



OPEN ACCESS

CLINICAL SCIENCE

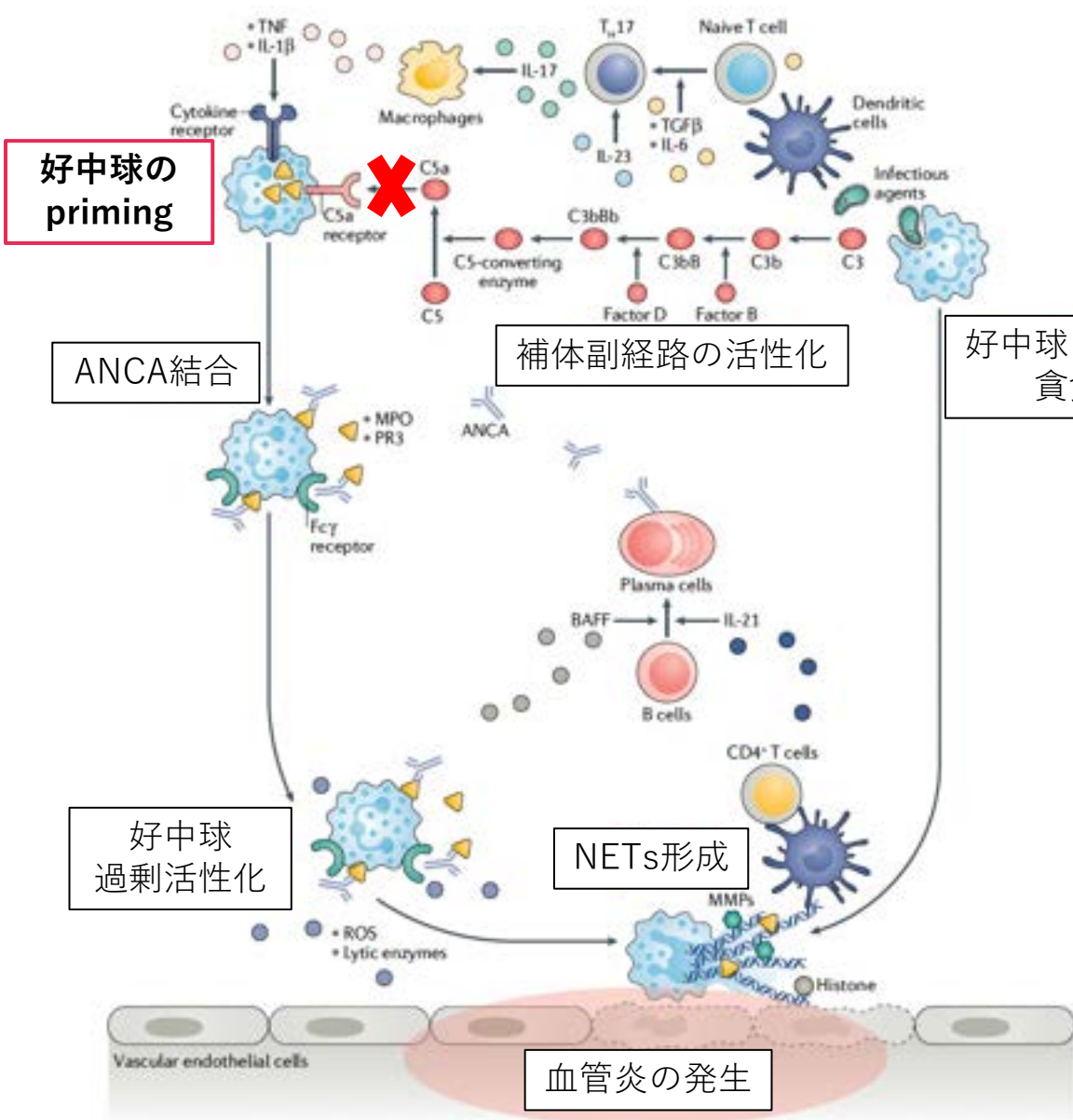
Efficacy and safety of avacopan in patients with ANCA-associated vasculitis receiving rituximab in a randomised trial

Duvuru Geetha ¹, Anisha Dua ², Huibin Yue,³ Jason Springer ⁴,
Carlo Salvarani ^{5,6}, David Jayne ⁷, Peter Merkel ⁸, ADVOCATE Study Group

[Ann Rheum Dis. 2024;83(2):223-232.]

