

LoVAS試験 (2021. 6)

JAMA | **Original Investigation**

Effect of Reduced-Dose vs High-Dose Glucocorticoids Added to Rituximab on Remission Induction in ANCA-Associated Vasculitis A Randomized Clinical Trial

Shunsuke Furuta, MD, PhD; Daiki Nakagomi, MD, PhD; Yoshihisa Kobayashi, MD, PhD; Masaki Hiraguri, MD; Takao Sugiyama, MD, PhD; Koichi Amano, MD, PhD; Takeshi Umibe, MD, PhD; Hajime Kono, MD, PhD; Kazuhiro Kurasawa, MD, PhD; Yasuhiko Kita, MD, PhD; Ryutaro Matsumura, MD, PhD; Yuko Kaneko, MD, PhD; Keita Ninagawa, MD; Keiju Hiromura, MD, PhD; Shin-ichiro Kagami, MD, PhD; Yosuke Inaba, PhD; Hideki Hanaoka, MD, PhD; Kei Ikeda, MD, PhD; Hiroshi Nakajima, MD, PhD; for the LoVAS Collaborators

20220205 柏原

Visual Abstract

POPULATION

80 Women
54 Men



Adults with newly diagnosed ANCA-associated vasculitis without severe glomerulonephritis or alveolar hemorrhage

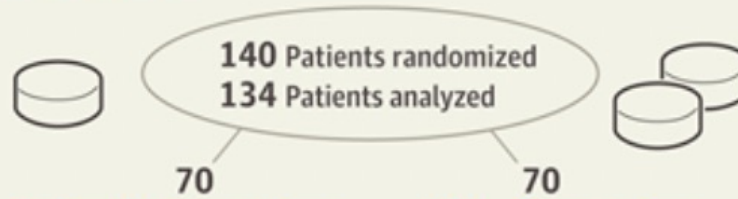
Median age: 73 years

LOCATIONS

21
Hospitals in Japan



INTERVENTION



Reduced-dose regimen

Reduced-dose prednisolone,
0.5 mg/kg/d, plus rituximab,
375 mg/m²/wk (4 doses)

High-dose regimen

High-dose prednisolone,
1 mg/kg/d, plus rituximab,
375 mg/m²/wk (4 doses)

PRIMARY OUTCOME

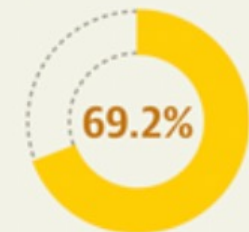
Remission rate at 6 months, and the prespecified noninferiority margin was -20 percentage points

FINDINGS

Remission rate at 6 months

Reduced-dose regimen
49 of 69 patients

High-dose regimen
45 of 65 patients



Absolute difference,
1.8 percentage points
(1-sided 97.5%, -13.7 to ∞)

AAVでのリツキサンの適応 1

- **2021 ACR/ VF Guideline for management of AAV**

活動性の高い重症AAVに対してCYよりもRTXを含む治療を条件付きで推奨する。(エビデンスレベル：very low-moderate)

CYはRTXの投与を避ける必要があるor RTX投与中でも疾患活動性がある場合に使用が検討される。急性腎不全などの一部の重症患者にはCYを優先すべきかもしれない。

AAVでのリツキサンの適応 2

- **2016EULAR/ ERA-EDTA recommendation**

**新規発症の重症臓器病変または生命に危険のあるAAVにおいてGCとCY
あるいはRTX を併用する. (エビデンスレベル：CY 1A, RTX 1B)**

- ANCA関連血管炎診療ガイドライン2017

ANCA関連血管炎の寛解導入治療では, GC + RTXよりも, GC + CYを提案する.

RITUXVAS試験 (2010)

Median BVAS 18-19

- 腎病変のある新規発症AAV44症例
- RTX投与群(+PSL1mg/kg, 初回と3回目のRTXにはIVCYを併用, AZAによる維持療法なし)とプラセボ群(+PSL 1mg/kg, IVCY6-10回, AZAで寛解維持).
- **12ヶ月での寛解率は76% vs 82%と有意差は認めなかった.**
- **感染症全体としてはRTXが頻度が高かったが, grade3以上の感染症の頻度や死亡率に有意差は認めなかった.**

