

Avacopan jako přídatná terapie ANCA asociované vaskulitidy

Merkel PA, Niles J, Jimenez R, Spiera RF, et al.; CLASSIC Investigators. Adjunctive Treatment With Avacopan, an Oral C5a Receptor Inhibitor, in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis.

ACR Open Rheumatol 2020;2:662–671.

ANCA (AntiNeutrophil Cytoplasmic Antibody, protilátka proti cytoplazmě neutrofilů) asociované vaskulitidy (AAV) jsou systémová autoimunitní onemocnění charakterizovaná zánětem a nekrózou cévní stěny, která mohou ohrozit funkci orgánů nebo i život. Standardní terapie AAV zahrnuje vysokodávkované kortikosteroidy a buď cyklofosfamid, nebo rituximab.¹ Tato terapie významně zlepšila přežití pacientů s AAV, ale je zatížena toxicitou. Stále jsou proto hledány bezpečnější léčebné postupy.

V patogenezi AAV hraje úlohu aktivace alternativní cesty komplementu, která působí přes C5a receptor (C5aR) neutrofilních leukocytů. Avacopan, perorálně podávaná malá molekula, antagonist C5aR, byl již hodnocen v léčbě AAV u 67 pacientů ve studii fáze II CLEAR,² kde byla avacopanem úplně nebo částečně nahrazena standardní dávka kortikosteroidů. Výsledky léčby avacopanem se významně nelišily od terapie se standardní dávkou kortikosteroidů, a terapie avacopanem by tak mohla vést k podstatnému snížení dávky kortikosteroidů v léčbě vaskulitidy. V nyní komentované práci jsou prezentovány výsledky druhé studie fáze II s avacopanem, studie CLASSIC, jejímž cílem bylo zhodnocení bezpečnosti avacopanu podaného jako přídatná terapie ke standardní léčbě AAV.

CLASSIC byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie se třemi větvemi léčby, jež porovnávala dvě různé dávky avacopanu přidané ke standardní terapii a standardní terapii AAV samotnou. Všichni pacienti byli léčeni cyklofosfamidem nebo rituximabem se standardní dávkou kortikosteroidů.

Do studie mohli vstoupit pacienti starší 18 let s nově diagnostikovanou nebo relabující AAV typu granulomatózy s polyangiitidou nebo mikroskopické polyangiitidy, s pozitivitou PR3 (proteináza 3)- nebo MPO (myeloperoxidáza)-ANCA protilátek, glomerulární filtrací ≥ 20 ml/min/1,73 m² a aspoň jednou velkou nebo aspoň třemi malými nebo aspoň dvěma renálními položkami ve skóre aktivity vaskulitidy BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score). Vylučovací kritéria zahrnovala rychle progredující glome-

rulonefritidu s předpokladem zahájení dialýzy do sedmi dnů nebo závažnější krvácení do plic.

Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 : 1 do jedné ze tří větví k 12týdenní léčbě: 1) placebem a standardní terapií (SOC), 2) avacopanem v dávce 10 mg 2× denně a SOC nebo 3) avacopanem v dávce 30 mg 2× denně a SOC. SOC zahrnovala terapii pulsním i.v. cyklofosfamidem nebo rituximabem. Všichni pacienti také dostali prednison v dávce 60 mg/den, která byla postupně snižována na 10 mg/den do týdne 11 a na 0 mg/den do týdne 20. Avacopan byl podáván 84 dnů (12 týdnů) s následným stejně dlouhým sledováním.

Publikované výsledky zachycují prvních 12 týdnů studie. Primárním cílovým parametrem studie byla incidence nežádoucích účinků. Účinnost byla hodnocena dosažením odpovědi na léčbu (pokles o aspoň 50 % ve skóre BVAS) v den 85, rychlým poklesem (v den 29) skóre BVAS k 0, změnou v indexu chronického poškození (Vasculitis Damage Index, VDI), renální odpovědí a hodnocením kvality života.

Do studie bylo ve Spojených státech amerických a v Kanadě v letech 2015–2016 zařazeno 42 pacientů s AAV, 13 pacientů bylo randomizováno k podání pouze SOC, 13 k avacopan 10 mg a 16 k avacopan 30 mg. Průměrný věk pacientů byl 58 let a 55 % z nich byly ženy. Zastoupení PR3-ANCA a MPO-ANCA pozitivních pacientů bylo vyrovnané, 64 % pacientů mělo nově diagnostikovanou vaskulitidu a stejné bylo i zastoupení renálního poškození. Průměrná vstupní glomerulární filtrace byla 59,4 ml/min/1,73 m². Většina pacientů (93 %) byla v rámci SOC léčena rituximabem.

