

# Efficacy and Safety of Upadacitinib or Elsubrutinib Alone or in Combination for Patients With Systemic Lupus Erythematosus: A Phase 2 Randomized Controlled Trial

Joan T. Merrill,<sup>1</sup>  Yoshiya Tanaka,<sup>2</sup>  David D'Cruz,<sup>3</sup> Karina Vila-Rivera,<sup>4</sup> Daniel Siri,<sup>5</sup> Xiaofeng Zeng,<sup>6</sup> Amit Saxena,<sup>7</sup>  Martin Aringer,<sup>8</sup> Kristin M. D'Silva,<sup>9</sup> Ling Cheng,<sup>9</sup> Mohamed-Eslam F. Mohamed,<sup>9</sup>  Lucia Siovitz,<sup>10</sup> Sumit Bhatnagar,<sup>9</sup> Marie-Claude Gaudreau,<sup>9</sup> Thao T. Doan,<sup>9</sup> and Alan Friedman<sup>9</sup>

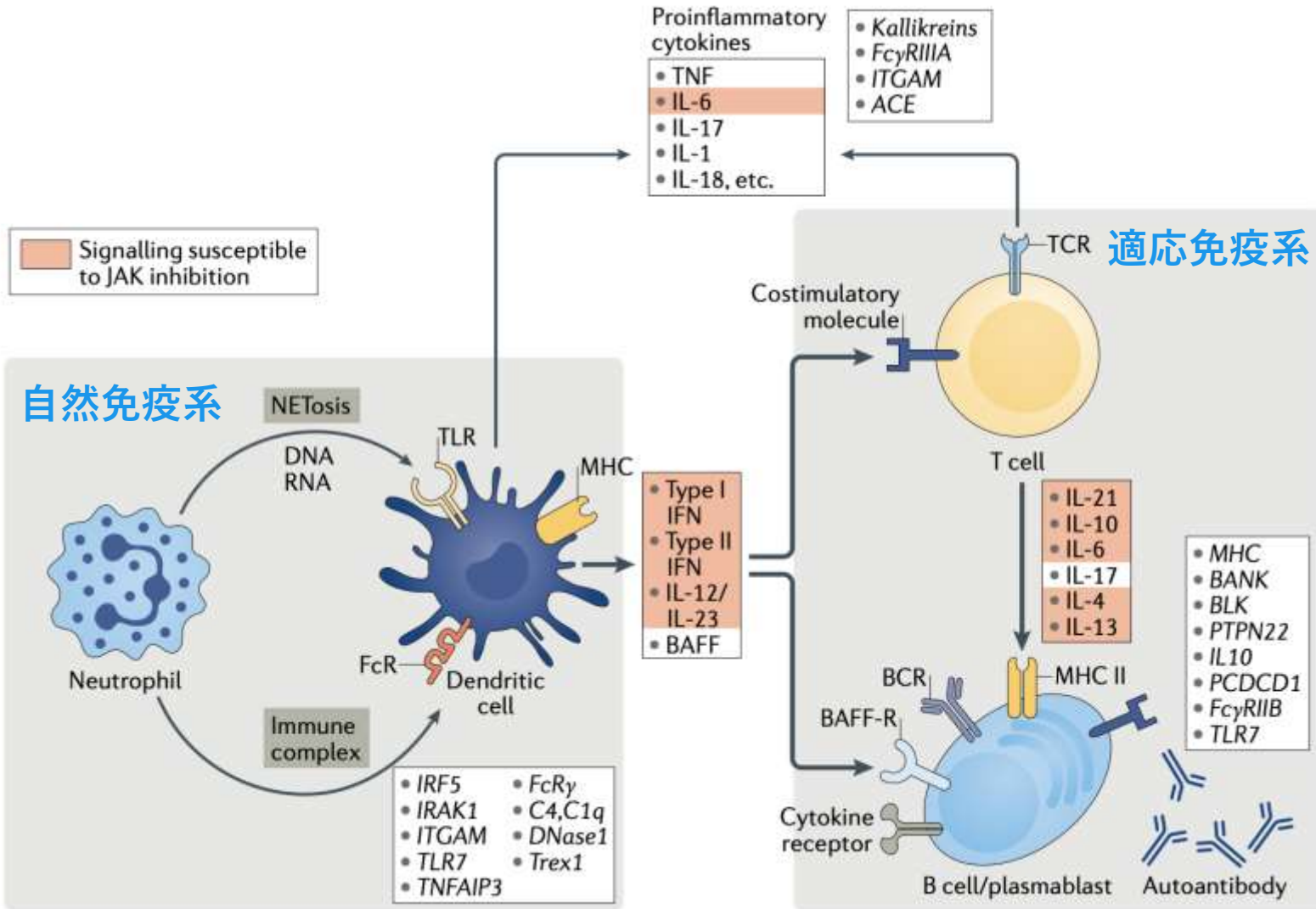
[Arthritis Rheumatol. 2024 Oct;76(10):1518-29.]

膠原病ジャーナルクラブ 2024.11.5

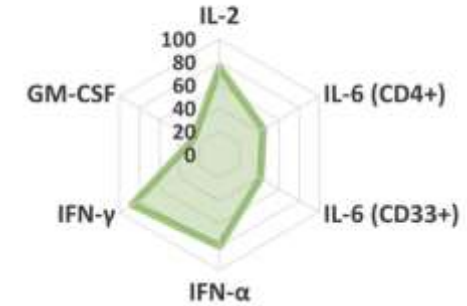
田口 宏和

# SLEにおけるJAK阻害薬

[Nat Rev Rheumatol. 2022;18:133-45.]



## Baricitinib

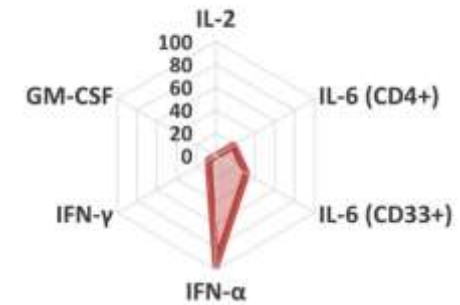


**controversial**

[Lancet. 2023;401:1001-10., Lancet. 2023;401:1011-9.]

[Arthritis Rheumatol. 2023;75:2054-61.]

## Deucravacitinib



**P2試験で有望**

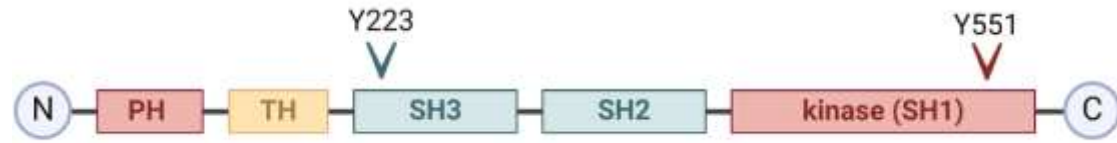
[Arthritis Rheumatol. 2023;75:242-52.]

[Arthritis Rheumatol. 2023;75:2054-61.]

