43) |
| BMI (kg/m ²), mean (SD) | 22.54 (4.01) | 21.37 (3.20) | 22.17 (3.04) | 22.29 (4.26) |
| Disease duration of SLE (years), mean (SD) | 6.64 (5.36) | 6.67 (5.21) | 6.47 (5.46) | 8.79 (5.87) |
| SLEDAI score, mean (SD) | 11.7 (3.3) | 11.4 (3.2) | 12.0 (3.9) | 11.3 (2.9) |
| ≤9, n (%) | 12 (19.4) | 13 (20.6) | 12 (19.4) | 16 (25.8) |
| 10–14, n (%) | 43 (69.4) | 40 (63.5) | 38 (61.3) | 40 (64.5) |
| ≥15, n (%) | 7 (11.3) | 10 (15.9) | 12 (19.4) | 6 (9.7) |
| <u>BILAG organ domain involvement</u> | | | | |
| At least 1A or 2B, n (%) | 38 (61.3) | 40 (63.5) | 37 (59.7) | 35 (56.5) |
| At least 1A, n (%) | 19 (30.6) | 7 (11.1) | 11 (17.7) | 11 (17.7) |
| At least 1A or 1B, n (%) | 58 (93.5) | 59 (93.7) | 55 (88.7) | 58 (93.5) |
| PGA (0–3) score, mean (SD) | 1.88 (0.48) | 1.87 (0.43) | 1.81 (0.46) | 1.80 (0.40) |

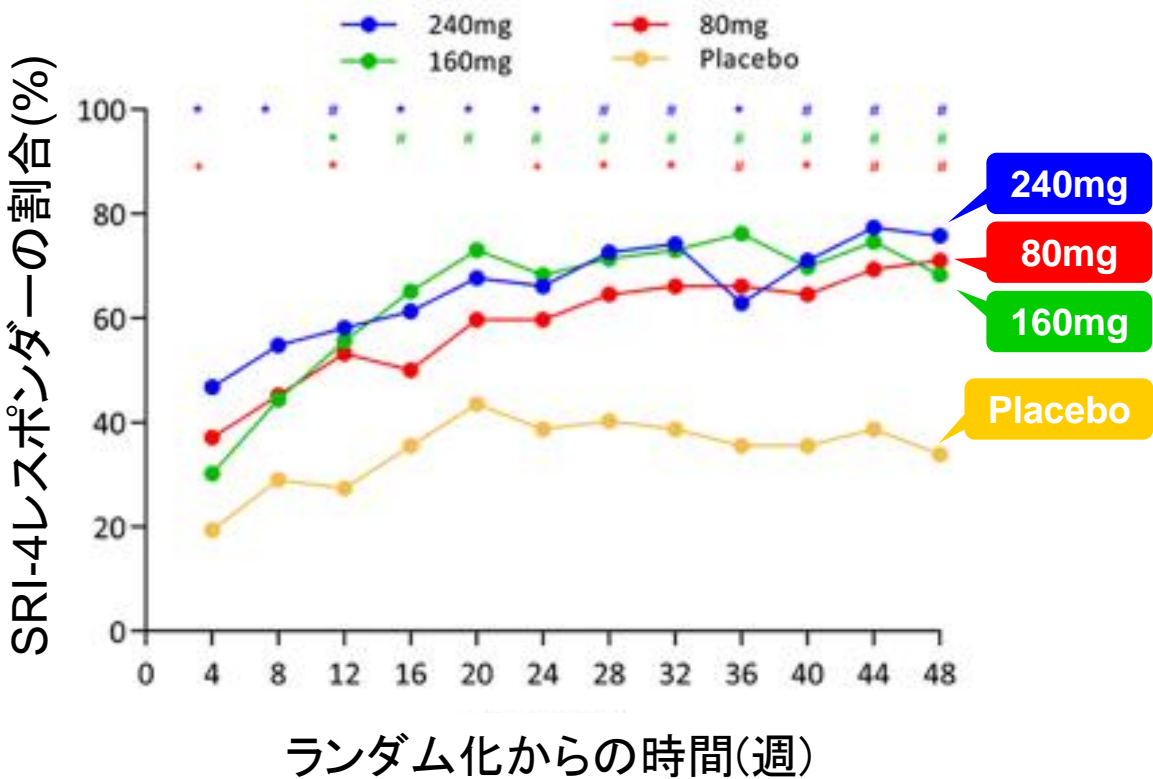
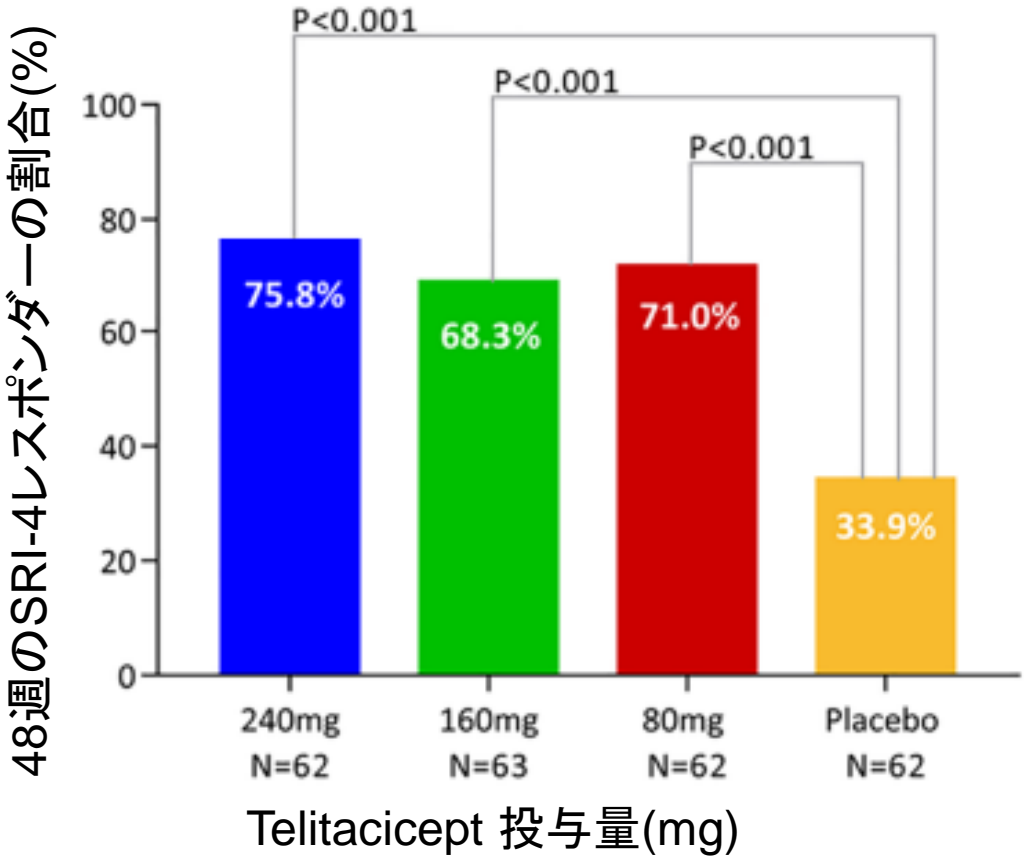
- 平均年齢 33.9歳、女性 94.4%
- 平均疾患罹患期間 7.14年
- SLEDAI 11～12
- BILAG 1Aあるいは1Bの割合 90%程度
- PGA 1.8～1.9

