

## НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

# Перспективные направления терапии системных васкулитов: в фокусе авакопан, пероральный селективный ингибитор С5а рецептора

Т.В.Бекетова

ФГБНУ НИИР им.  
В.А. Насоновой, Москва

**Для корреспонденции:**  
Т.В.Бекетова.  
НИИ ревматологии им.  
В.А. Насоновой. 115522,  
Москва, Каширское  
шоссе, 34А.  
tvbektvbek@rambler.ru.

На основе данных литературы обсуждаются перспективы нового направления терапии системных васкулитов (СВ), ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), основанного на селективном ингибировании С5а рецептора компонента комплемента. В рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании II фазы CLEAR у пациентов с АНЦА-СВ включение перорального селективного ингибитора С5а рецептора авакопана (ССХ168) в схему индукционной терапии циклофосфамидом или ритуксимабом как в сочетании с низкими дозами глюкокортикоидов (ГК), так и без ГК позволяло достичь ремиссии через 12 недель чаще (86% и 81%, соответственно), чем при индукционной терапии циклофосфамидом или ритуксимабом в сочетании с высокими дозами ГК и плацебо (70%,  $p \leq 0,01$ ). Профиль безопасности авакопана был удовлетворительным. Случаев смерти в группах сравнения не зарегистрировали, а частота серьезных инфекций варьировалась в пределах 4-5%. В группах авакопана отмечено снижение частоты нежелательных реакций, обусловленных приемом ГК. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на уточнение отдаленной эффективности и безопасности применения ингибитора С5а рецептора в качестве стероидсберегающего средства для индукции и поддержания ремиссии у пациентов с АНЦА-СВ.

**Ключевые слова.** *Авакопан, ССХ168, селективный ингибитор С5а рецептора, системные васкулиты, антинейтрофильные цитоплазматические антитела.*

**З**а последние десятилетия наблюдается существенное изменение целей терапии системных васкулитов (СВ), ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА),

в соответствии с современной концепцией лечения “до достижения цели” (Treat to target) [1]. В настоящее время они включают в себя не только сохранение жизни пациентов, но и поддержание стабильной ремиссии АНЦА-СВ, снижение риска нежелательных эффектов лечения, контроль сопутствующих заболеваний и достижение высокого качества жизни. Улучшение результатов терапии АНЦА-СВ стало возможным благодаря появлению инновационных лечебных стратегий.

Прогресс в лечении АНЦА-СВ прежде всего связан с внедрением анти-В-клеточной терапии ритуксимабом (РТМ), который имеет определенные преимущества перед циклофосфамидом (ЦФ) как по эффективности, так и безопасности [2]. Вместе с тем, неотъемлемой частью индукционной и поддерживающей терапии АНЦА-СВ, в том числе с применением РТМ, остаются глюкокортикоиды (ГК), в том числе в сверхвысоких дозах, которые во многом определяют спектр нежелательных эффектов лечения. Следует подчеркнуть, что монотерапия ГК не оказывает существенного влияния на прогноз АНЦА-СВ [3]. Например, по данным К. Sada и соавт. [4], во всех случаях летального исхода, обусловленного активностью АНЦА-СВ, пациенты получали ГК без ЦФ. Частота и сроки развития рецидива АНЦА-СВ не зависят от дозы ГК [5,6]. Тем не менее, ГК способны быстро подавлять воспалительные реакции, предотвращать необратимое повреждение органов и создавать “коридор возможностей” для эффектов ЦФ и РТМ, реализующихся постепенно. Одновременно ГК существенно повышают риск инфекционных и других осложнений, таких как сахарный диабет, остеопороз, катаракта, сердечно-сосудистые заболевания и желудочно-кишечные осложнения [3,7].

**Для цитирования:**  
Бекетова Т.В.  
Перспективные направления терапии системных васкулитов: в фокусе авакопан, пероральный селективный ингибитор С5а рецептора. Клиническая фармакология и терапия. 2019;28(1):75-79.  
DOI 10.32756/0869-5490-2019-1-75-79.

