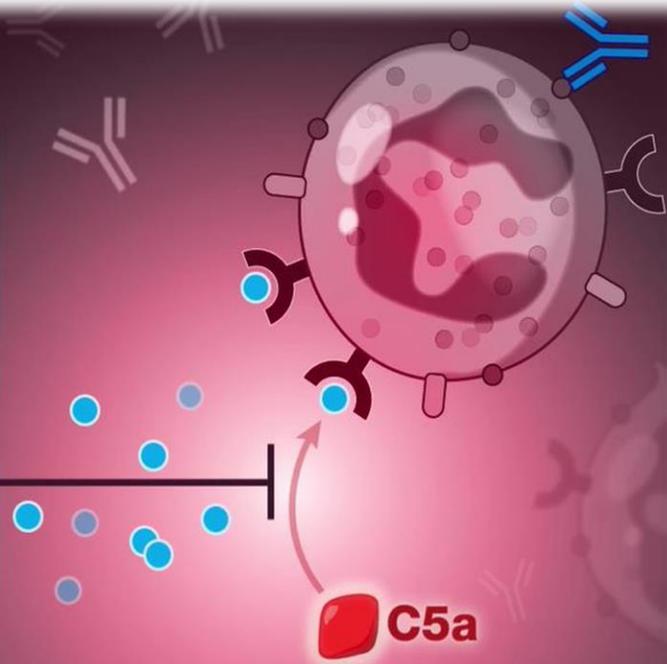
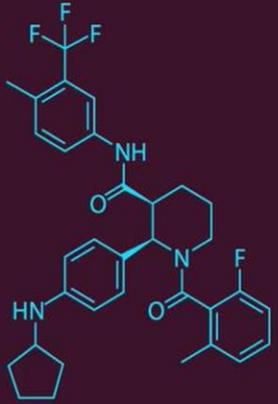


## Oral avacopan



UEL343

*Développement d'un Traitement*

*Oral des Vascularites*

*Autoimmunes : l'Avocapan*

Pr. A. HAMZE

[abdallah.hamze@universite-paris-saclay.fr](mailto:abdallah.hamze@universite-paris-saclay.fr)

# ***VASCULARITES SYSTEMIQUES***

- Inflammation de la paroi des vaisseaux
- **Conséquence** : Diminution du calibre et obstruction des vaisseaux
- **Impact** : Défaut d'apport sanguin et d'oxygène
- **Présentation clinique** : exemple - Purpura avec atteinte des petits vaisseaux cutanés.



# ***Nomenclature des vascularites systémiques.***

<b>Vascularites des petits vaisseaux</b>	<b>Vascularites à ANCA *</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Polyangéite microscopique</li><li>• Granulomatose avec polyangéite</li><li>• Granulomatose éosinophilique avec polyangéite</li></ul> <b>Vascularite à complexe immuns</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Vascularite à anti-Membrane Basale Glomérulaire</li><li>• Vascularite cryoglobulinémique</li><li>• Vascularite à IgA</li><li>• Vascularite urticarienne hypocomplémentémique à anticorps anti C1q</li></ul>
<b>Vascularites des vaisseaux de moyen calibre</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Polyartérite noueuse</li><li>• Maladie de Kawasaki</li></ul>
<b>Vascularite des gros vaisseaux</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Maladie de Takayasu</li><li>• Artérite à cellules géantes (Maladie de Horton)</li></ul>
<b>Vascularite de vaisseaux de taille variable</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Maladie de Behçet</li><li>• Syndrome de Cogan</li></ul>

\*\* AntiNeutrophil Cytoplasmic Antibody, **ANCA**

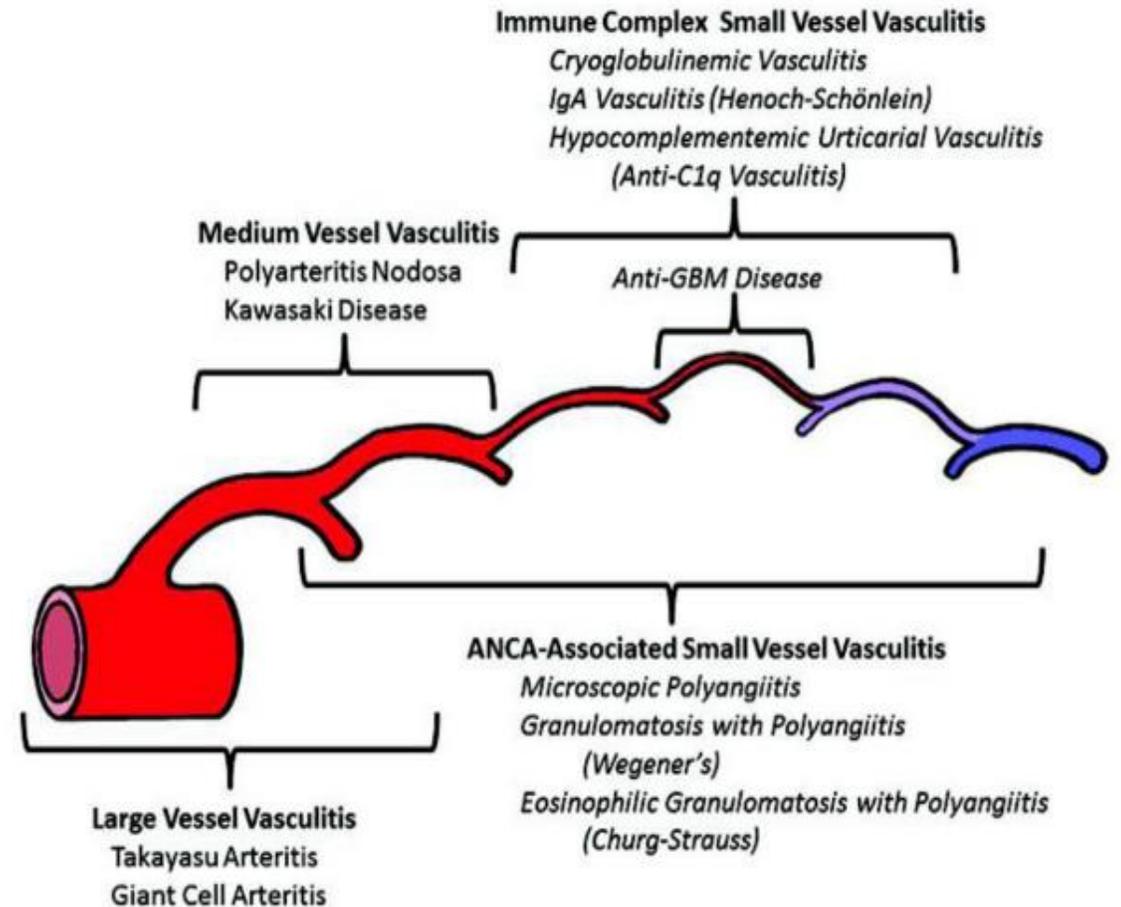
# *Cibles et agents apparentés dans la vascularite.*

	Target		Agent	Vasculitis
mAb	Th1 cytokines	IL-6	Tocilizumab (anti-IL-6R mAb)	GCA, TA PAN AAV
		IL-12 and IL-23	Ustekinumab	GCA, TA
		TNF- $\alpha$	Infliximab, Adalimumab (anti-TNF- $\alpha$ mAb) Etanercept (TNF- $\alpha$ receptor fusion protein)	TA PAN BD
	Th2 cytokines	IL-5	Mepolizumab (anti-IL-5 mAb)	EGPA
	B cells	CD20	Rituximab (anti-CD20 mAb)	AAV
		BAFF-R	Belimumab (BAFF-receptor mAb)	AAV
	Co-stimulatory molecules	CD28-CD80/CD86	Abatacept (CTLA4lg fusion protein)	GCA AAV
		CD52	Alemtuzumab (anti-CD52 mAb)	AAV BD
→	Complement	C5 $\alpha$	<b>Avacopan (C5<math>\alpha</math> receptor inhibitor)</b>	AAV*
	Other targets	IFN- $\alpha$	IFN- $\alpha$	BD