患者背景

| SLEDAI organ domain involvement | テリタシセプト 240mg | テリタシセプト 160mg | テリタシセプト 80mg | Placebo |
|--|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Immunological, n (%) | 55 (88.7) | 52 (82.5) | 51 (82.3) | 56 (90.3) |
| Mucocutaneous, n (%) | 49 (79.0) | 50 (79.4) | 52 (83.9) | 54 (87.1) |
| Renal, n (%) | 41 (66.1) | 32 (50.8) | 37 (59.7) | 32 (51.6) |
| Musculoskeletal, n (%) | 24 (38.7) | 36 (57.1) | 30 (48.4) | 29 (46.8) |
| Haematological, n (%) | 5 (8.1) | 7 (11.1) | 3 (4.8) | 8 (12.9) |
| Vascular, n (%) | 5 (8.1) | 2 (3.2) | 4 (6.5) | 3 (4.8) |
| Serosal, n (%) | 1 (1.6) | 3 (4.8) | 3 (4.8) | 0 |
| CNS, n (%) | 0 | 1 (1.6) | 1 (1.6) | 0 |
| Organ systems with at least 1A or 1B BILAG score | | | | |
| General, n (%) | | | | |
| A | 0 | 0 | 0 | 0 |
| B | 2 (3.2) | 4 (6.3) | 0 | 5 (8.1) |
| Mucocutaneous, n (%) | | | | |
| A | 0 | 0 | 1 (1.6) | 2 (3.2) |
| B | 29 (46.8) | 34 (54.0) | 27 (43.5) | 33 (53.2) |
| Musculoskeletal, n (%) | | | | |
| A | 0 | 0 | 0 | 0 |
| B | 22 (35.5) | 33 (52.4) | 28 (45.2) | 28 (45.2) |
| Vasculitis, n (%) | | | | |
| A | 5 (8.1) | 1 (1.6) | 1 (1.6) | 3 (4.8) |
| B | 2 (3.2) | 4 (6.3) | 5 (8.1) | 6 (9.7) |
| Renal, n (%) | | | | |
| A | 14 (22.6) | 6 (9.5) | 9 (14.5) | 6 (9.7) |
| B | 22 (35.5) | 17 (27.0) | 19 (30.6) | 13 (21.0) |
| Haematology, n (%) | | | | |
| A | 0 | 0 | 0 | 0 |
| B | 2 (3.2) | 4 (6.3) | 3 (4.8) | 2 (3.2) |
| Daily prednisone dose, mean (SD) | 18.59 (13.14) | 14.20 (9.42) | 18.71 (13.05) | 16.07 (11.61) |
| Prednisone dose at baseline | | | | |
| 0 mg/day, n (%) | 0 | 0 | 1 (1.6) | 0 |
| >0~≤7.5 mg/day, n (%) | 8 (12.9) | 18 (28.6) | 10 (16.1) | 15 (24.2) |
| >7.5~≤20 mg/day, n (%) | 40 (64.5) | 34 (54.0) | 35 (56.5) | 33 (53.2) |
| >20 mg/day, n (%) | 14 (22.6) | 11 (17.5) | 16 (25.8) | 14 (22.6) |

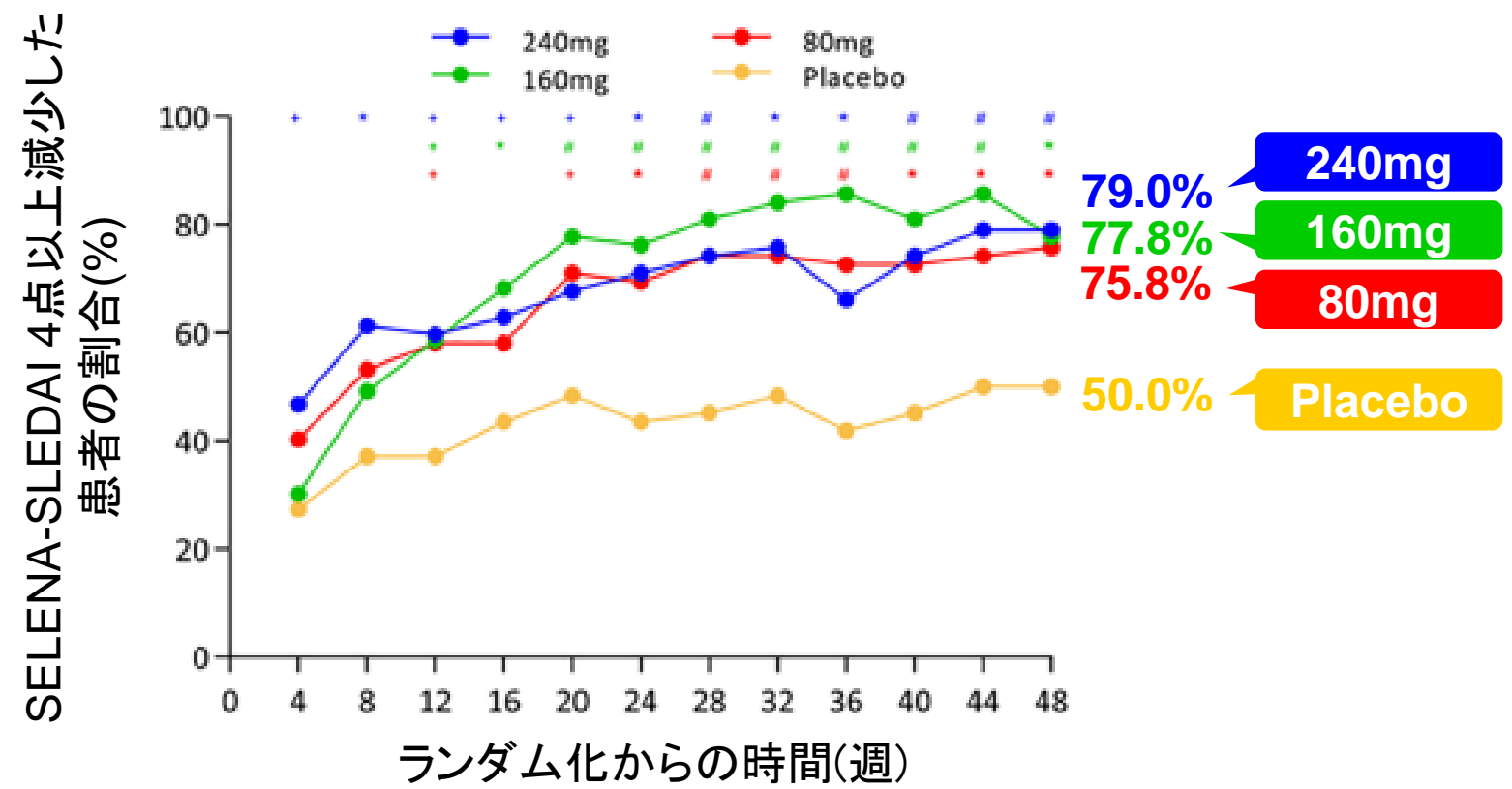
- 臓器別のSLEDAI
 - 免疫学的 85.9%
 - 皮膚粘膜 82.3%
 - 腎臓 57.0%
- PSL換算 7.5mg以上: 79.1%