У пациентов с АНЦА-СВ по сравнению с общей популяцией повышен риск развития инфекций, включая септицемию различной этиологии (отношение рисков [ОР] 3,49-4,55), пневмонию (ОР 3,27), острые инфекции верхних дыхательных путей (ОР 8,88), поражение кишечника, вызванное *Clostridium difficile* (ОР 5,35), кожные инфекции (ОР 5,35) [8]. Большинство инфекционных осложнений развиваются в первые месяцы лечения [8,9], когда используются более агрессивные схемы, включающие сверхвысокие дозы ГК. При АНЦА-СВ высокие кумулятивные дозы ГК и ЦФ относятся к основным факторам риска инфекционных нежелательных реакций [10,11].

На фоне стандартной терапии ЦФ и высокими дозами ГК риск смерти больных АНЦА-СВ повышен в 2,6 раза по сравнению с общей популяцией. В течение первого года основной причиной смерти являются инфекции (48%), в дальнейшем с ними конкурируют сердечно-сосудистые заболевания и опухоли (10%, 26% и 22%, соответственно) [12]. При применении РТМ среди нежелательных реакций также преобладают инфекции, прежде всего респираторные (38-70%) [13-15]. Так, по данным А. Kronbichler и соавт. [14], обобщивших опыт лечения РТМ у 192 больных АНЦА-СВ со средней длительностью наблюдения 22 месяца, частота серьезных инфекционных нежелательных реакций составила 25,5% (26 на 100 пациентов-лет).

Важность снижения доз ГК при лечении АНЦА-СВ подчеркивают данные крупного европейского исследования, в котором была выявлена зависимость индекса VDI (vasculitis damage index), отражающего выраженность необратимого поражения внутренних органов и тканей, от длительности применения ГК, наряду с возрастом пациентов, тяжестью АНЦА-СВ и частотой рецидивов [7]. На фоне поддерживающего лечения

преднизолоном в дозе >5 мг/сут отмечено достоверное повышение частоты инфекционных нежелательных реакций ( $p < 0,0001$ ) по сравнению с таковой у пациентов, у которых через 6 месяцев доза преднизолона была менее 5 мг/сут [5]. По данным многоцентрового исследования [6], у 104 пациентов в возрасте старше 65 лет с различными СВ (включая 94 больных АНЦА-СВ) применение модифицированной схемы индукционной терапии, предполагавшей назначение низкой дозы ЦФ (внутривенно 500 мг) и прием ГК в течение менее 9 месяцев, по сравнению со стандартной схемой способствовало снижению частоты серьезных нежелательных реакций (60% и 78%, соответственно;  $p = 0,04$ ) и летальных исходов (17% и 24%,  $p = 0,41$ ), но не влияло на частоту достижения ремиссии (89% и 86%,  $p = 0,71$ ). При этом в обеих группах частота рецидивов АНЦА-СВ в течение 3 лет оставалась высокой (44% и 29%,  $p = 0,15$ ).

Таким образом, ключевым направлением современных клинических исследований при АНЦА-СВ становится поиск терапевтических стратегий, направленных на минимизацию применения ГК для индукции и поддержания ремиссии.

#### Механизм действия авакопана

За последние годы в ходе фундаментальных и клинических исследований были выявлены новые потенциальные молекулы-мишени, включая рецептор C5a компонента комплемента, интерлейкин-6, фактор активации В-клеток. В качестве наиболее перспективного направления стероид-сберегающей стратегии можно рассматривать применение авакопана (ССХ168) [16-19], являющегося пероральным низкомолекулярным селективным ингибитором C5a рецептора (рис. 1). C5a компонент комплемента представляет собой небольшой пептид, отщепляемый в процессе активации компле-