膠原病・リウマチ内科 Journal Club 2024.02.20 加地紫苑

血管炎を引き起こすANCAと補体経路

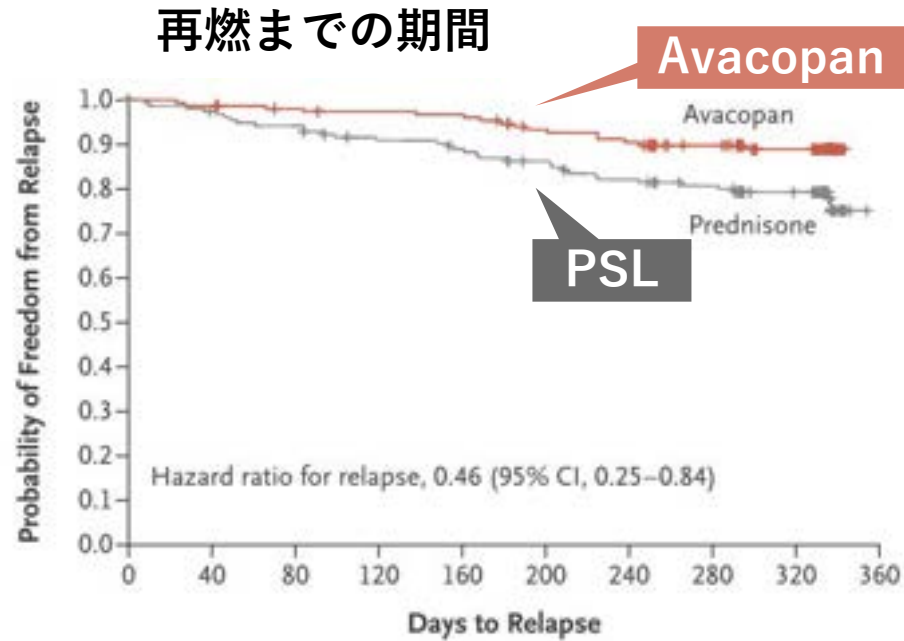


- 感染などによって産生されたTNF, IL-17等炎症性サイトカインや, C5aが好中球に作用.
- ANCA対応抗原であるMPOやPR3を細胞膜上に表出.
- これにANCAが結合し好中球過剰活性化が誘導, ROSや好中球細胞外トラップ(NETs)形成で血管炎を発生させる.

→好中球へのC5aを介するプライミングをC5a受容体阻害薬がブロックする.

治療標的としての好中球; ADVOCATE 試験

[N Engl J Med. 2021;384(7):599-609.]



Phase 3, 二重盲検RCT, 多施設共同 (20カ国143施設)

- P:** 新規診断/再発GPA or MPAに対してIVCY or RTX
I: Avacopan 30mg 1日2回 166例
C: PSL on a tapering regimen 164例
O: ①臨床的寛解 26週時点でのBVAS 0 & 22週時点でPSL 0 mg
 ②寛解維持(26週と52週), 52週時でGCs投与なし