Primary endpoint: SRI-4レスポンスの割合



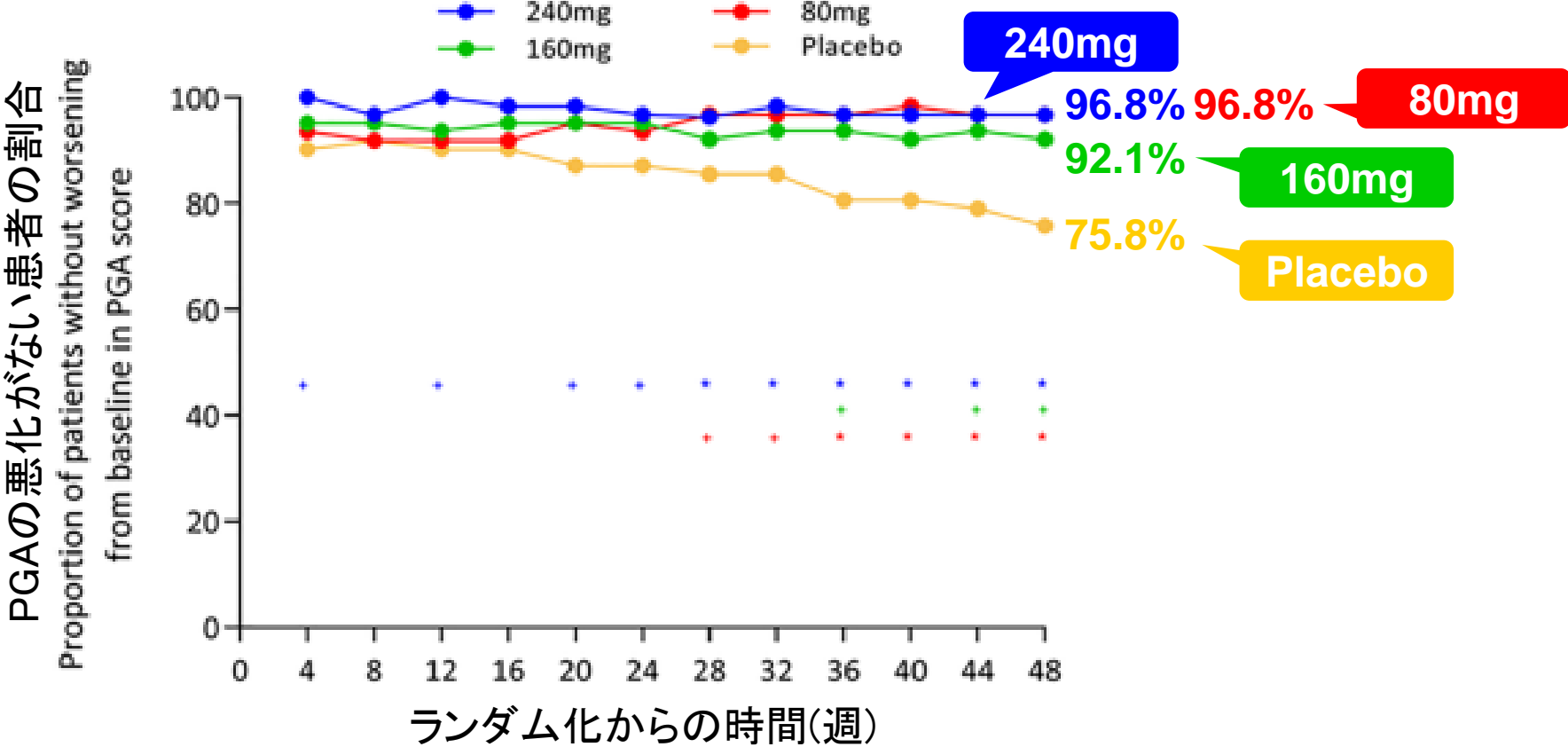
- 48週のSRI-4レスポンスの割合は、すべての投与量でTelitacicept 群でPlacebo群より有意に増加
- 4週~48週までSRI-4達成割合は、Telitacicept 240mg群でPlacebo群より有意に増加