AAV : ANCA-associated vasculitis; Biomedicines, 2021, 9, 757

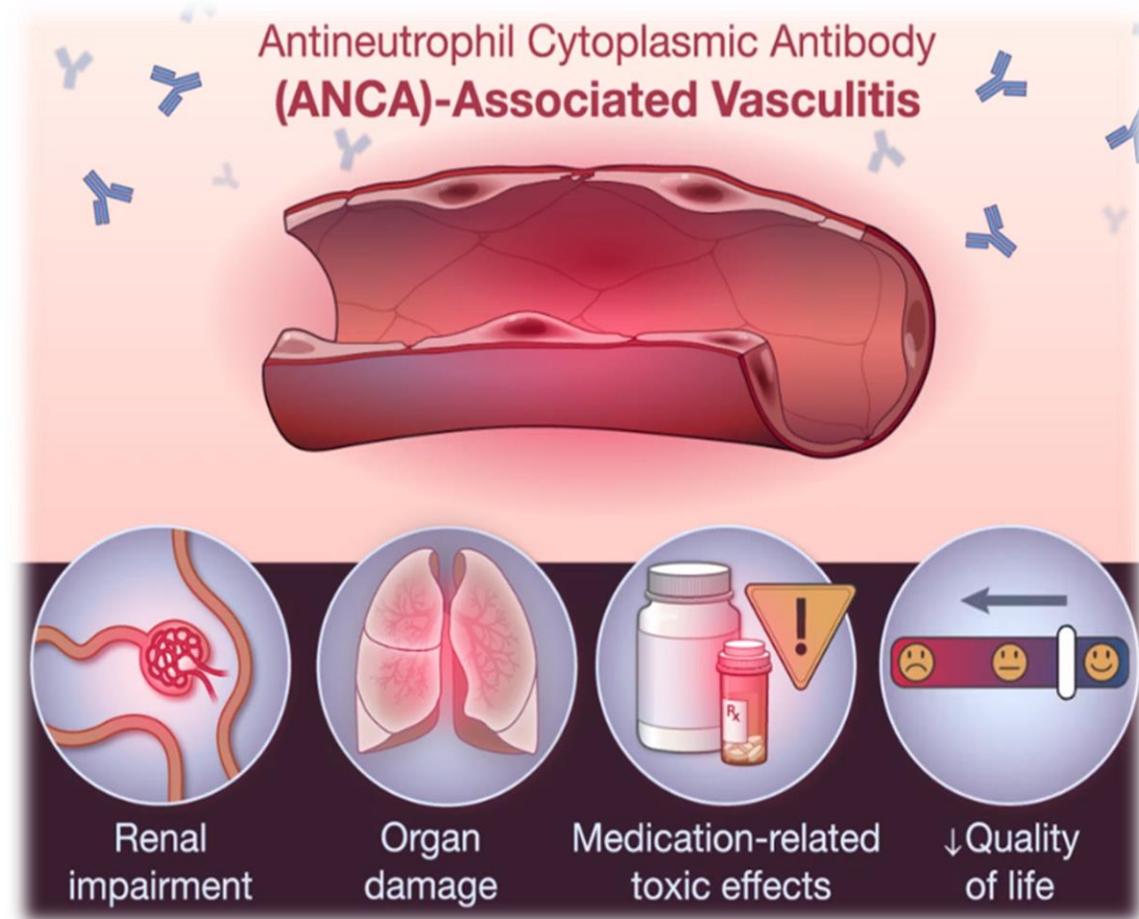
# *Vascularite associée aux ANCA*

• Les vascularites associées aux anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (**ANCA**) forment un groupe de vascularites nécrosantes qui affectent les **vaisseaux de petit calibre**. Cette entité regroupe la **granulomatose avec polyangéite**, la **polyangéite microscopique** et la **granulomatose éosinophilique avec polyangéite**.



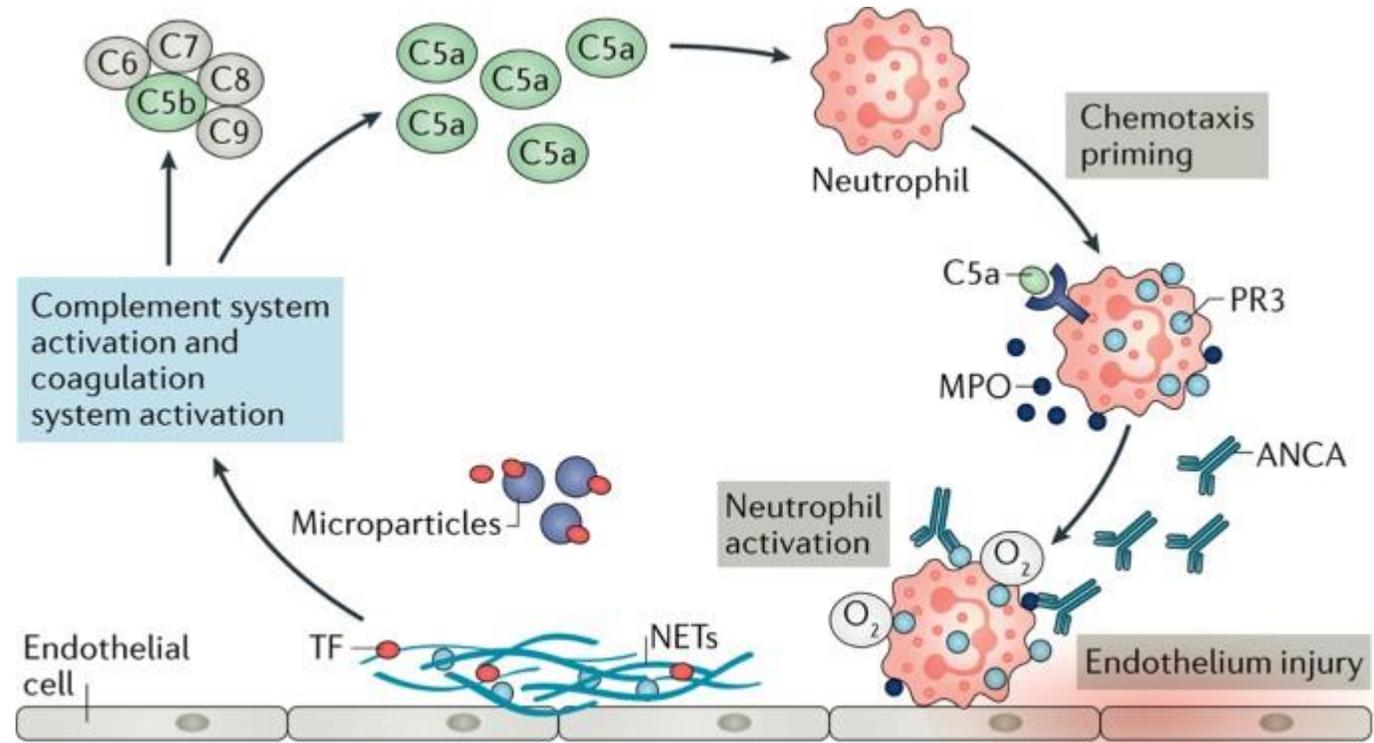
# *Vascularite associée aux ANCA*

- Les patients atteints de vascularite associée aux **Anticorps AntiNeutrophiles Cytoplasmique (AntiNeutrophil Cytoplasmic Antibody, ANCA)** sont susceptibles de présenter des complications graves, notamment une **altération de la fonction rénale** due à une **glomérulonéphrite nécrisante progressive**.



# *Vascularite associée aux ANCA*

- L'activation du complément alternatif conduisant à la production terminale de C5a, joue un rôle dans la pathogénèse de la vascularite associée aux ANCA.



Nature Reviews | Nephrology

# Mécanisme d'activation des neutrophiles par les ANCAs

- Les cytokines, comme le **C5a** ou le facteur de nécrose tumorale, activent les neutrophiles.

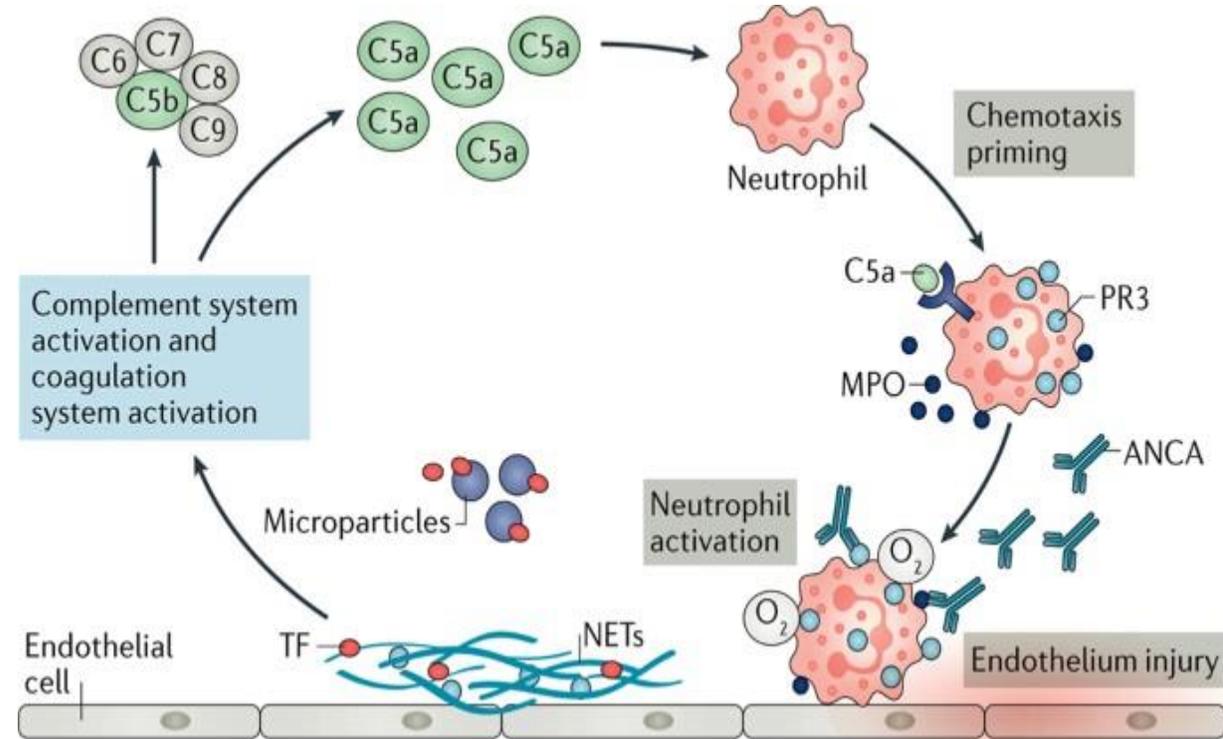
→ provoquent la translocation des antigènes des ANCAs tels que **MPO** et **PR3** à la **surface cellulaire**.