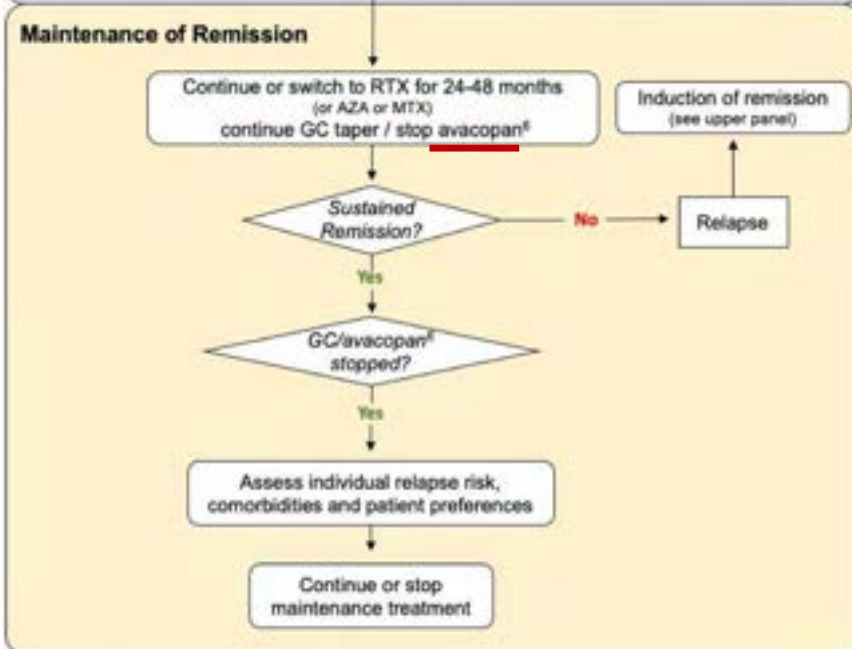
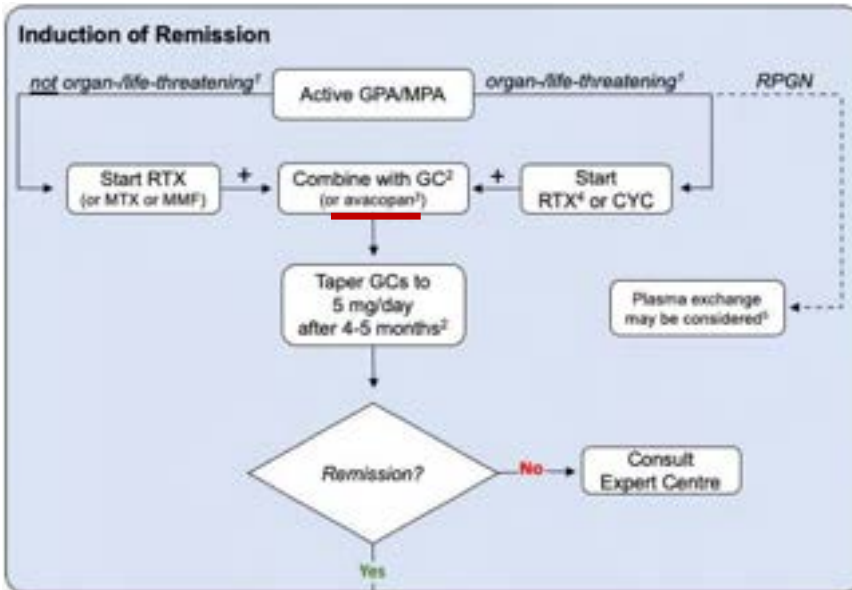
No. at Risk	0	40	80	120	160	200	240	280	320	360
Avacopan	158	153	149	146	145	133	129	115	92	0
Prednisone	157	151	146	137	133	126	119	111	90	0

End Point	Avacopan (N=166)	Prednisone (N=164)	Difference (95% CI)
Primary end points			
① Remission at wk 26 — no. (%) [†]	120 (72.3)	115 (70.1)	3.4 (-6.0 to 12.8) ^{‡§} ← 非劣性 p=0.001
② Sustained remission at wk 52 — no. (%) [¶]	109 (65.7)	90 (54.9)	12.5 (2.6 to 22.3) [‡] ← 非劣性 p<0.001, 優越性 p=0.007

- Avacopan群はPSL群より26週の寛解で非劣勢 (優越性なし), 52週寛解維持率は高い.
- Avacopan群はPSL群よりPSL総使用量1/3, eGFR改善率高い.

2022 EULAR algorithm for treatment of GPA or MPA

[Ann Rheum Dis. 2024;83(1):30-47.]



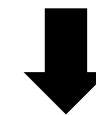
Recommendation

Table 3 EULAR recommendations for the management of AAV—2022 update

	LoE	SoR	FV (%)	LoA (0–10)
6 <u>Avacopan</u> in combination with rituximab or cyclophosphamide may be considered for induction of remission in GPA or MPA, as part of a strategy to substantially reduce exposure to glucocorticoids.	1b	B	100	9.0±0.9

■ Avacopan

- GCsのsparingとして，寛解導入療法でRTXやCYCとの併用でAvacopanを考慮。
- 1年を超えた有効性を検証したものがないがADVOCATE試験の52週時点での寛解率はAvacopan(65.7%) > GCs(54.9%)と高い。



寛解導入療法でのRTX + Avacopanのみのデータ，1年以上継続の有効性と安全性は不明。

Study design

ADVOCATE StudyのSubgroup解析

多国籍・多施設 (143施設; 日本から30施設が参加)

Phase 3 A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled trial

期間: 2017年5月から2019年11月 患者数: 331人

P 新規診断/再発GPA or MPAに
RTXを投与した214例

I Avacopan + RTX 107例

C PSL taper + RTX 107例

O ①臨床的寛解 26週時点でのBVAS 0 & 22週時点での PSL 0 mg
②寛解維持 26週と52週時に各々で寛解しており, 52週時でGCs
投与なく, 26-52週で再発[†]がないこと

[†] BVAS 0→2回以上連続した来院でmajor BVAS \geq 1項目 or minor BVAS \geq 3項目 or minor
BVAS1-2項目を満たしたとき.