Secondary endpoint: SELENA-SELEDAI 4点以上減少



20週以降、すべての投与量のTelitacicept群で、SELENA-SLEDAIが4点以上減少した患者の割合がPlacebo群より有意に増加

Secondary endpoint: PGAの増加が0.3点未満



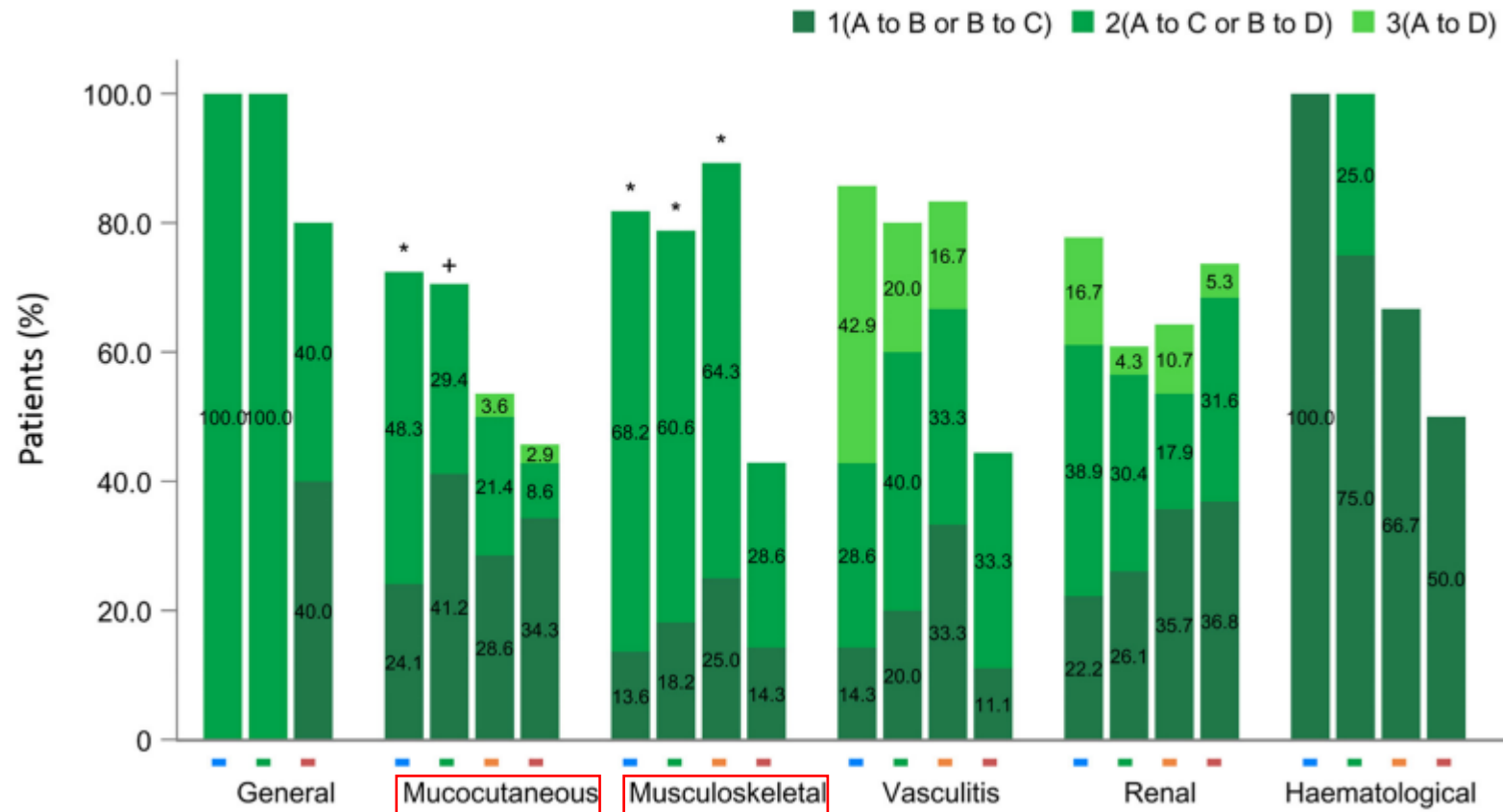
36週以降すべての投与量のTelitacicept群で、PGAの増加が0.3点未満の患者の割合がPlacebo群より有意に増加した。
(例外: 40週における160mg群はp= 0.063で有意差なし)

Secondary endpoint: 44-48週におけるGCs

| | Telitacicept 240mg群 (N=62) | | Telitacicept 160mg群 (N=63) | | Telitacicept 80mg群 (N=62) | | Placebo群 (N=62) | | | |
|---|-------------------------------|------------------|-------------------------------|--------------|-------------------------------|-------|-------------------------------|-------------------|-------|--------------|
| | Difference vs placebo(95% CI) | | Difference vs placebo(95% CI) | | Difference vs placebo(95% CI) | | Difference vs placebo(95% CI) | | | |
| Prednisone dose reduced by ≥25% or to ≤7.5 mg/day during weeks 44–48, n (%) | 21/54 (38.9) | 17.6 (0.1, 35.1) | 0.056 | 10/45 (22.2) | 0.9 (-15.9, 17.8) | 0.912 | 17/51 (33.3) | 12.1 (-5.4, 29.5) | 0.182 | 10/47 (21.3) |
| Prednisone dose reduced by ≥25% or to ≤7.5 mg/day at week 48, n (%) | 22/54 (40.7)‡ | 19.5 (1.9, 37.0) | 0.036 | 10/45 (22.2) | 0.9 (-15.9, 17.8) | 0.912 | 18/51 (35.3) | 14.0 (-3.6, 31.6) | 0.125 | 10/47 (21.3) |

