

CLINICAL SCIENCE

Efficacy and safety of targeted therapies in VEXAS syndrome: retrospective study from the FRENVEX

Jerome Hadjadj ¹, Yann Nguyen ², Dalila Mouloudj,¹ Rim Bourguiba,^{3,4} Mael Heiblig,⁵ Hassina Aloui,³ Chloe McAvoy,¹ Valentin Lacombe,⁶ Samuel Ardois,⁷ Corrado Campochiaro ⁸, Alexandre Maria,⁹ Cyrille Coustal ⁹, Thibault Comont,¹⁰ Estibaliz Lazaro,¹¹ Francois Lifermann,¹² Guillaume Le Guenno,¹³ Hervé Lobbes,¹³ Vincent Grobost,¹³ Roderau Outh,¹⁴ Julien Campagne,¹⁵ Anais Dor-Etienne,¹⁵ Alice Garnier,¹⁶ Yvan Jamilloux ¹⁷, Antoine Dossier,¹⁸ Maxime Samson ¹⁹, Sylvain Audia,¹⁹ Barbara Nicolas,¹⁹ Alexis Mathian,²⁰ Baptiste de Maleprade,²¹ Benjamin De Sainte-Marie,²² Benoit Faucher,²² Jean-David Bouaziz,²³ Jonathan Broner,²⁴ Cyril Dumain,²⁴ Carole Antoine,²⁵ Benjamin Carpentier,²⁶ Brice Castel,²⁷ Celine Lartigau-Roussin,²⁸ Etienne Crickx ²⁹, Geoffroy Volle,²⁹ Damien Fayard,³⁰ Paul Decker ³¹, Thomas Moulinet ³¹, Anael Dumont ³², Alexandre Nguyen,³² Achille Aouba,³² Jean-Philippe Martellosio,³³ Matthieu Levavasseur,³⁴ Sebastien Puigrenier,³⁵ Pascale Antoine,³⁵ Jean-Thomas Giraud,³⁶ Olivier Hermine,³⁷ Carole Lacout,⁶ Nihal Martis,³⁸ Jean-Denis Karam,³⁹ Francois Chasset,⁴⁰ Laurent Arnaud ⁴¹, Paola Marianetti,⁴² Christophe Deligny,⁴³ Thibaud Chazal ⁴⁴, Pascal Woaye-Hune,⁴⁵ Murielle Roux-Sauvat,⁴⁶ Aurore Meyer,⁴⁷ Pierre Sujobert,⁴⁸ Pierre Hirsch,⁴⁹ Noemie Abisoror,¹ Pierre Fenaux,⁵⁰ Olivier Kosmider,⁵¹ Vincent Jachiet,¹ Olivier Fain,¹ Benjamin Terrier ⁵², Arsène Mekinian ¹, Sophie Georgin-Lavialle ³, FRENVEX

Hadjadj J. Ann Rheum Dis. 2024;ard-2024-225640

VEXAS症候群とは

- Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory and somatic 症候群
- ユビキチン・プロテアソーム系で重要な役割を担うUBA1遺伝子の後天性体細胞変異により来される単一遺伝子性自己炎症性疾患
- 50歳以上の男性に発症。有病率は4000人に1人とも推定。
- 5年生存率は63%と報告。
- 造血幹細胞の骨髄系細胞への分化に偏りが生じることによる複数の炎症経路の活性化が指摘。IL-6, IL-1 β の活性化が報告

VEXAS症候群の治療

- 有効な治療は確立されていない。
グルココルチコイドが第一選択だがグルココルチコイド依存性。
- MTX, MMF, AZA, HCQはステロイドsparing効果を示せず。
AZAは骨髄悪性腫瘍発症リスクの報告あり
- bDMARDs, JAK阻害薬, アザシチジンが
グルココルチコイド漸減効果あり
- 同種造血幹細胞移植も有効性報告あり

How to treat VEXAS syndrome: a systematic review on effectiveness and safety of current treatment strategies

JAK阻害薬 33例

- ルキリチンブ 13、TOFA 11、BARI 5、UPA 4例
- GCs併用は29例, PSL換算で30mg/日
- 6.3カ月(0.2-43カ月)追跡
- ルキリチンブ: 7/13でCR, 5/13でPR、NR 1例
TOF: 8/11でNR、PR 2/11、CR 1/11例
BAR 1/5でCR、4/5例はNR
UPA 1/4でCR、1/4例 PR