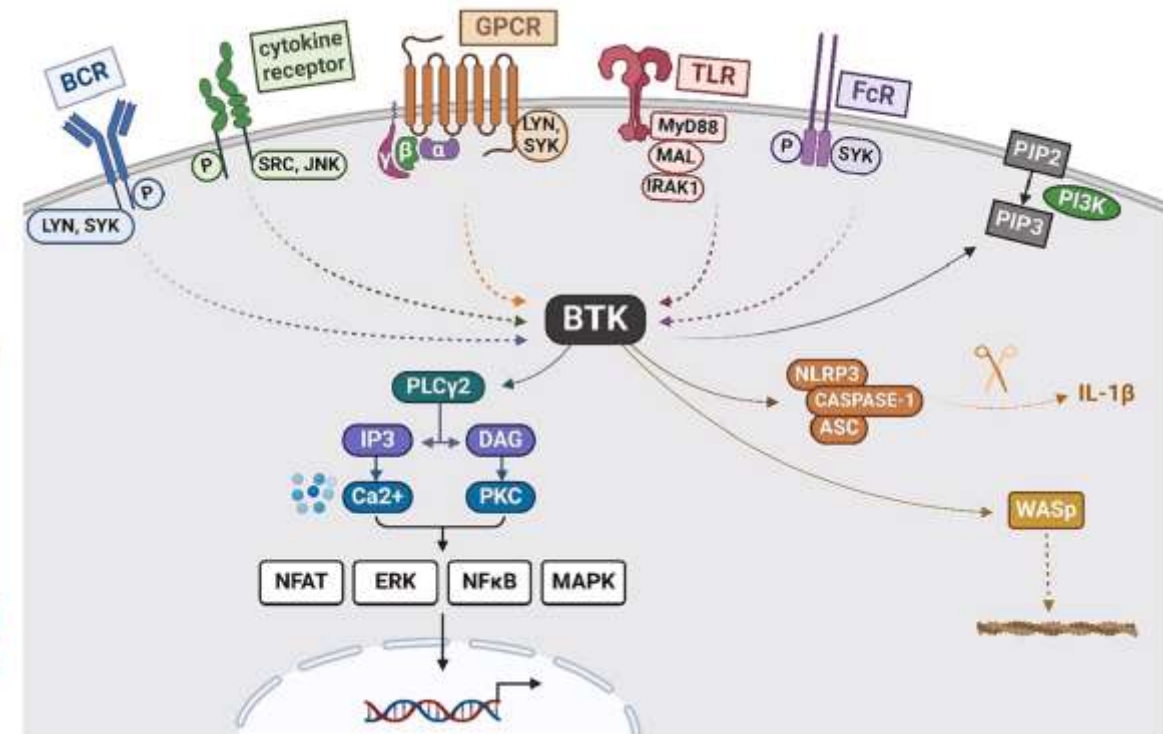
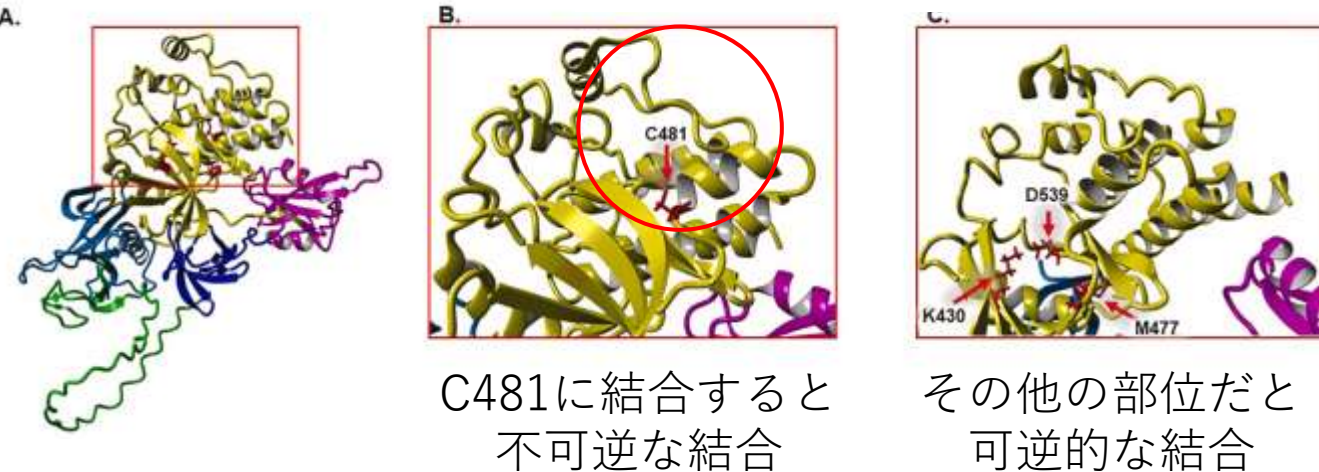
# ブルトン型チロシンキナーゼ(Btk)

[Autoimmun Rev. 2024;23:103532.]

- TEC(tyrosine-protein kinase) familyの一つ.
- B細胞を含む様々な細胞に発現するが, T細胞と形質細胞には発現しない.
- N末端が細胞膜と結合し, kinaseが折りたたまれる. リン酸化されてBtkが活性化. 下流の経路 (NF- $\kappa$ Bなど)が活性化される.



## Btk阻害薬の結合部位



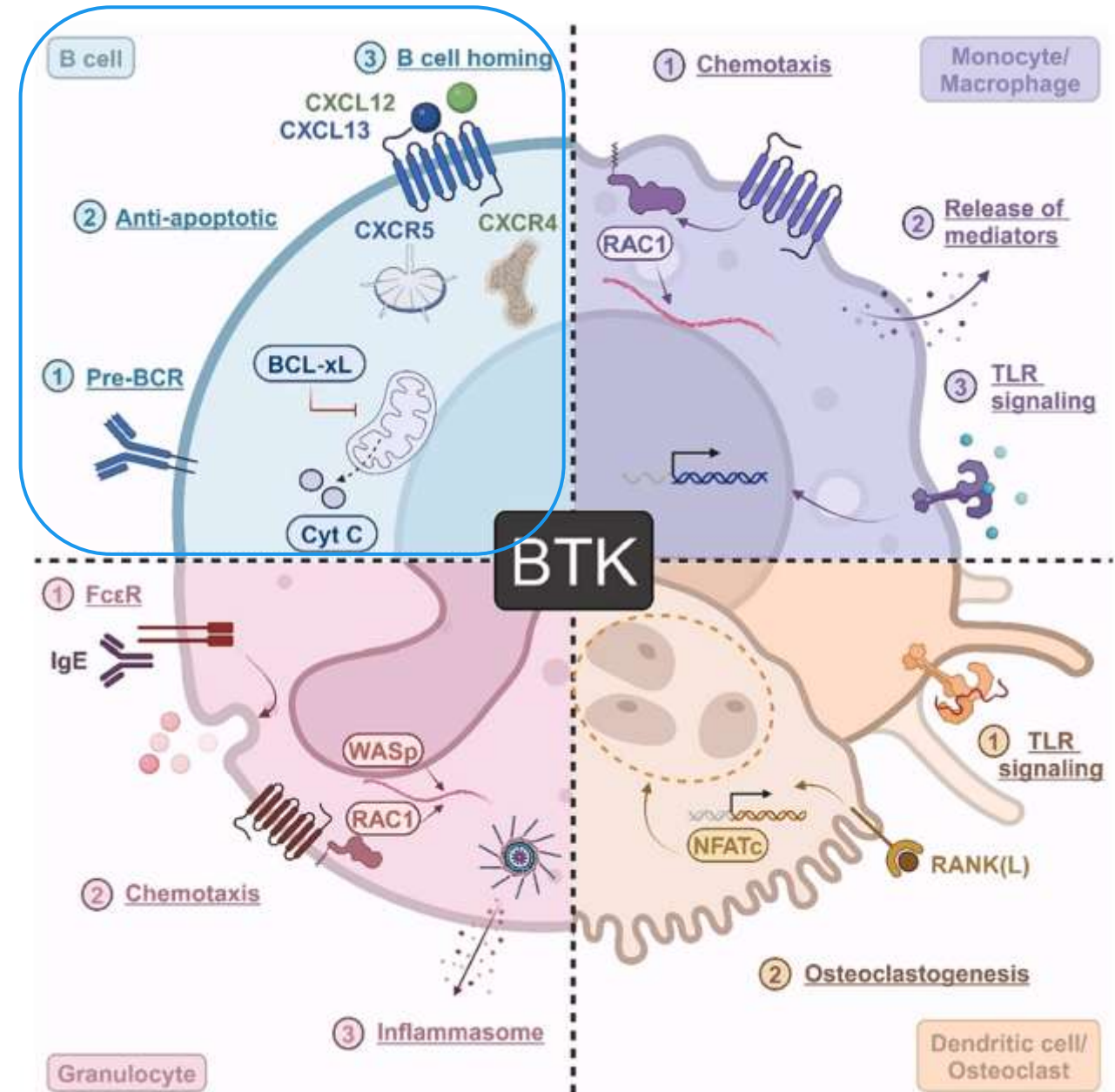


# ブルトン型チロシンキナーゼ(Btk)

[Autoimmun Rev. 2024;23:103532.]

## B細胞における役割

- Pre-B細胞からimmature B細胞への分化促進.
- immature B細胞が成熟過程で骨髄にとどまれるようにする(インテグリン↑).
- 抗アポトーシス活性
- IFN  $\gamma$  /IL-6/IL-1の発現増加
- 形質細胞や形質芽細胞への分化促進
- Memory B細胞のClass switch



# Btk阻害薬

[Front Immunol. 2021;12:662223., Autoimmun Rev. 2024;23:103532.]

- 主に血液内科領域で使用される: イブルチニブなど.
  - 他のTEC familyやJAK, EGFRの結合による有害事象の懸念.
  - 特定の部位(C481など)の変異獲得による耐性の懸念.
- エルスブルチニブ
  - エルスブルチニブは自己免疫性疾患への応用を目的として作成された第2世代のBtk阻害薬.
  - 他のJAK阻害薬と組み合わせることによって, より有効な効果が期待される.