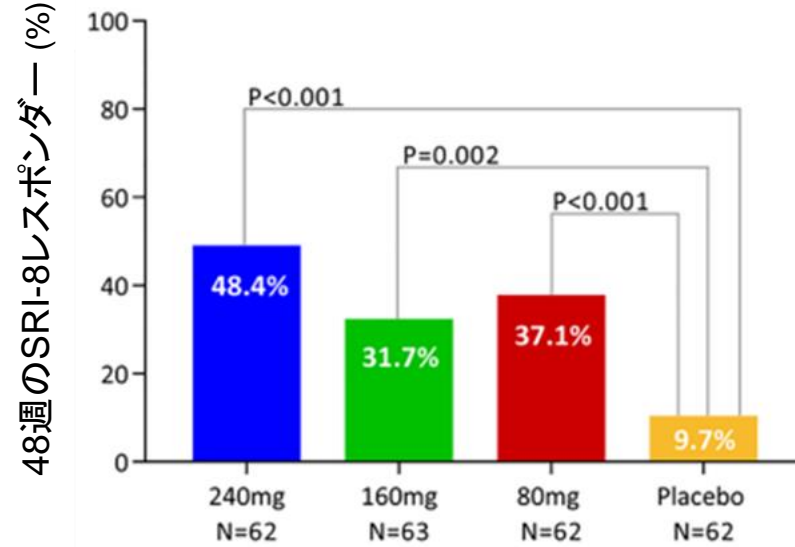
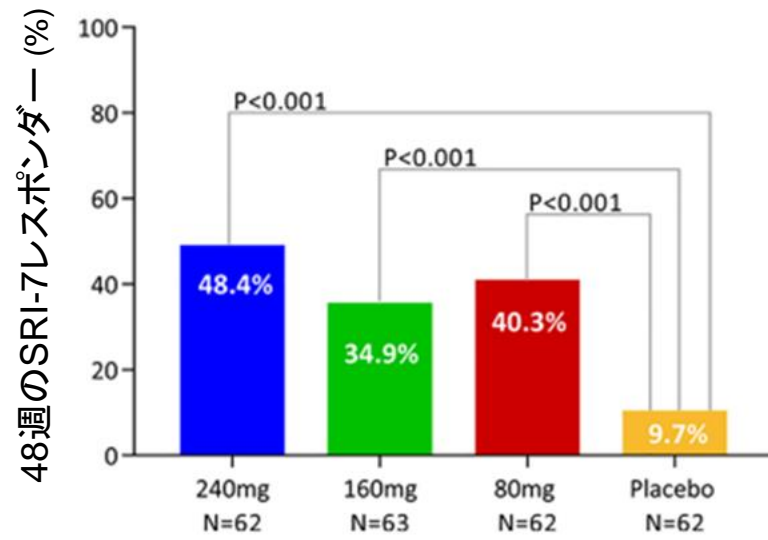
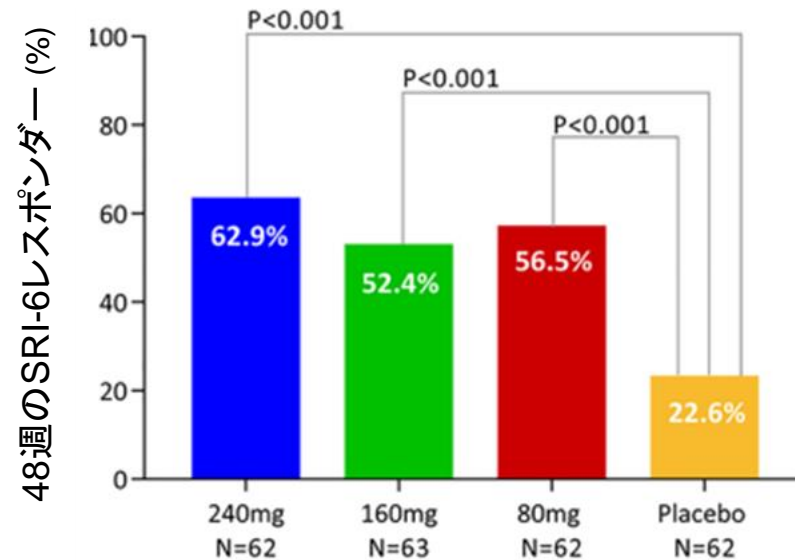
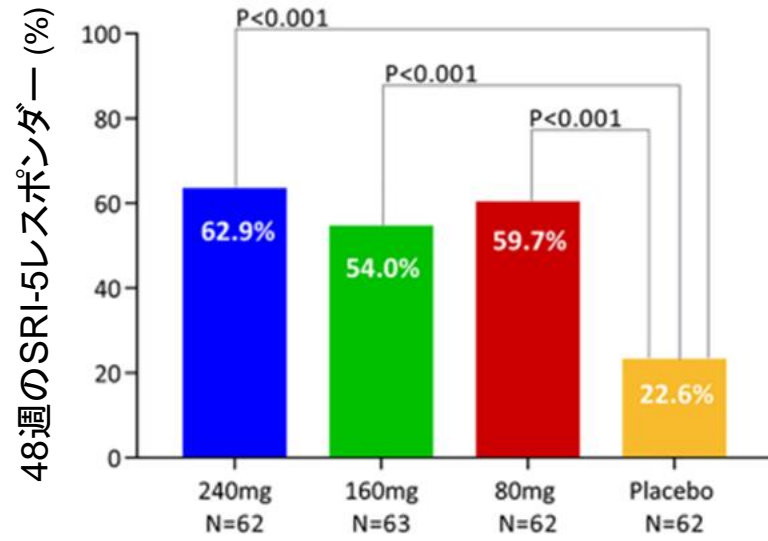
48週での、PSL換算 25%以上の減量あるいはPSL換算 7.5mg/日まで減量した患者の割合は、Telitacicept 240mg群で有意に増加した (p=0.036)

Secondary endpoint: 臓器別のBILAG



- 皮膚粘膜ではTelitacicept 240mg群、160mg群でPlacebo群よりもBILAGの改善が有意に増加した。
- 筋骨格ではすべてのTelitacicept群でBILAGの改善が有意に増加した。