- Les ANCAs stimulent les neutrophiles pré-activés :

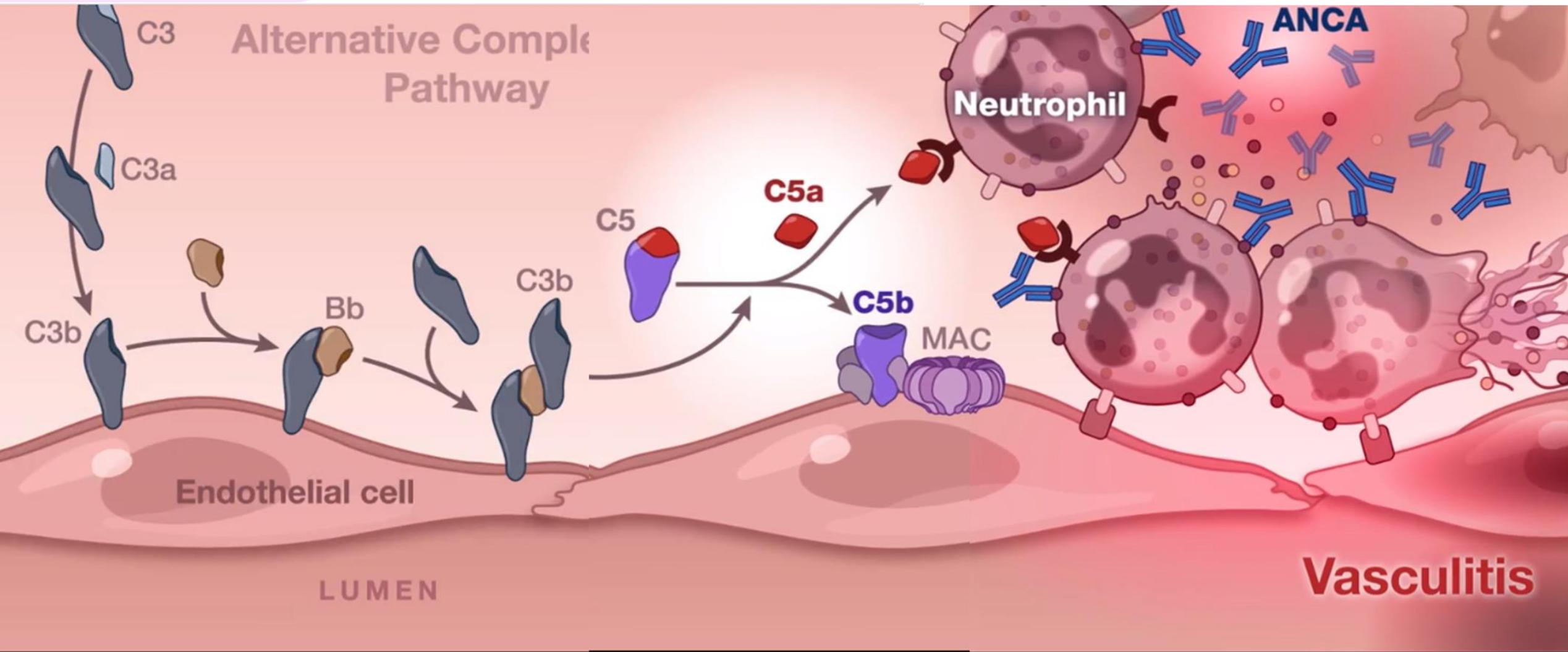
→ **Explosion respiratoire**, dégranulation, **libération de microparticules** avec facteur tissulaire (TF) et formation de pièges extracellulaires de neutrophiles (**NETs**).

- **L'activation des neutrophiles entraîne des lésions aux cellules endothéliales**, l'activation du système de coagulation, et la voie alternative du complément.

- La voie alternative du complément et les NETs génèrent du C5a, **renforçant l'inflammation et le recrutement de neutrophiles**.

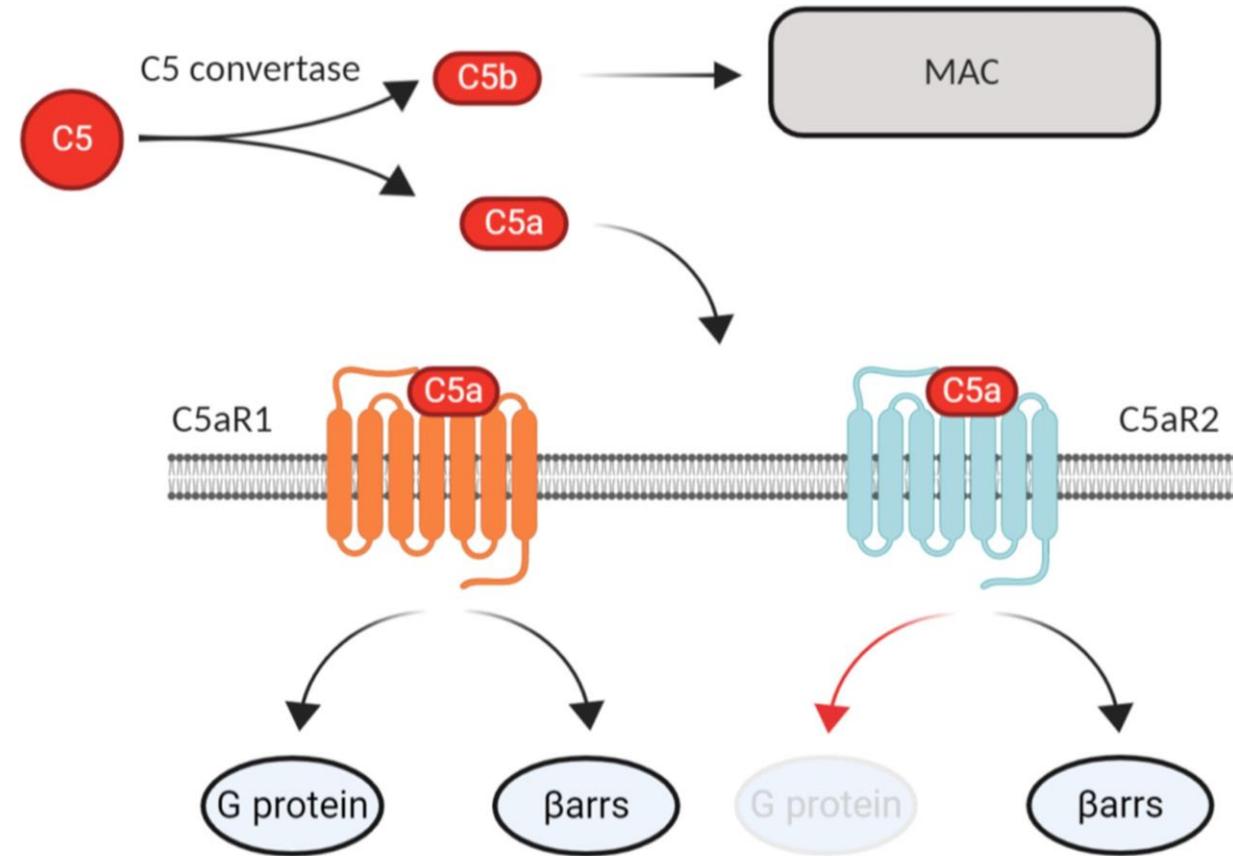


# *Mécanisme d'activation des neutrophiles par les ANCA*



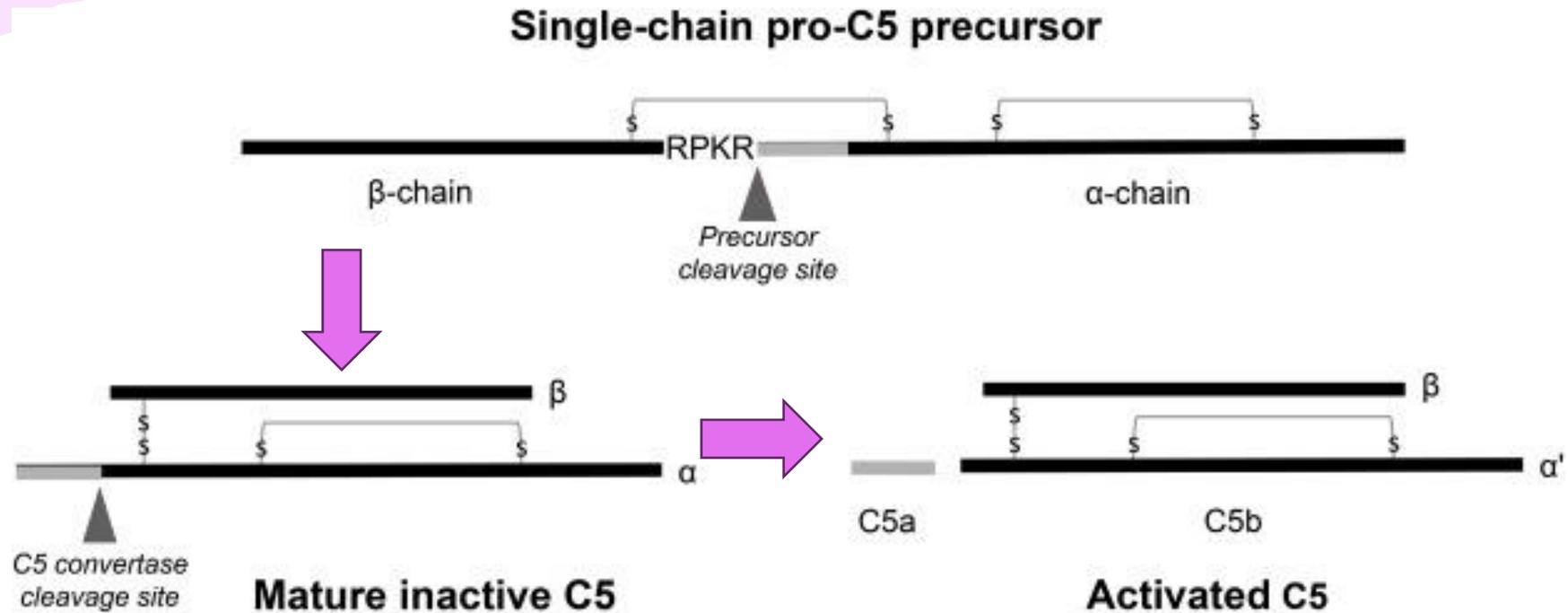
# *Le complément C5a, un puissant anaphylatoxine*

- La **C5 convertase**, une sérine protéase, clive le complément C5 en deux fragments distincts : **C5a** et **C5b**.
- **C5b** joue un rôle crucial dans l'assemblage du complexe d'attaque membranaire (MAC).
- **C5a** active deux récepteurs différents à sept segments transmembranaires : **C5aR1** et **C5aR2**.
- **C5aR1** est un récepteur couplé aux protéines G de type  $G_{\alpha i}$ . Il interagit également avec les arrestines  $\beta$  ( $\beta$ arrestins).
- **C5aR2** bien qu'il ne montre aucun couplage fonctionnel aux protéines G, recrute de manière robuste les arrestines  $\beta$ .