PSL taper regimen

Study Day	Avacopan Group	Prednisone Group			
		Daily Prednisone Dose*			
		All†	Adults		Adolescents
		\geq 55 kg	<55 kg	>37 kg	\leq 37 kg
Week 1	0	60 mg	45 mg	45 mg	30 mg
Week 2	0	45 mg	45 mg	45 mg	30 mg
Week 3	0	30 mg	30 mg	30 mg	30 mg
Week 4 to 6	0	25 mg	25 mg	25 mg	25 mg
Week 7 and 8	0	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
Week 9 and 10	0	15 mg	15 mg	15 mg	15 mg
Week 11 to 14	0	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg
Week 15 to 20	0	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg
\geq Week 21	0	0	0	0	0

Exploratory analyses

- 下記の条件下で再発までの期間のHazard ratio(HR)をCox proportional modelを用いて推定.
 - (1)26週時に寛解達成後, 初めて再発した場合
 - (2)寛解 (BVAS 0) 達成後, 初めて再発した場合
- GTI, GCs使用量(PSL換算), HRQoLの変化(SF-36, EQ-5D-5Lで評価)
- BVASで腎病変のある患者のeGFR, 尿中アルブミン/クレアチニン比(UACR)治療前後での変化量

Inclusion Criteria

- 18歳以上でChapell-Hill分類で診断された GPA or MPA(再発例も含む)
- MPO/PR3-ANCAが陽性, BVASで1つ以上の大項目, 3つ以上の小項目, 少なくとも2つ以上の腎項目を満たす
- eGFR > 15 mL/min/1.73 m²
- 全ての免疫抑制薬は参加前に中止

Exclusion Criteria

- 人工呼吸器管理を要する肺胞出血
- 自己免疫性疾患を合併(EGPA,SLE,SjS,IgA vasculitis, cryoglobulinemic vasculitis等)
- 12週以内に透析や血漿交換を行った
- 4週以内に3g以上のGC pulseを行われた (protocolに基づいた重症例は認められた)
- 6週以上に渡りPSL換算 10mg以上の投与
- 12週以内に生物学的製剤の投与を受けた
- 12週以内に心筋梗塞,脳梗塞,心不全の診断 or治療を受けた
- 5年以内に悪性腫瘍の既往がある

Characteristics of Patients

PSL taper
+RTX
(N=107)

Avacopan
+RTX
(N=107)

	PSL taper +RTX (N=107)	Avacopan +RTX (N=107)	Total (N=214)
Age (years), mean (SD)	59.9 (16.0)	59.7 (15.4)	59.8 (15.7)
Sex, n (%)			
Male	52 (48.6)	61 (57.0)	113 (52.8)
Female	55 (51.4)	46 (43.0)	101 (47.2)
Race, n (%)			
Asian	8 (7.5)	11 (10.3)	19 (8.9)
Black or African American	2 (1.9)	2 (1.9)	4 (1.9)
White	92 (86.0)	89 (83.2)	181 (84.6)
Other	4 (3.7)	5 (4.7)	9 (4.2)
Multiple	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
Body mass index (kg/m ²), mean (SD)	26.6 (5.1)	26.6 (6.1)	26.6 (5.6)
Vasculitis disease status, n (%)			
Newly diagnosed	62 (57.9)	63 (58.9)	125 (58.4)
Relapsed	45 (42.1)	44 (41.1)	89 (41.6)
ANCA type, n (%)			
Anti-proteinase-3	49 (45.8)	50 (46.7)	99 (46.3)
Anti-myeloperoxidase	58 (54.2)	57 (53.3)	115 (53.7)
Type of vasculitis, n (%)			
Granulomatosis with polyangiitis	64 (59.8)	65 (60.7)	129 (60.3)
Microscopic polyangiitis	43 (40.2)	42 (39.3)	85 (39.7)
Duration of ANCA-associated vasculitis (months), median (range)	0.8 (0-213)	0.5 (0-362)	0.6 (0-362)
Birmingham Vasculitis Activity Score, mean (SD)	15.6 (6.1)	15.5 (5.7)	15.5 (5.9)
Vasculitis Damage Index, mean (SD)	1.0 (1.6)	0.9 (1.7)	0.9 (1.7)
Diabetes mellitus at baseline, n (%)	14 (13.1)	18 (16.8)	32 (15.0)
Renal disease at baseline, n (%)	82 (76.6)	81 (75.7)	163 (76.2)
Estimated glomerular filtration rate, mL/min/1.73 m ² , mean (SD)*	46.8 (26.4)	50.8 (29.8)	-
Glucocorticoid use during screening period, n (%)			
Any	86 (80.4)	83 (77.6)	169 (79.0)
Oral	76 (71.0)	69 (64.5)	145 (67.8)
Intravenous	37 (34.6)	40 (37.4)	77 (36.0)