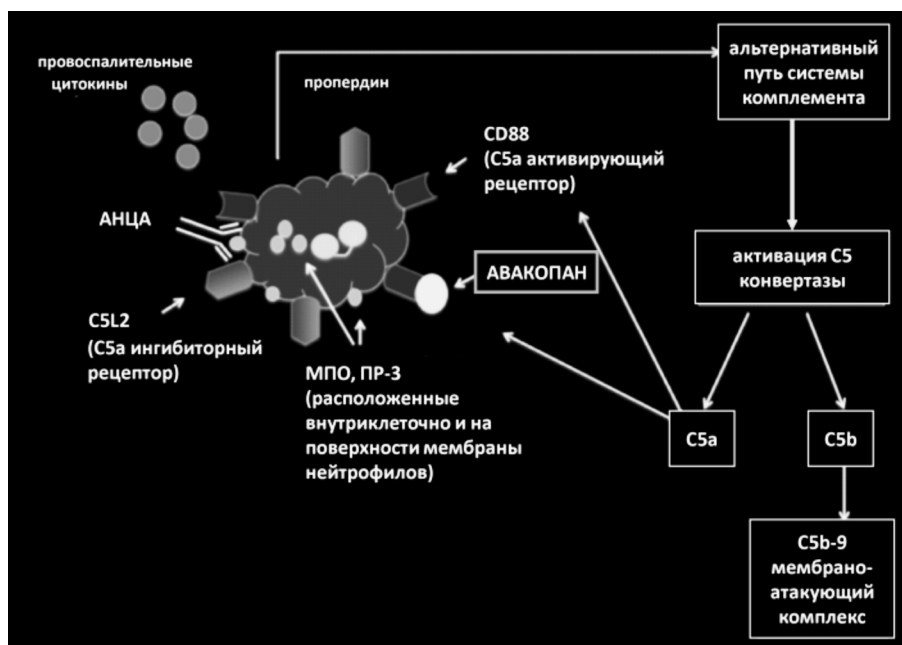


Рис. 1. Схема альтернативного пути активации комплемента при АНЦА-СВ и точка приложения авакопана [17]

мента от молекул-предшественников. После связывания с рецептором C5a (CD88) он проявляет себя как мощный медиатор воспаления [20], хемоаттрактант, активатор нейтрофилов, способствующий повышению экспрессии на клеточной мембране нейтрофильных протеиназы-3 (ПР3) и миелопероксидазы (МПО), против которых направлены АНЦА. C5a способен активировать эндотелиальные клетки и повышать проницаемость капилляров [21,22].

Активация альтернативного пути комплемента приводит к расщеплению C5 и образованию анафилатоксина C5a и субкомпонента C5b, инициирующего формирование мембрано-атакующего комплекса (МАК) за счет последовательного присоединения к C5b C6, C7, C8 и дальнейшего связывания образующегося комплекса с C9, что катализирует полимеризацию C9. В результате в клеточной мембране образуются трансмембранные каналы, нарушающие целостность ее структуры и пропускающие в клетку низкомолекулярные компоненты цитоплазмы [23], что приводит к повреждению клеток иммунной системы или их активации с высвобождением арахидоновой кислоты, усилением окислительного метаболизма, дегрануляцией и продукцией провоспалительных цитокинов.

Получены убедительные доказательства участия системы комплемента в патогенезе АНЦА-СВ. Взаимодействие АНЦА с соответствующим антигеном сопровождается активацией альтернативного пути комплемента, приводящей к повышению уровня C5a [24]. При иммуногистологическом исследовании биоптатов почек больных АНЦА-СВ с гломерулонефритом (ГН) в большинстве случаев обнаруживали C3d, C4d, C5b-9, при этом в биоптатах, которые окрашивались на C3d и пропердин, наблюдалось больше клеточных полулуний и меньше неповрежденных клубочков, чем в образцах, в которых отсутствовали реакции на C3d и пропердин ( $p < 0,05$ ) [25]. Установлено, что у C5-дефицитных мышей, в отличие от C4-дефицитных, не развивается ГН с полулуниями при введении IgG антител к МПО [26].

Обсуждая патогенез АНЦА-СВ, для которых свойственно развитие ГН с полулуниями вследствие некротизирующего васкулита мелких сосудов клубочков, патогенетически обусловленного АНЦА, следует подчеркнуть, что активация комплемента по альтернативному пути усугубляет повреждение почек. В частности, компоненты комплемента могут присутствовать в просвете канальцев, генерировать продукты активации и МАК, способствуя тубулоинтерстициальному повреждению [27,28], которое у больных АНЦА-СВ может сопутствовать ГН с полулуниями. Установлено, что альтернативный путь ответственен за активацию комплемента на щеточной каемке проксимальных канальцев [29]. Отложение C5b-9 в канальцах почек ассоциируется с инфильтрацией моноцитами интерстиция [30], что при фокальном сегментарном гломерулосклерозе может содействовать перитубулярной аккумуляции миофибробластов [31]. При этом у пациентов с неселективной

протеинурией нефротического уровня, которая характерна для АНЦА-ассоциированного ГН, отмечается наиболее высокая экскреция C5b-9 с мочой [27]. Интересно, что ингибирование C5 и C5a в экспериментальных моделях приводит к уменьшению тубулоинтерстициального повреждения [28]. В экспериментальных моделях АНЦА-СВ на животных показано, что блокада C5a и нейтрофильного рецептора C5a предотвращает развитие МПО-ассоциированного ГН с полулуниями [32].