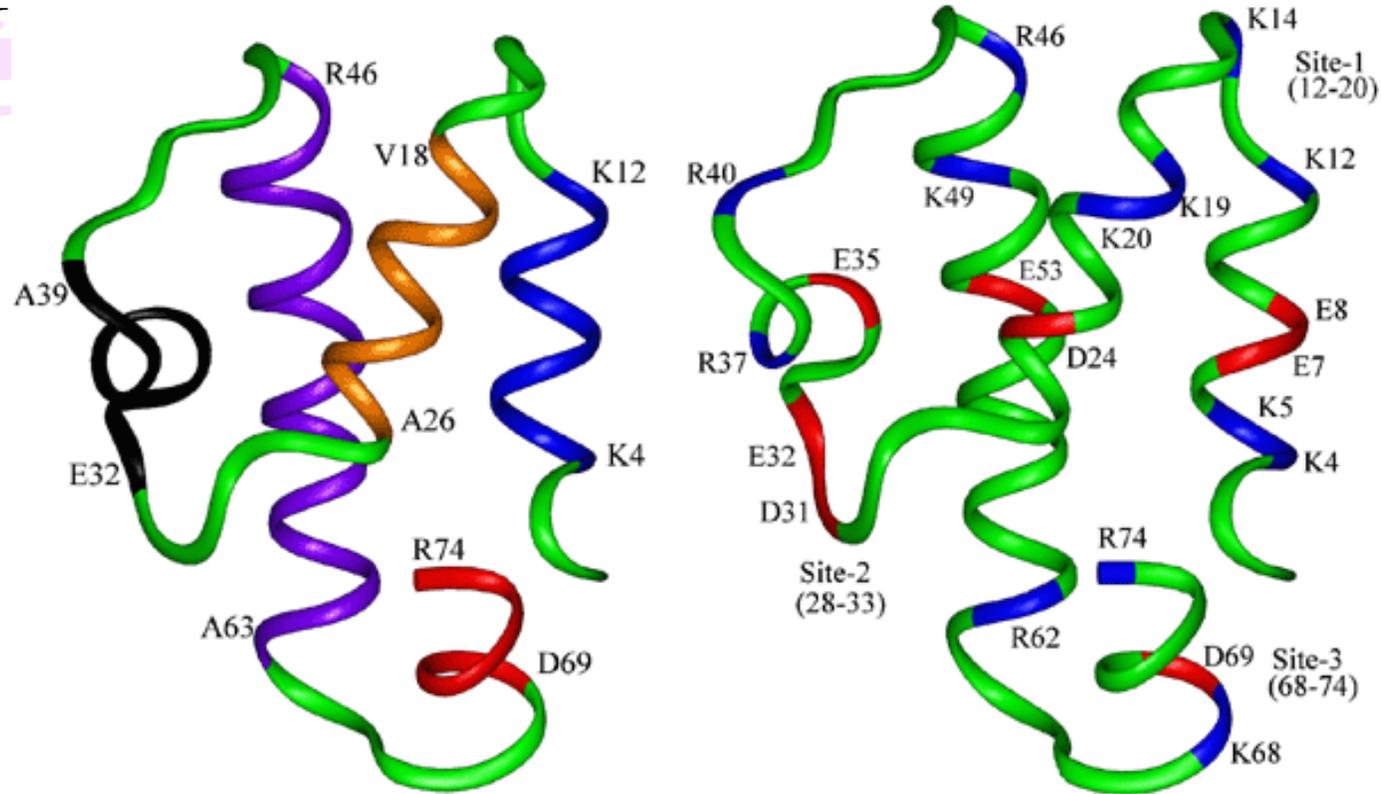
Schematic Representation of Two Complement C5a Receptors (C5aRs) and Their Transducer Coupling.

# *Le complément C5a, un puissant anaphylatoxine*



Putative schematic representation of the peptide processing from single-chain precursor of component 5 (C5), to mature inactive C5 ( $\alpha + \beta$ ), and to the activated subunits C5a (ca. 9 kDa, gray) and C5b ( $\alpha' + \beta$ ). Arrowheads indicate sites of enzymatic cleavage based on similarities with rainbow trout C5 (Franchini et al., 2001). Also indicated (gray lines) are the relative positions of the two major inter- and intra-chain disulfide bridges in C5 molecules.

# Structure de la C5a humaine déterminée par R.M.N<sup>1</sup>H



## Partie gauche

- Quatre hélices (bleu, orange, noir, violet)
- Reliées par des boucles (vert)
- Extrémité C-terminale (rouge) adoptant une hélice de 1,5 tour

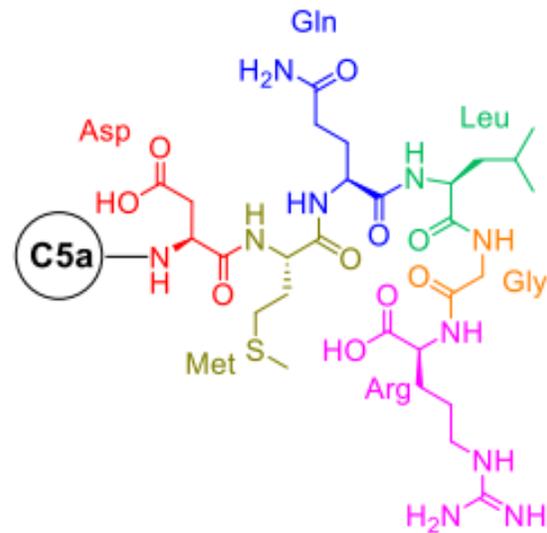
## Partie droite

- Représentation de la carte électrostatique : acides aminés acides (rouge) et basiques (bleu)

# *Ligands peptidiques et peptidomimétiques pour C5aR.*

- Des composés peptidiques et peptidomimétiques ont été développés comme régulateurs de C5aR.
- Un analogue de **décapeptide** s'est révélé être un **agoniste complet** contre **C5aR** à de faibles concentrations ( $\mu\text{M}$ ).

Tyr-Ser-Phe-Lys-Pro-**Met**-Pro-**Leu**-DAla-**Arg**,  $\rightarrow$  **Full Agoniste**,  $\text{CI}^*_{50} = 0,02 \mu\text{M}$ .

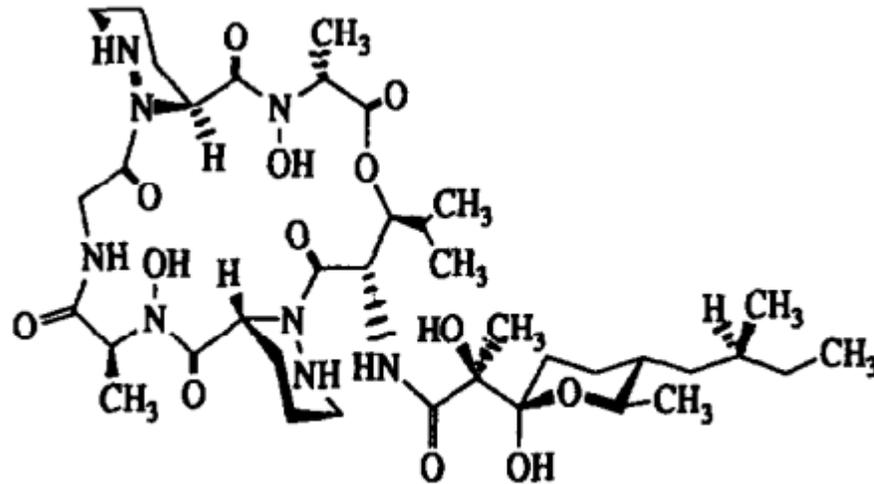


Structure of C5a

\* $\text{IC}_{50}$ , concentration of peptide causing a 50% inhibition of the binding of  $[125\text{I}]\text{C5a}$  to intact polymorphonuclear leukocytes (PMNs)

# *Ligands peptidiques et peptidomimétiques pour C5aR.*

- Des composés peptidiques et peptidomimétiques ont été développés comme régulateurs de C5aR.
- Un analogue de **décapeptide** s'est révélé être un **agoniste complet** contre **C5aR** à de faibles concentrations ( $\mu\text{M}$ ).  
Tyr-Ser-Phe-Lys-Pro-Met-Pro-Leu-DAla-Arg,  $\rightarrow$  **Full Agoniste**,  $\text{CI}^*_{50} = 0,02 \mu\text{M}$ .
- **L156,602** est un peptide cyclique produit par *Streptomyces*. Bien qu'il présente une capacité limitée à inhiber la liaison de C5a, **sa toxicité a empêché son développement ultérieur en tant qu'antagoniste de C5a**.



L156,602

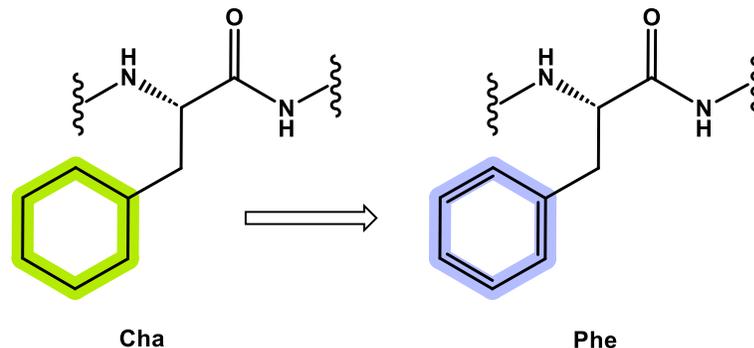
# *Ligands peptidiques et peptidomimétiques pour C5aR.*

- Des études de structure activité par les chercheurs d'Abbott ont abouti à un **hexapeptide agoniste** très actif avec un **Cl<sub>50</sub>** d'environ **25 nM** contre **C5aR** des membranes de leucocytes polymorphonucléaires isolés (PMNs).

**MethylPhe-Lys-Pro-DCha-**Cha**-DArg-CO<sub>2</sub>H**, Cl<sub>50</sub> = 25 nM (**Agoniste**)

- Les chercheurs de Merck ont effectué des substitutions en **position 5** de cet hexapeptide.  
Le remplacement de la **cyclohexylalanine (Cha)** par la **phénylalanine (Phe)** a donné naissance à un **agoniste partiel**.