- 新規発症: 58.4%
- ADVOCATE Study(2021)では69.4%
- GPA: 60.3%
- 腎炎: 76.2%
- mean baseline eGFR (ml/min/1.73m²)
Avacopan+RTX: 50.8
PSL taper+RTX: 46.8
- GCs使用率 (スクリーニング期間)
Avacopan+RTX(以下Avacopan群): 77.6 %
PSL taper+RTX(以下PSL taper群): 80.4 %

*Shown is the baseline estimated glomerular filtration rate in patients with renal disease at baseline on the basis of the Birmingham Vasculitis Activity Score.
ANCA, antineutrophil cytoplasmic autoantibody.

Results : Primary outcome

	PSLtaper (N=107)	Avacopan (N=107)	estimated common difference in percentages (95% CI)*
• <u>26週時点での臨床的寛解</u> :	75.7 %	vs 77.6 %	3.0 (-8.3 to 14.2)
• <u>52週時点での寛解維持</u> :	56.1 %	vs 71.0 %	16.5 (4.3 to 28.6)
• 寛解後の再発(26週時点) :	13.6 %	vs 7.2 %	-7.9 (-17.7 to 2.0)
			HR (95% CI)
• 寛解後の再発(any time) :	20.2 %	vs 8.7 %	0.42 (0.19 to 0.91)

→Avacopan群はPSL taper群と比較して再発リスクを58%減少

※ 2群間の差を, Clopper-Pearsonの信頼区間で推定

Results : GC toxicity and use

Table 3 Measurements of the Glucocorticoid Toxicity Index by treatment group and glucocorticoid use among study participants

	PSLtaper	Avacopan
Glucocorticoid Toxicity Index		
Cumulative Worsening Score*		
Week 13	35.6 (28.2 to 43.0)	25.5 (18.1 to 33.0)
Difference		-10.0 (-20.5 to 0.5)
Week 26	52.9 (45.5 to 60.4)	38.0 (30.5 to 45.4)
Difference		-14.9 (-25.5 to -4.4)
Aggregate Improvement Score*		
Week 13	22.9 (15.5 to 30.3)	11.9 (4.4 to 19.4)
Difference		-11.0 (-21.6 to -0.5)
Week 26	20.2 (12.7 to 27.7)	12.8 (5.3 to 20.3)
Difference		-7.3 (-18.0 to 3.3)
Glucocorticoid use		
Screening (week -2 to 0)		
n (%)	86 (80.4)	83 (77.6)
Dose (mg prednisone equivalent)†		
Mean	823	863
Median (range)	290 (0-4465)	392 (0-5805)
Weeks 0-26‡		
n (%)	107 (100.0)	103 (96.3)
Dose (mg prednisone equivalent)†		
Mean	3265	1417
Median (range)	3026 (1520-11 815)	625 (0-19 492)
Weeks 26-52		
n (%)	42 (39.3)	28 (26.2)
Dose (mg prednisone equivalent)†		
Mean	443	330
Median (range)	0 (0-6333)	0 (0-4565)
Weeks 0-52‡		
n (%)	107 (100.0)	103 (96.3)
Dose (mg prednisone equivalent)†		
Mean	3687	1731
Median (range)	3130 (1520-13 383)	625 (0-21 680)

- Avacopan群でもGC使用率は52週時点で96.3%
- GTI (-CWS/AIS) ※はPSL taper群が高い
- LS mean(最小2乗平均値)の差 (Avacopan群-PSL taper群) はどの時点でもAvacopan群が低い. (GC毒性重症度↓)
- 52週時のGC累積使用量はAvacopan群が少ない.
- Mean total GCs (PSL換算)

Avacopan群 1731mg (median 625mg, range 0-21680mg)

PSL taper群 3687mg (median 3130mg, range 1520-13383mg)

※ GTI Cumulative Worsening Score (GTI-CWS) 経時的な累積毒性を記録したスコア.
 GTI Aggregate Improvement Score (GTI-AIS) 毒性の経時的な改善/悪化を記録したスコア.
 いずれも高いほど毒性重症度↑

Health-related quality of life (HRQoL)