IL-6阻害薬 15例

- 3例MTXと併用。GCs PSL換算で19.5mg/日
- 9カ月(2~13カ月)追跡
- 3/15でCR、8/15でPR、3/15例でNR

- PubMed、Ovid、Cochrane経由で検索
- 2022/12-2023/1 116例, 36文献が対象
- 98.3%が男性, 年齢中央値 67.5歳(43-89歳)

IL-1阻害薬 7例

- 5例 アキナ (2例 CyA併用) 2例はカキマブ (1例CyA)
- GCs PSL換算 31.3mg/日. 6カ月追跡
- アキナ (CR 4/5, NR 1/5)
- カキマブ (CR 1/2, PR 1/2)

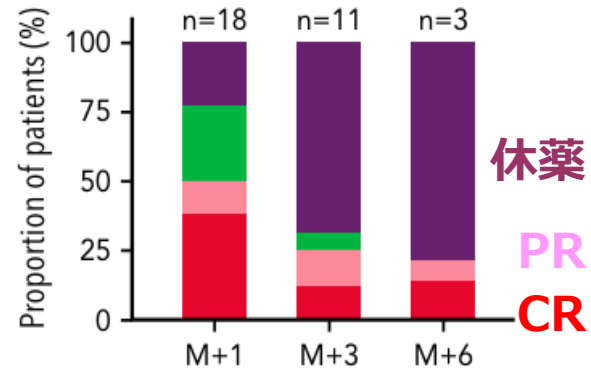
アザシチジン 36例

- 5-AZC療法 中央値で6サイクル
- GCs併用 27/36例, PSL換算 28.9mg/日
- 12カ月追跡
- 9/36 CR, 14/36 PR, 12/36 NR
- GCsは11例で減量