Během období léčby trvajícího 84 dní byl výskyt nežádoucích účinků podobný ve všech větvích studie (100 % u SOC, 85 % u avacopanu 10 mg a 94 % u avacopanu 30 mg). Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla hypertenze (31 % u pacientů léčených SOC a 21 % v obou skupinách léčených avacopanem hodnocených dohromady). Většina nežádoucích účinků byla mírné až střední závažnosti. Infekce se vyskytly u 15 % pacientů léčených

SOC a u 24 % pacientů léčených avacopanem (bez statisticky významného rozdílu). Výskyt závažných nežádoucích účinků byl také podobný ve všech skupinách (15 % u SOC, 17 % při terapii avacopanem). Z důvodu nežádoucích účinků byla terapie ukončena u 15 % pacientů se SOC a 14 % pacientů s avacopanem.

Účinnost léčby byla vysoká ve všech větvích studie. Klinická odpověď v den 85 byla u 85 % léčených SOC, 92 % při léčbě avacopanem 10 mg a 80 % při léčbě avacopanem 30 mg a odpověď byla podobná ve všech podskupinách pacientů (např. dle typu ANCA positivity), i když malý

počet pacientů bránil podrobnějším analýzám. Nárůst poškození měřeného indexem VDI byl numericky vyšší při terapii SOC než při podávání avacopanem (0,3 vs. 0,1). Při terapii avacopanem 30 mg bylo také numericky častěji dosaženo časné remise (20 % vs. 15 % při SOC a 8 % při avacopanem 10 mg), byl pozorován vyšší nárůst v glomerulární filtraci, vyšší míra renální odpovědi i zlepšení v parametrech hodnocení kvality života.

Závěrem autoři shrnují, že avacopan přidáný ke standardní léčbě byl u AAV dobře tolerován a ve vyšší dávce se zdálo, že zlepšuje čas do dosažení remise.

KOMENTÁŘ

MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.; prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA

Přestože se prognóza pacientů s ANCA asociovanou vaskulitidou (AAV) v posledních desetiletích nepochybně zlepšila, celkové přežití je stále horší než u stejně staré zdravé populace. Časté jsou navíc relapsy onemocnění, stávající léčba je zatížena nežádoucími účinky a snížena je i kvalita života pacientů s AAV.^{1,3}

Vysokodávkované kortikosteroidy spolu s cyklofosfamidem byly donedávna nedílnou součástí terapie AAV, ale zatímco dávku cyklofosfamidu se podařilo snížit na minimum, jeho nežádoucí účinky dnes většinou příliš nelimitují péči o pacienty s AAV, a navíc existuje stále častěji využívaná alternativa v podobě rituximabu,⁴ v poslední době byla pozornost věnována zejména možné toxicitě kortikosteroidů.⁴ Kromě nahrazení kortikosteroidů jiným lékem, jako je tomu v případě avacopanem, byly v poslední době úspěšně testovány i možnosti rychlejšího snížení kortikosteroidů a např. studie PEXIVAS ukázala,⁵ že rychlé snížení dávky kortikosteroidů může být cestou k méně nežádoucím účinkům při zachování stejné účinnosti. Léčba AAV zcela bez nutnosti kortikosteroidů ale zůstává lákavou výzvou.

Vzhledem k téměř úplné absenci imunokomplexů při imunofluorescenčním vyšetření biopsií pacientů s AAV (proto „pauciimunní“ glomerulonefritida) se původně nepředpokládalo, že by komplement v patogenezi AAV hrál významnou úlohu. Později se však objevily důkazy o významu alternativní cesty komplementu pro aktivaci neutrofilů u AAV⁶ a experimentální studie⁷ následně vedly k možnému terapeutickému využití blokády receptoru pro složku C5a komplementu (C5aR).

