



CLINICAL SCIENCE

Maintenance of remission of ANCA vasculitis by rituximab based on B cell repopulation versus serological flare: a randomised trial

Reza Zonozi ,^{1,2,3} Frank B Cortazar,⁴ Anushya Jeyabalan,^{1,2,3} Gabriel Sauvage ,¹
Pravarut Nithagon,¹ Noah R Huizenga,¹ Jillian M Rosenthal,¹ Alexander Sipilief,¹
Katherine Cosgrove,¹ Karen A Laliberte,¹ Eugene P Rhee,^{2,3} William F Pendergraft, III,⁵
John L Niles^{1,2,3}

2024/3/5 膠原病・リウマチ内科ジャーナルクラブ
寺前友樹

AAV寛解維持のRTXの立ち位置

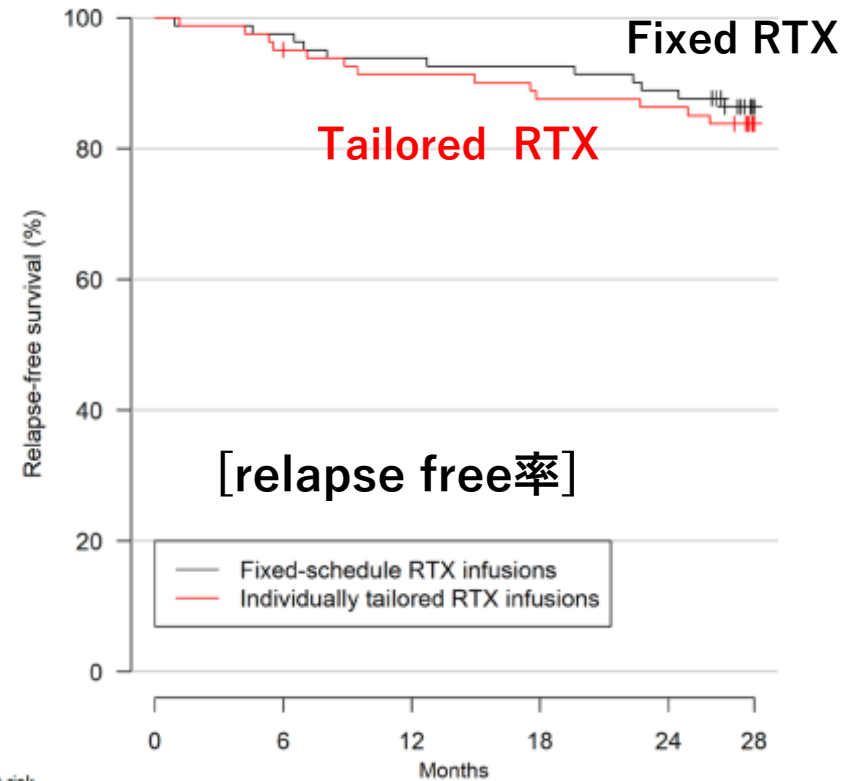
- EULAR Recommendation; 2022 update
 - 寛解維持療法にはRTX 500mg/回の6カ月毎のfixedを推奨.
 - その継続期間は, 24~48カ月を推奨.
- ACR/Vasculitis Foundation Guideline; 2021
 - 寛解維持療法にはRTX のfixedを推奨.
 - ANCA levelsとCD19+B細胞数は再燃の正確な指標ではない.

Ann Rheum Dis. 2023;ard-2022-223764.

Arthritis Rheumatol. 2021;73(8):1366-1383.

RTX維持 Fixed vs Tailored (MAINRITSAN 2)

- 寛解後のAAVにfixed RTX vs tailored RTXのRCT
- Fixed; 0d, 14d, 6m, 12m, 18mでRTX500mg/回
- Tailored; CD19⁺B細胞>0 mm³ or ANCA2倍以上の上昇があればRTX500mg/回
- Primary Endpoint; 28カ月目の再発数
- 再燃：Fixed **9.9%** vs Tailored **17.3%** (p=0.22)
- 投与回数: Fixed 381回>Tailored 248回