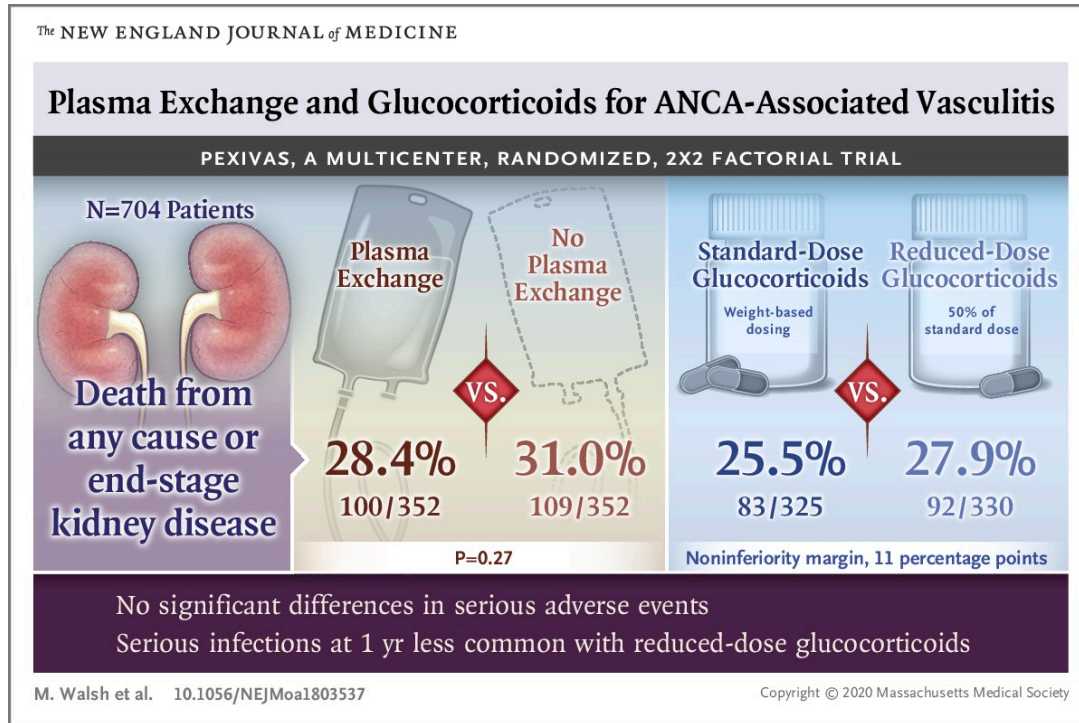
RAVE試験 (2013)

Median BVAS 8-8.5

- 初発または再発AAV197症例 (Cre>4は除外)
- RTX投与群(+PSL1mg/kg)とCY群 (+PSL 1mg/kg, IVCY6-10回, AZAで寛解維持).
- **6ヶ月以内の完全寛解率は64% vs 53%で有意差なく, 再燃性に対する寛解率は67% vs 47%.**
- AE全体, grade3以上の感染症は両群で同等, **感染症全体ではRTX群に発現頻度が高かった.**

PEXIVAS試験 (2020)

Median BVAS 9



- 初発または再発の重症AAV704症例
- 血漿交換有/無とGC標準/減量群の2x2, 4群. CYかRTXかは施設に委託. 全員mPSL pulseを行った.
- 血漿交換の有無でESKD移行率 or 死亡率に有意差はなかった.
- **GC減量群でのESKD移行率 or 死亡率は標準群と比較して非劣性だった.**
GC減量群で重症感染症は減少した.

PEXIVAS試験：PSL減量レジメン

Table S3. Dosing for oral Glucocorticoids in the standard and reduced-dose limbs from trial start.

Week	Standard			Reduced-dose		
	<50 kg	50-75 kg	>75 kg	<50 kg	50-75 kg	>75 kg
	pulse	pulse	pulse	pulse	pulse	pulse
1	50	60	75	50	60	75
2	50	60	75	25	30	40
3-4	40	50	60	20	25	30
5-6	30	40	50	15	20	25
7-8	25	30	40	12.5	15	20
9-10	20	25	30	10	12.5	15
11-12	15	20	25	7.5	10	12.5
13-14	12.5	15	20	6	7.5	10
15-16	10	10	15	5	5	7.5
17-18	10	10	15	5	5	7.5
19-20	7.5	7.5	10	5	5	5
21-22	7.5	7.5	7.5	5	5	5
23-52	5	5	5	5	5	5
>52	Investigators' Local Practice			Investigators' Local Practice		

- 2週目に半量に減量
- 15-19週にPSL 5mg目標

Patient: Inclusion

1. 患者本人または法的に認められた代理人より同意が得られる
2. 20歳以上
3. 2012Chapel Hill Conferenceの定義によりANCA関連血管炎 (MPA, GPA, 腎限局型血管炎) と診断された
4. ELISA/ CLEIA/ FEIA法でMPO-ANCAまたはPR3-ANCAが陽性.

Patient: Exclusion

1. 以前にANCA関連血管炎の治療を受けた
2. eGFR<15 ml/min, あるいは酸素需要2L/min以上の肺胞出血
3. 全身性自己免疫疾患を合併している
4. HIV/ HBV/ HCV感染あるいは既往がある
5. 妊娠あるいは可能性がある
6. 5年以内に悪性腫瘍の既往
7. 1年以内に結核の既往
8. モノクロナール抗体に重症アレルギー反応を起こした既往がある
9. ステロイド, 免疫抑制剤, 生物学的製剤, 血漿交換, 高用量 γ glob製剤を要する合併症がある
10. 6ヶ月以内にB細胞ターゲット製剤 (rituximab, belimumab) を使用
11. 本試験の安全な実施に適さないと治験責任医師が判断した状況

