

Avacopan – nová možnost v léčbě ANCA asociované vaskulitidy?

Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P; ADVOCATE Study Group. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis.

N Engl J Med 2021;384:599–609.

Pacienti s ANCA (protilátky proti cytoplasmě neutrofilů, antineutrophil cytoplasmic antibodies) asociovanou vaskulitidou (AAV) mohou být negativně ovlivněni nejen život ohrožujícími projevy svého onemocnění (krváčení do plic, selhání ledvin), ale i snížením kvality života z důvodu trvalého poškození funkce orgánů. To může být způsobeno jak samotným onemocněním, tak i toxicitou používané léčby, včetně dlouhodobě podávaných kortikosteroidů.¹

V patogenezi AAV hraje úlohu aktivace alternativní cesty komplementu s konečnou produkcí složky C5a. Avacopan je perorálně podávaná malá molekula, která jako antagonist receptoru pro C5a (C5aR) blokuje chemoatrakci a aktivaci neutrofilů. Účinnost avacopanu u AAV již byla ověřena na myším modelu i v předchozí menší klinické studii fáze 2.^{2,3}

Cílem nyní komentované mezinárodní, dvojitě zaslepené, randomizované kontrolované studie fáze 3 (ADVOCATE) bylo zhodnotit, zda by avacopan mohl nahradit kortikosteroidy u pacientů s AAV léčených ještě další imunosupresivní terapií. Do studie byli zařazeni pacienti s nově diagnostikovanou nebo relabující AAV s pozitivitou ANCA protilátek, glomerulární filtrací vyšší než 15 ml/min/1,73 m² a aktivitou onemocnění, u nichž byla indikována terapie cyklofosfamidem nebo rituximabem. Vylučovací kritéria zahrnovala mj. podávání více než 3 gramů intravenózních glukokortikoidů v posledních čtyřech týdnech nebo perorální dávky prednisonu vyšší než 10 mg/den po dobu delší než šest týdnů.

Pacienti byli v poměru 1 : 1 randomizováni k léčbě buď avacopanem, nebo p.o. kortikosteroidy. Avacopan byl podáván v dávce 30 mg 2× denně po dobu 52 týdnů s následným osmitýdenním sledováním. V kontrolním rameni byl prednison podáván (v úvodní dávce 60 mg/den s následnou postupnou detrakcí) celkem 20 týdnů, po nichž byla terapie ukončena. Zároveň byli všichni pacienti léčeni buď intravenózním cyklofosfamidem, nebo perorálním cyklofosfamidem, nebo rituximabem. Ve skupinách léčených

cyklofosfamidem byla dále využita udržovací terapie azathioprinem, po rituximabu nebyla udržovací terapie podávána. Primárními cílovými ukazateli byla klinická remise v čase 26 týdnů (definovaná skórem aktivity vaskulitidy BVAS = 0 a nulovou dávkou kortikosteroidů) a setrvalá remise v čase 52 týdnů (vyžadující mj. žádné podané kortikosteroidy čtyři týdny před týdnem 52 a absenci relapsu po dosažení remise).

Do studie bylo zařazeno celkem 331 pacientů (166 randomizováno do větve s avacopanem a 165 do větve s prednisonem, z nichž 164 dostalo terapii) s průměrným věkem 61 let, 59 % (resp. 54 % ve větvi s prednisonem) bylo mužů, 43 % mělo pozitivní PR3 (proteínáza 3) ANCA protilátky a 57 % MPO (myeloperoxidáza) ANCA. Většina pacientů (81 %) měla postižení ledvin. V obou skupinách byly asi dvě třetiny pacientů léčeny rituximabem a jedna třetina cyklofosfamidem. Remise v čase 26 týdnů bylo dosaženo u 120/166 (72 %) pacientů ve skupině s avacopanem a u 115/164 (70 %) pacientů léčených prednisonem ($p < 0,001$ pro non-inferioritu, $p = 0,24$ pro superioritu), v čase 52 týdnů byla remise přítomna u téměř 66 % léčených avacopanem a u 55 % léčených prednisonem ($p < 0,001$ pro non-inferioritu, $p = 0,007$ pro superioritu).

