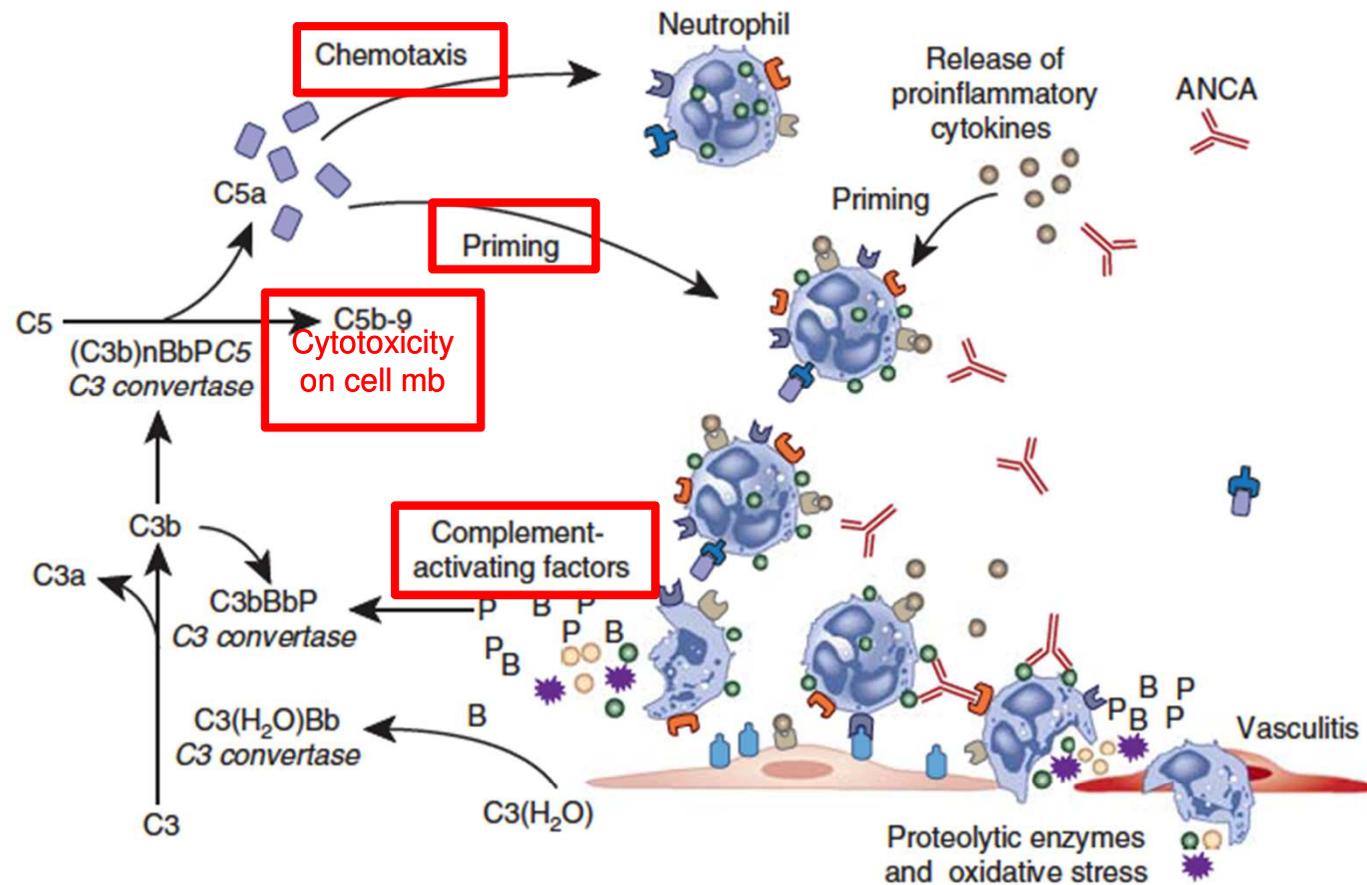


Etude ADVOCATE

Utilisation de l'avacopan (anti-C5aR)
pour l'épargne cortisonique dans la
Vascularite à ANCA

Laboratoires ChemoCentryx

A role for complement in AAV ?