Patient: appendix

eTable 2. Enrollment by Site in Each Group

Site, n (%)	Reduced-dose glucocorticoid plus rituximab (n=70)	High-dose glucocorticoid plus rituximab (n=70)
Chiba University Hospital	25 (35.7%)	28 (40.0%)
University of Yamanashi	9 (12.8%)	7 (10.0%)
Japanese Red Cross Narita Hospital	6 (8.5%)	2 (2.8%)
Chiba Aoba Municipal Hospital	6 (8.5%)	2 (2.8%)
Shimoshizu Hospital	3 (4.2%)	4 (5.7%)
Saitama Medical University	3 (4.2%)	2 (2.8%)
Matsudo City Hospital	4 (5.7%)	1 (1.4%)
Teikyo University School of Medicine	2 (2.8%)	3 (4.2%)
Dokkyo Medical University	3 (4.2%)	1 (1.4%)
Yokohama Rosai Hospital	2 (2.8%)	2 (2.8%)
Chiba-East Hospital	3 (4.2%)	1 (1.4%)
Kameda Medical Center	0	3 (4.2%)
Hokkaido University	1 (1.4%)	2 (2.8%)
Keio University School of Medical	2 (2.8%)	1 (1.4%)
Gunma University Graduate School of Medicine	0	3 (4.2%)
Asahi General Hospital	0	3 (4.2%)
Fukushima Medical University School of Medicine	0	2 (2.8%)
Tokyo Medical and Dental University	1 (1.4%)	0
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences	0	1 (1.4%)
Hamamatsu University School of Medicine	0	1 (1.4%)
Akita University Graduate School of Medicine	0	1 (1.4%)

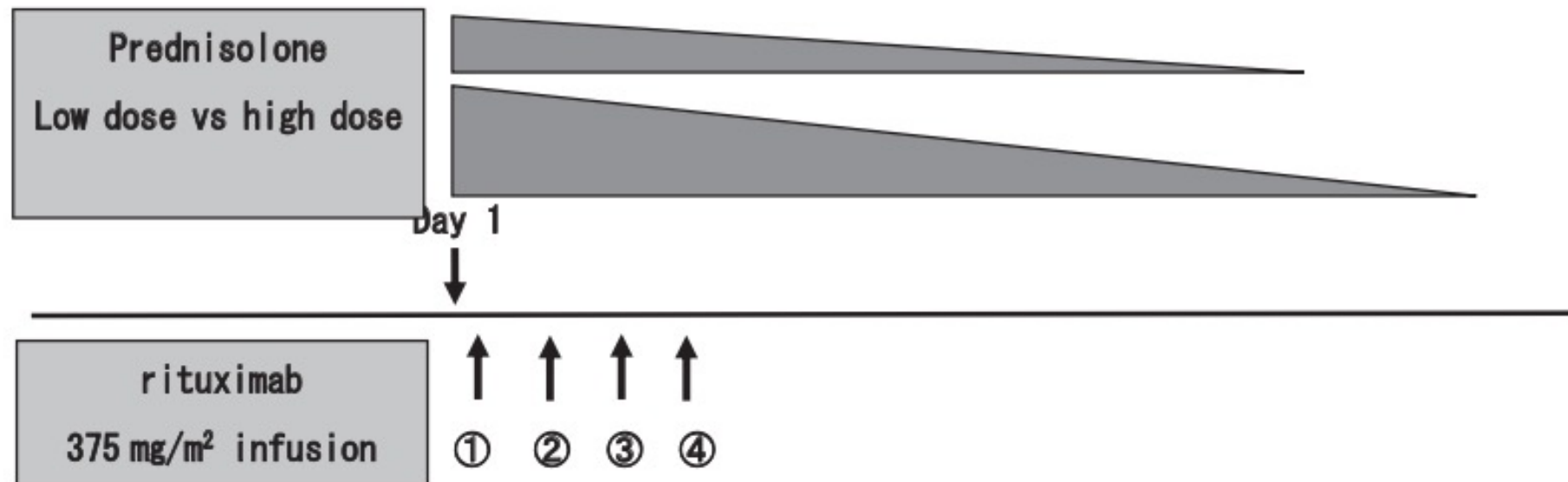
Intervention/ Comparison

1. 減量群：PSL 0.5mg/kg/日→5ヶ月で中止
2. 高用量：1.0mg/kg/日→5ヶ月までに合計10mg/日に減量

※BVASが0にならない場合, 治験者の判断で減量レジメン (5mg/日から14週で漸減し中止)で延期することが可能

- RTX 375mg/m²/週を4回投与, 1回目は1-7日目に投与
- ST合剤を併用
- 0, 1, 2, 4, 6ヶ月目に来院, BVASを評価

Regimen1



The first dose (①) is given between day 1 and day 7. Subsequent doses are given on: ②=①+7 days, ③=①+14 days, and ④=①+21 days.