### Клинические исследования авакопана

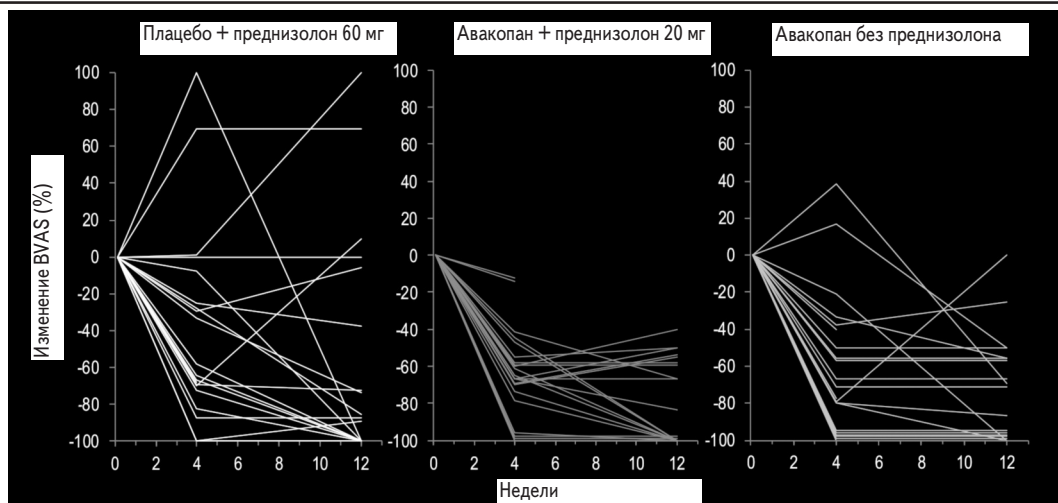
За последние годы опубликованы результаты двух рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований авакопана при АНЦА-СВ, включая микроскопический полиангиит (МПА) и гранулематоз с полиангиитом (ГПА). В исследовании II фазы CLEAR были включены 67 больных АНЦА-СВ, которые на фоне индукционной терапии ЦФ или РТМ получали авакопан в течение 12 недель в сочетании с ГК или плацебо [18]. В исследовании II фазы CLASSIC [19] у 42 пациентов с активным АНЦА-СВ изучали профиль безопасности различных доз авакопана, который присоединяли на 12 недель к индукционной терапии РТМ или ЦФ. В 2019 г планируется завершение 26-недельного исследования III фазы ADVOCATE [33], в котором у 300 больных АНЦА-СВ сравнивается эффективность авакопана в комбинации с РТМ или цитостатиками (ЦФ, азатиоприн) и ГК в сочетании с РТМ или цитостатиками.

Ключевое значение для понимания роли альтернативного пути активации комплемента в развитии АНЦА-СВ, в том числе с поражением почек, имеют результаты исследования CLEAR [18]. Критериями включения в это исследование были дебют или обострение АНЦА-СВ (ГПА или МПА), возраст старше 18 лет, скорость клубочковой фильтрации (СКФ)  $> 20$  мл/мин. У подавляющего большинства больных имелся ГН (97%). Число пациентов с ГПА или МПА было одинаковым, хотя доля пациентов, у которых определялись антитела к МПО, несколько превышала долю больных с антителами к ПР3 (52% и 43%, соответственно). У всех пациентов индукционная терапия включала ЦФ (5 внутривенных инфузий 15 мг/кг с интервалом в 2-4 недели и последующим назначением азатиоприна 2 мг/кг/сут) или РТМ (4 внутривенных инфузии 375 мг/м<sup>2</sup> с интервалом в 1 неделю). При назначении индукционного лечения пациенты были рандомизированы на три группы: (1) плацебо в сочетании преднизолоном в стартовой дозе 60 мг/сут (контрольная группа); (2) авакопан (30 мг два раза в сутки) в сочетании с преднизолоном в сниженной до 20 мг/сут дозе; (3) авакопан (30 мг два раза в сутки) без преднизолона. Длительность лечения составила 12 недель. Первичной конечной точкой исследования было снижение индекса активности BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score)  $\geq 50\%$  от исходного уровня. Основные результаты CLEAR представлены в табл. 1 и на рис. 2.

НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

**ТАБЛИЦА 1. Результаты изучения эффективности и безопасности авакопана у больных АНЦА-СВ по данным исследования CLEAR [18], %**

Группы	ЦФ или РТМ + плацебо + преднизолон 60 мг/сут (n=23)	ЦФ или РТМ + авакопан 60 мг/сут + преднизолон 20 мг/сут (n=22)	ЦФ или РТМ + авакопан 60 мг/сут + плацебо (n=22)
Клинический ответ через 12 недель	70	86	81
Отсутствие АНЦА через 12 недель	9	23	27
Серьезные инфекции	4	5	5
Летальный исход	0	0	0



**Рис. 2. Изменение показателя активности системного васкулита (BVAS) в процентах в трех группах**

В ходе рандомизированного плацебо-контролируемого исследования CLEAR была достигнута первичная конечная точка и установлено, что применение перорального ингибитора рецептора С5а в качестве компонента индукционного лечения АНЦА-СВ эффективно, безопасно и способно заменить высокие дозы ГК. Применение авакопана как в сочетании с низкими дозами глюкокортикоидов (ГК), так и без ГК позволило достичь ремиссии через 12 недель чаще (86% и 81%, соответственно), чем при индукционной терапии циклофосамидом или ритуксимабом в сочетании с высокими дозами ГК и плацебо (70%,  $p < 0,01$ ). Как показал анализ динамики индекса BVAS, у некоторых пациентов лечение авакопаном может способствовать усилению клинического эффекта индукционной терапии. Кроме того, в результате терапии авакопаном прекращение гиперпродукции АНЦА через 12 недель отмечалось чаще, чем в контрольной группе (23-27% и 9%, соответственно). Авакопан способствовал достоверному стойкому снижению альбуминурии, которая ухудшает почечный прогноз при АНЦА-СВ [34,35]. О быстром снижении активности ГН в группах авакопана свидетельствовало более значительное снижение в моче уровня моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1), маркера активного воспалительного повреждения почек. СКФ и гематурия улучшились в одинаковой степени в трех группах. Полученные данные позволяют обсуждать нефропротективный потенциал авакопана.

Важным результатом исследования CLEAR является удовлетворительный профиль безопасности Авакопана.

Летальные исходы отсутствовали во всех группах, а частота серьезных инфекционных нежелательных реакций варьировалась в пределах 4-5%. В группах пациентов, получавших авакопан, по сравнению с контрольной группой отмечено снижение частоты нежелательных эффектов ГК, таких как впервые возникший/прогрессирующий сахарный диабет (5-0% и 17%, соответственно), психические расстройства (5-9% и 26%), увеличение массы тела >10 кг (0-5% и 9%), переломы (0% и 4%), катаракта (0% и 4%). Интересно, что лимфопения при лечении авакопаном без ГК встречалась чаще (28%), чем при применении авакопана в комбинации с ГК (9%) или ГК без авакопана (4%), что, видимо, объясняется смягчением под действием ГК цитопении, вызываемой ЦФ и РТМ.

В рандомизированное плацебо-контролируемое исследование II фазы CLASSIC [19] были включены 42 пациента с активным АНЦА-СВ, которые при назначении индукционной терапии РТМ (в 93% случаев) или ЦФ (7%) были рандомизированы на три группы: (1) плацебо; (2) авакопан 10 мг два раза в сутки; (3) авакопан 30 мг два раза в сутки. В течение 12 недель лечения частота серьезных нежелательных реакций в трех группах составила 15%, 15% и 19%, соответственно. Клиническая эффективность зависела от дозы препарата: ранняя полная ремиссия на 4-й неделе терапии была достигнута, соответственно, у 15%, 8% и 31% пациентов. Оптимальной схемой дозирования авакопана названо пероральное применение 30 мг два раза в сутки.