→RTX維持はFixedでもTailoredでも再燃数に統計学的な差はない

Background

- AAVの寛解導入療法後は、少なくとも2年間はRTXを固定スケジュール(4-6か月毎)での維持療法が推奨.
- この固定投与は、B細胞の継続的な減少が維持され、再発リスクが最小限に抑えられるが、ワクチン反応の鈍化、低ガンマグロブリン血症、遅発性好中球減少症、感染症などのリスクが高くなる.
- 一方、臨床的再発が起こるまでRTX投与を控えるtailoredスケジュールでRTXを投与する方法もある.
- このアプローチには、CD20陽性B細胞の再増殖 or ANCAの上昇のいずれかのバイオマーカーを使用してRTXの投与を決定する.
- これらのバイオマーカーを用いて、RTX投与が既に2年間行われている維持療法中のAAVに対してRTX投与量を比較するRCTを行った.

Method

Design

- a prospective, single-centre, open-label, randomised controlled trial

Patient

- inclusion criteria

- (a) 18-82歳
- (b) 2012 Chapel Hill Consensus Conference Definitionsを満たすANCA関連血管炎
- (c) $eGFR \geq 20 \text{ mL/min/1.73 m}^2$
- (d) 24カ月以上RTXが定期投与されている
- (e) 12カ月以上BVAS/WG=0, $PSL \leq 7.5\text{mg}$

- exclusion criteria

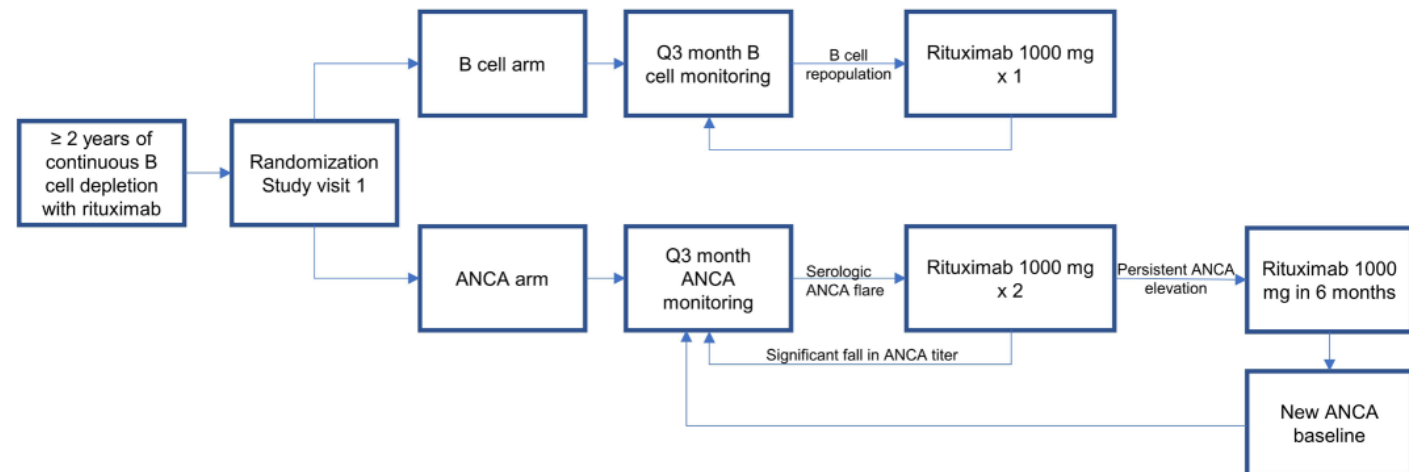
- (a) RTX以外の免疫抑制薬, $PSL > 7.5\text{mg}$
- (b) $IgG < 300 \text{ mg/dL}$
- (c) 抗GBM疾患の既往
- (d) 悪性腫瘍などの終末期で余命36カ月未満
- (e) 腎移植後

Method

Study procedures

- ANCA serotypeとRTX vintage(<3 yrs, ≥ 3yrs)で層別化して, B細胞群とANCA群に1:1に割り付け.
- B細胞群: CD20陽性細胞が $\geq 10 \text{ mm}^3$ でRTX投与, <10ならskip.
<10で検出された場合は6週間後に再検査.
- ANCA群: ELISA測定, ベースラインは過去2回分の平均値.
MPO;5倍以上の上昇, cut off値の4倍以上でRTX2回投与
PR3;4倍以上の上昇, cut off値の2倍以上でRTX2回投与

- RTX投与後にANCA値がベースラインの2倍以上, 指定した閾値(MPO cut off値の4倍, PR3 cut off値の2倍)を上回ると, 6か月毎にRTX1000mgを最大2回の追加投与. その時点で新しいベースラインのANCA値が最後の平均値として決定.