Name (synonyms)	BTK	TEC	ITK	BMX	TXK	JAK3	EGFR
Branebutinib (BMS-986195)	0.1 *	0.9	100.0	1.5	5.0	No data	2,000.0
BMS-986142	0.7 *	21.2 *	507.5 *	85.0 *	87.5 *	1,000.0	1,000.0
Tolebrutinib (SAR-442168, PRN2246)	0.9 *	1.0	365.0	1.1	1.7	1425.0 *	4.1
Poseltinib (LY-3337641, HM-71224)	2.3 *	4.5	103.0	0.6	4.6	18.8 *	26.0 *
Ibrutinib (imbruvica, PCI-32765)	2.4 *	37.2 *	91.9 *	1.2 *	4.5 *	51.8 *	30.2 *
Fenebrutinib (GDC-0853)	5.3 *	>1000	>1000	351.0	>1000	>1000	>1000
Remibrutinib (LOU064)	5.5 *	No data	No data	No data	No data	No data	No data
Tirabrutinib (GSK-4059, ONO-4059)	7.8 *	29.0 *	>1000	21.7 *	203.5 *	>1000	>1000
Acalabrutinib (calaquence, ACP-196)	10.4 *	142.1 *	>1000	91.6 *	427.8 *	>1000	>1000
Spebrutinib (CC-292)	15.4 *	10.2 *	674.7 *	8.4 *	93.7 *	75.3 *	436.0 *
Rizabrutinib (PRN1008)	33.4 *	0.8 *	440.0	1.0 *	1.2 *	>5000	520.0
Evobrutinib (M2951)	47.7 *	≤ 100	≤ 10000	> 10	>100	10,000.0	10,000.0
Elsubrutinib (ABBV-105)	175.0 *	23,400.0	32,400.0	No data	9,180.0	8,640.0	14,400.0

効果の強さ (IC<sub>50</sub>値)

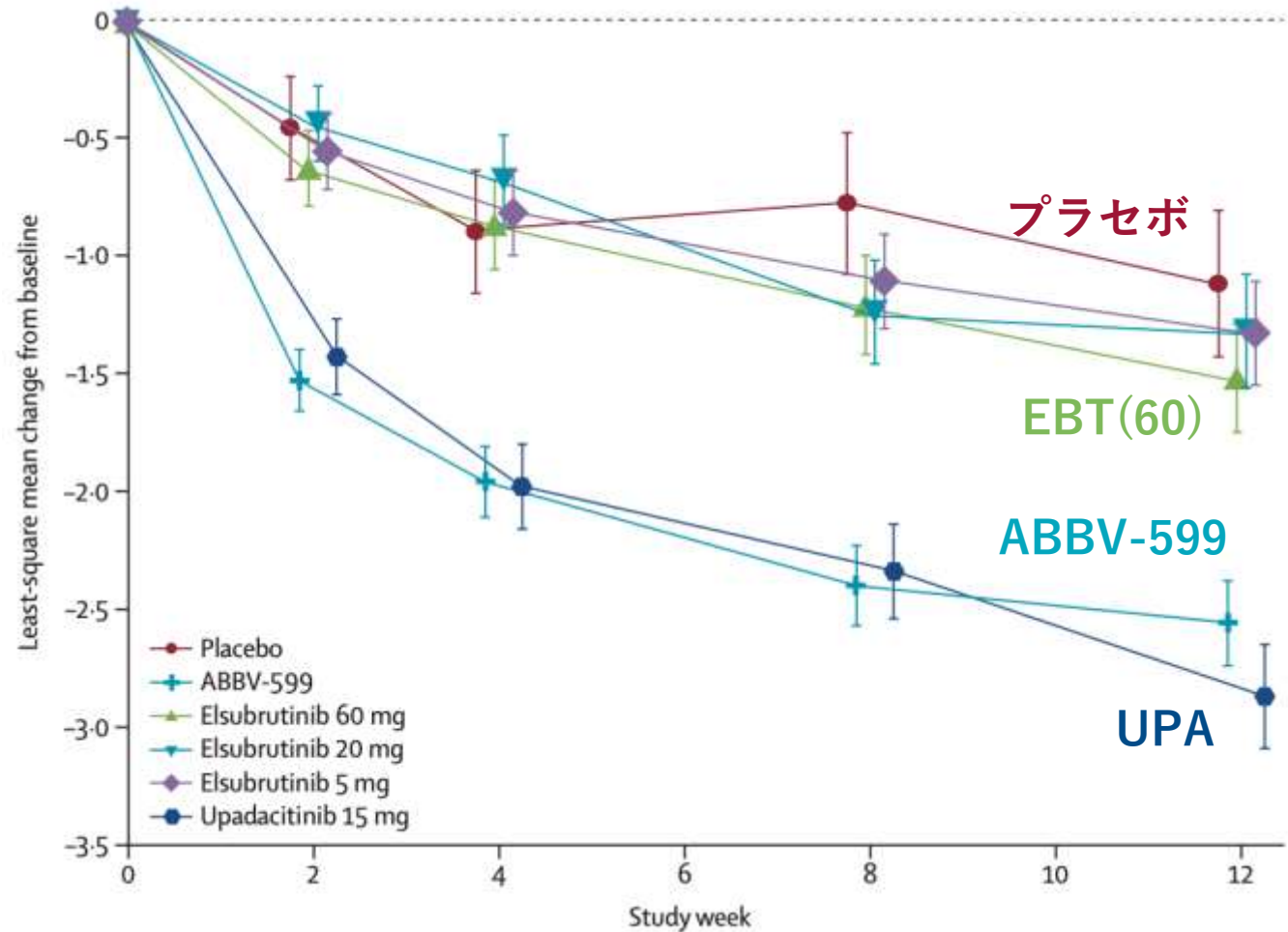


他の経路への干渉が少ない

# RAにおけるBtk阻害薬の有効性

[Lancet Rheumatol. 2022;4:e395]

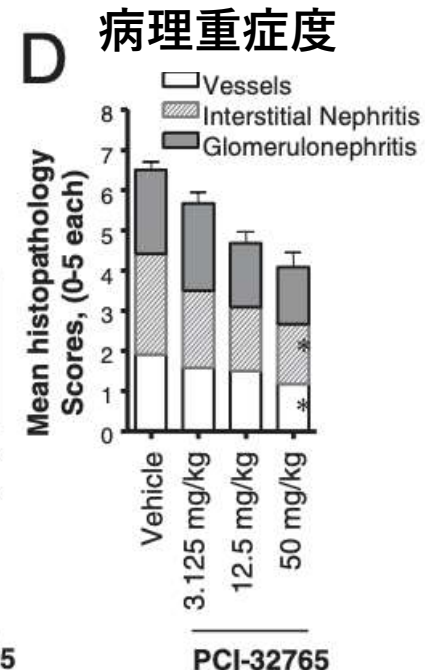
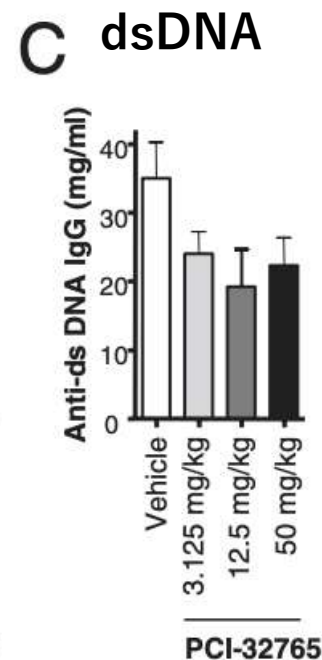
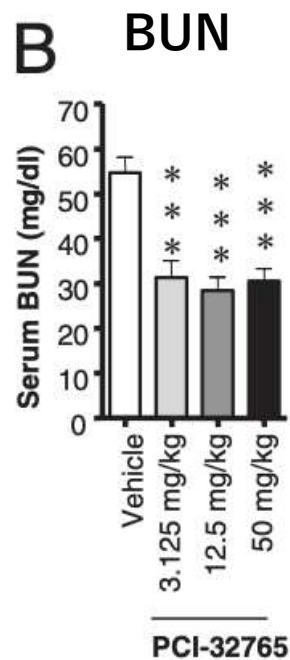
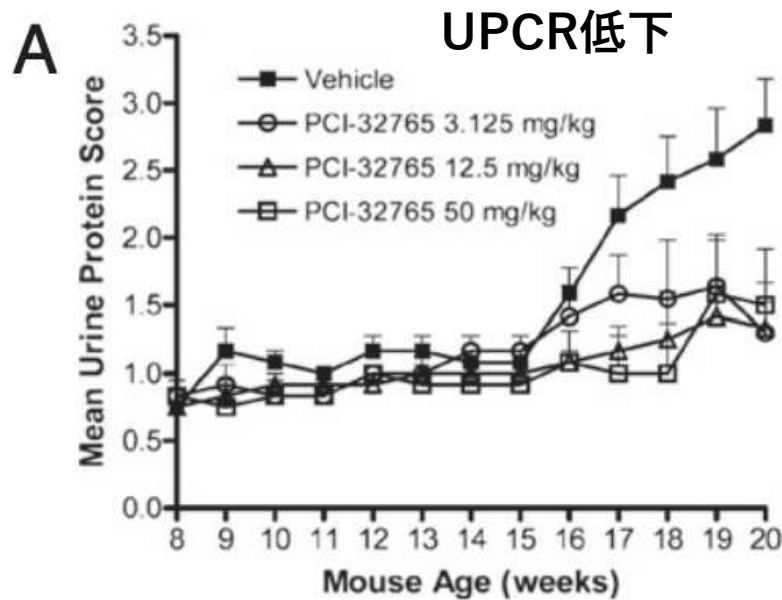
- 生物学的製剤不応のRA 242人
- 以下のどれかを投与
  1. ABBV-599(UPA 15mg+ エルスブルチニブ 60mg)
  2. エルスブルチニブ 60mg
  3. エルスブルチニブ 15mg
  4. UPA 15mg
  5. プラセボ
- 主要評価項目は12wのDAS28-CRP変化.
- RAにおいてエルスブルチニブ単剤の有効性は乏しい.