Avacopan (dříve CCX168) je p.o. podávaný inhibitor C5aR.⁸ Zatímco v evropské studii fáze II CLEAR² byla standardní dávka prednisonu nahrazena buď avacopanem a redukovánou dávkou kortikosteroidů (20 mg/den), nebo avacopanem bez kortikosteroidů za současné terapie cyklofosfamidem nebo rituximabem ve všech větvích, nyní komentovaná americká studie fáze II CLASSIC se spíše zabývá otázkou bezpečnosti avacopanem, a co se týče účinnosti, v zásadě potvrzuje výsledky předchozí studie. Provedení studie formou přidání avacopanem

ke standardní terapii lépe zhodnotí případnou toxicitu terapie, ale zajímavějším využitím avacopanem do budoucna je jistě zejména možnost redukce dávky kortikosteroidů. V současné době navíc byly ve formě abstraktu publikovány již i předběžné výsledky studie fáze III nazvané ADVOCATE,⁹ kde byla dávka kortikosteroidů zcela nahrazena avacopanem a bylo potvrzeno, že účinnost avacopanem není nižší než účinnost běžné terapie, a terapie avacopanem by tak mohla vést k podstatnému snížení dávky kortikosteroidů v léčbě vaskulitidy, až jejich úplnému nahrazení.

V žádné dosud provedené studii nevykazoval avacopan závažnější nežádoucí účinky, které by ukazovaly na významné bezpečnostní riziko, a ani ve studii CLASSIC se frekvence nežádoucích účinků mezi větvemi studie příliš nelišila. Při terapii rituximabem nebo cyklofosfamidem není překvapivé, že infekce byly nejčastějším závažným nežádoucím účinkem, nicméně jejich frekvence nebyla vysoká a typ infekcí se v jedné či druhé větvi neopakoval. Podstatné je, že na rozdíl od ekulizumabu, který je monoklonální protilátkou proti C5 a blokuje i vznik membránu atakujícího komplexu, působí avacopan čistě inhibicí složky C5a, a nezvyšuje tak riziko meningokokové infekce.

Je vhodné zdůraznit, že prezentovaná studie CLASSIC je spíše doplňkovou studií k ostatním studiím s avacopanem. Malý počet pacientů nedovolil významnější statistické porovnání ani mezi jednotlivými větvemi studie, ani v rámci podskupin pacientů. Doba podávání avacopanem byla relativně krátká a z dosud dostupných dat není zřejmé, jaký bude dlouhodobý účinek avacopanem. Ve studii byl navíc u většiny pacientů podáván rituximab a data o bezpečnosti avacopanem na pozadí cyklofosfamidu tak musíme čerpat spíše ze studie CLEAR.²

Jakkoli je avacopan nepochybně zajímavou molekulou s povzbuzujícími výsledky z klinických studií, zkušenosti s jeho podáváním jsou stále velmi limitované (u pacientů s AAV v těžším stavu, kteří byli primárně ze studií vyloučeni, prakticky žádné) a teprve budoucnost ukáže možnosti jeho optimálního využití i případná dlouhodobá rizika.

LITERATURA

1. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1583–1594.
2. Jayne DR, Bruchfeld AN, Harper L, et al. Randomized trial of C5a receptor inhibitor avacopan in ANCA-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:2756–2767.
3. Tesar V, Hruskova Z. Conventional induction and maintenance treatment of Antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitis – still of value for our patients? *Expert Opin Pharmacother* 2015;16:1683–1702.
4. Fenoglio R, Roccatello D, Sciascia S. Rituximab, Cyclophosphamide, and Corticosteroids for ANCA Vasculitis: The Good, the Bad, and the Ugly. *Kidney Blood Press Res* 2020 Oct 12;1–8. doi: 10.1159/000509608. Epub ahead of print. PMID: 33045710.
5. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2020;382:622–631.
6. Schreiber A, Xiao H, Jennette JC, et al. C5a receptor mediates neutrophil activation and ANCA-induced glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:289–298.
7. Xiao H, Dairaghi DJ, Powers JP, et al. C5a receptor (CD88) blockade protects against MPO-ANCA GN. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:225–231.
8. Tesar V, Hruskova Z. Avacopan in the treatment of ANCA-associated vasculitis. *Expert Opin Investig Drugs* 2018;27:491–496.
9. Merkel P, Jayne D, Yue H, et al. OP0011A Randomized, double-blind, active-controlled study of avacopan in anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. Abstrakt, dostupné z https://ard.bmj.com/content/79/Suppl_1/8.1