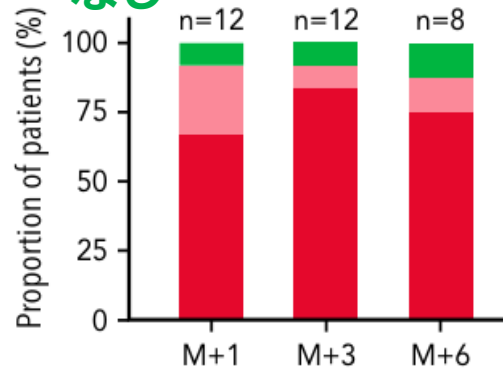
同種造血幹細胞移植 7例

- 治療開始時 58歳(45~69) 5カ月追跡
- 1/7例が肺炎で死亡, 6/7例は CR

その他のJAK

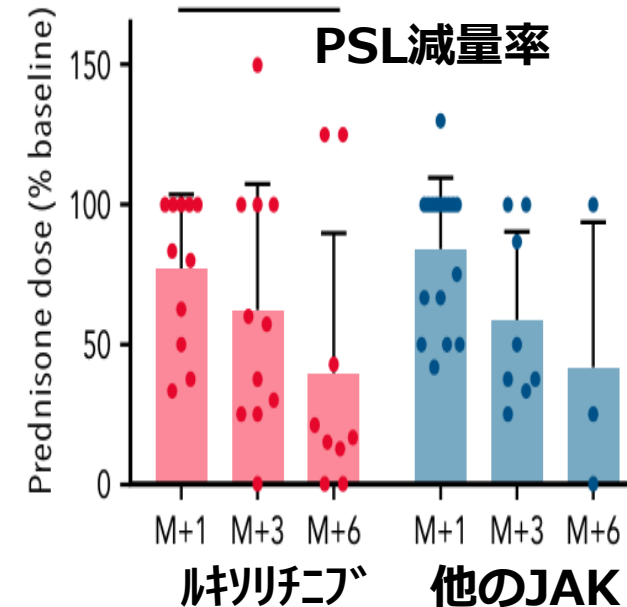


ルキリチンブ

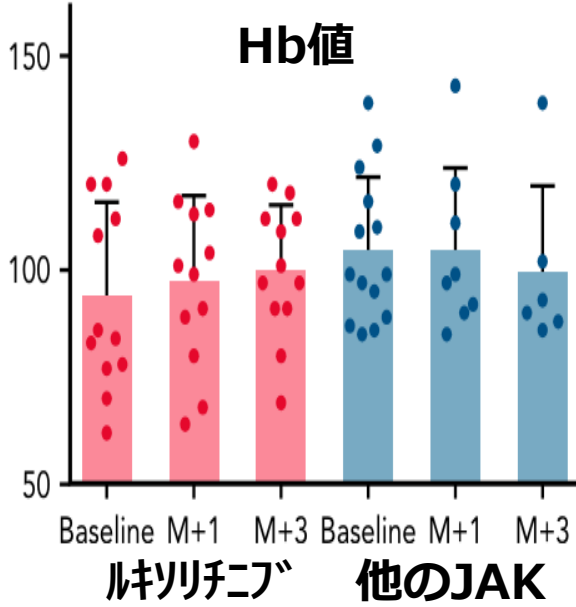


- 多国籍 10施設 30例の後ろ向きコホート
- 12例がルキリチンブ, 18例がその他のJAKi(主にTOFA)
- 15/30例が1m時点でCR
- 6m時点での奏功率はルキリチンブ群で↑ (87% vs 11%; P= 0.002)

PSL減量率



Hb値



- PSL: ルキリチンブで83%↓、他のJAKiで75%減
- ルキリチンブは併存する血液疾患の有無に関らず有効
- Hb値, Plt値も改善/輸血依存から離脱する例も

ルキリチンブ; JAK1/2を阻害

Study design

- 2020年11月～2023年8月までの期間
- 多施設(18施設), フランス国内のレジストリ
- 18歳以上, UBA1遺伝子変異が証明されている例
- グルココルチコイド依存性/効果不十分に対して
生物学的製剤やJAK阻害薬の投与を受けた症例
- 後ろ向きコホート

データ収集

- 診断時, 治療開始前, 3, 6, 12カ月時点, 最終追跡時ごとに臨床経過やbiological dateを抽出
- 関連する血液疾患は2016年 WHO基準を用いて評価
- 生物学的製剤の投与中止, あるいは投与継続していた場合はその最終日まで追跡調査

outcomeの定義

- 主要評価項目=CR(complete response)
臨床症状なし, CRP \leq 1.0mg/dL, PSL \leq 10mg/日
- 副次評価項目=PR(partial response)
臨床症状なし, CRP/PSLの初期値/量 \leq 50%以下
- 治療失敗: 疾患活動性の持続, 炎症反応の再上昇, グルココルチコイド漸減困難
- 輸血依存性/末梢血UBA1遺伝子変異のアレル頻度も評価

Statistical analyses

- 記述的分析; カテゴリー変数は%表示, 連続変数は中央値(IQR)で表示
- 治療開始6か月時点での全奏効率に関連する因子を, 単変量ロジスティック回帰モデルを用いて評価
- 各治療群ごとの, 治療中止を伴わない全生存期間に関しては, Cox比例ハザードモデルを用いて評価
- $P < 0.05$ を統計学的に有意とみなし, すべての解析はRを用いて実施

Baseline characteristics

全体で **110**例発症 **71**歳
(中央値)

全身症状 (82%)

皮膚病変 (76%)

関節炎 (60%)

軟骨炎 (34%)

肺病変 (37%)

Characteristics	All patients (n=110)	JAKi (n=78)	IL-6i (n=51)	IL-1i (n=33)	TNF- α i (n=20)	Others (n=12)
Median age at first VEXAS manifestation (range)	74 (68–79)	74 (68–79)	73 (67–77)	71 (68–76)	68 (59–75)	69 (59–74)
Male	109 (99)	78 (100)	50 (98)	33 (100)	20 (100)	12 (100)
VEXAS syndrome clinical manifestations, n (%)						
Constitutional symptoms	90 (82)	66 (85)	43 (84)	29 (88)	16 (80)	7 (58)
Skin	84 (76)	63 (81)	39 (76)	31 (94)	15 (75)	10 (83)
Arthritis	65 (60)	42 (56)	32 (63)	20 (63)	13 (65)	6 (55)
Chondritis	37 (34)	23 (29)	21 (41)	12 (36)	10 (50)	7 (58)
Pulmonary	40 (37)	31 (40)	18 (35)	11 (34)	9 (45)	2 (18)
Ocular	36 (33)	21 (27)	25 (49)	10 (30)	11 (55)	5 (42)
Venous thromboembolism	38 (36)	27 (37)	25 (51)	12 (39)	5 (29)	4 (44)
Type of UBA1 mutation. n (%)						
c.122T>C (p.Met41Thr)	32 (31%)	29 (38%)	15 (30%)	8 (24%)	6 (30%)	2 (17%)
c.121A>C (p.Met41Leu)	22 (21%)	16 (21%)	8 (16%)	7 (21%)	1 (5.0%)	2 (17%)
c.121A>G (p.Met41Val)	35 (34%)	20 (26%)	18 (36%)	13 (39%)	10 (50%)	6 (50%)
Other	15 (14%)	9 (12%)	7 (14%)	4 (12%)	2 (10%)	2 (17%)