Výskyt závažných nežádoucích účinků byl v obou skupinách obdobný (42 % pacientů na avacopanu vs. 45 % pacientů na kortikosteroidech), ale celkový počet jednotlivých událostí byl vyšší při terapii kortikosteroidy (166 vs. 116) a pacienti užívající kortikosteroidy měli také vyšší výskyt škodlivých účinků kortikosteroidů měřený pomocí GTI (Glucocorticoid Toxicity Index, index toxicity glukokortikoidů). Průměrná celková dávka podaných kortikosteroidů byla 1349 mg ve skupině s avacopanem a 3 655 mg ve skupině s kortikosteroidy.

Závěrem autoři shrnují, že avacopan byl v léčbě AAV při současném podání rituximabu nebo cyklofosfamidu non-inferiorní (ale ne superiorní) ve srovnání s kortikosteroidy v čase 26 týdnů a superiorní vůči kortikosteroidům v čase 52 týdnů.

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 výrazně zlepšila, jedná se stále o závažné onemocnění, jehož celkové přežití je nadále horší než u stejně staré zdravé populace. Problémem i po zvládnutí akutní fáze jsou navíc opakovaně hrozící relapsy onemocnění. Standardně užívaná kombinovaná imunosupresivní léčba je zatížena mnoha možnými nežádoucími účinky a snížena je i kvalita života pacientů s AAV.⁴⁻⁵

Od doby publikace prvních výsledků přímého porovnání léčby AAV cyklofosfamidem a rituximabem,^{6,7} který se mezitím stal nedílnou součástí terapie vaskulitidy, zaujala odbornou veřejnost stejná frekvence nežádoucích účinků v obou skupinách pacientů, která byla často připisována mj. kortikosteroidům užitým v obou ramenech. Snaha o omezení nutnosti podávání (zejména vysokodávkovaných) kortikosteroidů se pak stala jedním ze základních cílů hledání nových léčebných možností u pacientů s AAV.⁸

Jednou z možných cest je prosté snížení dávky standardně podávaných kortikosteroidů; bezpečnost a účinnost takového kroku prokázala nedávná studie PEXIVAS.⁹ Druhou – velmi lákavou, ale také odvážnou a v podstatě donedávna nepředstavitelnou¹⁰ – možností je snaha kortikosteroidy zcela nahradit, a právě touto cestou se vydala nyní komentovaná studie ADVOCATE.

K dispozici byla předchozí data o významu alternativní cesty komplementu u AAV i účinnosti blokády receptoru C5a pomocí avacopanu z experimentálních i zvířecích modelů²⁻¹¹ a také pozitivní data z menší randomizované studie CLEAR,³ kde byly ale kortikosteroidy nahrazovány postupně a režim zcela bez kortikosteroidů měla jen menší část pacientů. Bezpečnosti avacopanu bez nalezení důvodu k obavám se věnovala také studie CLASSIC,¹² kterou jsme v tomto časopise komentovali nedávno.

Studie ADVOCATE prokázala, že na pozadí léčby rituximabem nebo cyklofosfamidem je terapie avacopanem pro dosažení a udržení remise minimálně stejně účinná jako kortikosteroidy a její podání může být výhodnější zejména u pacientů ve vysokém riziku typických nežádoucích účinků kortikoterapie. V tomto ohledu se jedná o skutečně průlomové zjištění, které otvírá zcela nové pole možností léčby AAV, kam by mohly být zařazeny i ostatní léky a biologika ovlivňující komplement, používané či aktuálně zkoušené v jiných indikacích.