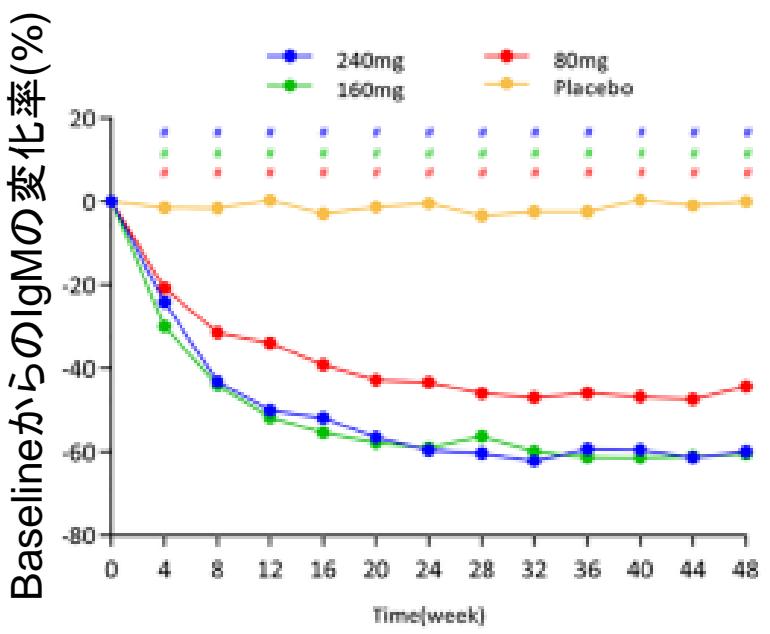
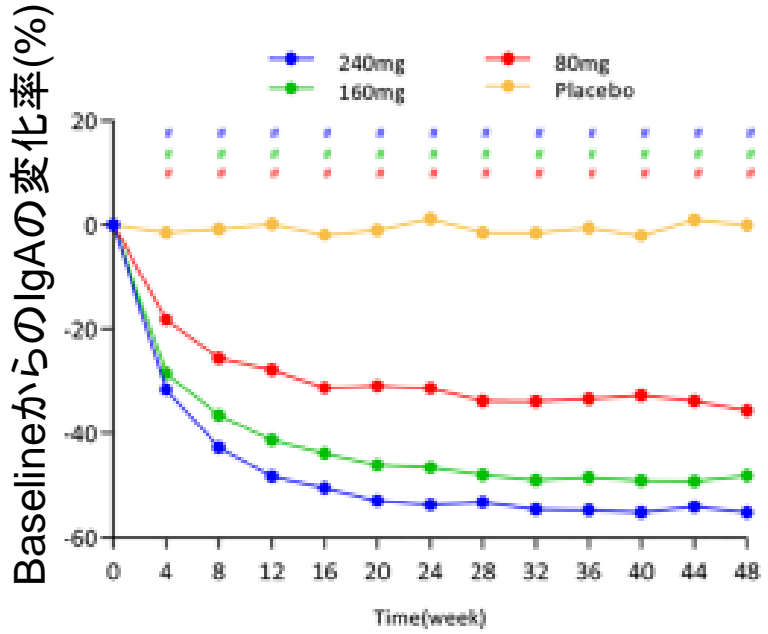
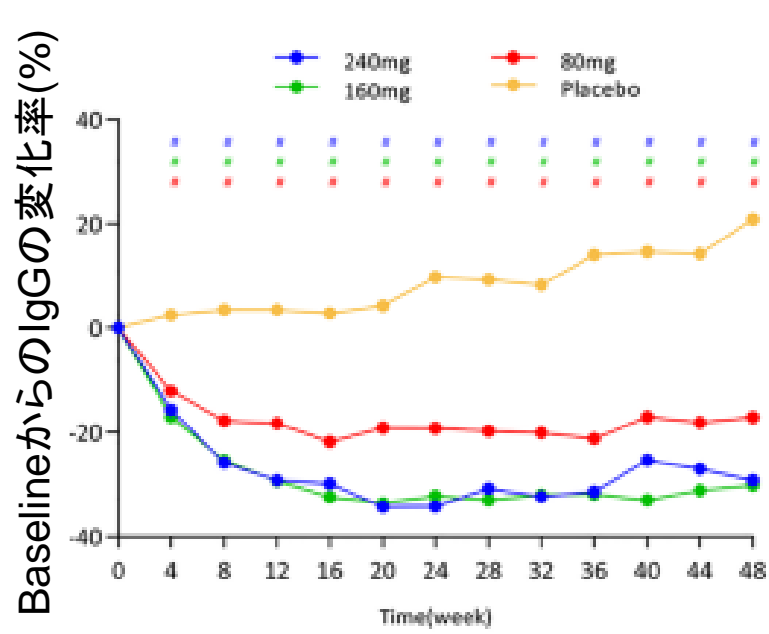
Secondary endpoint: SRI-5~8



SRI-5~8:
SRI-4のSELENA-SLEDAIの減少が4点ではなく、5/6/7/8点のもの

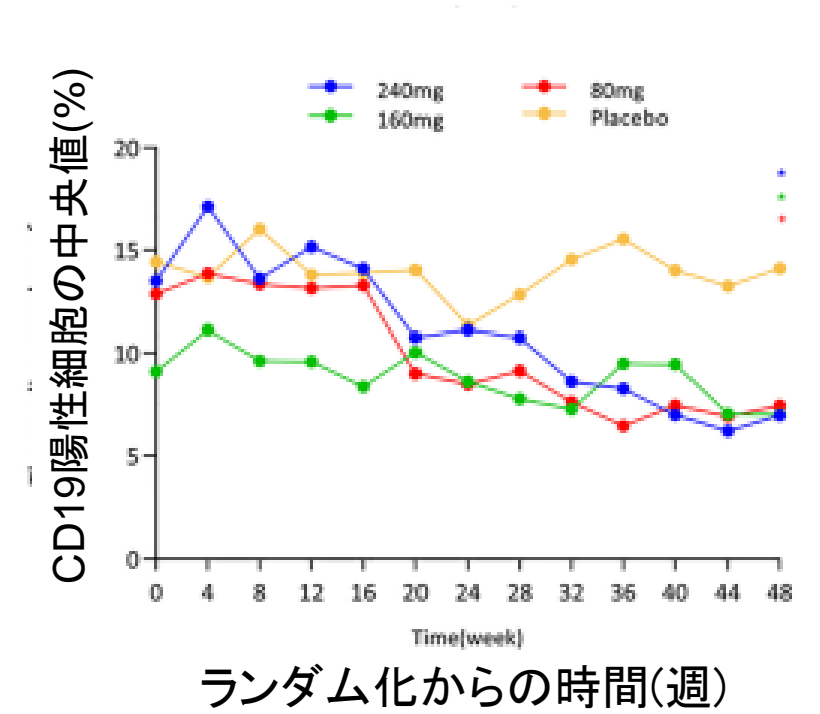
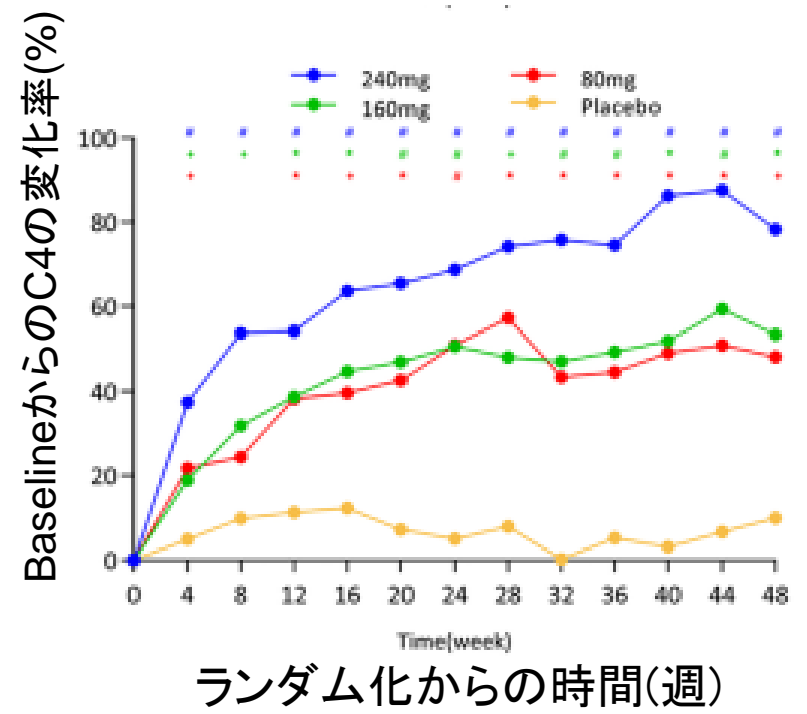
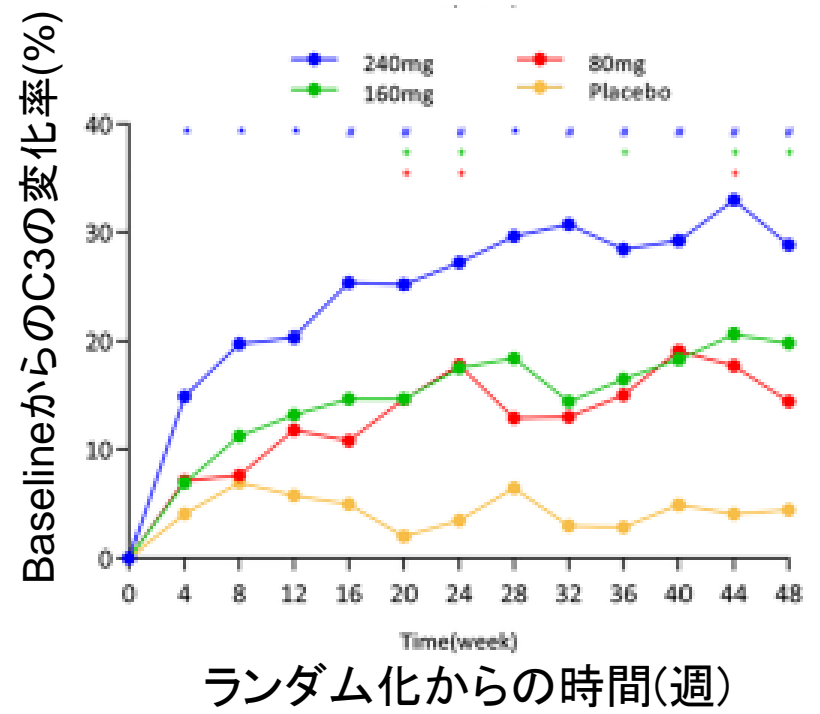
SRI-5~8の達成割合もすべてのTelitacicept群でPlacebo群よりも有意に増加