Regimen2

Regimens

Weeks	Reduced-dose regimen	High-dose regimen
1-2	0.5mg/kg/day	1.0mg/kg/day
3-4	0.25mg/kg/day	0.8mg/kg/day
5-6	7.5mg/body/day	0.7mg/kg/day
7-8	5mg/body/day	0.5mg/kg/day
9-10	4mg/body/day	0.4mg/kg/day
11-12	3mg/body/day	0.35mg/kg/day
13-16	2mg/body/day	15mg/body/day
17-20	1mg/body/day	12.5mg/body/day
21-24	0mg/body/day	10mg/body/day

- 最初から半量
- 7週目には5mg

- CYCLOPS regimen
より減量速度が遅い

Outcome

- **Primary outcome: 6ヶ月後の寛解率**

- 寛解: BVAS0(全項目が持続する場合は ≤ 1)かつPSL ≤ 10 mg/dL

- Secondary outcome

1. 死亡率

2. 再発率

再発: 寛解後にBVASの1つ以上の項目が新たに出現または再発したもの

3. ESKDに移行した割合

4. PSLの累積投与量

5. BVAS

6. 患者VASに疾患活動性に対する自己評価

7. Medical Outcomes Study 13-Item Short FormによるQOL評価

8. 有害事象

ランダム割り付け

Randomization

Registration and allocation for an eligible patient were performed by investigators using an electronic data capture system (DATATRAK ONE version 14.1.0). Eligible patients were randomized to reduced-dose or high-dose glucocorticoid groups at a ratio of 1:1 using a minimization method with probability assignment. The assignment probability was set to 0.9. As with previous trials,^{11,12} known risk factors for death, namely, age at entry (<65 years vs ≥65 years) and eGFR at entry (<50 mL/min/1.73 m² vs ≥ 50 mL/min/1.73 m²), and a risk factor for relapse, namely, ANCA subtypes (MPO-ANCA vs PR3-ANCA), were chosen as allocation adjustment factors.

- ランダム割付けされている
- 隠蔽化されている

Baseline

Table 1. Baseline Demographics and Characteristics of Evaluated Patients

	Reduced-dose glucocorticoid plus rituximab (n = 69)	High-dose glucocorticoid plus rituximab (n = 65)
Age, median (IQR), y	73 (66-78)	74 (68-78)
Sex, No. (%)		
Female	43 (62.3)	37 (56.9)
Male	26 (37.7)	28 (43.1)
Diagnosis, No. (%)		
Microscopic polyangiitis	53 (76.8)	51 (78.5)
Granulomatosis with polyangiitis	16 (23.2)	13 (20.0)
Renal-limited vasculitis	0 (0.0)	1 (1.5)
ANCA positivity, No. (%)		
MPO-ANCA ^a	60 (86.9)	55 (84.6)
PR3-ANCA ^b	9 (13.0)	10 (15.4)
Estimated glomerular filtration rate, median (IQR), mL/min/1.73 m ² (normal limits ≥90 mL/min/1.73 m ²) ^c	52.0 (31.4-74.6)	55.3 (41.2-72.3)
C-reactive protein level, median (IQR), mg/dL (normal limits <3.0 mg/dL)	7.7 (2.2-12.8)	7.9 (1.4-12.2)
Birmingham Vasculitis Activity Score, median (IQR) ^e	15 (10-19)	13 (8.5-17.5)
Systemic involvement, No. (%)		
Constitutional	59 (86.8)	57 (89.1)
Kidney	47 (69.1)	34 (53.1)
Respiratory	40 (58.8)	38 (59.4)
Ear, nose, throat	28 (41.2)	21 (32.8)
Nervous	20 (29.4)	18 (28.1)
Cutaneous	15 (22.1)	8 (12.5)
Eye, mucosa	8 (11.8)	9 (14.1)
Cardiovascular	2 (2.9)	0 (0.0)
Gastrointestinal	1 (1.5)	2 (3.1)

特徴

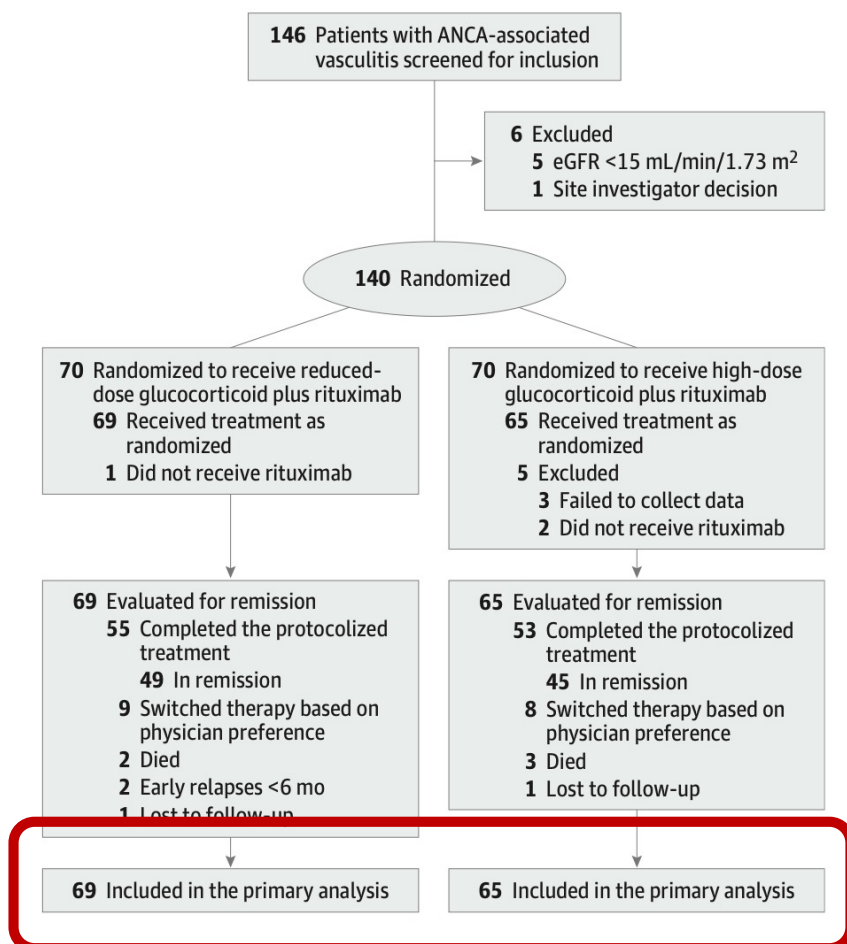
- 今までのAAVのstudyと比較して高齢
- MPO-ANCA陽性が多い
- 腎機能は正常に近い
- BVASは高め