● Cytokine	☐ Fcγ-receptor	☐ Proteolytic enzyme
☐ Cytokine receptor	☐ β ₂ -Integrin	☐ C5a
● ANCA antigen	☐ Adhesion molecule	☐ C5a receptor
☐ ANCA	☐ Reactive oxygen species	

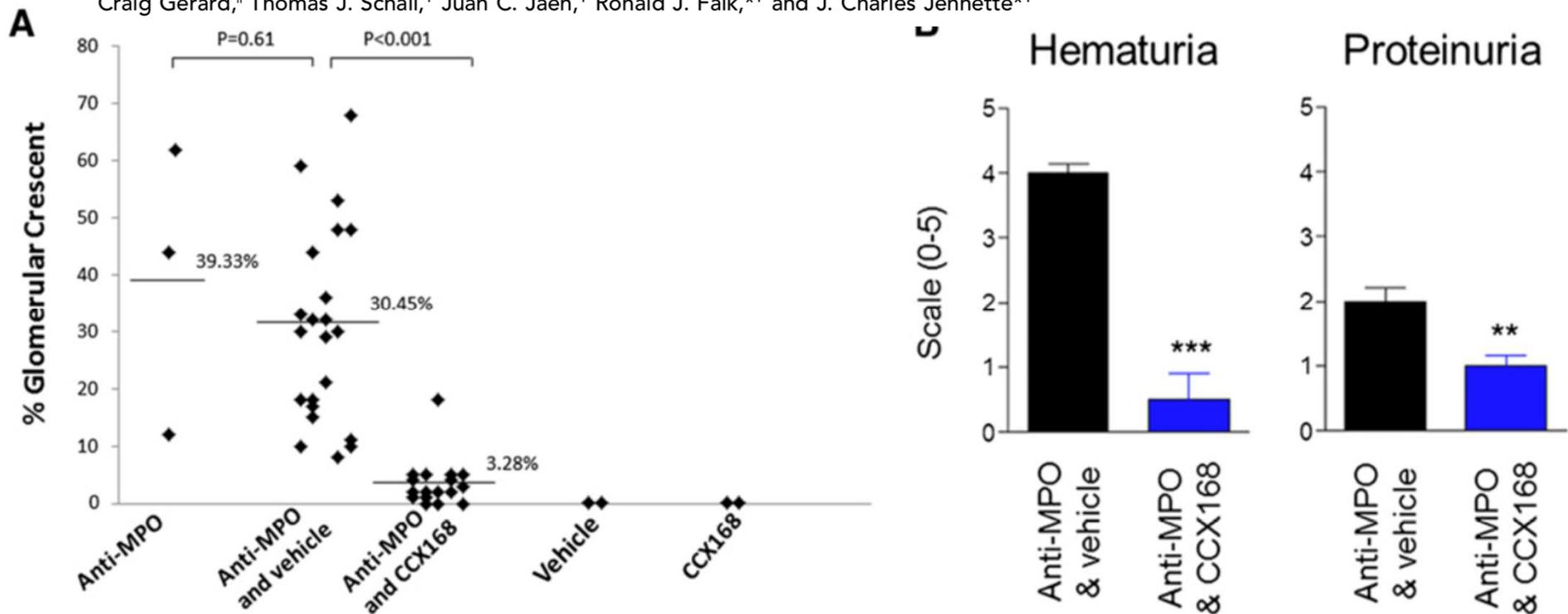
Avacopan (CCX168) : étude pré-clinique

BRIEF COMMUNICATION

www.jasn.org

C5a Receptor (CD88) Blockade Protects against MPO-ANCA GN

Hong Xiao,^{*†} Daniel J. Dairaghi,[‡] Jay P. Powers,[‡] Linda S. Ertl,[‡] Trageen Baumgart,[‡] Yu Wang,[‡] Lisa C. Seitz,[‡] Mark E.T. Penfold,[‡] Lin Gao,[§] Peiqi Hu,^{*†} Bao Lu,[§] Norma P. Gerard,^{||} Craig Gerard,^{||} Thomas J. Schall,[‡] Juan C. Jaen,[‡] Ronald J. Falk,^{*†} and J. Charles Jennette^{*†}



CCX168, an antagonist of human C5aR, reduces the severity of anti-MPO-induced CGN in hC5aR knock-in mice (7 days after anti-MPO injection)