При предварительной оценке безопасности авакопана (30 мг два раза в сутки) у здоровых добровольцев

также отмечена его удовлетворительная переносимость [32]. Серьезные нежелательные реакции отсутствовали, наблюдались случаи диареи, головокружения, тошноты, болей в нижней части живота и в горле.

### Заключение

Результаты применения авакопана открывают новую эру в лечении АНЦА-СВ, предполагающую существенное ограничение применения ГК или полный отказ от их назначения. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на уточнение отдаленной эффективности и безопасности применения ингибиторов C5a рецептора в качестве стероид-сберегающей стратегии для индукции и поддержания ремиссии при АНЦА-СВ.

**Конфликт интересов:** нет.

- Luqmani RA. Treat-to-target in vasculitis: is this a sensible approach? *Clin Exper Rheumatol* 2012; 30 (Suppl. 73):149–53.
- Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(9):1583–94.
- Семенкова Е.Н. Системные некротизирующие васкулиты. М.: Русский врач, 2001. 95 с. [Semenkova EN. Systemic necrotizing vasculitides. M., 2011. 95 p. (In Russ.).]
- Sada KE, Yamamura M, Harigai M, et al. Different responses to treatment across classified diseases and severities in Japanese patients with microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis: a nationwide prospective inception cohort study. *Arthritis Res Ther* 2015;17:305.
- McGregor JG, Hogan SL, Hu Y, et al. Glucocorticoids and relapse and infection rates in anti-neutrophil cytoplasmic antibody disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(2):240–7.
- Pagnoux C, Quemener T, Ninet J, et al. Treatment of systemic necrotizing vasculitides in patients aged sixty-five years or older: results of a multicenter, open-label, randomized controlled trial of corticosteroid and cyclophosphamide-based induction therapy. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(4):1117–27.
- 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(3):471–81.
- Mohammad AJ, Segelmark M, Smith R, et al. Severe infection in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *J Rheumatol* 2017;44:1468–75.
- McGregor JG, Negrete-Lopez R, Poulton CJ, et al. Adverse events and infectious burden, microbes and temporal outline from immunosuppressive therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with native renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(Suppl 1):i171–81.
- Kronbichler A, Jayne DR, Mayer G. Frequency, risk factors and prophylaxis of infection in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Clin Invest* 2015;45(3):346–68.
- Charlier C, Henegar C, Launay O, et al. Risk factors for major infections in Wegener granulomatosis: analysis of 113 patients. *Ann Rheum Dis* 2009;68: 658–63.
- Flossmann O, Berden A, de Groot K, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(3):488–94.
- Harper L, Savage CO. ANCA associated renal vasculitis at the end of the twentieth century—a disease of older patients. *Rheumatology* 2005;44:495–501.
- Kronbichler A, Kerschbaum J, Gopaluni S, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis prevents severe/life-threatening infections following rituximab in antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2018; 77(10):1440–7.
- Cartin-Ceba R, Golbin JM, Keogh KA, et al. Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): ten-year experience at a single center. *Arthritis Rheum* 2012;64:3770–8.
- Xiao H, Dairaghi DJ, Powers JP, et al. C5a receptor (CD88) blockade protects against MPO-ANCA GN. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(2):225–31.
- Kettritz R. Vasculitis: A CLEAR argument for targeting complement in ANCA vasculitis. *Nature Rev Nephrol* 2017;13:448–50.
- Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, et al. Randomized trial of C5a receptor inhibitor avacopan in ANCA-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28:2756–67.
- Merkel PA, Niles J, Jimenez R, et al. A randomized clinical trial of CCX168, an orally administered C5aR inhibitor for treatment of patients with ANCA-associated vasculitis. *Amer Coll Rheumatol*, 2016, 978. Available from: <http://acrabstracts.org/abstract/a-randomized-clinical-trial-of-ccx168-an-orally-administered-c5ar-inhibitor-for-treatment-of-patients-with-anca-associated-vasculitis/>.
- Gerard C, Gerard NP. C5A anaphylatoxin and its seven transmembrane-segment receptor. *Annu Rev Immunol* 1994;12:775–808.
- Foreman KE, Vaporciyan AA, Bonish BK, et al. C5a-induced expression of P-selectin in endothelial cells. *J Clin Invest* 1994;94(3):1147–55.
- Schraufstatter IU, Trieu K, Sikora L, et al. Complement c3a and c5a induce different signal transduction cascades in endothelial cells. *J Immunol* 2002;169(4): 2102–10.
- Cole DS, Morgan BP. Beyond lysis: how complement influences cell fate. *Clin*