# SLEにおけるBtk阻害薬の有効性

[PNAS. 2010;107:13075., Arthritis Rheum. 2013;65:2380.]

- マウスにおいてBtkを過剰発現させるとSLE様の症候を発症する
- SLEマウスモデルにおいて有効性が報告されている。
  - 自己抗体の産生低下とループス腎炎の進行抑制。
  - 抗DNA抗体の主要産生源である脾臓形質細胞の枯渇。
  - IFN関連遺伝子の発現低下。

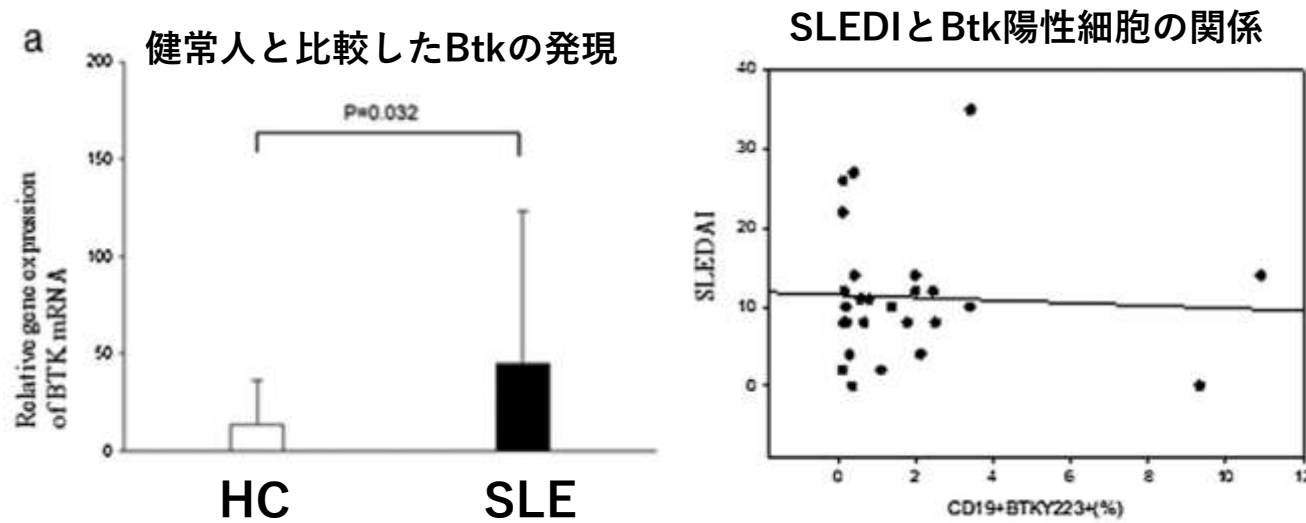




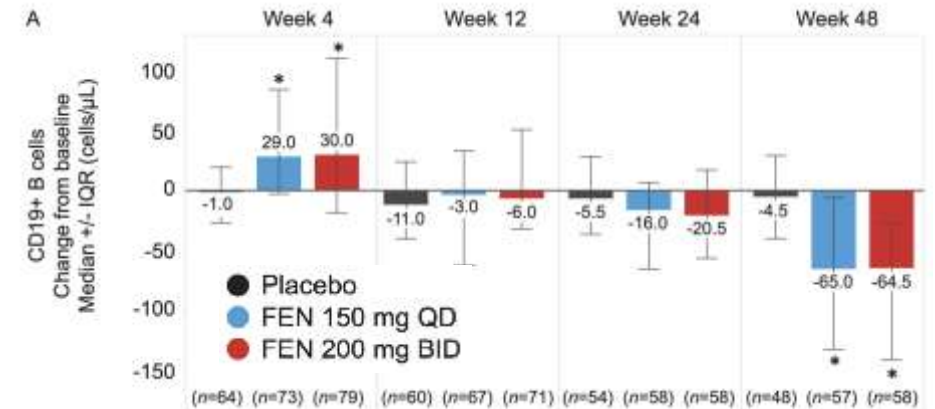
# SLEにおけるBtk阻害薬の有効性

- SLEのPBMCではBtkの発現が亢進しているが、疾患活動性とは関係ない。

[Joint Bone Spine. 2020;87:670.]



- SLEの臨床試験では有効性を示すことができていない。
  - Fenebrutinibは48週のSRI-4を達成しなかった。
  - Evobrutinibは52週のSRI-4を達成しなかった。
  - CD19+B細胞数自体は減少するが、枯渇はしない。

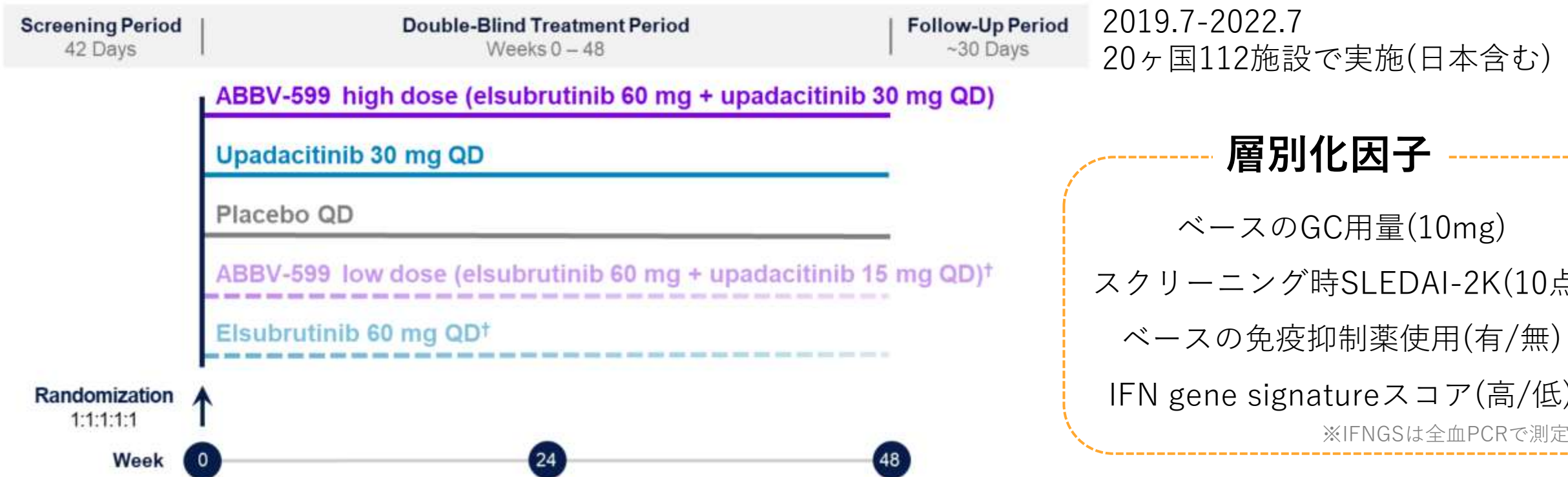


[Arthritis Rheumatol. 2021;73:1835., ACR Open Rheumatol. 2023;5:38.]



# 今回の論文 (SLEek試験)

- 目的: ウパダシチニブ(UPA), エルスブルチニブ(EBT)の有効性を評価.
- 試験のデザイン: 第2相, 無作為化, 二重盲検(患者/試験者), プラセボ対照, 多施設.
- 42日間のスクリーニング期間の後, 1:1:1:1:1にランダムに振り分けられ, 48週間投与される.
- 50%が離脱あるいは24週目の評価を完了した時点で試験チームとは別のチームが中間解析.



# 方法: 適格基準と除外基準

## 適格基準

- スクリーニングの24週前に中等度以上の重症度があるSLEと診断.
- 自己抗体陽性(ANA  $\geq$  80倍, 抗dsDNA抗体, 抗Sm抗体のどれかが陽性)
- ACR1997またはSLICC2012の分類基準を満たす.
- SLEDAI-2K  $\geq$  6点(clinical SLEDAI  $\geq$  4点). 臨床スコアの4点が関節炎であれば罹患関節数は3以上である必要がある.
- スクリーニング期間中に医師VAS  $\geq$  1/3点

## 除外基準

- 抗リン脂質抗体がTriple positive.
- 重症活動性ループス腎炎
- 重症活動性NP-SLE

## 方法: 併用薬剤

### 併用薬剤

- ベースラインの30日前から治療が安定している
- 使用可能薬剤: HCQ, PSL  $\leq$  20mg/日  $\pm$  免疫抑制薬1剤(AZA, ミコフェノール酸, LEF, CyA, Tac, MTX).
- 3ヶ月以上前のベリムマブ, アニフロルマブは許容される.

### グルココルチコイド(GC)の減量

- GCの減量は治験担当医師の判断による.
- 安定している場合には16週目までにPSL  $\leq$  10mg/日まで減量することが推奨される.