Baseline characteristics

Characteristics	All patients (n=110)	JAKi (n=78)	IL-6i (n=51)	IL-1i (n=33)	TNF- α i (n=20)	Others (n=12)		
血液疾患 合併	MDS	31 (29)	18 (24)	14 (28)	6 (18)	7 (35)	4 (33)	
	Monoclonal gammopathy	11 (10)	6 (8)	6 (12)	4 (12)	2 (10)	2 (17)	
標的治療 開始時	Median CRP, mg/L (IQR)	60 (30–130)	66 (30–133)	73 (27–141)	65 (39–117)	53 (28–126)	39 (31–76)	
	Median haemoglobin, g/L (range)	10 (7.4–11.4)	10 (8.9–11.3)	10 (8.8–11)	10.2 (9.2–11.4)	11.2 (9.6–11.7)	11 (10–12.4)	
	Median MCV, fL (IQR)	103 (94–107)	103 (94–109)	103(99-109)	101 (94–106)	102 (98–107)	101(98-106)	
	Thrombocytopenia, n (%)	19 (17)	13 (17)	6 (12)	6 (18)	5 (25)	2 (17)	
	Concomitant steroids at targeted therapy initiation, n (%)	102 (94)	72 (97)	50 (98)	31 (94)	19 (95)	9 (75)	GCs併用率
	Median posology, mg/day (range)	20 (10–40)	20 (10–31)	20 (12–30)	20 (10–28)	20 (15–50)	15 (2–35)	GCs投与量

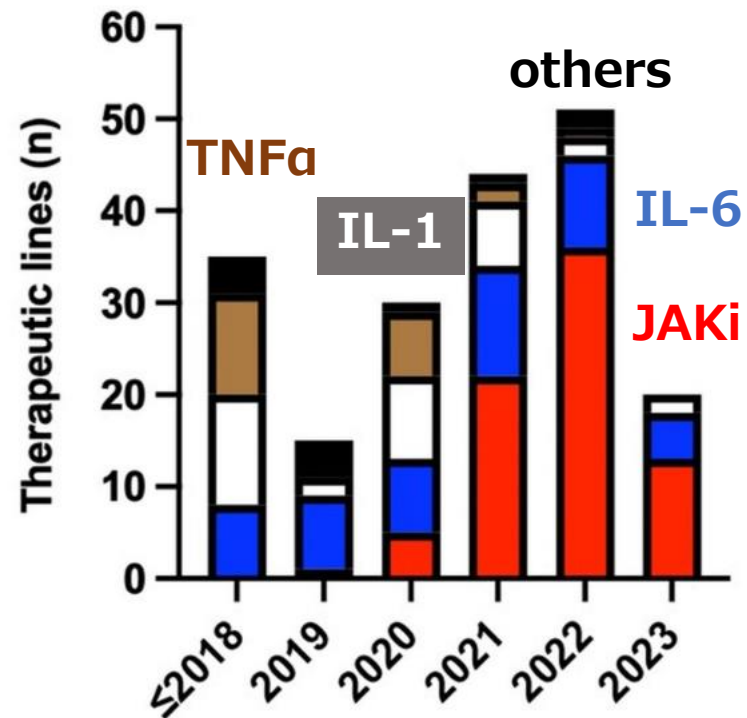
- MDSは29%に合併，血液内科的な治療適応はなし
- 標的治療開始時のCRP値の6.0 (3-13)mg/dL
- GCsは94%の症例で投与
- PSL換算の中央値は20 (10-40)mg/日