Median BVAS 13-15

知りたい情報

- 尿蛋白や尿潜血の程度
- 体型/ DMなどの合併症
- 臓器病変が単独か合併しているか

ITT解析か/ 脱落は？



protocol

- ITT解析ではない
- modified ITT

脱落

- 6/140人
 - RTXが投与されなかった理由：ランダム化後に脳出血、同意撤回、予期せぬ悪性腫瘍の発覚が1例ずつで3人投与されていない
- 多くはない印象

盲検化

1. 患者：盲検化されていない
2. 治験実施者：盲検化されていない
3. Outcome評価者：盲検化されていない
4. データ解析者：盲検化されている

Statistical Analysis

- RITUXVAS試験とCambridge大学のコホート研究に基づき両治療群の80%の患者が6ヶ月後に寛解を達成すると仮定
- 減量群の非劣勢マージンはRAVEtrialを参考に20%, 片側検定
 $\alpha = 0.025$ に設定
- 脱落群を10%と仮定し, 非劣勢を証明するためのpowerを80%に設定
- 必要患者数は140人
- 「症例数はぎりぎり足りていない」

Outcome

Table 2. Primary and Secondary Outcomes at 6 Months

Outcomes	Reduced-dose glucocorticoid plus rituximab (n = 69)		High-dose glucocorticoid plus rituximab (n = 65)		Absolute difference (95% CI)	P value
	No. (%) with data	Median (IQR)	No. (%) with data	Median (IQR)		
Primary outcomes						
Remission ^b	49 (71.0)		45 (69.2)		1.8 (-13.7 to ∞) ^c	.003 ^d
Secondary outcomes						
Remission ^{b,e}	49 (71.0)		45 (69.2)		0.6 (-15.3 to ∞) ^{c,f}	.005 ^d
Relapse ^b	3 (4.3)		0		4.4 (-0.5 to 9.2)	.24
Deaths ^b	2 (2.9)		3 (4.6)		-1.7 (-4.7 to 8.2)	.67
End-stage kidney disease ^b	0		1 (1.5)		-1.5 (-4.5 to 1.5)	.48
Prednisolone, mg						
Cumulative dose	65 (94.2)	1318 (989 to 1770)	62 (95.4)	4151.25 (3795.25 to 4376)	-2599.3 (-2856 to -2342) ^g	<.001
Dose at 6 mo	65 (94.2)	2.0 (0 to 7.5)	62 (95.4)	10.0 (9.0 to 10.0)	-5.5 (-7.0 to -4.0) ^g	<.001
SF-36 component summary						
Physical ^h	54 (78.2)	38.3 (21.1 to 47.4)	49 (75.3)	31.7 (22.0 to 49.4)	6.3 (-2.6 to 15.2)	.43
Mental ⁱ	54 (78.2)	49.8 (45.1 to 56.6)	49 (75.3)	50.4 (46.3 to 57.2)	-0.4 (-4.7 to 4.0)	.65
Birmingham Vasculitis Activity Score ^j	65 (94.2)	0 (0 to 1)	58 (89.2)	0 (0 to 0)	0 (0 to 0)	.65
Patient visual analog scale						
Disease activity, mm ^k	55 (79.7)	12 (0 to 50)	49 (75.3)	24 (7 to 55)	-12.0 (-29.4 to 5.4)	.17
Treatment toxicity, mm ^l	54 (78.2)	2.5 (0 to 24)	49 (75.3)	26 (5 to 53)	-23.0 (-39.1 to -6.8)	.003

Primary Outcome

	Outcome (+)	Outcome (-)	
介入群	A49	B20	(a+b) 69
対照群	C45	D20	(c+d) 65
	a+c94	b+d40	(a+b+c+d) 134