Method

Outcomes and follow-up

Primary Endpoint : 臨床的再燃(BVAS/WG>0)

2回連続BVAS/WG=1, or 1回でもBVAS/WG \geq 2

Secondary Endpoint : 重篤な有害事象(SAE), 重度の再発(modified BVAS/WG \geq 3), 血清学的ANCAの再燃, グルココルチコイドの使用, 免疫グロブリン値, Vasculitis Damage Index

Statistical analysis

- 予測される再発リスクはsuperior groupで15%, inferior groupで30%, 推定登録期間は36か月, 10%の離脱を想定
- 検出力80%で有意差を検出するには, 目標サンプルサイズ220人が必要
- α レベル0.05の両側 log-rank検定を使用
- 再発の累積確率は, Kaplan-Meier法を使用して推定
- SAEの数は, Poisson modelを使用して比較

Result

■ Characteristics

過去の治療歴や臨床的特徴など両群で同等

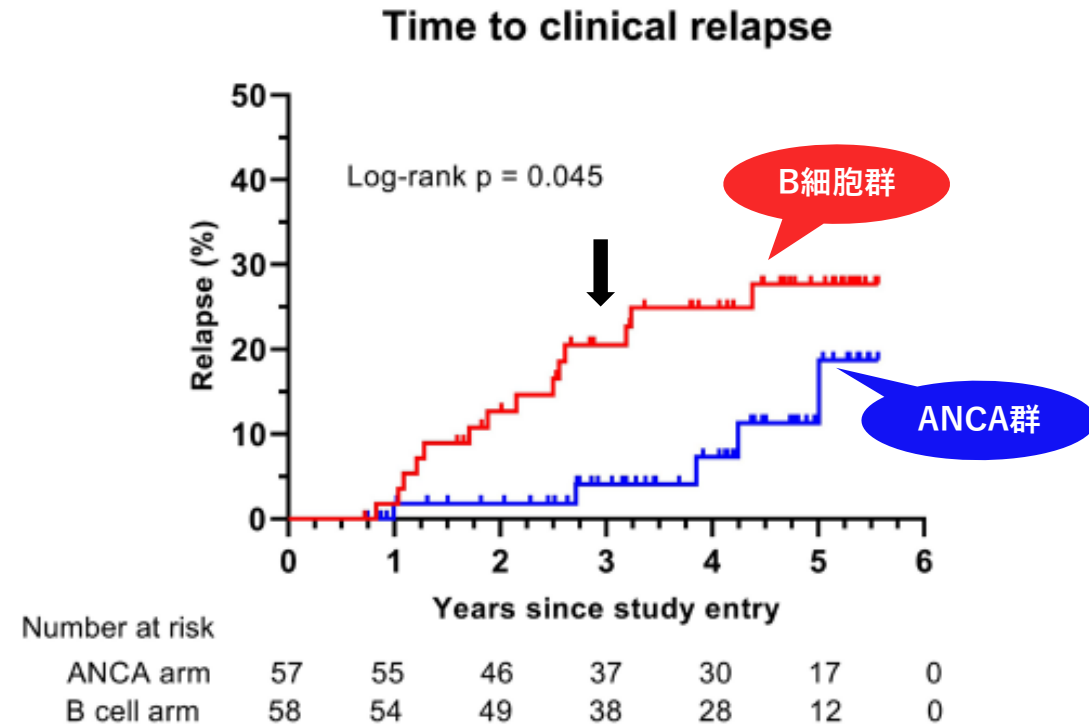
- 期間: 2016/1/1~2021/09/30
- B細胞群 n=58, ANCA群 n=57
- MPOとPR3は両群で約50%ずつ
- 50%以上が3年以上RTX投与
- 診断時のBVAS/WG median 6~7
- 研究参加時点でのPSL user: 両群 1~2名
- 研究開始時におけるANCA陽性率は約3%