Avacopan (CCX168) : étude clinique de phase 2

CLINICAL RESEARCH

www.jasn.org

Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis

David R.W. Jayne,* Annette N. Bruchfeld,[†] Lorraine Harper,[‡] Matthias Schaier,[§]
Michael C. Venning,^{||} Patrick Hamilton,^{||} Volker Burst,[¶] Franziska Grundmann,[¶]
Michel Jadoul,** István Szombati,^{††} Vladimír Tesař,^{‡‡} Mårten Segelmark,^{§§}
Antonia Potarca,^{|||} Thomas J. Schall,^{|||} and Pirow Bekker,^{|||} for the CLEAR Study Group

Etude CLEAR (Phase 2) : patients VAA avec atteinte rénale

CCX168 (avacopan) : antagoniste oral du C5aR (30 mg x2/j)

N=67 patients en double aveugle

Gp A : placebo+EDX+cort dose standard

Gp B : CCX168+EDX+ cort dose faible

Gp C : CCX168+EDX+placebo (pas de corticoïdes)

Avacopan (CCX168) : étude clinique de phase 2

- **Primary endpoint** : proportion of patients achieving a >50% reduction in BVAS by week 12 and no worsening in any body system

14 of 20 (70.0%) in the control group,

19 of 22 (86.4%) in the avacopan / reduced prednisone group

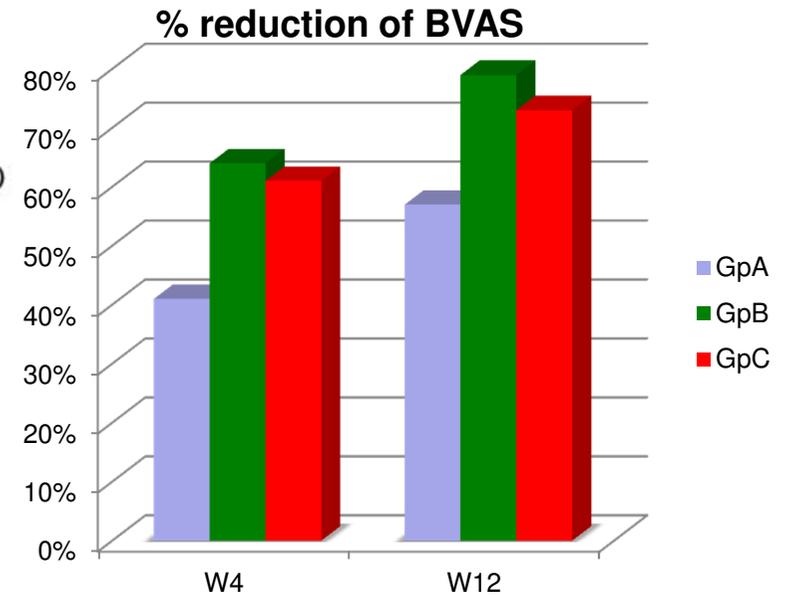
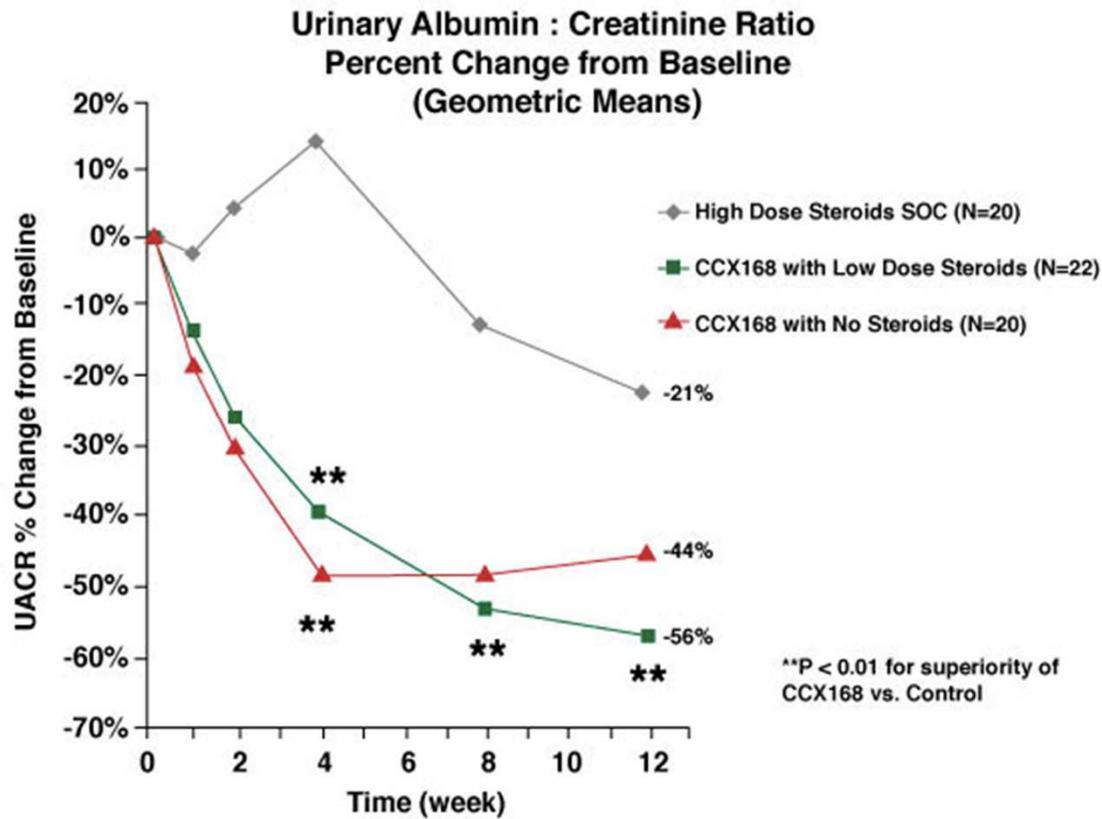
17 of 21 (81.0%) in the avacopan without prednisone group