EER = 71.0%

CER = 69.2%

RR (relative risk) = 1.026

RRR (relative risk reduction) = -0.026

ARR (absolute risk reduction) = -0.018

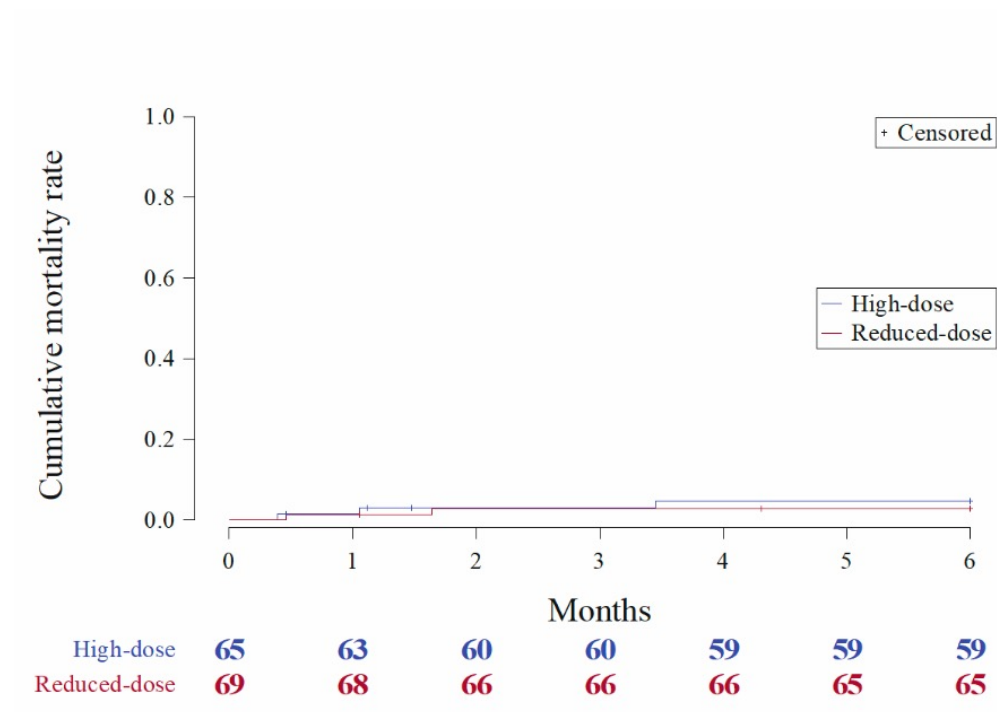
NNT (number needed to treat) = 55

Secondary Outcome : 再発率

	減量群(69)	高用量群 (65)
寛解に至らなかった	6	8
治療を変更した	9 (7人が寛解)	8 (5人が寛解)
6ヶ月以内の早期再発	3 (4.3%)	1

Secondary Outcome : 死亡率

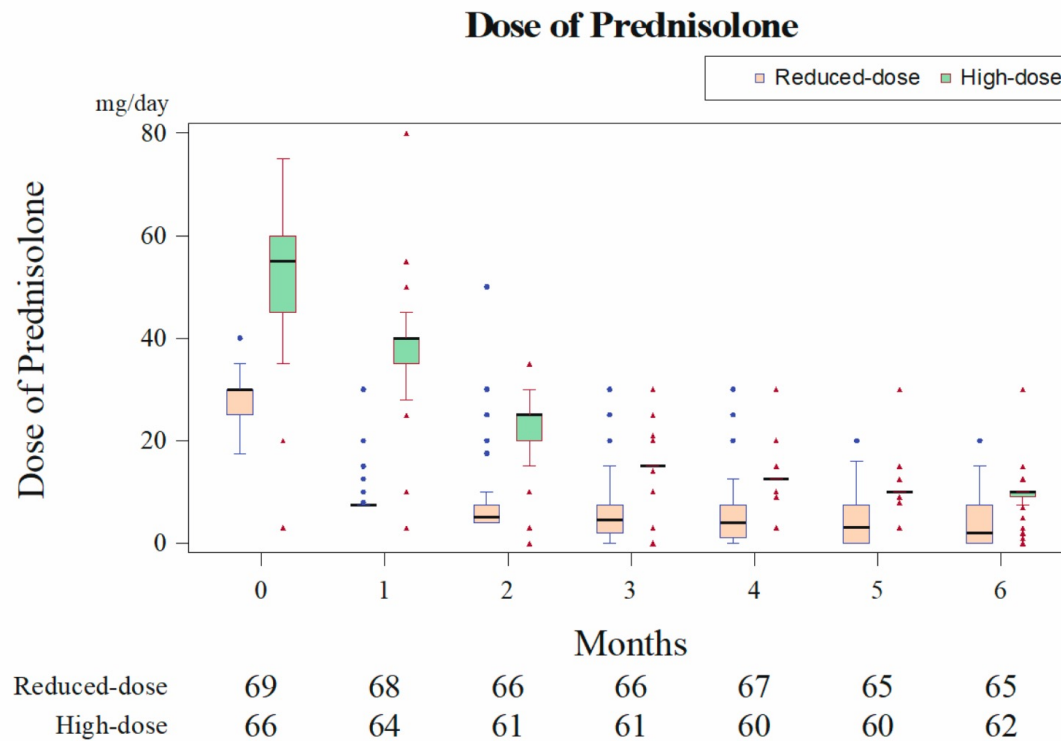
Figure 1. Cumulative Mortality Rates of the Two Groups