	ANCA arm (n=57)	B cell arm (n=58)
Age—years, mean (SD)	62 (12)	61 (10)
Sex—female	26 (46%)	30 (52%)
ANCA serotype		
Anti-MPO	26 (46%)	27 (47%)
Anti-PR3	31 (54%)	31 (53%)
Time on rituximab prior to study entry		
Received <3 years at entry	28 (49%)	29 (50%)
Received ≥3 years at entry	29 (51%)	29 (50%)
Induction regimen		
CYC	12 (21%)	10 (17%)
RTX	13 (23%)	16 (28%)
CYC+RTX	32 (56%)	32 (55%)
Plasma exchange	9 (16%)	12 (21%)
Clinical features at diagnosis		
Scleritis	13 (23%)	18 (31%)
Otitis	17 (30%)	17 (29%)
Sinusitis	26 (46%)	30 (52%)
Tracheal stenosis	2 (4%)	2 (3%)
Pulmonary haemorrhage	13 (23%)	6 (10%)
ILD	1 (2%)	2 (3%)
Renal involvement	30 (53%)	31 (53%)
RPGN	15 (26%)	20 (34%)
Required HD	1 (2%)	1 (2%)
HD dependent	0 (0%)	0 (0%)
BVAS/WG, median, at diagnosis	7	6
Disease status		
Previous relapse	17 (30%)	16 (28%)
Newly diagnosed	40 (70%)	42 (72%)
<u>Clinical features at study entry</u>		
Creatinine (mg/dL), median (IQR)	1.09 (0.92–1.36)	1.04 (0.88–1.34)
eGFR (mL/min/1.73 m ²)*	69 (53–81)	71 (52–84)
BVAS/WG, median	0	0
VDI, median	1	1
Number of patients on prednisone†	2	1
ANCA serostatus at study entry		
ANCA positive	19 (33%)	17 (29%)
ANCA negative	38 (67%)	41 (71%)
Ig levels (mg/dL) at entry—median (IQR)		
IgG	750 (575–923)	699 (560–831)
IgM	31 (19–53)	23 (15–47)

Result

■ Primary Endpoint

- 追跡期間 median 4.1年(IQR 2.5~5.0年)
- 全追跡期間での再発
B細胞群 5人 vs ANCA値群 14人(HR 0.37,
95% CI 0.15 to 0.90)
- 3年後の再発率
B細胞群 4.1% vs ANCA群 20.5% (log-rank p=0.045)
- 5年後の再発率
B細胞群 11.3% vs ANCA群 27.7%