Secondary endpoint: 免疫グロブリンの減少



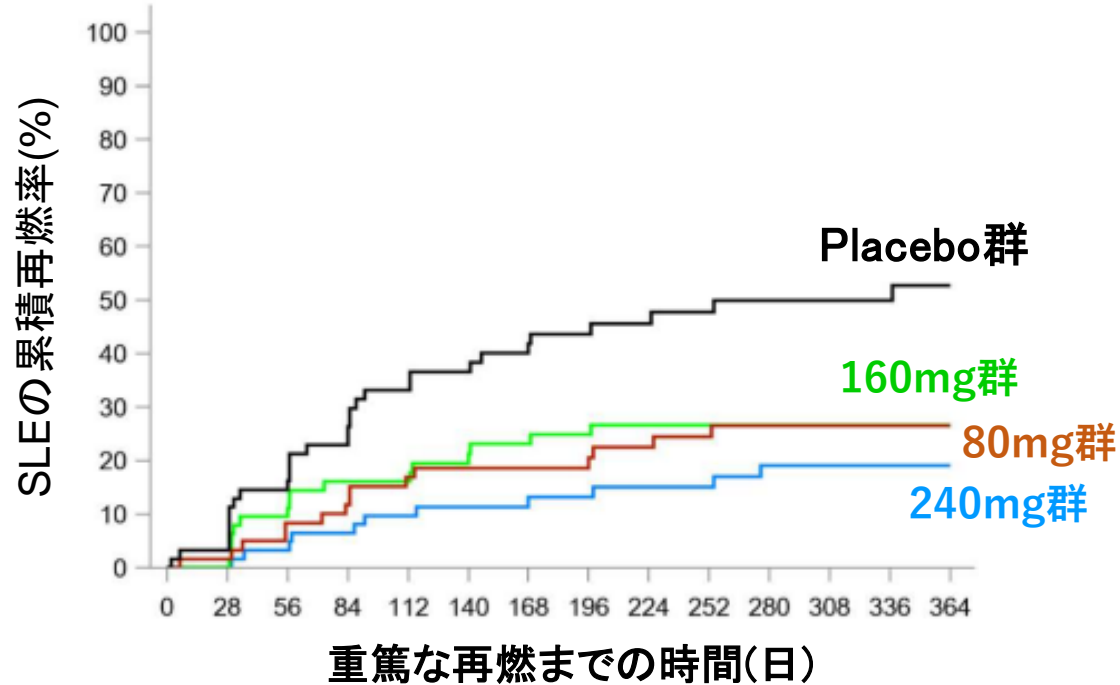
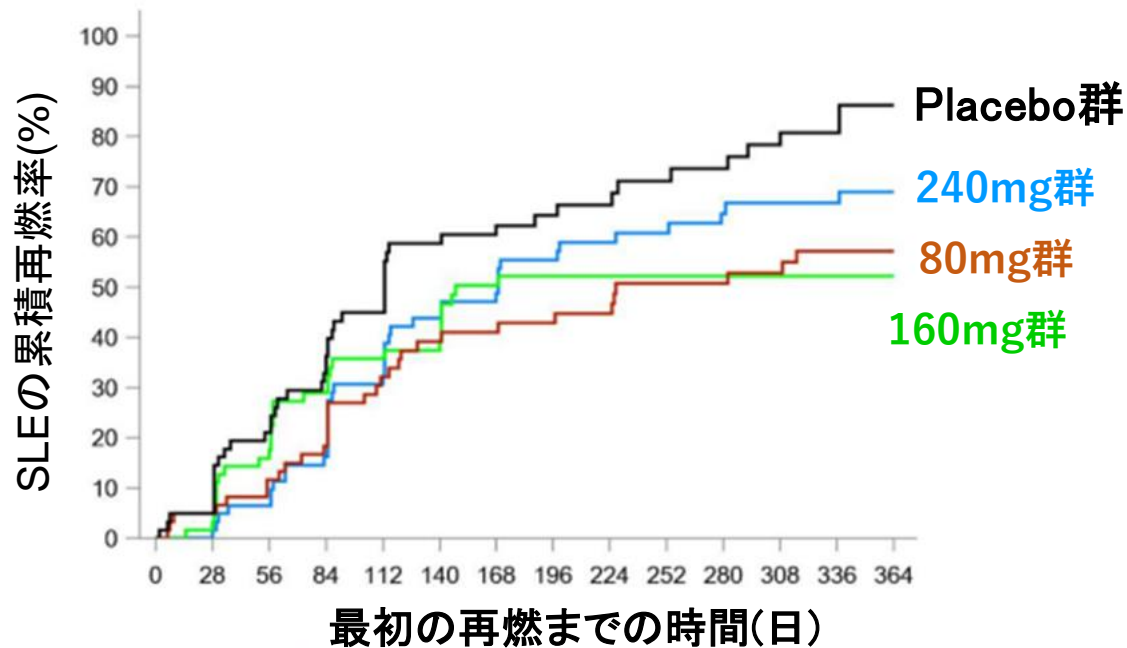
免疫グロブリン(IgG、IgA、IgM)は、4週目以降すべてのTelitacicept群でPlacebo群よりも有意に減少した。