**MethylPhe-Lys-Pro-DCha-**Phe**-DArg-CO<sub>2</sub>H**, Cl<sub>50</sub> = 25 nM (**Agoniste partiel**)



# ***Ligands peptidiques et peptidomimétiques pour C5aR.***

- Des études de structure activité par les chercheurs d'Abbott ont abouti à un **hexapeptide agoniste** très actif avec un **CI<sub>50</sub>** d'environ **25 nM** contre **C5aR** des membranes de leucocytes polymorphonucléaires isolés (PMNs).

**MethylPhe-Lys-Pro-DCha-**Cha**-DArg-CO<sub>2</sub>H, CI<sub>50</sub> = 25 nM (Agoniste)**

- Les chercheurs de Merck ont effectué des substitutions en **position 5** de cet hexapeptide.  
Le remplacement de la cyclohexylalanine (**Cha**) par la phénylalanine (**Phe**) a donné naissance à un **agoniste partiel**.

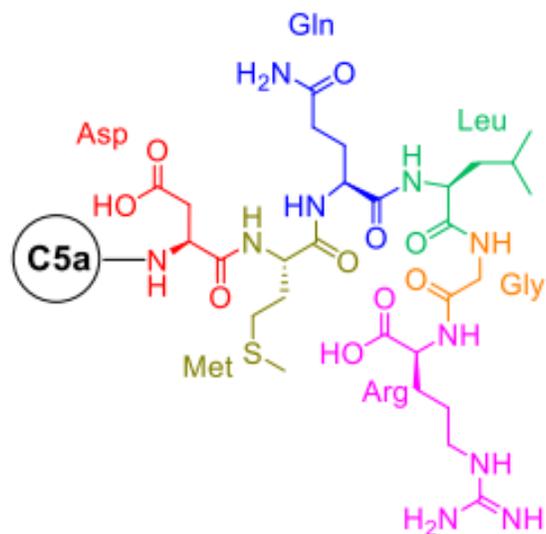
**MethylPhe-Lys-Pro-DCha-Phe-DArg-CO<sub>2</sub>H, CI<sub>50</sub> = 25 nM (Agoniste partiel)**

- Le remplacement de **Cha** par le **tryptophane (Trp)** a abouti à un **antagoniste complet** →  
**“first pure antagonist,”**

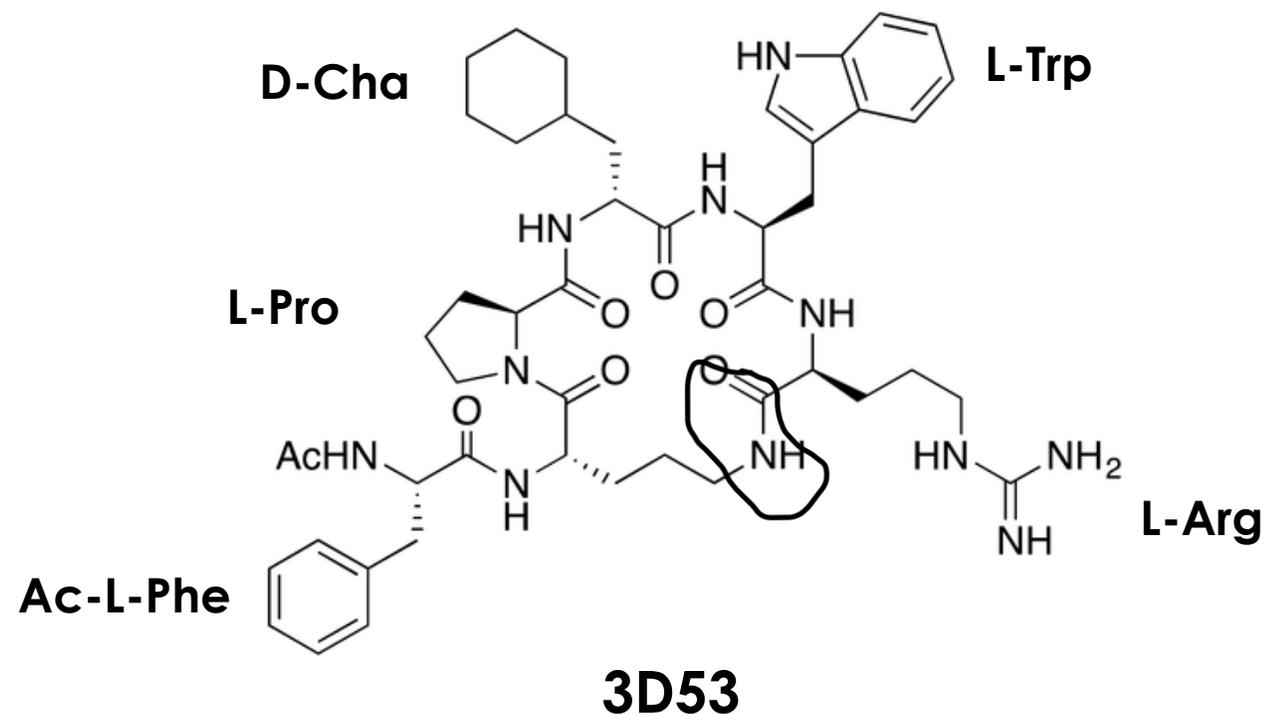
**N-MethylPhe-Lys-Pro-DCha-**Trp**-DArg-CO<sub>2</sub>H (Trp5), → inhibiting binding CI<sub>50</sub>~200 nM.**

# *Ligands peptidiques et peptidomimétiques pour C5aR.*

Des antagonistes plus puissants et chimiquement stables : **antagonistes cycliques 3D53**, AcPhe[Orn-Pro-DCha-Trp-Arg]. Ces antagonistes sont cyclisés à travers la **chaîne latérale de l'ornithine et l'acide carboxylique de l'arginine**. Ils présentent une  $Cl_{50}$  de 60 nM pour l'inhibition de la liaison au C5a.

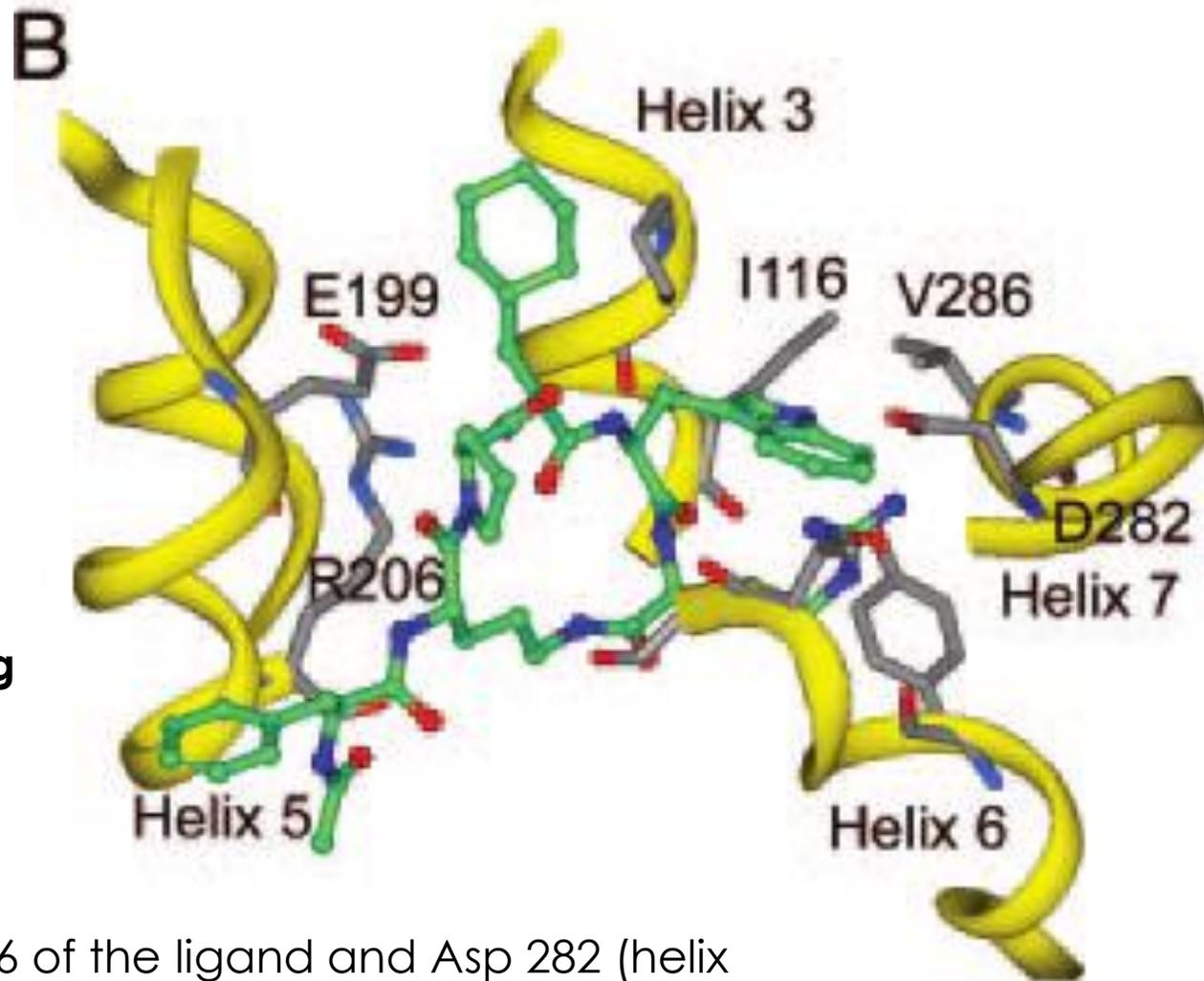
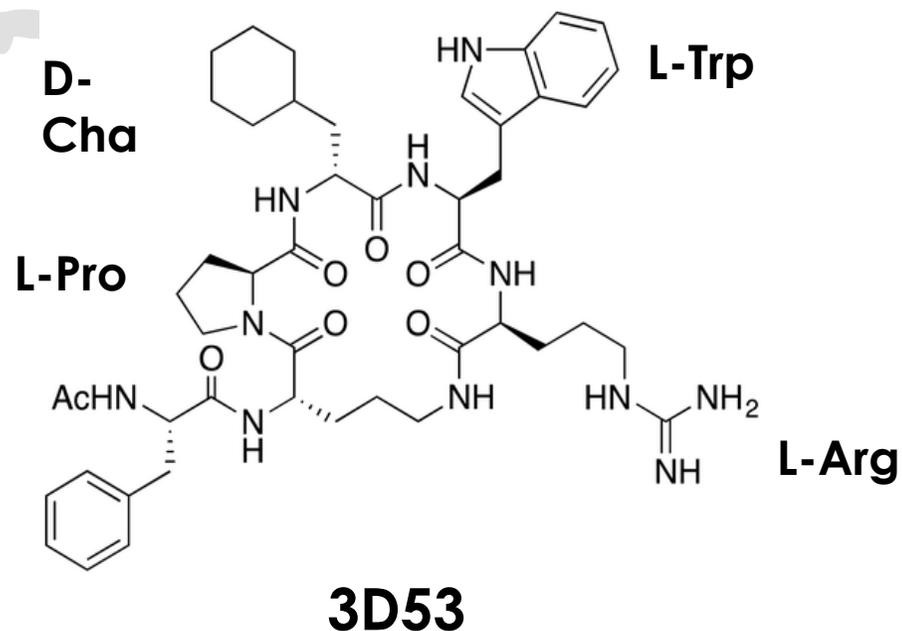