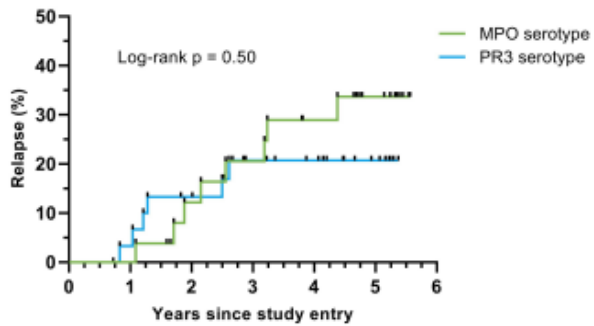


Result

■ Primary Endpoint

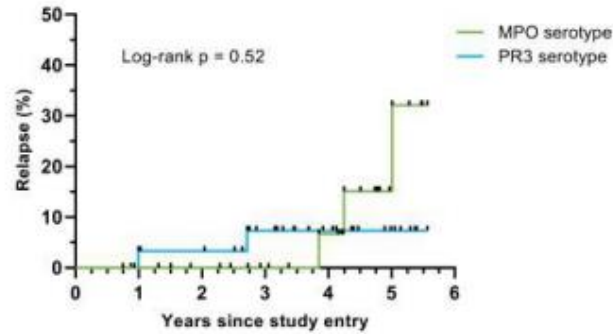
ANCA serotype

Time to clinical relapse within ANCA arm, stratified by ANCA serotype



Number at risk		0	1	2	3	4	5	6
MPO	26	26	21	19	15	9	0	0
PR3	31	29	25	18	15	8	0	0

Time to clinical relapse within B cell arm, stratified by ANCA serotype

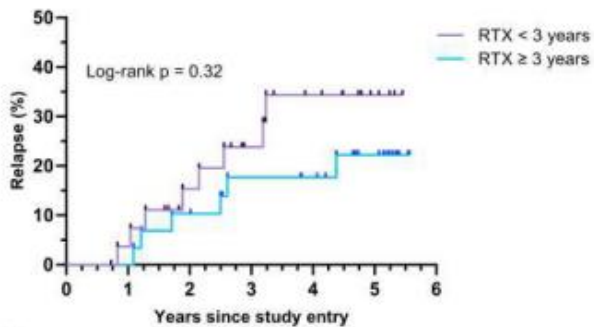


Number at risk		0	1	2	3	4	5	6
MPO	27	25	22	17	14	5	0	0
PR3	31	29	27	21	14	7	0	0

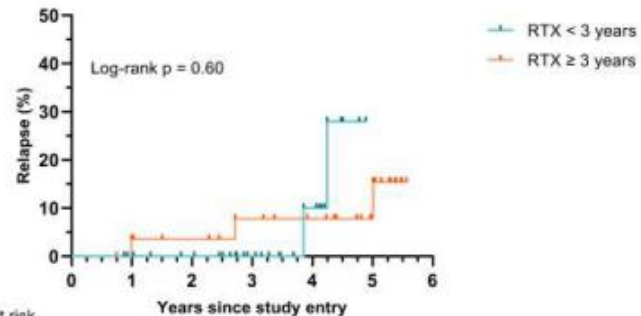
- ANCAのserotype別でも主要評価項目に差はない

RTX vintage

Time to clinical relapse within ANCA arm, stratified by time on rituximab



Time to clinical relapse within B cell arm, stratified by time on rituximab



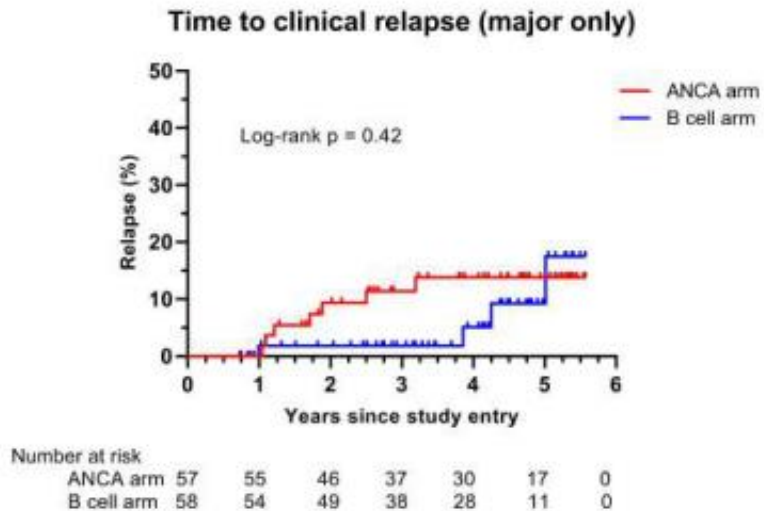
Number at risk		0	1	2	3	4	5	6
RTX < 3 years	29	27	24	16	9	0	0	0
RTX ≥ 3 years	29	27	25	22	19	12	0	0

- RTXの投与継続期間別でも主要評価項目に差はない

Result

■ Secondary Endpoint

- major relapse



- B細胞群 4件 vs ANCA群 7件 (p=0.33, χ^2 検定)
- 再発の原因はILDが最多

- Vasculitis Damage Index

	B cell arm (Start)	B cell arm (End)	ANCA arm (Start)	ANCA arm (End)
VDI	1.27 (SD 1.24)	1.42 (SD 1.11)	1.07 (SD 1.10)	1.08 (SD, 1.16)

- 3年後のVDIは2群間で有意な差なし
- ベースラインからの平均変化の差 -0.14 (95% CI -0.34 ~0.06, p=0.17)

Result

■ Secondary Endpoint

● Serological ANCA flares

- ANCA群：臨床的再発14例の内, ANCA上昇ないのは5例/14, B細胞は13例/14で上昇.