Baseline characteristics

Characteristics	All patients (n=110)	JAKi (n=78)	IL-6i (n=51)	IL-1i (n=33)	TNF- α i (n=20)	Others (n=12)
As first line	–	37 (47)	32 (63)	21 (64)	13 (65)	7 (58)
As second line	–	23 (30)	16 (31)	6 (18)	6 (30)	2 (17)
As third line	–	14 (18)	2 (4)	4 (12)	1 (5)	1 (8)
More	–	4 (5)	1 (2)	2 (6)	0 (0)	2 (17)
併用薬						
Methotrexate	21 (19)	13 (17)	10 (20)	7 (21)	7 (35)	4 (33)
MMF	5 (5)	4 (7)	1 (3)	1 (4)	1 (7)	2 (17)
AZA	4 (4)	3 (4)	3 (6)	1 (4)	2 (10)	0 (0)
Cyclophosphamide	5 (5)	3 (5)	2 (5)	1 (4)	2 (10)	3 (25)
標的治療の導入理由						
Relapsing disease	42 (39)	31 (40)	19 (38)	10 (31)	10 (53)	3 (25)
Refractory disease	24 (22)	17 (22)	12 (24)	11 (34)	3 (16)	6 (50)
Steroid dependency	29 (27)	20 (26)	13 (26)	7 (22)	4 (21)	1 (8)

- 39%が再発，27%がGCs減量困難，22%が医師判断で標的治療を導入
- 2nd line therapy 53例（48%）
- 3rd line therapy 22例（20%）

Baseline characteristics



- **JAKi阻害薬 (78/110例)**

ルキソリチニブ(68)

TOFA (7), BARI (2), UPA (1)

- **IL-6阻害薬 (51)**

TCZ (47), SAR (4)

- **IL-1阻害薬 (33)**

Anakinra (30), Canakinumab (3)