Co se týče uspořádání studie, lze spekulovat, zda vysazení kortikosteroidů v kontrolním rameni již po 20 týdnech a jejich poměrně rychlá detrakce mohly, stejně jako absence udržovací

léčby v rameni s rituximabem, do určité míry ovlivnit finální výsledky, jak ale autoři studie sami odpovídají, pozitivní efekt avacopanu ve srovnání s prednisonem začal být patrný již krátce po zahájení studie (přibližně po 40 dnech), v době, kdy se zmiňované ještě nemohlo projevit.¹³

Přestože bylo snížení dávky kortikosteroidů při terapii avacopanem výrazné, je dobré připomenout, že se nakonec nejednalo o terapii zcela bez kortikosteroidů – ty byly do určité míry povoleny před zařazením, během screeningu, ale i jako záchranná terapie po zahájení studie a v průměru není celková dávka kortikosteroidů v tomto rameni zanedbatelná.

Dalším limitem studie je heterogenita zařazených pacientů i benevolence ve výběru podané standardní terapie – i když to odpovídá reálné praxi, mohlo to ovlivnit výsledná data, a navíc to znesnadnilo podrobnější analýzy podskupin, přestože se do studie podařilo (na poměry vzácné choroby typu AAV) zařadit vysoký počet pacientů.

Pro klinickou praxi by pak bylo také velmi podstatné vědět, jaký byl dlouhodobý efekt avacopanu a dlouhodobá prognóza pacientů jím léčených, včetně jeho dlouhodobé bezpečnosti – to však nebylo ve studii hodnoceno, a údaje tedy scházejí, stejně jako data o možném dlouhodobějším či opakovaném podávání avacopanu např. při opakovaných relapsech. Zajímavé by také bylo zhodnotit jeho možné využití v udržovací terapii nebo v monoterapii méně závažných forem AAV. Do studie nebyli zařazováni ani pacienti v nejtěžším stavu – dialyzovaní či pacienti se závažným alveolárním krvácením, a i u nich tedy nejsou data o účinnosti a bezpečnosti avacopanu zatím k dispozici.

Pro běžné využití avacopanu bude nakonec jistě podstatná i jeho případná cena, a tím pádem dostupnost – poměr cena/přínos a nákladová efektivita určí, zda bude terapie indikována pouze u vybraných pacientů s nejvyšším rizikem toxicity kortikosteroidů, nebo bude podání avacopanu možné využít v širší míře.

Studie ADVOCATE, která využívala avacopan v indukční léčbě AAV spolu s cyklofosfamidem nebo rituximabem, ukázala nový způsob léčby AAV bez (nebo jen s minimální dávkou) kortikosteroidů; před využitím avacopanu v běžné denní klinické praxi by bylo vhodné získat další data a odpovědět na některé výše zmíněné otázky týkající se zejména dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti. Jako u každého nového léku i zde platí, že zkušenosti s jeho podáním jsou zatím limitované, a namísto je proto jistá ostražitost. Přesto je avacopan slibnou molekulou, která přináší nové možnosti do léčby ANCA asociovaných vaskulitid.

LITERATURA

1. Robson J, Doll H, Suppiah R, et al. Glucocorticoid treatment and damage in the anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitides: long-term data from the European Vasculitis Study Group trials. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:471–481.
2. 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.
3. 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.
4. Flossmann O, Berden A, de Groot K, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:488–494.
5. Aitken M, Basu N. Improving quality of life in vasculitis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(Suppl 3):iii132–iii135.

6. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221–232.
7. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:211–220.
8. 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;45:784–791.
9. 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.
10. Warrington KJ. Avacopan – Time to Replace Glucocorticoids? *N Engl J Med* 2021;384:664–665.
11. 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.
12. Merkel PA, Niles J, Jimenez R, et al. Adjunctive Treatment With Avacopan, an Oral C5a Receptor Inhibitor, in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *ACR Open Rheumatol* 2020;2:662–671.
13. Jayne DRW, Merkel PA, Bekker P. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. Reply. *N Engl J Med* 2021;384:e81.