- B細胞群：臨床的再発5例の内, ANCA上昇ないのは4例/5, B細胞は2/5例で上昇.

- 臨床的 or 血清学的再発の複合endpoint

B細胞群 6.2% vs ANCA群 29.7%
(log-rank $p < 0.01$)

- それぞれの群で, 臨床的再発に血清学的再発を加えても差はない.

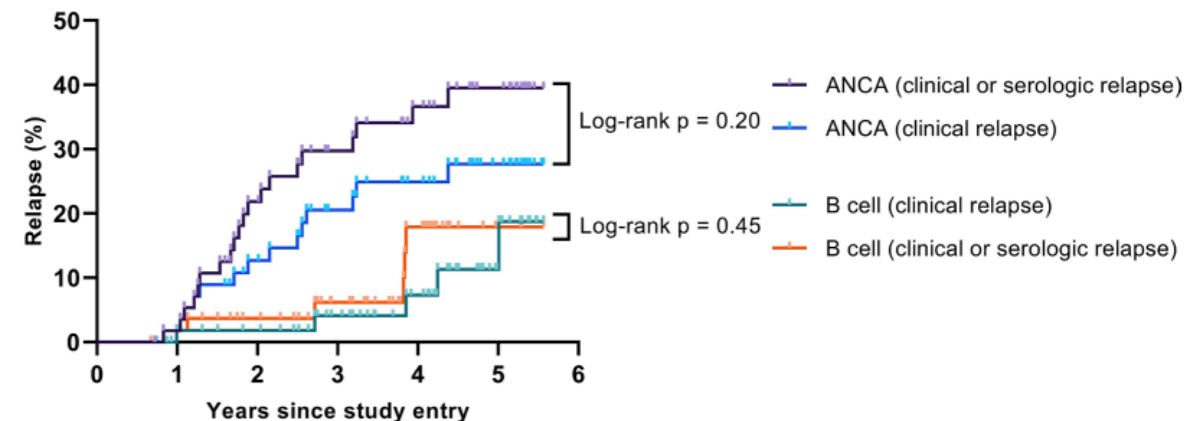
ANCA群

	Clinical relapse (n = 14)	No clinical relapse (n = 43)
ANCA serologic flare		
Isolated serologic flare	1	6*
Simultaneous serologic flare	8	NA
No serologic flare	5	37
B cell return	13	43

B細胞群

	Clinical relapse (n = 5)	No clinical relapse (n = 53)
ANCA serologic flare		
Isolated serologic flare	0	1
Simultaneous serologic flare	1	NA
No serologic flare	4	52
B cell return	2	53

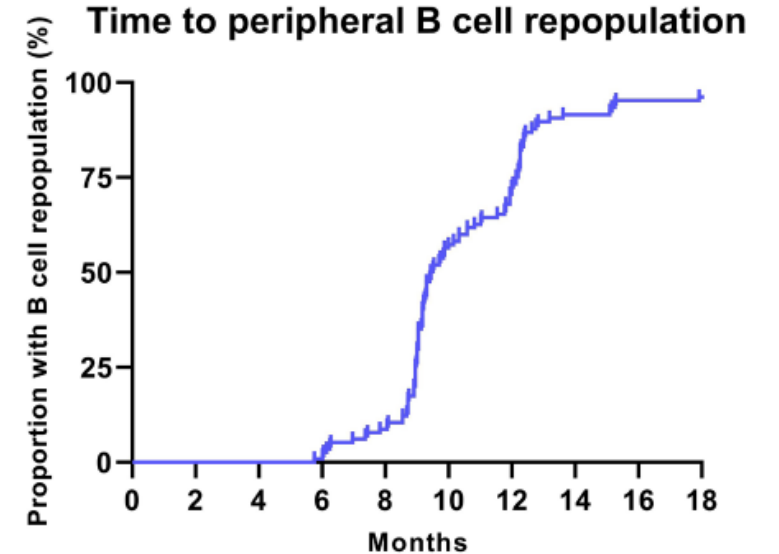
Time to clinical or serologic relapse



Result

■ B cells, rituximab exposure and immunoglobulin levels

- B cell repopulation($10/\text{mm}^3$ 以上)までの期間
median 9.44 month (IQR 8.94 ~ 12.13)
- RTX投与期間別でも同様の結果.
- B細胞群の方がRTX総投与量が多い(210g vs 26g)