= non inferiority

- **Safety** : no increase in adverse events
no increase in infectious complications

Avacopan (CCX168) : étude clinique de phase 2

- Secondary endpoints :



Avacopan (CCX168) : étude clinique de phase 3 = ETUDE ADVOCATE

Etude randomisée, en double aveugle, à double placebo, contrôlée internationale

300 inclusions prévues , durée du suivi 12 mois de tt + 2 mois suivi

Traitements :

Les deux groupes reçoivent un traitement IS (CYC/AZA ou RTX)
et sont randomisés :

Groupe A : Placebo du CCX168 + dose usuelle de prednisone
ou

Groupe B : CCX168 + placebo de la prednisone.

Triple stratification : RTX vs CYC, PR3 vs MPO, 1^e poussée ou rechute

Avacopan (CCX168) : étude clinique de phase 3 = ETUDE ADVOCATE

Critères d'inclusion :

- GPA ou MPA selon Chapel Hill
- Atteinte sévère nécessitant CYC ou RTX
- Positivité antiMPO ou antiPR3 (actuelle ou passée)
- au moins 1 des éléments majeurs,
au moins 3 des éléments mineurs ou
au moins 2 des éléments rénaux de protéinurie/hématurie du BVAS
- DFG >15 ml/min/1.73m²
- Pas de traitement IS (CYC : 12 sem, RTX : 26 sem), ni de Solumedrol (>3000 mg dans les 4 xsem qui précèdent))