# 方法: 評価項目1

## 主要評価項目

24週目におけるSRI-4奏功, かつPSL  $\leq$  10mg/日を達成した割合.

## 副次評価項目

- 24週目の各治療反応性項目(SRI-4, BICLA, LLDAS)を達成した割合
- ベースから24週目までのGC用量の変化.
- 24週目までの患者年(PY)あたりの再燃数(全体, 軽度-中等度, 重度): SELENA-SLEDAI flair index(SFI)で評価.

## その他の評価項目

- 副次評価項目と同様の項目の48週での評価.
- 48週目までにおける最初の再燃までの時間: SFIで評価.
- ベースで6以上の罹患関節がある場合における, 48週での50%以上の罹患関節減少割合.
- ベースのCLASI  $\geq$  10点の場合における, 48週でのCLASI-50(CLASIの50%以上の低下).
- 血清dsDNA抗体, C3, C4の異常がベースである場合には48週目までの変化(ELIZA)



## 方法: 評価項目2

### 薬物動態解析

- 血漿中のUPA, EBT濃度を4, 12, 20, 24週で評価.
- 薬物動態はpopulation pharmacokinetic modelingで解析.

### 安全性解析

- 少なくとも1回薬剤を投与された全員の治療関連有害事象(TEAE)を解析.
- TEAE: 有害事象の発現日が試験薬の初回投与日以降であり, 試験薬の最終投与日から30日以内であるものと定義.
- 特記すべき有害事象, 試験役の中止に至ったTEAE, 死亡に至ったTEAEも評価.
- 主要血管有害事象(MACE)とVTEは外部委員会が評価.

# 方法: 統計解析

## サンプルサイズ

- 24週におけるプラセボの反応率を25%と仮定.  $\alpha=10\%$ の両側 $\chi^2$ 検定により, 実薬群とプラセボ群の間に20%から25%の差が検出される可能性は78-91%と算出.
- 主要評価項目を評価するために325人(各群65人)が必要とされた.

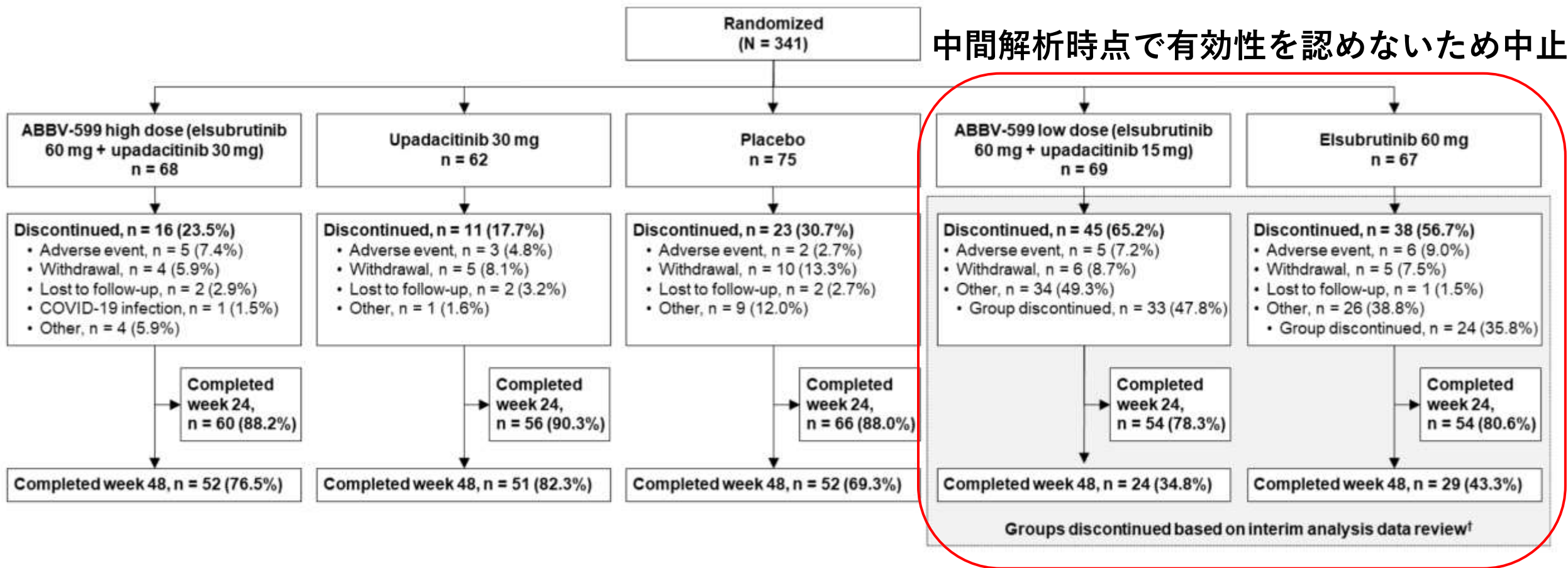
## 解析方法

- 患者背景, 薬物曝露反応, 安全性解析: 記述統計
- 再燃: Cox proportional-hazards modelを用いて初回再燃までの治療の効果を評価.
- カテゴリ変数: Cochran–Mantel–Haenszel検定を用いて算出され, 層別化因子で層別化.
- 連続変数: mixed-effect model for repeated measuresを用いて評価.再燃がない場合は最後のSFIが欠測値でない日付または中止時点で打ち切り.
- 欠損値への対応: 事前に規定されたVisitを欠席した患者はそのVisitについては非反応として分類. COVID-19感染や物流上の制限によりデータが欠損した患者は多重補完によって処理.

## 差の評価

- 事前に規定された両側 $\alpha$ 値=0.1. 多重性制御がなかったため主要評価項目以外のp値は名目上のものとみなされた.
- 事後解析で行われたバイオマーカーの解析では両側 $\alpha$ 値=0.05.

# 結果: 試験の継続性



# 結果: 患者背景(継続投与群のみ)

Parameter	ABBV-599 high dose (n = 68)	Upadacitinib 30 mg (n = 62)	Placebo (n = 75)
Female, n (%)	62 (91.2)	57 (91.9)	75 (100)
Race, n (%)			
Asian	14 (20.6)	13 (21.0)	23 (30.7)
Black	4 (5.9)	9 (14.5)	4 (5.3)
Multiple	2 (2.9)	6 (9.7)	2 (2.7)
Other <sup>a</sup>	3 (4.4)	0	3 (4.0)
White	45 (66.2)	34 (54.8)	43 (57.3)
Age, mean (±SD), y	42.7 (±11.3)	42.5 (±11.9)	41.7 (±12.1)
BMI, mean (±SD), kg/m <sup>2</sup>	26.4 (±7.0)	27.4 (±7.4)	27.2 (±7.5)
Time since onset of lupus, mean (±SD), y	9.6 (±7.5)	11.0 (±6.9)	9.4 (±7.3)
Glucocorticoid use, n (%)	52 (76.5)	42 (67.7)	56 (74.7)
≤10 mg/d <sup>b</sup>	40 (76.9)	31 (73.8)	40 (71.4)
>10 mg/d <sup>b</sup>	12 (23.1)	11 (26.2)	16 (28.6)
Daily glucocorticoid dose, mg/day, mean (±SD)	6.7 (±6.4)	6.2 (±6.1)	7.9 (±7.1)
Antimalarial use, n (%)	62 (91.2)	51 (82.3)	67 (89.3)
Immunosuppressant use, n (%)	26 (38.2)	25 (40.3)	28 (37.3)
Mycophenolate	9 (13.2)	10 (16.1)	14 (18.7)
Azathioprine	13 (19.1)	11 (17.7)	9 (12.0)
Methotrexate	10 (14.7)	7 (11.3)	16 (21.3)
Calcineurin inhibitor <sup>c</sup>	4 (5.9)	1 (1.6)	4 (5.3)
Leflunomide	0	3 (4.8)	1 (1.3)
SLEDAI-2K status, n (%)			
<10	40 (58.8)	35 (56.5)	45 (60.0)
≥10	28 (41.2)	27 (43.5)	30 (40.0)
SLEDAI-2K score, mean (±SD)	8.9 (±2.8)	9.0 (±2.8)	9.1 (±3.9)
Among patients with score <10	7.1 (1.1)	7.3 (1.2)	6.7 (1.7)
Among patients with score ≥10	11.5 (2.3)	11.4 (2.6)	12.7 (3.4)
BILAG A or B organ system involvement, n (%)			
Constitutional	1 (1.5)	1 (1.6)	1 (1.3)
Mucocutaneous	34 (50.0)	30 (48.4)	35 (46.7)
Neuropsychiatric	0	0	0
Musculoskeletal	57 (83.8)	52 (83.9)	59 (78.7)
Cardiorespiratory	1 (1.5)	3 (4.8)	1 (1.3)
Gastrointestinal	0	1 (1.6)	0
Ophthalmic	0	0	0
Renal	2 (2.9)	0	4 (5.3)
Hematologic	1 (1.5)	0	0
PhGA DAS, mean (±SD)	1.8 (±0.4)	1.7 (±0.4)	1.8 (±0.4)