- 減量群 : 2
 - 原因不明の突然死
 - 79y, day50
 - SAH
 - 58y, day14
- 高用量群 : 3
 - 敗血症
 - 80y, day32
 - 消化管出血
 - 75y, day105
 - 85y, day12

Secondary Outcome : PSL積算量

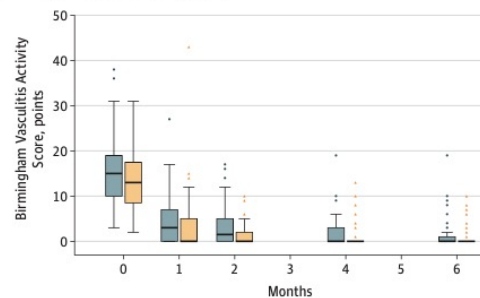
eFigure 2. Changes in Dose of Prednisolone



- PSLは減量群の27例 (39.1%) で6ヶ月までに完全に休薬された
- 減量群の22例は以下の理由でPSL漸減を先伸ばしにした
 1. ANCAの上昇 (17)
 2. BVASの1以上の増加 (11)
 3. CRPの上昇 (6)

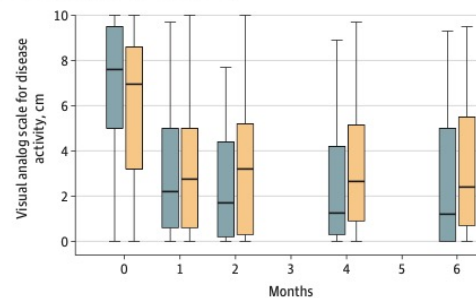
Secondary Outcome : BVAS/ VAS

A Birmingham Vasculitis Activity Score



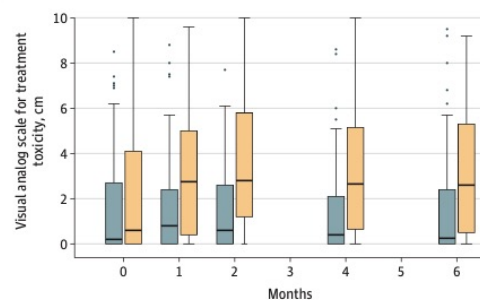
No. at risk	0	1	2	4	6
Reduced-dose group	68	67	64	66	65
High-dose group	64	63	60	56	58

B Visual analog scale for disease activity



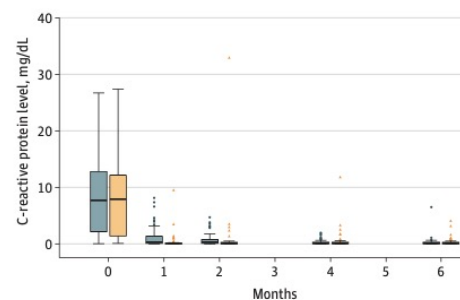
No. at risk	0	1	2	4	6
Reduced-dose group	61	59	54	54	55
High-dose group	58	54	53	44	49

C Visual analog scale for treatment toxicity



No. at risk	0	1	2	4	6
Reduced-dose group	56	59	54	54	54
High-dose group	47	54	53	44	49

D Serum C-reactive protein level

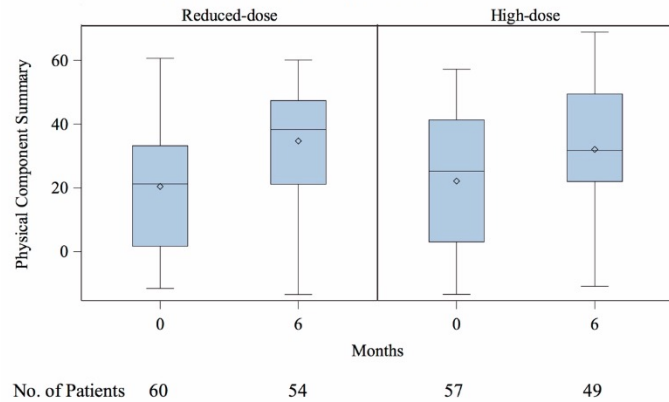


No. at risk	0	1	2	4	6
Reduced-dose group	69	68	65	66	65
High-dose group	64	63	60	57	58