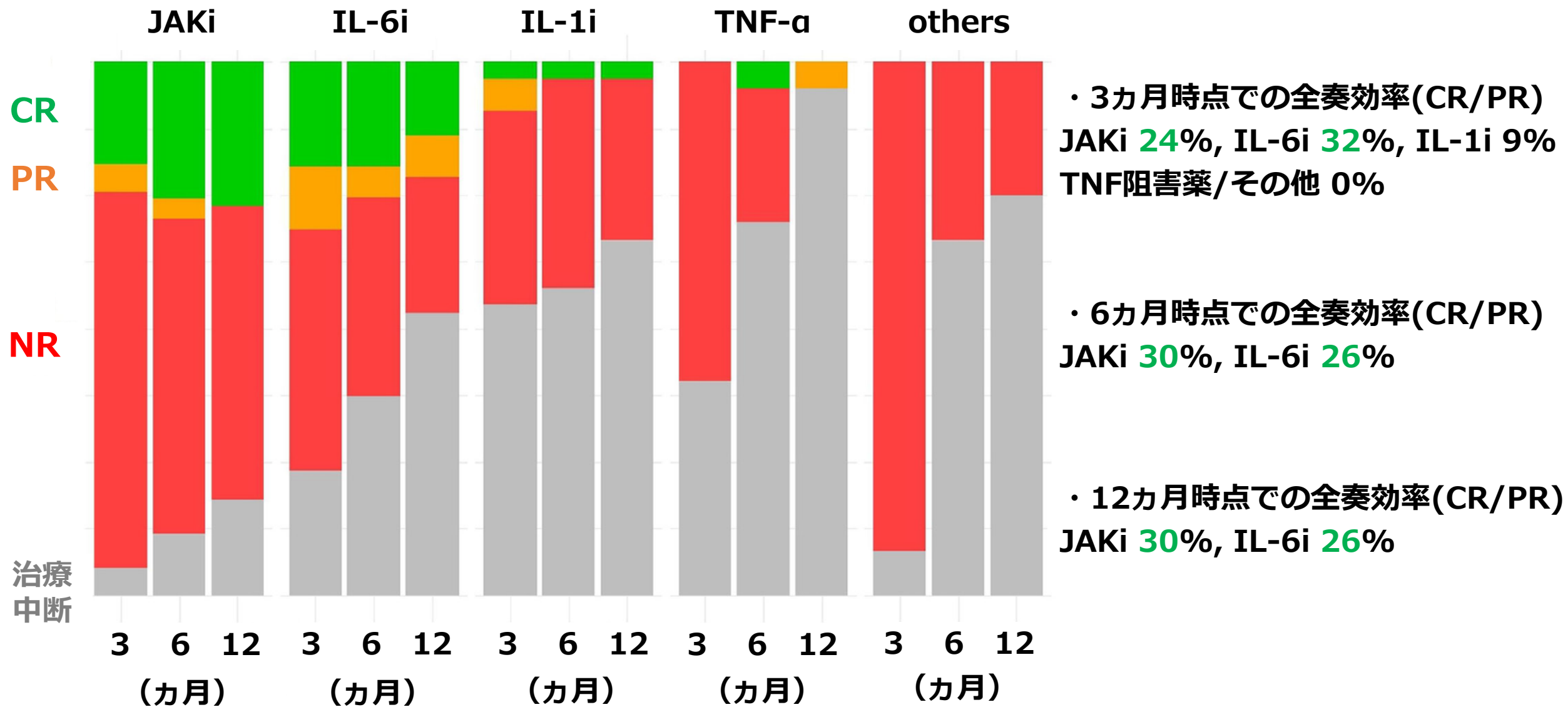
- **TNF-α阻害薬 (20)**

IFX (11), ADA (7), ETN (2)

- **others (12)**

RTX (5), ustekinumab (2), BEL (1), ABT (1), secukinumab (1), dupilumab (1), omalizumab (1)

Results



12ヵ月時点での結果

Characteristic	Overall (n=194)	JAKi (n=78)	IL-6i (n=51)	IL-1i (n=33)	TNF- α i (n=20)	Others (n=12)
No prednisone	4/139 (3%)	1/39 (3%)	3/41 (7%)	0/28 (0%)	0/20 (0%)	0/11 (0%)
≤ 5 mg/d	20 (14%)	9/39 (23%)	7/41 (17%)	1/28 (4%)	1/20 (5%)	2/11 (18%)
≤ 10 mg/d	41/139 (30%)	21/39 (54%)	13/41 (32%)	4/28 (14%)	1/20 (5%)	2/11 (18%)
> 10 mg/d	7/139 (5%)	4/39 (10%)	1/41 (2%)	2/28 (7%)	0/20 (0%)	0/11 (0%)
Targeted therapy withdrawn	91/139 (66%)	14/39 (36%)	27/41 (66%)	22/28 (79%)	19/20 (95%)	9/11 (82%)
≤ 10 mg/d	27/137 (20%)	18/41 (44%)	7/40 (18%)	2/26 (8%)	0/20 (0%)	0/10 (0%)
> 10 mg/d	19/137 (14%)	9/41 (22%)	6/40 (15%)	2/26 (8%)	1/20 (5%)	1/10 (10%)
Targeted therapy withdrawn	91/137 (66%)	14/41 (34%)	27/40 (68%)	22/26 (85%)	19/20 (95%)	9/10 (90%)