Structures of C5a



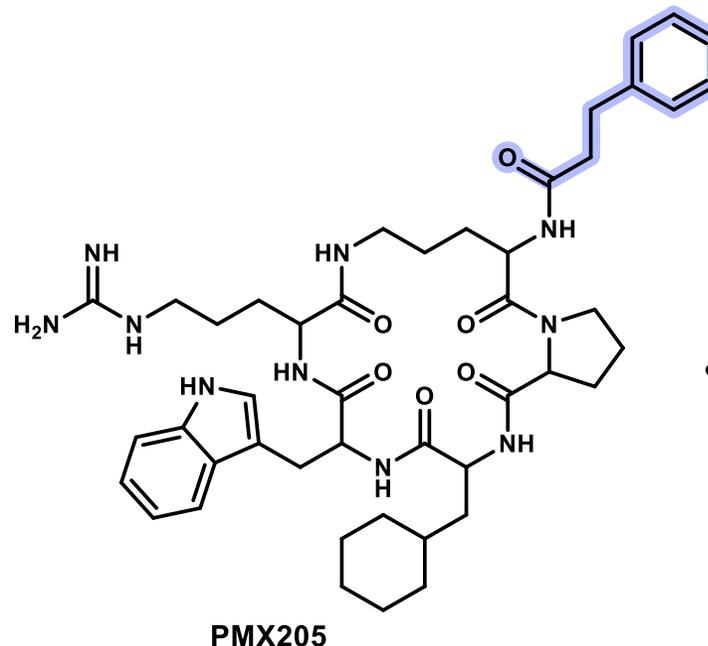
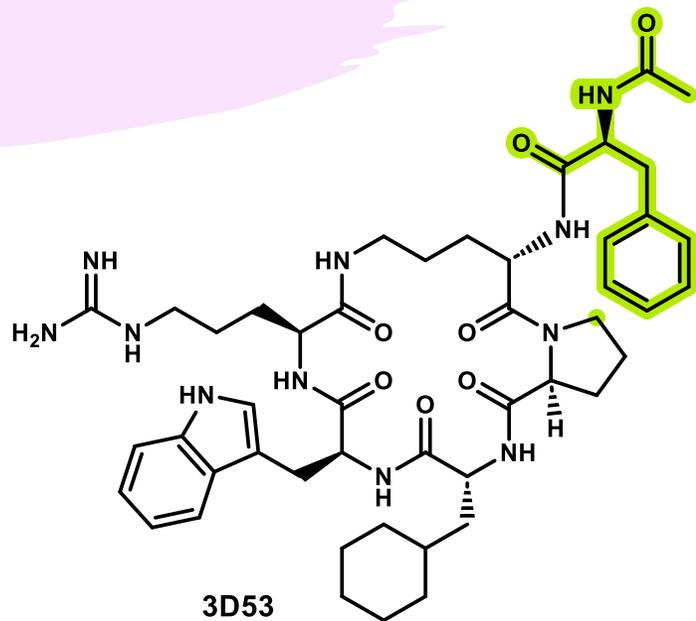
Faible biodisponibilité (1%) ☹️

# *Ligands peptidiques et peptidomimétiques pour C5aR.*



hydrogen bond between the Arg 6 of the ligand and Asp 282 (helix 7) of the receptor,

# Ligands peptidiques et peptidomimétiques pour C5aR.



- En cours de développement clinique par Alsonex Pharmaceuticals

- **3D53** → peptidomimétique cyclique (prototype clé)
- Haute efficacité *in vitro* dans les cellules immunitaires humaines primaires
- Modification de **3D53** avec un groupe **hydrocinnamate** à la place de la **phénylalanine extracyclique** a conduit à **PMX205**
- **PMX205**: Stabilité intestinale accrue et efficacité; Meilleure lipophilicité, meilleure perméabilité cérébrale, et pharmacocinétique plus favorable
- **PMX205** prometteur comme modalité thérapeutique pour les maladies neurodégénératives (Alzheimer et sclérose)

# *Vers des ligands non-Peptidique de C5aR*

Avantages des inhibiteurs non peptidiques :

Surmontent les limitations des thérapies peptidiques

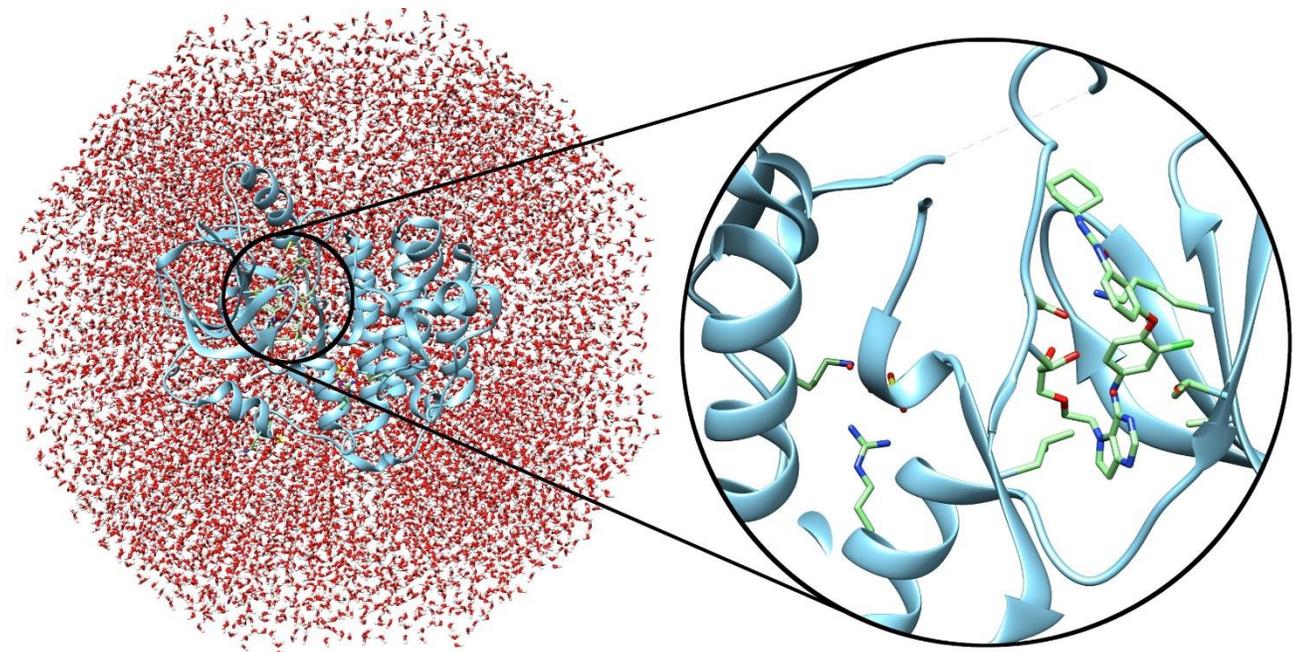
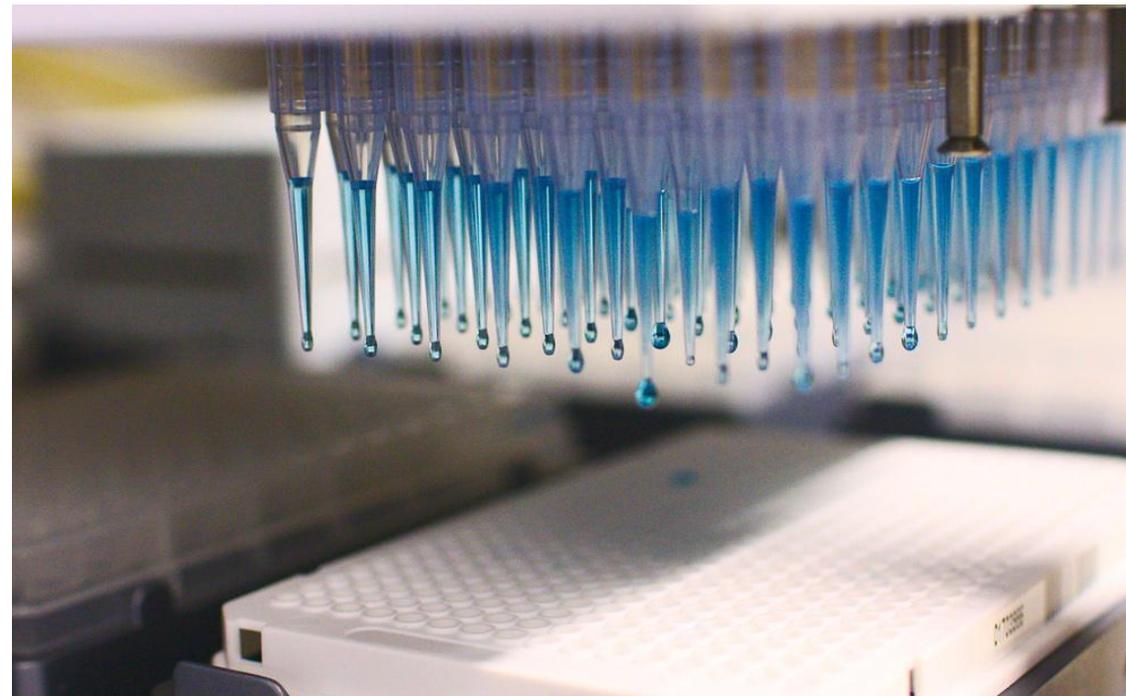
	Ligands peptidiques	ligands non-Peptidique
<b>Biodisponibilité</b>	Faible par voie orale	Bonne à élevée par voie orale
<b>Demi-vie plasmaticque</b>	Courte	Longue
<b>Coûts de synthèse</b>	Élevée	Généralement plus bas
<b>Immunogénicité</b>	Élevée	Moins de réactivité immunogène
<b>Variété de structures chimiques possibles</b>	Faible	Élevée