Secondary endpoint: 補体の増加、CD19陽性細胞の減少



- 補体(C3、C4)は4週以降、すべてのTelitacicept群でPlacebo群より増加。
(48週 240mg群、160mg群:有意差あり、80mg群: C4は有意差あり、C3は有意差なし)
- CD19陽性細胞は、48週ですべてのTelitacicept群でPlacebo群より有意に減少。

Secondary endpoint: 最初の再燃・重篤な再燃までの時間



最初の再燃までの時間(日)

| Time to 1 st SLE Flare | Telitacicept 240 mg (N=62) | Telitacicept 160 mg (N=63) | Telitacicept 80 mg (N=62) | Placebo (N=62) |
|-----------------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------|
| Median Days | 169 | 148 | 227 | 113 |
| P Value (vs Placebo) | 0.038 | 0.006 | 0.002 | |

最初の再燃および最初の重篤な再燃までの時間はすべてのTelitacicept群でPlacebo群よりも有意に延長

有害事象

| Events, n (%) | Telitacicept 240 mg (N=62) | Telitacicept 160 mg (N=63) | Telitacicept 80 mg (N=62) | Placebo (N=62) |
|--|----------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------|
| Any AE | 58 (93.5) | 58 (92.1) | 56 (90.3) | 51 (82.3) |
| Serious AE | 8 (12.9) | 10 (15.9) | 8 (12.9) | 10 (16.1) |
| AE resulted in dose reduction or interruption | 39 (62.9) | 24 (38.1) | 25 (40.3) | 27 (43.5) |
| AE resulted in discontinuation of study treatment | 7 (11.3) | 8 (12.7) | 7 (11.3) | 8 (12.9) |
| AE resulted in death | 1 (1.6) | 0 | 0 | 0 |
| AE at injection site | 6 (9.7) | 12 (19.0) | 7 (11.3) | 4 (6.5) |
| AEs of special interest | | | | |
| Infections and infectious diseases* | 47 (75.8) | 46 (73.0) | 43 (69.4) | 40 (64.5) |
| Upper respiratory tract infection | 35 (56.5) | 34 (54.0) | 30 (48.4) | 32 (51.6) |
| Urinary tract infection | 8 (12.9) | 11 (17.5) | 7 (11.3) | 4 (6.5) |
| Herpes zoster | 5 (8.1) | 3 (4.8) | 8 (12.9) | 4 (6.5) |
| Bronchitis | 5 (8.1) | 2 (3.2) | 4 (6.5) | 4 (6.5) |
| Gastroenteritis | 1 (1.6) | 3 (4.8) | 3 (4.8) | 2 (3.2) |
| Vaginal infection | 1 (1.6) | 1 (1.6) | 2 (3.2) | 4 (6.5) |
| Conjunctivitis | 2 (3.2) | 4 (6.3) | 1 (1.6) | 0 |
| Lung infection | 2 (3.2) | 1 (1.6) | 0 | 1 (1.6) |
| Pulmonary tuberculosis | 1 (1.6) | 0 | 2 (3.2) | 1 (1.6) |
| Periodontitis | 4 (6.5) | 0 | 0 | 0 |
| Pharyngitis | 0 | 3 (4.8) | 1 (1.6) | 0 |
| Herpes viral infection | 1 (1.6) | 2 (3.2) | 0 | 0 |
| General disorders and administration site conditions | | | | |
| Reaction at the injection site | 5 (8.1) | 9 (14.3) | 5 (8.1) | 3 (4.8) |
| Rash at the injection site | 1 (1.6) | 2 (3.2) | 1 (1.6) | 1 (1.6) |
| Pain at the injection site | 0 | 2 (3.2) | 2 (3.2) | 0 |
| Immune system disorders | | | | |
| Hypersensitivity reaction | 1 (1.6) | 0 | 0 | 0 |
| Drug hypersensitivity | 1 (1.6) | 0 | 0 | 0 |
| Pregnancy-related outcomes | | | | |
| Number of pregnant patients | 4 | 3 | 4 | 0 |
| Pregnancy outcome | | | | |
| Voluntary termination, n (%) | 4 (100.0) | 3 (100.0) | 3 (75.0) | 0 |
| Live birth, n (%) | 0 | 0 | 1 (25.0) | 0 |

*AEs in at least two patients in either treatment group were listed.

- 有害事象: Telitacicept 240mg群 93.5%、160mg群 92.1%、80mg群 90.3%、Placebo群 82.3%.
- 重篤な有害事象: Telitacicept 240mg群 12.9%、160mg群 17.5%、80mg群 11.3%、Placebo群 6.5%.
- 感染: Telitacicept 240mg群 75.8%、160mg群 73.0%、80mg群 69.4%、Placebo群 64.5%。上気道感染、尿路感染症が多かった。
- 死亡: 1例のみTelitacicept 240mg群でSLEの増悪、感染に伴う汎血球減少および凝固障害で死亡

Discussion

- Telitaciceptの有効性および許容できる安全性を実証した。
- Placebo群でもSRI-4達成率が高かったのは、グルココルチコイド (GCs)や免疫抑制薬の使用が可能だったからと考えられる。
- Telitacicept 160mg群はPlacebo群と比較してGCs減少の改善はあまりみられなかった。この群ではベースライン時のGCsの使用量が少なかったからと考えられる。

Limitation

- 被験者が中国人に限定されている。
- サンプルサイズが小さすぎる。
- SELENA-SLEDAIやBILAGはループス腎炎(LN)の評価に適していない。またPlacebo群でもLNの治療を継続しており、腎臓においてTelitaciceptの有効性を示せなかった可能性がある。