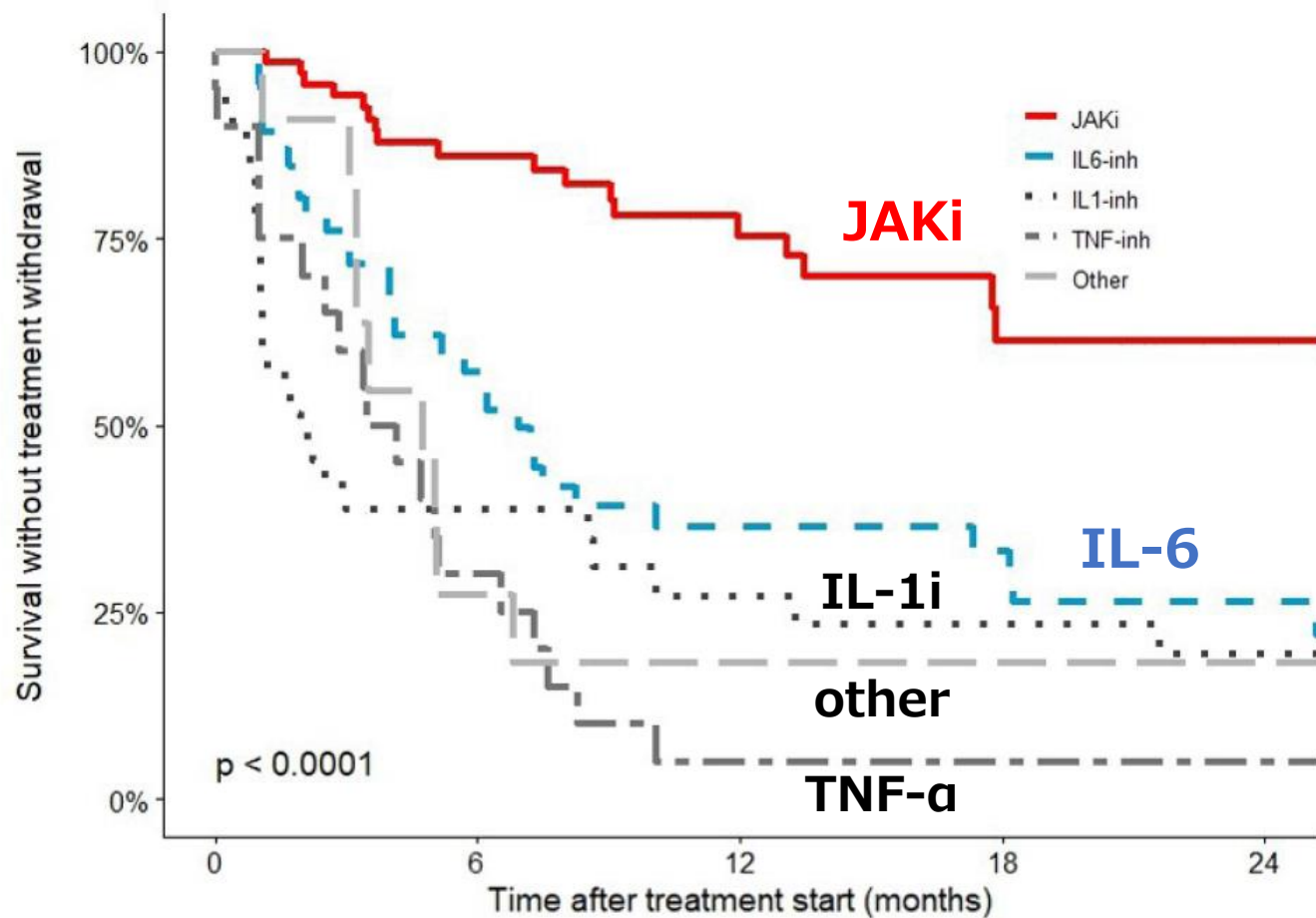
PSL投与量

CRP値

- IL-6i不応の24例(22%)がJAKiにswitch. 6例はJAKiで奏功.
- CRPの正常化要件を除外すると,
CR達成率は6m/12m時点でJAKi(39%/37%), IL-6i(29%/21%)
- 治療継続期間
JAKi 7.3(3.5-12.5), IL-6i 5.2(2.0-9.2), その他 3.8(2.6-6.2) 単位: ヵ月(四分位)
- PSL投与量: 治療継続した患者において群間で同様
20(10-35)mg/日 \rightarrow 3m 10(8-15)mg \rightarrow 6m 8(5-10)mg \rightarrow 12m 7(5-10)mg

Results

治療継続期間



● 治療継続期間 単位:カ月(四分位)

JAKi **7.3**(3.5-12.5)

IL-6i 5.2(2.0-9.2)

その他 3.8(2.6-6.2)

**JAK阻害薬の継続期間は
他の薬剤より有意に長かった**

Number at risk

	0	6	12	18	24
JAKi	71	49	29	14	7
IL6-inh	49	23	12	10	7
IL1-inh	31	11	7	6	5
TNF-inh	20	6	1	1	1
Other	11	3	2	2	2