# *Vers des ligands non-Peptidique de C5aR*

Génération d'une tête de série

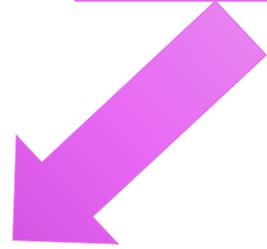
1<sup>ère</sup> approche, HTS\*

2<sup>ème</sup> approche, Conception rationnelle de médicaments

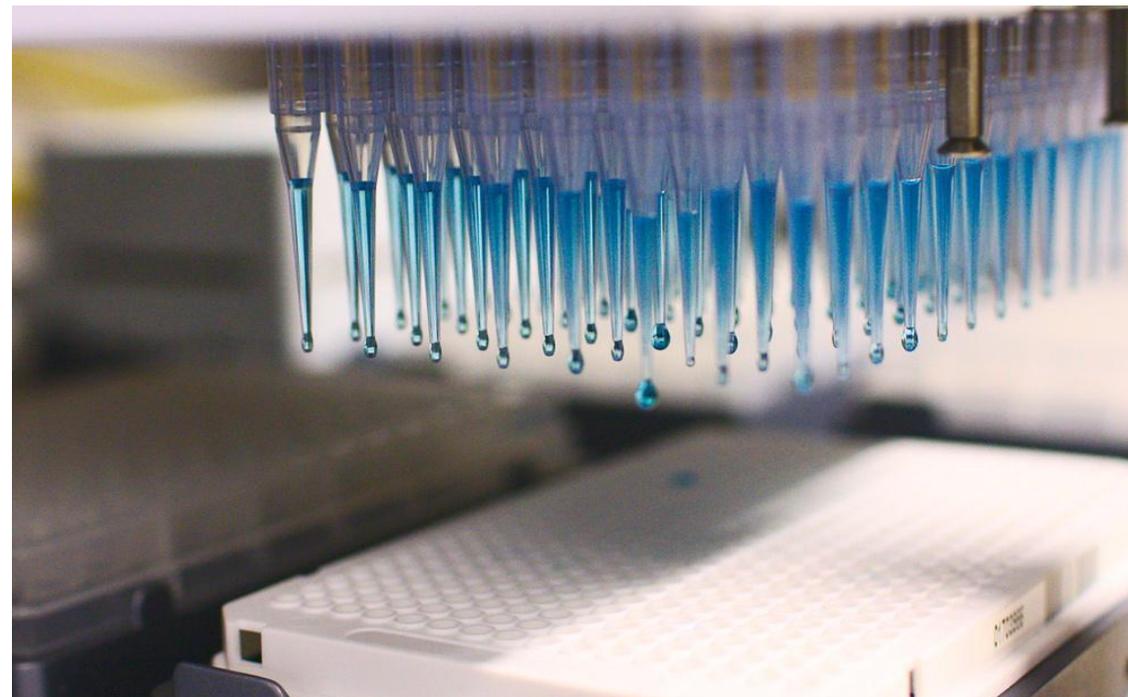


# *Vers des ligands non-Peptidique de C5aR*

Génération d'une tête de série



1<sup>ère</sup> approche, HTS\*



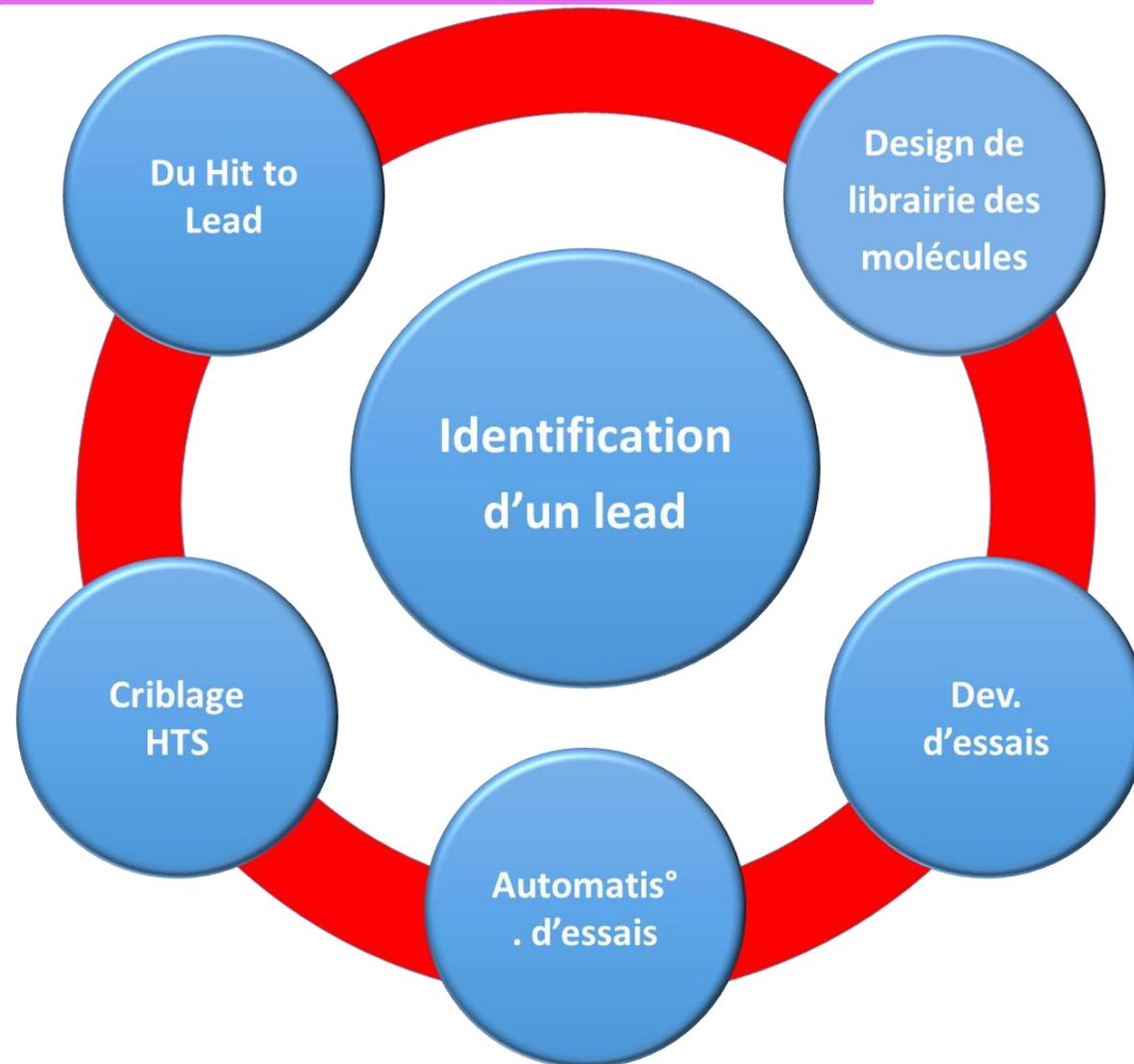
Criblage à haut  
débit

(HTS): phase **H2L**

**Hit to Lead**

# *Vers des ligands non-Peptidique de C5aR*

Génération d'une tête de série



1<sup>ère</sup> approche, HTS

# Vers des ligands non-Peptidique de C5aR

## Génération d'une tête de série

High Throughput Hit  
Discovery

Criblage haut débit (1<sup>ère</sup> approche)  
10000 composés

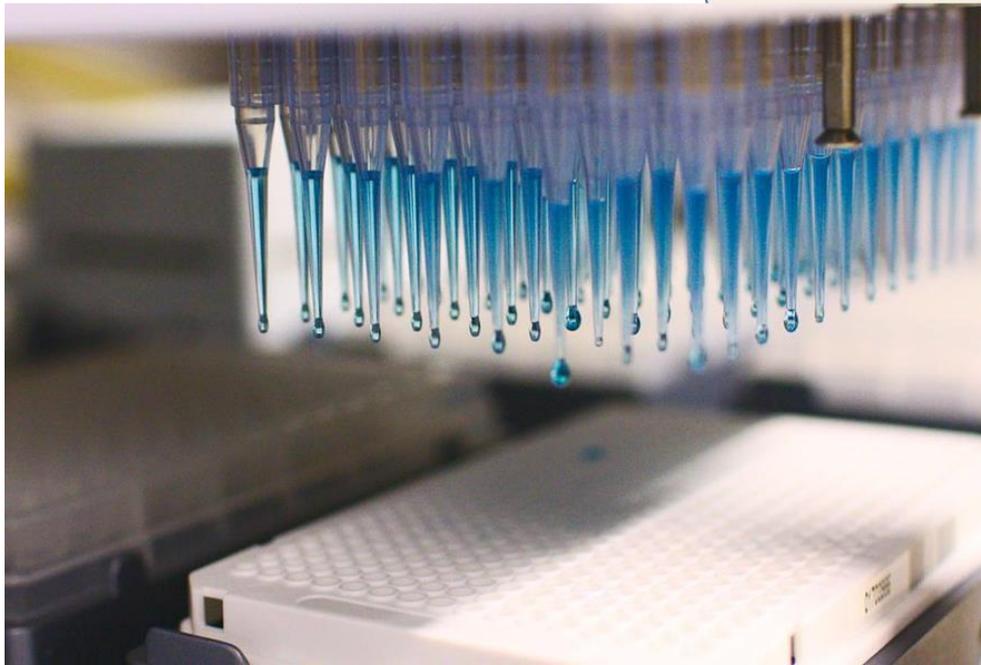
Détermination des  $CI_{50}$ , sélection du hit