Number at risk
115 115 115 113 105 49 33 9 5 4

- B細胞群では, IgG値は研究の前後で変わらない(716→695, $p=0.14$)
- ANCA群では, IgG値は研究の前後で上昇(749→828, $p=0.006$)

	B cell arm (Start)	B cell arm (End)	Difference	P value	ANCA arm (Start)	ANCA arm (End)	Difference	P value
IgG mean (95% CI)	716 mg/dL (656 - 777)	695 mg/dL (635 - 755)	-21 mg/dL (-50 - 7)	0.14	749 mg/dL (692 - 807)	828 mg/dL (747 - 909)	+79 mg/dL (23 -135)	0.006
IgM mean (95% CI)	38 mg/dL (29 - 48)	55 mg/dL (16 - 94)	+17 (-22 - 55)	0.38	50 mg/dL (30 - 70)	59 mg/dL (44 - 75)	+10 mg/dL (3 - 22)	0.13

Result

■ Safety

- SAE：両群で差はない
- SAE：B細胞群 15人(26%) 22件 vs ANCA群 14人(25%) 22件(p=0.87)
- 感染症：B細胞群 6件 vs ANCA群 10件 (p=0.33)
- 入院を要するCOVID-19：B細胞群 6回 vs ANCA群 1回(p=0.049)
- ワクチン接種者は1名のみ

	ANCA arm (n=57)	B cell arm (n=58)	P value
Number of events	22	22	0.95
Patients with at least one SAE	14 (25%)	15 (26%)	0.87
Infection (# of events)	6	10	0.33
Bronchitis	1	1	0.99
Pneumonia	2	0	0.09
Genitourinary	2	1	0.55
Gastrointestinal	0	1	0.24
Skin and soft tissue	0	1	0.24
COVID-19	1	6 (2 died)	0.049
Cancer	0	1	0.24
Thromboembolic disease	1	0	0.24
Cardiac events	4	3	0.69
Neutropenia	0	1	0.24
Death	0	2 (due to COVID-19)	0.10
Others	11	7	0.33

Discussion

- B細胞を対象とした治療戦略(B細胞群)は, ANCA値の治療戦略(ANCA群)と比較して再発が少ない.
- 本試験開始36カ月で, 再発率は, B細胞群 4.1%, ANCA群 20.5%.
- バイオマーカーに基づく治療アプローチで, 再発リスクと安全性を備えた治療開始後の6年以上にわたる治療戦略の情報を提供.
- MAINRITSAN 3(寛解導入から2年経過した維持療法で, RTXを年2回の固定投与 vs PBO)では, 28カ月時点の再発率は4%.
- 現在のRecommendationでは維持療法は2-4年を推奨しているが, 再発リスクの高い症例ではより長期的な投与を考慮.
- しかし, 重大な再発やVDIに差はない.

Discussion

- 臨床的再燃とANCA値上昇がほぼ同時に起きている。
- 臨床的再燃の前の血清学的再燃(ANCA上昇)で介入すると多くは臨床的再燃に至らなかった(1例/10例)。
- 一部の臨床的再燃例では、血清学的再燃がなかった。より優れた定量的assay, より低いcut off値, 頻繁な検査によってANCA群が改善される可能性はあるが、コスト面や検査精度の制限により、現時点では実用的ではない。
- SAEの件数は、MAINRITSAN 3とも同等。ただし、入院を要するCOVID-19が多く、これを回避するにはRTXの投与期間を遅らせて効果的なワクチン接種を行う必要がある。

Discussion

- Limitation

- COVID-19の流行で早期終了, サンプルサイズ不足.
サブグループ解析を行う検出力不足.
- open label study
- 再燃の定義が主観的, ANCA上昇を臨床的再燃とする傾向あり.
- RTX不応性の患者に対する選択バイアス
- 単一施設

- Strengths

- 追跡期間が長い
- 規模が大きい