Avacopan (CCX168) : étude clinique de phase 3 = ETUDE ADVOCATE

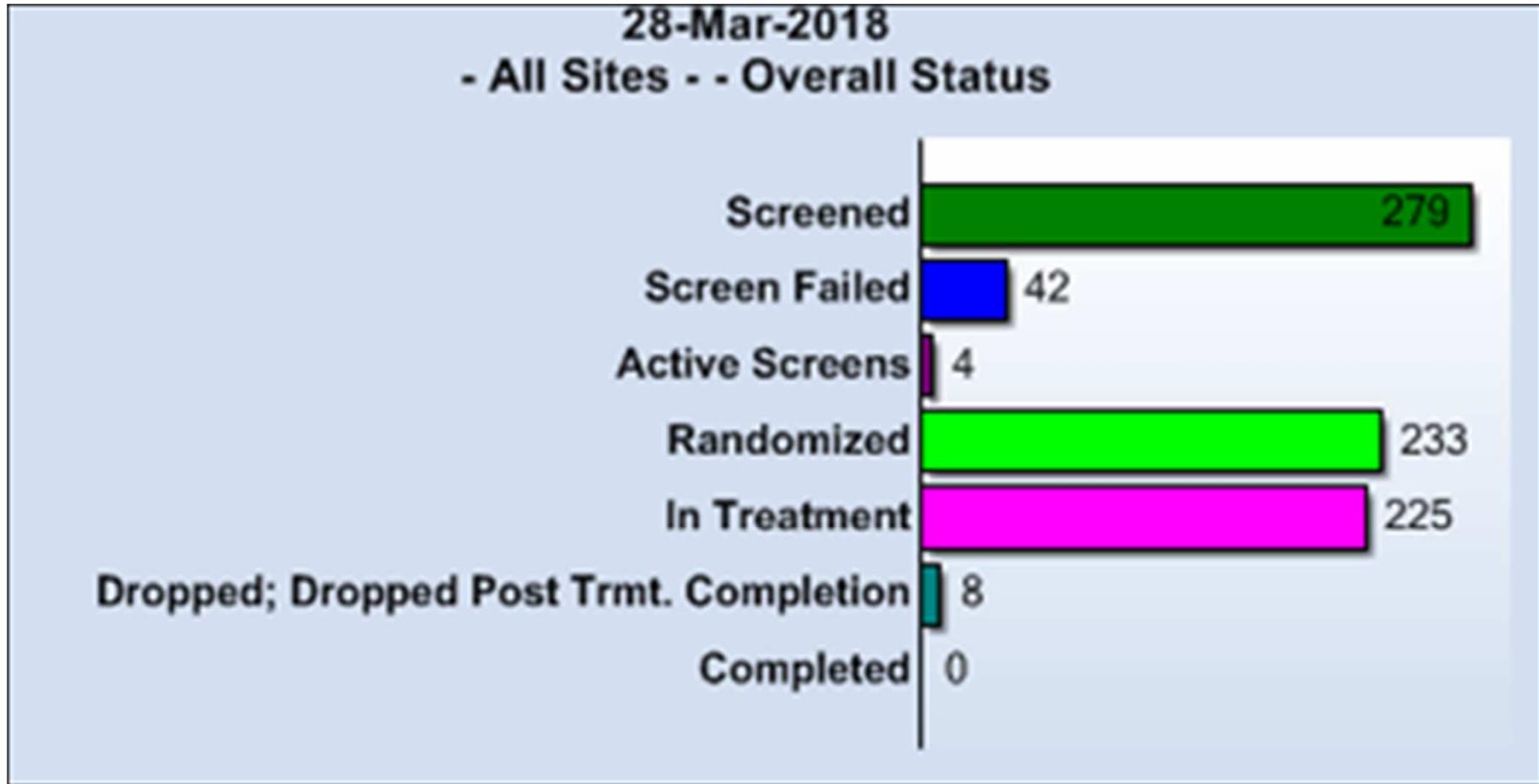
Critères d'efficacité primaire :

- 1- Proportion de patients obtenant une rémission de la maladie à la S26, (BVAS =0) sans glucocorticoïdes au cours des 4 semaines précédant la Semaine 26.
- 2-Proportion de patients obtenant une rémission à la Semaine 26 sans récurrence jusqu'à la Semaine 52 (BVAS = 0 et absence de prise de glucocorticoïdes au cours des 4 semaines précédant la Semaine 52).

Critères d'efficacité secondaires :

- 1- Toxicité induite par les glucocorticoïdes déterminée par l'évolution du GTI (indice de toxicité des glucocorticoïdes)
- 2- Rémission précoce (BVAS égal à 0) à la Semaine 4 ;
- 3- Évolution par rapport aux valeurs de référence de la qualité de vie
- 4- Proportion de patients et délai de récurrence
- 5- Chez les patients présentant une maladie rénale à l'inclusion, évolution du DGF_e sur 52 semaines

Avacopan (CCX168) : étude clinique de phase 3
= ETUDE ADVOCATE



28-Mar-2018
Enrollment

Active Sites Screened Randomized