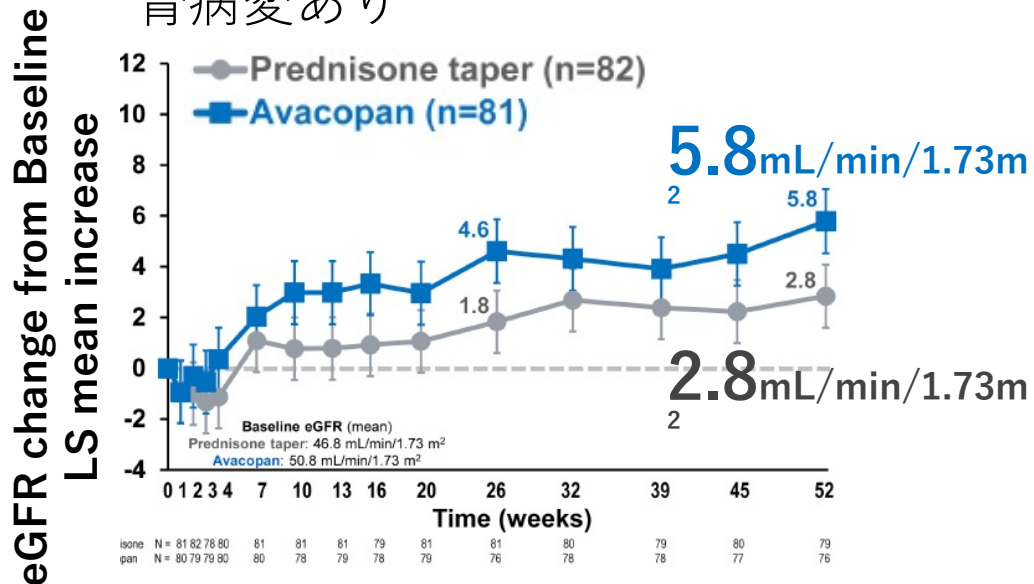
eTable1より一部抜粋	Prednisone Taper + Rituximab Group (N = 107)	Avacopan + Rituximab Group (N = 107)	Difference
SF-36 component and domain scores			
SF-36 Mental Component Summary score			
Baseline, mean (SD)	42.6 (13.2)	43.6 (12.7)	
Change from baseline, LS mean (95% CI)			
Week 26	4.9 (3.0, 6.8)	6.0 (4.2, 7.9)	1.1 (-1.5, 3.8)
Week 52	6.0 (4.1, 7.9)	6.9 (5.0, 8.8)	0.9 (-1.8, 3.5)
SF-36 Physical Component Summary score			
Baseline, mean (SD)	40.7 (10.3)	39.1 (10.1)	
Change from baseline, LS mean (95% CI)			
Week 26	1.8 (0.1, 3.5)	4.6 (2.9, 6.3)	2.8 (0.4, 5.2)
Week 52	3.5 (1.7, 5.2)	5.9 (4.1, 7.6)	2.4 (-0.1, 4.8)
SF-36 Bodily Pain			
EQ-5D-5L			
EQ-5D-5L Visual Analogue Scale			
Baseline, mean (SD)	63.2 (22.1)	64.6 (19.2)	
Change from baseline, LS mean (95% CI)			
Week 26	7.2 (4.0, 10.5)	10.7 (7.5, 14.0)	3.5 (-1.1, 8.1)
Week 52	9.0 (5.7, 12.3)	13.6 (10.4, 16.9)	4.7 (0.0, 9.3)
EQ-5D-5L Index score			
Baseline, mean (SD)	0.77 (0.22)	0.75 (0.21)	
Change from baseline, LS mean (95% CI)			
Week 26	0.01 (-0.02, 0.04)	0.03 (0.00, 0.06)	0.01 (-0.03, 0.06)
Week 52	0.02 (-0.01, 0.05)	0.06 (0.03, 0.10)	0.04 (0.00, 0.09)