Results

治療開始6カ月時点での奏功因子の単変量解析

	No, n (%)	Yes, n (%)		No, n (%)	Yes, n (%)		
Age at targeted therapy initiation	72.4 (10.0)	82.6 (16.1)	1.07 (1.03–1.12, p=0.003)	Arthritis	49 (57.0)	16 (72.7)	2.01 (0.75–6.07, p=0.183)
UBA1 mutation				Arterial	2 (2.4)	1 (4.5)	1.93 (0.09–21.08, p=0.599)
p.Met41Val	26 (29.9)	5 (25.0)	Reference	Venous thromboembolism	32 (38.6)	6 (27.3)	0.60 (0.20–1.62, p=0.331)
p.Met41Leu	19 (21.8)	2 (10.0)	0.55 (0.07–2.84, p=0.498)	Myelodysplastic syndrome	26 (29.5)	5 (26.3)	0.85 (0.25–2.49, p=0.779)
p.Met41Thr	27 (31.0)	8 (40.0)	1.54 (0.45–5.68, p=0.495)	CRP, mg/L (mean, SD)	85.4 (79.3)	85.6 (67.2)	1.00 (0.99–1.01, p=0.991)
Clinical manifestations of VEXAS syndrome				Targeted therapy			
Constitutional symptoms	75 (85.2)	15 (68.2)	0.37 (0.13–1.13, p=0.070)	Others (TNF α and anti-IL-1 inhibitors, others)	40 (46.5)	1 (4.2)	Reference
Chondritis	29 (33.0)	8 (36.4)	1.16 (0.42–3.04, p=0.762)	JAK inhibitors	26 (29.1)	12 (50.0)	19.20 (3.46–360.53, p=0.006)
Skin	70 (79.5)	14 (63.6)	0.45 (0.17–1.28, p=0.122)	IL-6 inhibitors	21 (24.4)	11 (45.8)	20.95 (3.70–396.26, p=0.005)
Ocular	28 (31.8)	8 (36.4)	1.22 (0.44–3.21, p=0.685)				
Pulmonary	32 (36.8)	8 (36.4)	0.98 (0.36–2.56, p=0.971)				

高齢であること, 1st lineでのJAK/IL-6iの使用が治療の奏功に関連

治療の安全性/副作用発現

Cause, n (%)	Overall (n=194)	JAKi (n=78)	IL-6i (n=51)	IL-1i (n=33)	TNF- α i (n=20)	Others (n=12)
Discontinuation	114 (54)	22 (28)	35 (69)	26 (79)	20 (100)	11 (92)
Primary failure	62 (54)	9 (43)	16 (46)	14 (54)	14 (74)	9 (82)
Loss of efficacy	9 (8)	3 (14)	4 (11)	1 (4)	1 (5)	0 (0)
Serious adverse event	27 (24)	4 (19)	11 (31)	9 (35)	3 (16)	0 (0)
Death	10 (9)	4 (19)	3 (9)	2 (8)	1 (5)	0 (0)
Other	4 (4)	1 (5)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	2 (18)

Variable, n (%)	Overall (n=194)	JAKi (n=78)	IL-6i (n=51)	Anti-IL-1i (n=33)	Anti-TNF- α i (n=20)	Others (n=12)
Any adverse event	103 (53)	36 (46)	32 (63)	19 (58)	10 (50)	6 (50)
Infection	46 (24)	18 (23)	15 (29)	1 (3)	6 (30)	6 (50)
Cytopenia	36 (19)	18 (23)	15 (29)	3 (9)	0 (0)	0 (0)
Thrombosis	14 (7)	5 (6)	6 (12)	0 (0)	3 (15)	0 (0)
Cardiovascular	8 (4)	4 (5)	3 (6)	1 (3)	0 (0)	0 (0)
Cancer	2 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Hepatitis	3 (2)	0 (0)	3 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Minor reaction at site of injection	8 (4)	–	1 (2)	6 (18)	1 (5)	0 (0)
Major reaction at site of injection	9 (5)	–	1 (2)	7 (21)	1 (5)	0 (0)
Minor systemic reaction after treatment	14 (7)	3 (4)	3 (6)	4 (12)	2 (10)	2 (17)
Major systemic reaction after treatment	3 (2)	0 (0)	2 (4)	0 (0)	1 (5)	0 (0)

感染

血球減少

注射部位
反応

- 本コホートはVEXAS症候群の治療と予後について調べた最大規模のコホートである。
- JAKi/IL-6iは, 6カ月時の奏効率が30%/26%であったのに対し、他の治療薬の有効性は低かった。
- JAKiが他の治療と比較して,治療中止のない生存期間が最も長かった。
- 既報でJAKiの中でもルキシソリチニブが有効性が高いと報告。
本コホートでもルキシソニチニブの使用率が高かった。
- IL-6iもJAKiに次いで有効性が高かった。
心血管リスクや血球減少でJAKiが使用できない場合の選択肢となる。
- 本論文では検証されなかったが、アザシチジンや同種造血幹細胞移植が今後の有力な治療選択肢となり得る。

Limitation

- 後ろ向きコホートで18施設が参加したため、一部でデータ欠損が見られた。
- 治療薬の選択や、治療効果判定に主治医の主観が入っている。
治療選択に他の臨床試験で報告された結果が影響している可能性がある。
- VEXAS症候群の標的治療の確立には、さらなる前向き研究での検討が必要である。