

Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis.

Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P; ADVOCATE Study Group. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. N Engl J Med. 2021 Feb 18;384(7):599-609. doi: 10.1056/NEJMoa2023386. PMID: 33596356.

Recensione a cura di Emanuele Acampora, medico specializzando in Allergologia ed Immunologia Clinica presso l'Università degli Studi di Padova.

Introduzione

La vasculite associata agli anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA) può causare complicazioni gravi, come la glomerulonefrite necrotizzante focale progressiva, e ridurre la qualità della vita a causa dei danni agli organi e degli effetti collaterali dei farmaci, in particolare dei glucocorticoidi. Avacopan è un inibitore orale del recettore C5a, che blocca l'attivazione dei neutrofili, ed è stato studiato come possibile alternativa ai glucocorticoidi.

Metodi

Lo studio ADVOCATE è stato uno studio clinico di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, condotto in 143 centri internazionali. Ha confrontato avacopan (al dosaggio di 30 mg due volte al giorno) con un regime di prednisone a scalare (60 mg iniziali, ridotti progressivamente fino alla sospensione in 21 settimane), entrambi in combinazione con ciclofosfamide orale, ciclofosfamide endovenoso oppure rituximab endovenoso. I pazienti trattati con ciclofosfamide, dopo 15 settimane hanno sospeso tale farmaco e assunto azatioprina. Il rituximab è stato protratto solo per quattro settimane. Tutti i pazienti hanno eseguito terapia profilattica per *Pneumocystis jirovecii*. I pazienti inclusi erano affetti da granulomatosi con poliangioite (GPA) o poliangioite microscopica (MPA) di nuova diagnosi o recidivante, con indicazione al trattamento immunosoppressivo. Tali pazienti, inoltre, presentavano un tasso di filtrazione glomerulare stimato (eGFR) di almeno 15 ml/min/1.73 m².

Sono stati esclusi coloro che avevano già ricevuto almeno 3 g di glucocorticoidi endovenosi nelle 4 settimane precedenti l'inizio dello studio o 10 mg al giorno di prednisone orale (o equivalente) nelle 6 settimane precedenti lo studio.

Gli endpoint primari erano la remissione a 26 settimane, definita da un BVAS pari a 0 e l'assenza di utilizzo di glucocorticoidi per almeno 4 settimane, e la remissione sostenuta a 52 settimane. Tra gli endpoint secondari rientravano la riduzione degli effetti collaterali indotti da glucocorticoidi, un miglioramento della qualità della vita e miglioramento dei valori dell'eGFR.

Risultati

- L'età media era di 61 anni in entrambi i gruppi; nel gruppo che ha assunto avacopan gli uomini costituivano il 59% mentre nel gruppo che ha assunto glucocorticoidi gli uomini costituivano il 53.7%. In entrambi i gruppi il 43% risultava positivo per anticorpi anti-PR3 e il 57% risultava positivo per gli anticorpi anti-MPO. L'81.2% dei pazienti presentava una vasculite ad interessamento renale. Due terzi dei pazienti ha ricevuto rituximab mentre un terzo ha ricevuto ciclofosfamide.
- La remissione a 26 settimane è stata raggiunta dal 72,3% dei pazienti nel gruppo avacopan e dal 70,1% nel gruppo prednisone, dimostrando la non inferiorità di avacopan.
- La remissione sostenuta a 52 settimane è stata osservata nel 65,7% del gruppo avacopan rispetto al 54,9% del gruppo prednisone, mostrando la superiorità di avacopan.
- Avacopan ha ridotto gli effetti tossici dei glucocorticoidi, con punteggi migliori nell'indice di tossicità glucocorticoide (GTI-CSW).
- La funzione renale (stimata attraverso eGFR) è migliorata più nel gruppo avacopan rispetto al gruppo prednisone.
- La qualità della vita è risultata generalmente migliore nel gruppo avacopan.

Sicurezza

Gli eventi avversi gravi erano meno frequenti nel gruppo avacopan rispetto al gruppo prednisone (37,3% vs. 39%). Le infezioni gravi sono state leggermente meno frequenti nel gruppo avacopan. Nessun paziente ha sviluppato infezioni da *Neisseria meningitidis* o da *Pneumocystis jirovecii*. Ci sono stati 2 decessi nel gruppo avacopan e 4 nel gruppo prednisone.

Conclusioni

Avacopan si è dimostrato non inferiore ai glucocorticoidi nell'indurre una remissione a 26 settimane. Si è però dimostrato un'alternativa efficace ai glucocorticoidi nella vasculite associata ad ANCA a 52 settimane, con una migliore remissione sostenuta e una riduzione degli effetti collaterali legati all'utilizzo dei glucocorticoidi. Inoltre, ha dimostrato un effetto benefico sulla funzionalità renale. Da giugno 2024 è stata concessa da parte dell'AIFA la rimborsabilità del farmaco avacopan (Tavneos), in associazione a ciclofosfamide e rituximab, e ciò rappresenta una nuova strategia terapeutica per gestire al meglio le vasculiti ANCA-associate, riducendo anche gli effetti collaterali dei glucocorticoidi assunti cronicamente.