Avacopan群 - PSL taper群

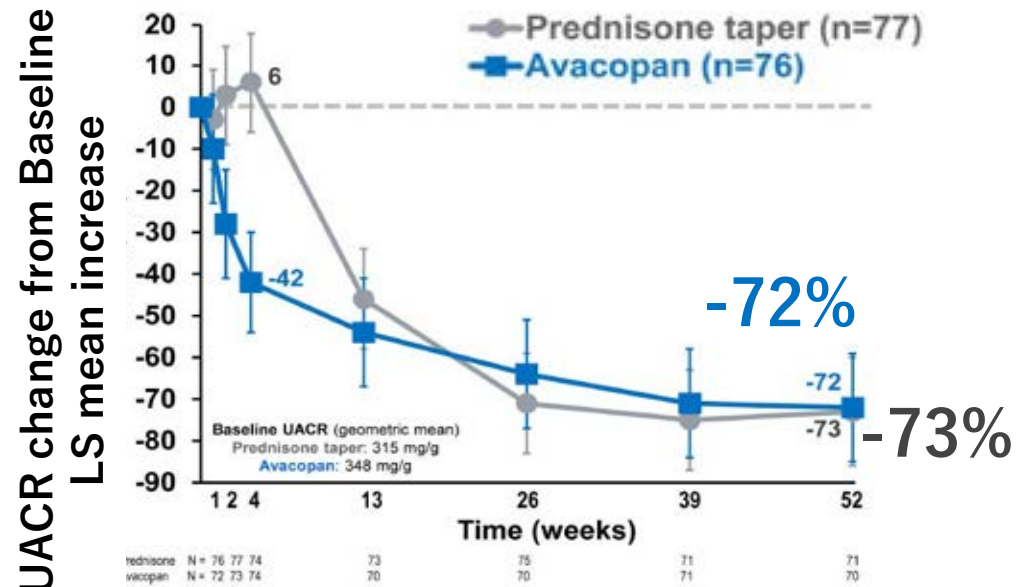
- SF-36やEQ-5D-5Lで評価したHRQoLは、両群でbaselineからの改善はあった。
- SF-36では1項目(26wkのsocial functioning component)を除き、EQ-5D-5L VAS/indexでは全項目でAvacopan群で点数が高い

Results : Kidney function

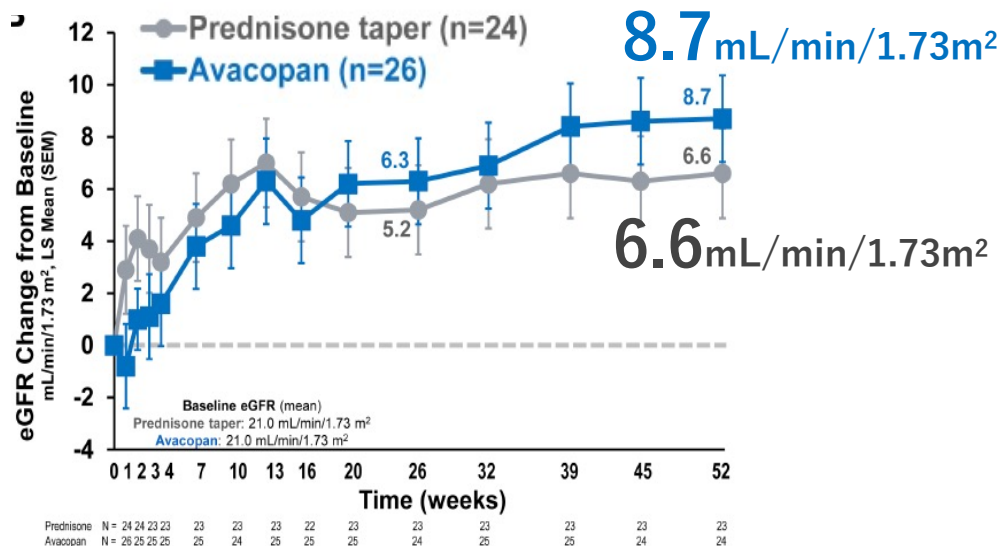
腎病変あり



尿Alb \geq 10mg/gCre



腎病変+eGFR < 30mL/min/1.73m²



- eGFRは両群ともに52週時点で改善.
- Avacopan群でより早期にUACR改善.

Results: Safety

Table 4 Summary data on adverse events among study participants

	PSLtaper (N=107)	Avacopan (N=107)
Any adverse event, n (%)	105 (98.1)	105 (98.1)
No. of events	1239	1074
Any infection, n (%)	77 (72.0)	68 (63.6)
No. of events	188	136
Any serious adverse event, n (%)	42 (39.3)	37 (34.6)
No. of events	91	62
Any serious infection, n (%)	15 (14.0)	11 (10.3)
No. of events	19	12
Discontinuation of trial medication due to adverse event, n (%)	16 (15.0)	13 (12.1)
Serious adverse event of abnormality on liver-function testing, n (%)	4 (3.7)	3 (2.8)
Fatal, n (%)	3 (2.8)	0 (0.0)

- 重症な有害事象（血管炎増悪を除く）：
PSL taper群 39.3%， Avacopan群 34.6%
- 重篤な感染症(patients %)：
PSL taper群 14%， Avacopan群 10.3%
- 肝逸脱酵素上昇
- Avacopan群で死亡例なし
- PSL taper群の死亡3例：
真菌感染， 心筋梗塞， 原因不明