アジア人が20%程度

罹病期間は10年前後

70%前後でGCを使用

平均 7mg/日前後

IS 40%, HCQ 85%程度

SLEDAI-2K 9点前後

10点以上が40%程度

PhGA 1.8点程度

BILAG ≥ BはMSKがほとんど



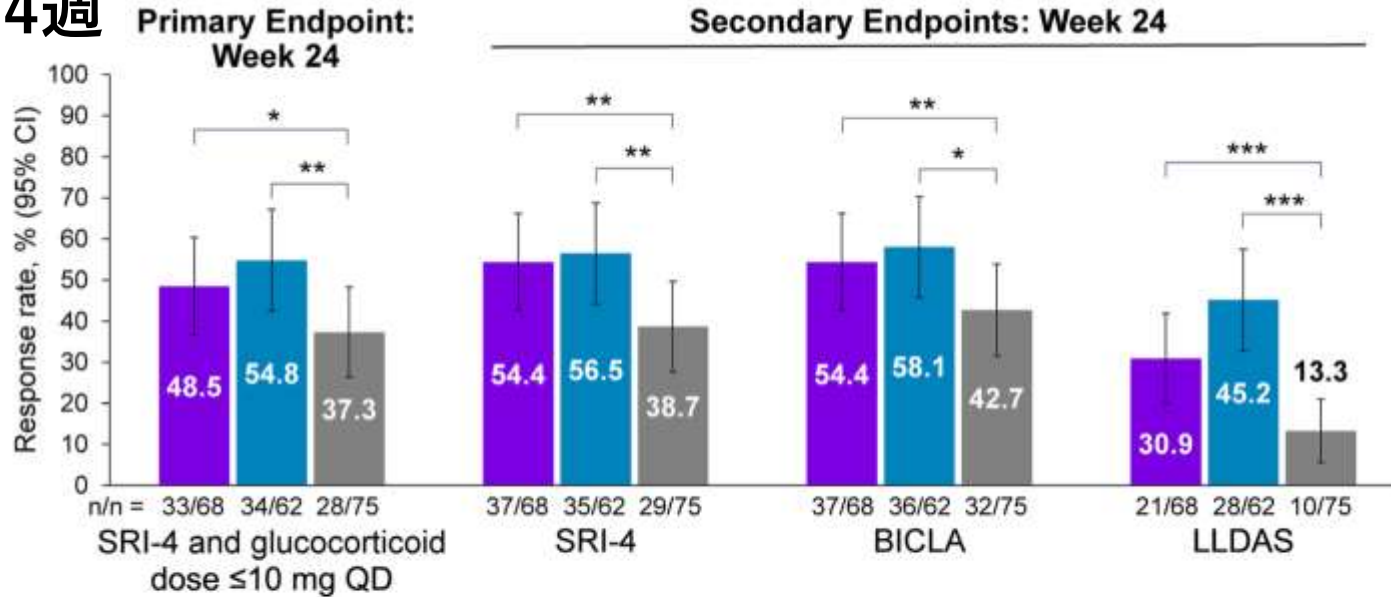
# 結果: 有効性(24/48週)

■ ABBV-599 high dose

■ Upadacitinib 30 mg

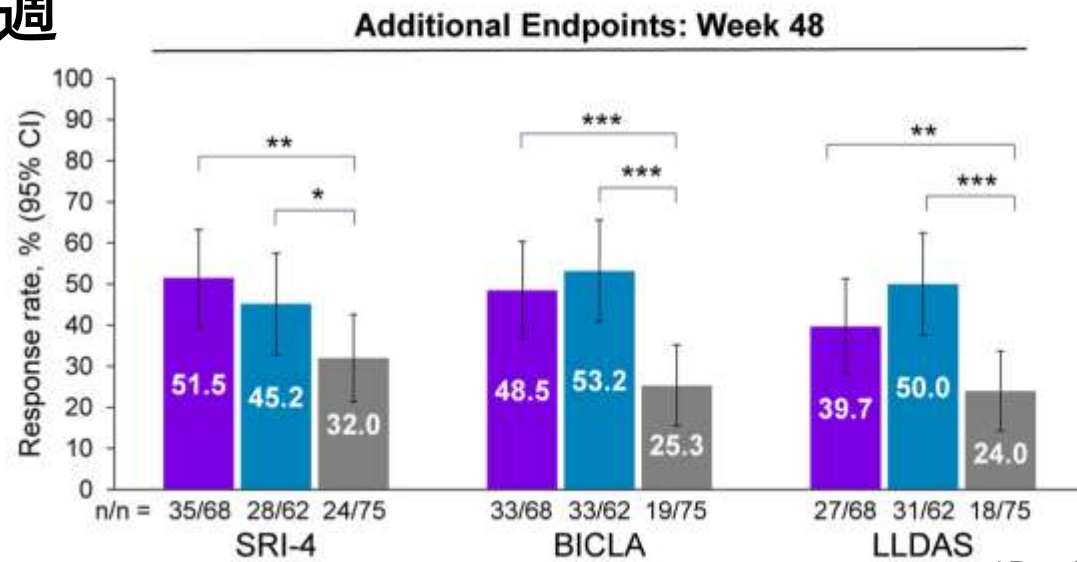
■ Placebo

## 24週



- UPA, ABBV-599の有効性.
- 有効性の48週までの継続性.

## 48週



- GCの減量は各群でわずかのみであった.
- 24週で-0.5mg程度, 48週で-1.5mg程度(最小二乗平均変化量).