- 6ヶ月後のBVAS/ 疾患活動性に対する、かつ治療毒性に対するVASに有意差はなかった。

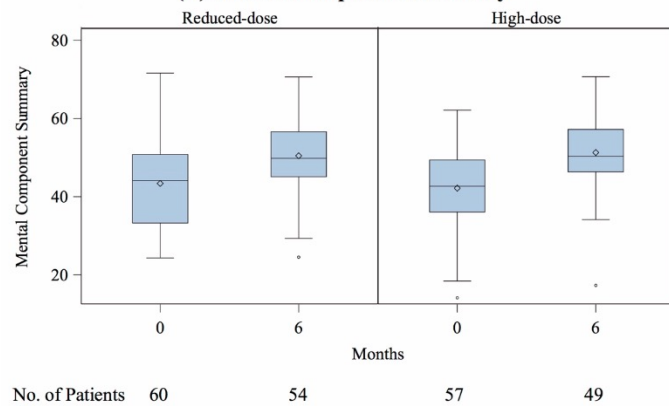
Secondary Outcome : QOL

(A) Physical Component Summary



• 6ヶ月後のSF-36に有意差は認めなかった。

(B) Mental Component Summary



Secondary Outcome : 副作用

Table 3. Adverse Events According to the Study Group

	No. of events (No. of patients ^a)	
	Reduced-dose glucocorticoid plus rituximab (n = 69)	High-dose glucocorticoid plus rituximab (n = 65)
Serious adverse events ^b	21 (13)	41 (24)
Treatment-related serious adverse events ^c	15 (9)	31 (22)
Serious infection ^d	7 (5)	20 (13)
Death	2 (2)	3 (3)
Cancers ^e	1 (1)	1 (1)
Predefined adverse events ^f		
Serious and nonserious infection	15 (11)	45 (29)
New-onset		
Dyslipidemia	12 (12)	17 (17)
Hypertension	11 (11)	14 (14)
Insomnia	10 (10)	23 (23)
Diabetes	9 (9)	19 (19)

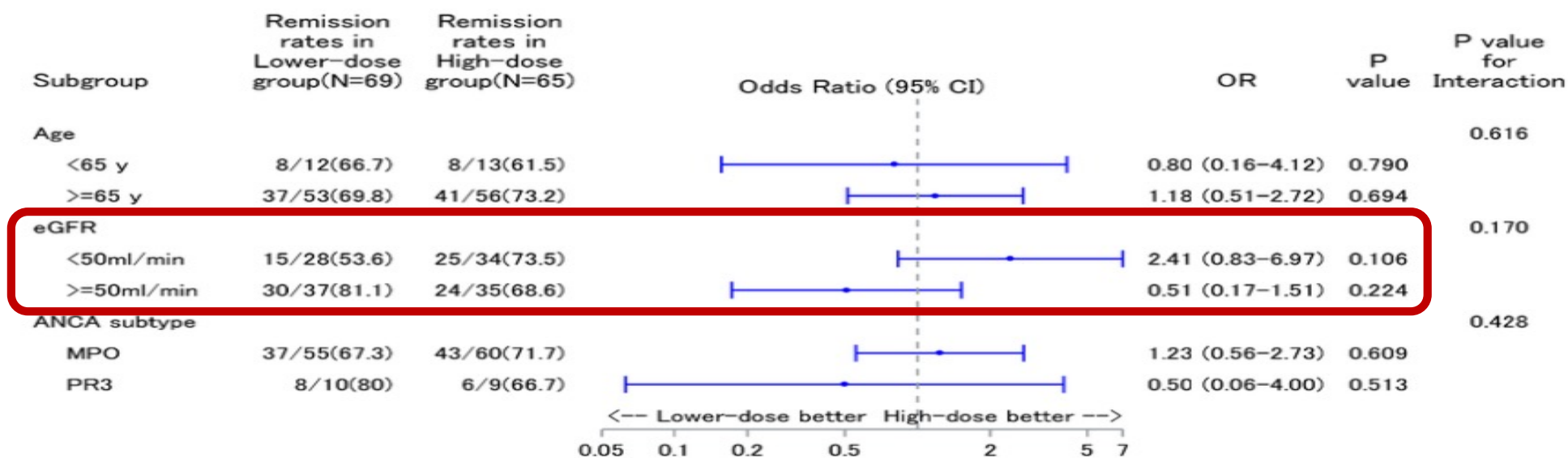
• 日和見感染症

- 減量群では2例：PCP, (予防していなかった)
- 高用量では水痘,1, 粟粒結核1, 侵襲性アスペルギルス症2

• 癌はいずれも肺がん

Secondary Outcome : 副作用

eFigure 5. Subgroup Analysis



- 年齢, eGFR値, ANCAサブタイプで分けても統計的に有意差は認めなかった.
- eGFRのサブグループ解析は気になる.

まとめ (JCでの意見)

利点

- PSL減量に前向きな研究
- BVASは高め（高齢者が多いが）（PEXIVASは10点弱, RITUXVASよりは軽症かな）
- ファンドも千葉大学でありstudyの構造上素晴らしい

懸念点

- 早期全身型は何%？腎機能のcut offによってはsub group解析で有意差が出るかも→早期全身型にこんなhard regimen使うかな
- ステロイドの減量速度の差がありすぎる（control armの減量速度がCYCLOPSregimenより遅い＝当院における**外的妥当性に欠ける**）

まとめ (私見)

利点

- RCT
- RTXを使用する際は減量PSLを使用できることを示唆
- 患者VASが使用されている

懸念点

- 非劣勢マージンがやや大きい？
- RTXを使用するsettingにしては重症例が除外されている
- 長期での再発率が気になる