→PSL taper群の有害事象， 感染症発生率が高い傾向

Discussion① 有効性

- Avacopan群はPSL taper群と比較して26週で同等の寛解達成率（77.6% vs 75.7%）を示し，52週での寛解維持率も高い（71% vs 56.1%）ことを示した。
- 寛解後の再発率もPSL taper群20.2%と比べAvacopan群で8.7%と低下していた。
- 腎病変をもつ患者に絞ったsub group解析ではeGFR改善は両群ともに認め，eGFR < 30ではさらに顕著であった。

Discussion② 安全性

- Avacopan群での死亡例は認めなかった.
- Avacopanを併用することで有効性を保ちながらGCsの毒性を低減し、治療関連有害事象発生を抑える可能性を持つ.

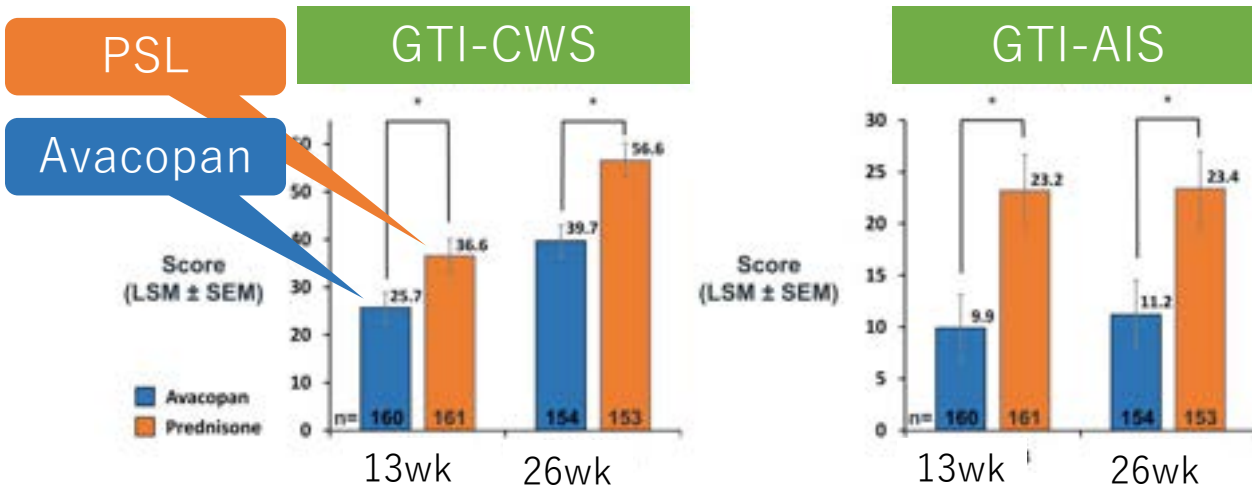
Discussion③ GTIの変化量(Δ GTI)

ADVOCATE試験のGTI-CWS/AISの比較
 26wkという短期間でGCs毒性変化を測定することが可能

本研究では、

- GTI-CWS : Δ GTI>30はPSL taper群で13w+26w, Avacopan群26wのみ
- GTI-AIS : PSL taper群は Δ GTI>20, Avacopan群 Δ GTI>10にとどまる

→GCs誘発毒性がAvacopanで低い傾向



Percentages of Patients in ADVOCATE Exceeding Selected GTI Thresholds at Week 26.

GTI threshold/study group	n (%) exceeding CWS threshold	P-value	n (%) exceeding AIS threshold	P-value
GTI worsening > 10 points				
Avacopan (N = 164)	138 (83%)	0.147	80 (48%)	0.022
Prednisone (N = 166)	144 (88%)		99 (60%)	
GTI worsening > 20 points				
Avacopan (N = 164)	96 (58%)	0.002	49 (30%)	0.003
Prednisone (N = 166)	120 (73%)		74 (45%)	
GTI worsening > 30 points				
Avacopan (N = 164)	68 (41%)	0.007	30 (18%)	0.001
Prednisone (N = 166)	91 (56%)		55 (34%)	

◀ ADVOCATE試験での26wk Δ GTI=10がminimum clinically important difference (MCID) の妥当な推定値であることを改めて示唆。

[Semin Arthritis Rheum 2022;55:152010.]

Limitation

- 本試験では26週時点で、寛解維持としてのRTX反復投与が行われてない。
- eGFR<15 ml/min/1.73m²や肺胞出血を有する重症例が除外されている。
- 52週以降のAvacopanのデータが限られる。