※主要評価項目: 24週目におけるSRI-4奏功, かつPSL ≤ 10mg/日

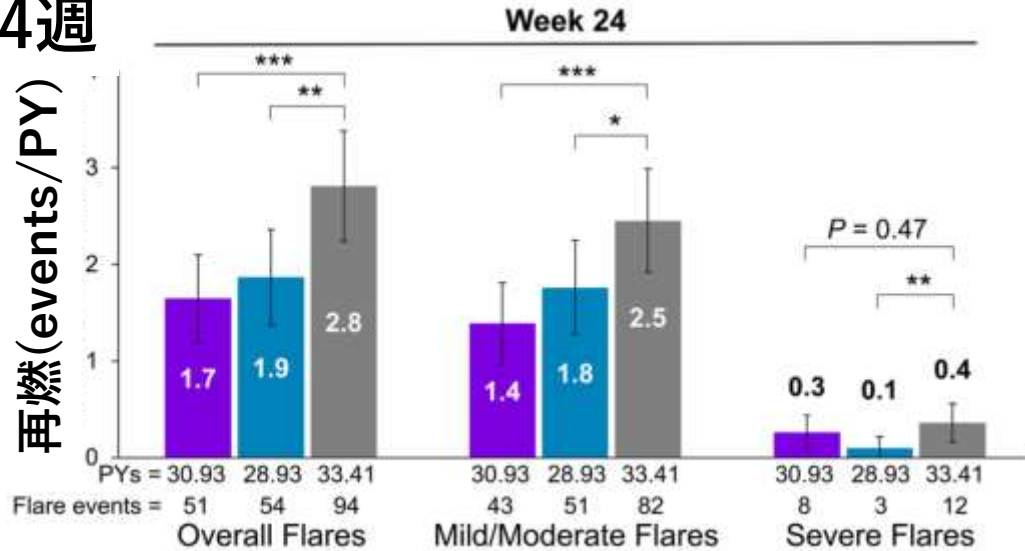
※ABBV: UPA30mg+EBT60mg

\*P < 0.10, \*\*P < 0.05, \*\*\*P < 0.01

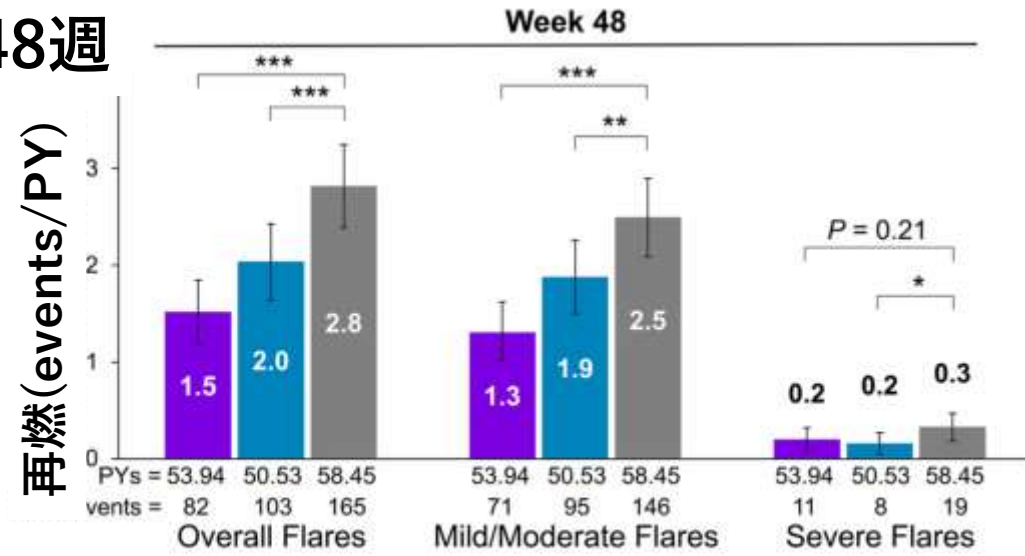
# 結果: 再燃

■ ABBV-599 high dose    ■ Upadacitinib 30 mg    ■ Placebo

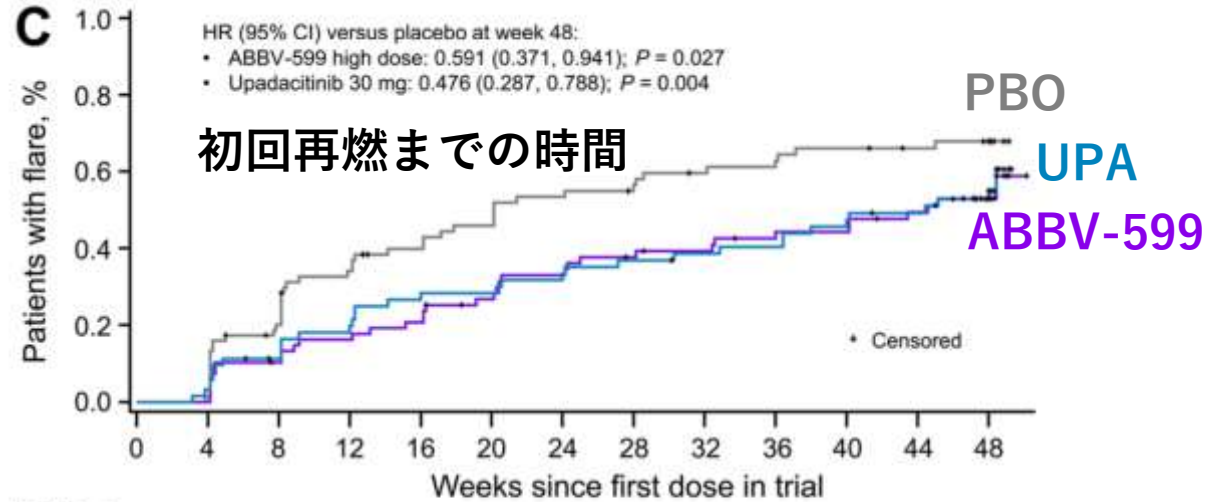
## 24週



## 48週



■ ABBV-599 high dose (n = 68)    ■ Upadacitinib 30 mg (n = 62)    ■ Placebo (n = 75)



Patients, n	ABBV-599 high dose	Upadacitinib 30 mg	Placebo
ABBV-599 high dose	68	60	56
Upadacitinib 30 mg	62	48	43
Placebo	75	46	40

### UPA, ABBV-599の再燃予防効果

※ABBV: UPA30mg+EBT60mg

\* $P < 0.10$ , \*\* $P < 0.05$ , \*\*\* $P < 0.01$

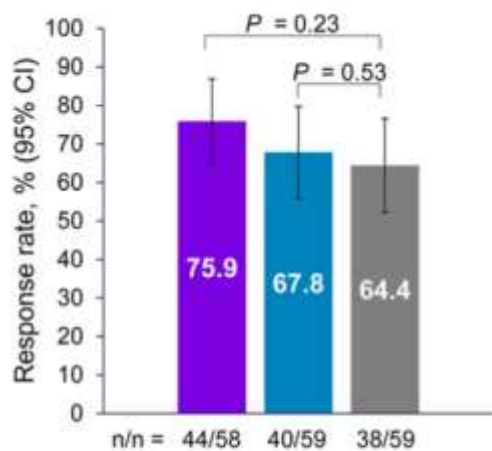
# 結果: その他の有効性解析

■ ABBV-599 high dose

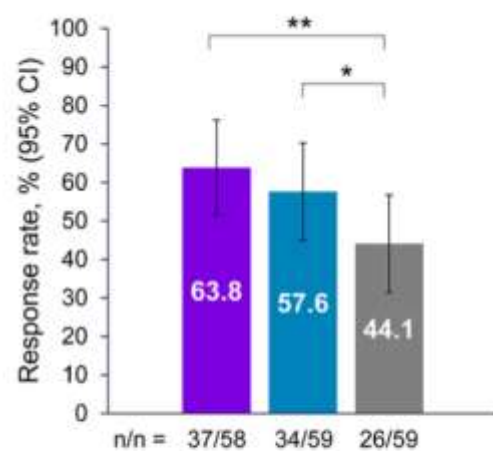
■ Upadacitinib 30 mg

■ Placebo

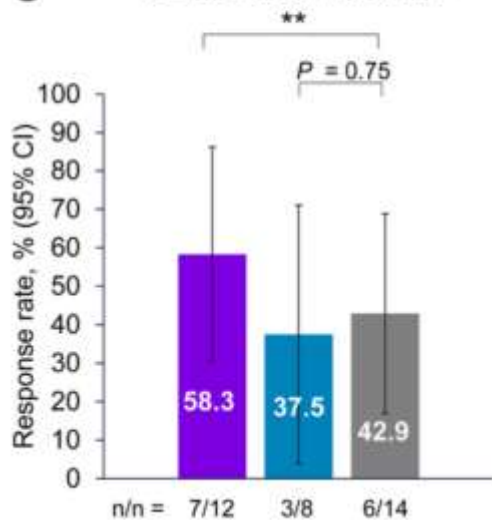
**A** Joint Count-50: Week 24



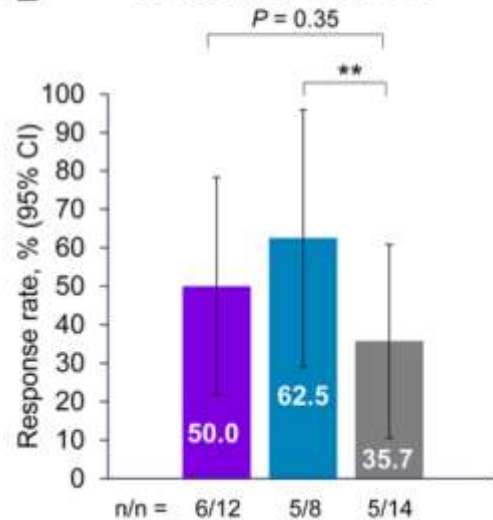
**B** Joint Count-50: Week 48



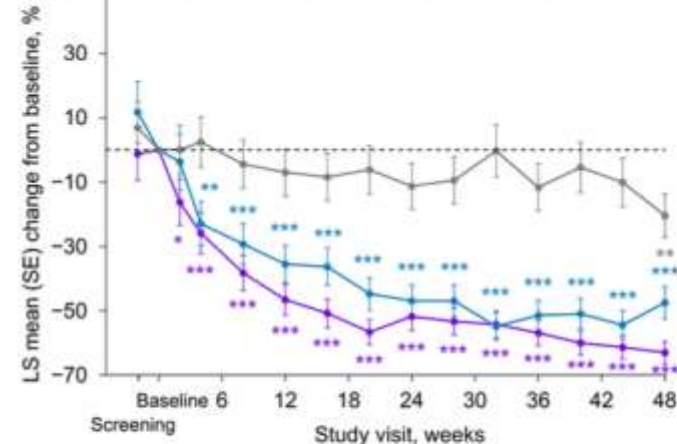
**C** CLASI-50: Week 24



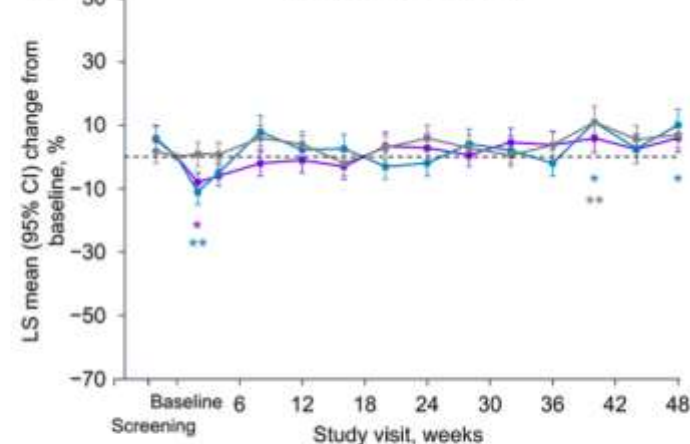
**D** CLASI-50: Week 48



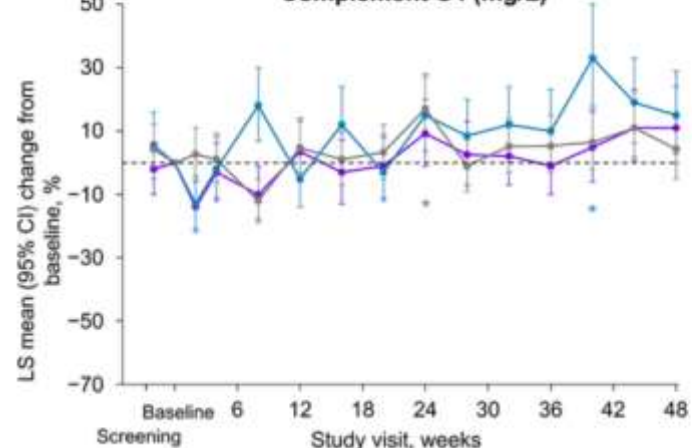
**A** Anti-double-stranded DNA IgG (IU/mL)<sup>a</sup>