- Sci (Lond) 2003;104:455–66.
- Schreiber A, Xiao H, Jennette JC, et al. C5a receptor mediates neutrophil activation and ANCA-induced glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:289–98.
- Hilhorst M, van Paassen P, van Rie H, et al. Complement in ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32(8):1302–13.
- Xiao H, Schreiber A, Heeringa P, et al. Alternative complement pathway in the pathogenesis of disease mediated by anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Am J Pathol* 2007;170:52–64.
- Morita Y, Ikeguchi H, Nakamura J, et al. Complement activation products in the urine from proteinuric patients. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:700–7.
- Boor P, Konieczny A, Villa L, et al. Complement C5 mediates experimental tubulointerstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1508–15.
- Camussi G, Tetta C, Mazzucco G, Vercellone A. The brush border of proximal tubules of normal human kidney activates the alternative pathway of the complement system in vitro. *Ann N Y Acad Sci* 1983;420:321–4.
- Mosolits S, Magyarlaci T, Nagy J. Membrane attack complex and membrane cofactor protein are related to tubulointerstitial inflammation in various human glomerulopathies. *Nephron* 1997;75:179–87.
- Rangan GK, Pippin JW, Couser WG. C5b-9 regulates peritubular myofibroblast accumulation in experimental focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2004;66:1838–48.
- Bekker P, Dairaghi D, Seitz L, et al. Characterization of pharmacologic and pharmacokinetic properties of CCX168, a potent and selective orally administered complement 5a receptor inhibitor, based on preclinical evaluation and randomized phase 1 clinical study. *PLoS One* 2019 Jan 4;14(1):e0210593.
- ChemoCentryx. A phase 3 clinical trial of CCX168 (Avacopan) in patients with ANCA-associated vasculitis (ADVOCATE). *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02994927?term=NCT02994927&rank=1> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02994927.
- Kaplan-Pavlovic S, Cerk K, Kveder R, et al. Clinical prognostic factors of renal outcome in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-associated glomerulonephritis in elderly patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18 Suppl 5:v5–7.
- Stangou M, Asimaki A, Bamichas G, et al. Factors influencing patient survival and renal function outcome in pulmonary-renal syndrome associated with ANCA (+) vasculitis: a single-center experience. *J Nephrol* 2005;18(1):35–44.

## New treatments for systemic vasculitis: focus on avacopan, an oral selective C5a receptor inhibitor

T.V. Beketova

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

The author reviews the available evidence showing the possible role of selective c5a complement receptor inhibition in the treatment of ANCA-associated vasculitis (AAV). In the randomized, placebo-controlled, phase 2 study (CLEAR), the addition of avacopan, a new oral C5a receptor inhibitor, to the remission induction treatment with cyclophosphamide or rituximab with or without glucocorticoids in patients with AAV resulted in a higher remission rate at 12 weeks (86% and 81%, respectively) compared with that in patients treated with cyclophosphamide or rituximab in combination with high dose glucocorticoids and placebo (70%,  $p \leq 0.01$ ). The safety profile of avacopan was favorable. There were no deaths, while the occurrence of serious infections was 4–5%. The rate of adverse effects of glucocorticoids in the avacopan groups was lower than in the control group. Additional studies are needed to evaluate the long-term outcomes of treatment with avacopan as a steroid-sparing agent in patients with AAV.

**Key words.** *Avacopan, CCX168, selective C5a receptor inhibitor, systemic vasculitis, ANCA.*

**Conflict of interest:** none declared.

**For correspondence:** T.V. Beketova. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Kashirskoye sh., 34A, Moscow 115522, Russia. [tvbektvbk@rambler.ru](mailto:tvbektvbk@rambler.ru).

**To cite:** Beketova TV. New treatments for systemic vasculitis: focus on avacopan, an oral selective C5a receptor inhibitor. *Clin Pharmacol Ther* 2019;28(1):75–79. DOI 10.32756/0869-5490-2019-1-75-79.