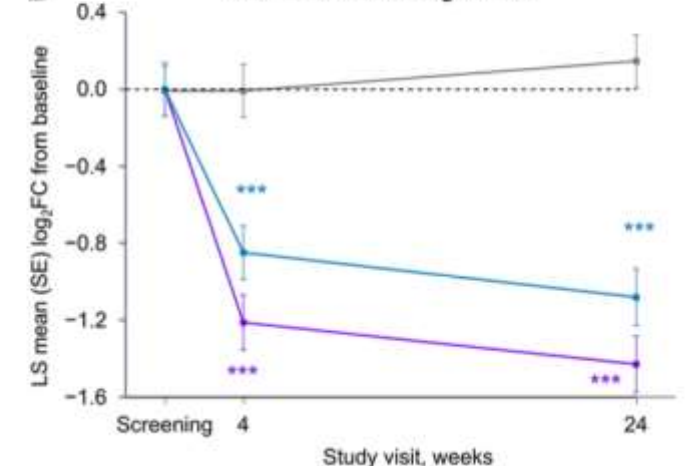
**B** Complement C3 (g/L)<sup>b</sup>



**C** Complement C4 (mg/L)<sup>c</sup>



**D** Interferon Gene Signature



- dsDNA減少効果はあるが, 補体減少効果はない。
- IFNGS減少効果を4週から認める。

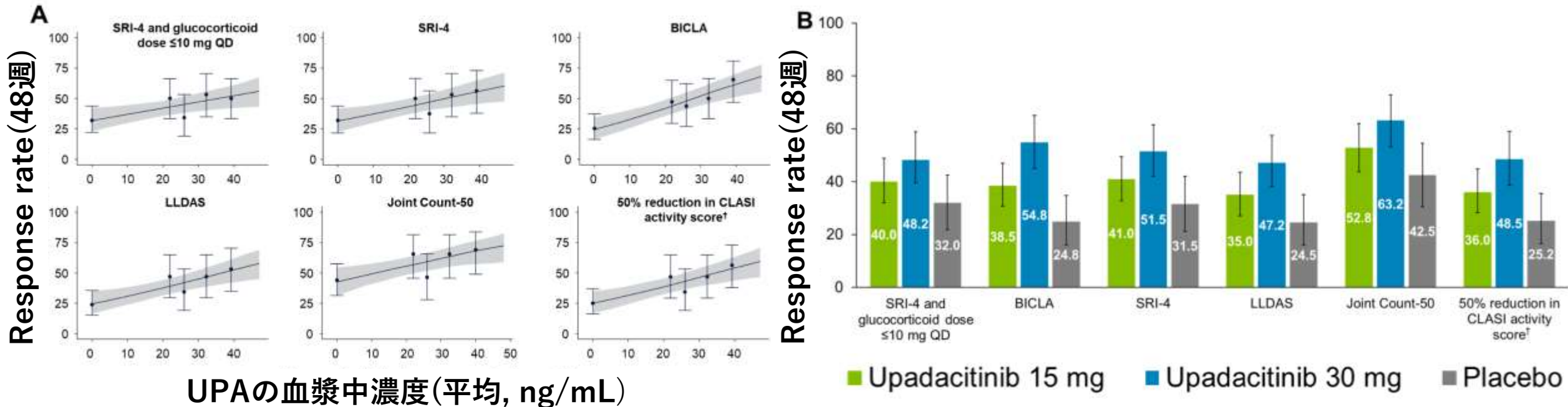
# 結果: 薬物動態と用量

## エルスブルチニブ

- 明確な用量依存性の効果増強は認めなかった。

## UPA

- 薬物血中濃度はRAと同様な挙動であった。
- 24週, 48週ともに用量依存性の効果増強を認めた. この効果増強にはエルスブルチニブの血漿中濃度には関係なかった。
- 48週目において, UPA 30 mg/日は15 mg/日より8-16%強い効果があった。





## 結果: 安全性(48週, 継続投与群のみ)

- 悪性腫瘍, VTEなし. 致死性のMACEが3件あったが治験薬とは無関係と判定.
- 死亡: EBT単独群(下表に含まれない群)で2, ABBV-599群1.

Parameter, n (%)	ABBV-599 high dose (n = 68)	Upadacitinib 30 mg (n = 62)	Placebo (n = 75)
Safety overview			
Any TEAE	59 (86.8)	52 (83.9)	58 (77.3)
COVID-19-related TEAE	6 (8.8)	8 (12.9)	9 (12.0)
TEAE considered possibly related to study drug	29 (42.6)	20 (32.3)	25 (33.3)
TEAE leading to discontinuation of study drug	9 (13.2)	6 (9.7)	5 (6.7)
Serious TEAE	7 (10.3)	13 (21.0)	13 (17.3)
Death	1 (1.5) <sup>a</sup>	0	0
AESIs			
Serious infection	5 (7.4)	7 (11.3)	3 (4.0)
Opportunistic infection excluding TB and HZ <sup>b</sup>	0	1 (1.6)	1 (1.3)
HZ	8 (11.8)	4 (6.5)	3 (4.0)
Active TB	0	0	1 (1.3)
Possible malignancy	0	0	0
Malignancy	0	0	0
Anemia	3 (4.4)	2 (3.2)	3 (4.0)
Neutropenia	1 (1.5)	2 (3.2)	1 (1.3)
Lymphopenia	0	2 (3.2)	0
Renal dysfunction	1 (1.5)	1 (1.6)	0
Hepatic disorder	3 (4.4)	1 (1.6)	1 (1.3)
Adjudicated VTE	0	0	0
Any adjudicated MACE	1 (1.5)	1 (1.6)	1 (1.3)
Nonfatal MI <sup>c</sup>	0	0	1 (1.3)
Nonfatal stroke <sup>d</sup>	1 (1.5)	1 (1.6)	0

治験薬に関連するTEAE, 中止に至ったTEAE

重症感染, HZはABBV/UPAで多い

## 考察

ABBV-599高用量(EBT 60 mg+ UPA 30 mg), および UPA 30 mgのSLEへの有効性を確認

- 24週目におけるSRI-4奏功, かつPSL $\leq$ 10mg/日
- SRI-4, BICLA, LLDAS, 再燃

EBT 60mg単剤群は有効性を示すことができなかった

- RAへのEBTと同様で, SLEに対する他のBtk阻害薬と同様の結果であった.
- なぜ有効ではないのか?: Btkを発現しない形質細胞の関与, B細胞以外のSLEへの関与, BCRへの反応性が低下したB細胞の存在.
- 用量を増やしても効果の増強はないため, Btk阻害の程度は関係ない?.

[Arthritis Rheumatol. 2021;73:1835., ACR Open Rheumatol. 2023;5:38.]

# 考察

SLEにおいてはUPAの必要な量は30mg>15mgと予測された

- EBTにUPA 15mgを追加しても有効性はなかったが, 30mgを追加すると有効性を認めた.
- RAと同様の薬物動態であったことから, RAやSpAと比較して多数の臓器に炎症を認めることが高用量を要する原因かもしれない. [J Rheumatol. 1997;24:303.]
- 低疾患活動性となった場合に, (IBDと同様に)低用量に減量できるかの検討が必要.
- 用量反応性はサブグループ(IS使用の有無, IFNGS)に依らず一定であったが, より大規模な研究での確認が必要.
- SLEのどのシグナル経路にUPAが有効なのかは不明.

安全性に新しい問題点は発生しなかった

- ABBV-599高用量, UPAともに重篤な感染症とHZが多かった.
- 本試験ではAPSを含む集団を対象としたが, VTEの発生はなかった.

# 考察

## Bariの試験 (BRAVE-1, 2)の失敗から

- Bariの試験ではプラセボの反応性が高すぎるということが問題であった.
- 今回の試験(SLEek試験)ではプラセボの反応性を抑えるための手法を用いることで治療効果を検出することができた.



**Lupus community panel proposals for  
optimising clinical trials: 2018**

[Lupus Sci Med. 2018;5:e000258.]

## Limitation

- GCの漸減が必須ではなかった(:試験薬とプラセボでGCの量に差がなかった原因): 元々GCの容量が少ない群のため, GCの試験への影響は薄かったかもしれない.
- サンプルサイズが少なく, 評価期間が48週間にとどまった.

**UPAに対する第3層試験(SELECT-SLE試験)が進行中(NCT05843643)**