Hit to lead  
100 composés

RSA, étude de sélectivité, efficacité *in vitro*, Essais physico-chimiques

Optimisation du  
lead (10)

Efficacité *in vivo*, ADME



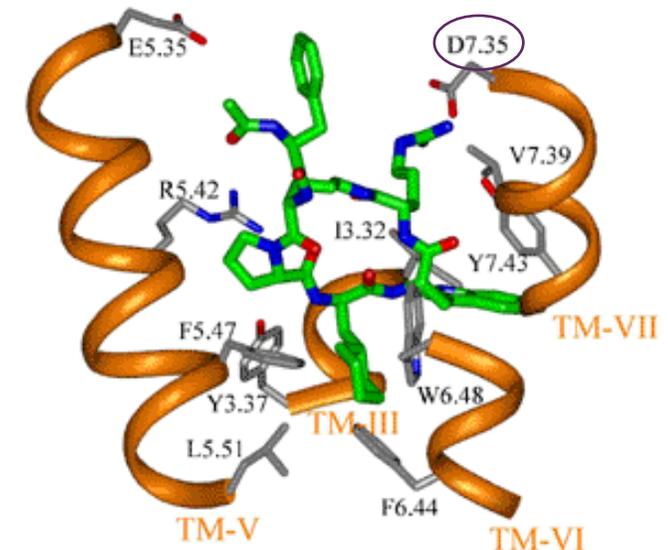
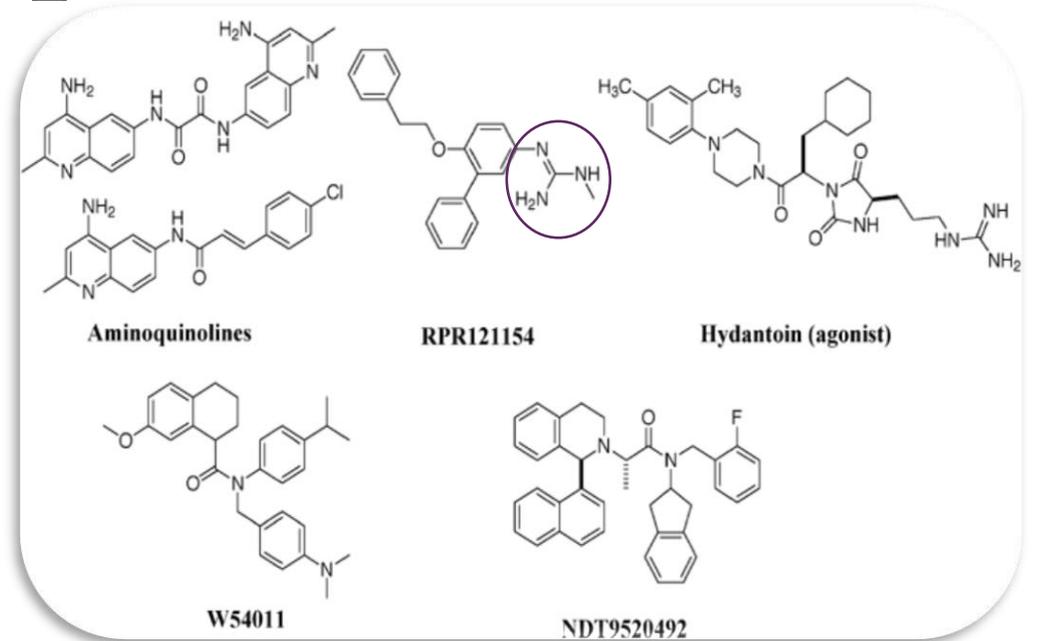
Génération d'une tête de série (1<sup>ère</sup> approche, HTS)

# Ligands non-Peptidique de C5aR

- ❑ Développement de composés non peptidiques plus abordables, oralement biodisponibles et sélectifs
- ❑ Premiers ligands non peptidiques avec une affinité modérée pour C5aR.

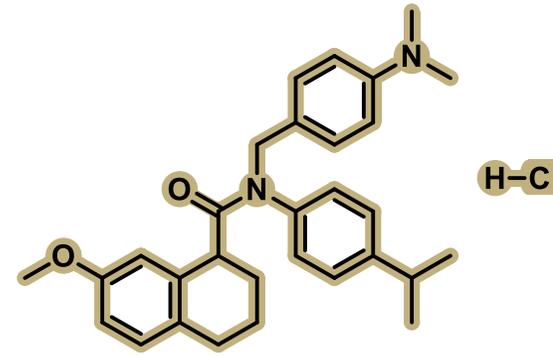
Exemples :

- **Aminoquinolines** de Merck,
- **Phénylguanidines** de Rhone-Poulenc **RPR121154** ( $IC_{50} = 0,8 \mu M$ ) qui inhibe complètement la réponse de bouffée respiratoire des neutrophiles humains.
- ❑ La **nature basique** du **RPR121154** suggère une possible imitation d'un site de liaison positivement chargé dans le domaine central de **C5a**.
- ❑ Hydantoïne **agoniste puissant**,  $EC_{50} = 20 \text{ nM}$ .



# *Ligands non-Peptidique de C5aR*

- ❑ **W-54011 de Mitsubishi Pharma** (composé basé sur une squelette **tétrahydronaphtalène**) : **premier antagoniste C5aR1 non peptidique actif par voie orale**, découvert grâce à un **criblage à haut débit (HTS)** de bibliothèques de composés.
- ❑ **W-54011: antagoniste compétitif** non-peptidique du C5aR ([<sup>125</sup>I]hC5a IC<sub>50</sub> = 2,2 nM) → Il inhibe la mobilisation du Ca<sup>2+</sup> intracellulaire, la chimiotaxie et la production d'espèces réactives de l'oxygène.
- ❑ Bien qu'il présente un potentiel prometteur, sa **hydrophobicité substantielle** et des **problèmes de spécificité pour les espèces** (actif chez l'homme, mais pas chez le lapin et chien) ont compliqué les études précliniques.



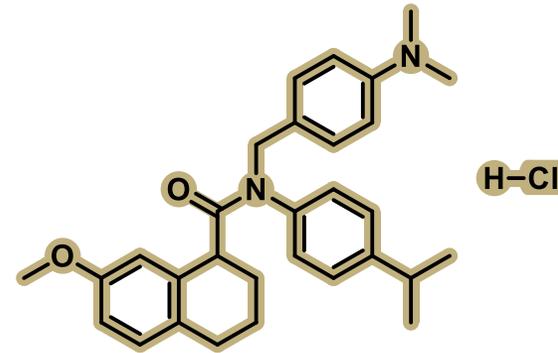
W-54011

**Mitsubishi Pharma**

# *Ligands non-Peptidique de C5aR*

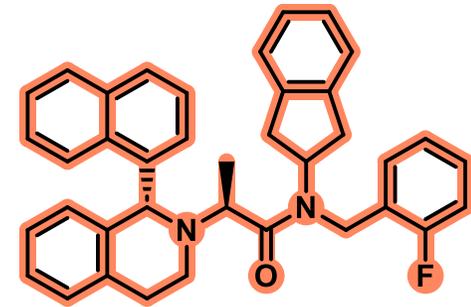
**NDT9520492** : développé par Neurogen Corp, antagoniste du C5aR,

- ☐ actif pour l'homme et la gerbille, mais pas pour la souris
- ☐ Un autre analogue de NDT9520492, **NGD 2000-1**; Phase II prometteuse pour la polyarthrite rhumatoïde, mais **inhibition du cytochrome P450 3A4** → **développement arrêté.**



**W-54011**

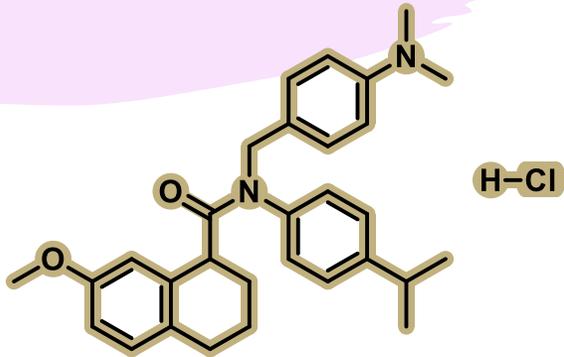
Mitsubishi Pharma



**NDT9520492**

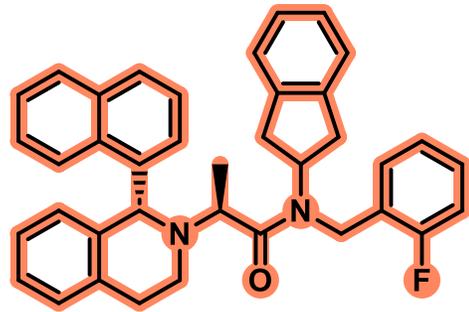
Neurogen Corp

# Ligands non-Peptidique de C5aR

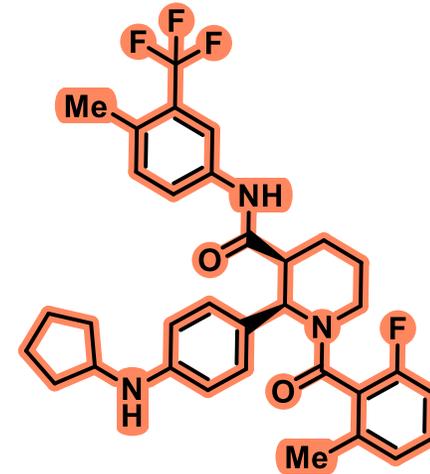


W-54011

H-Cl



NDT9520492



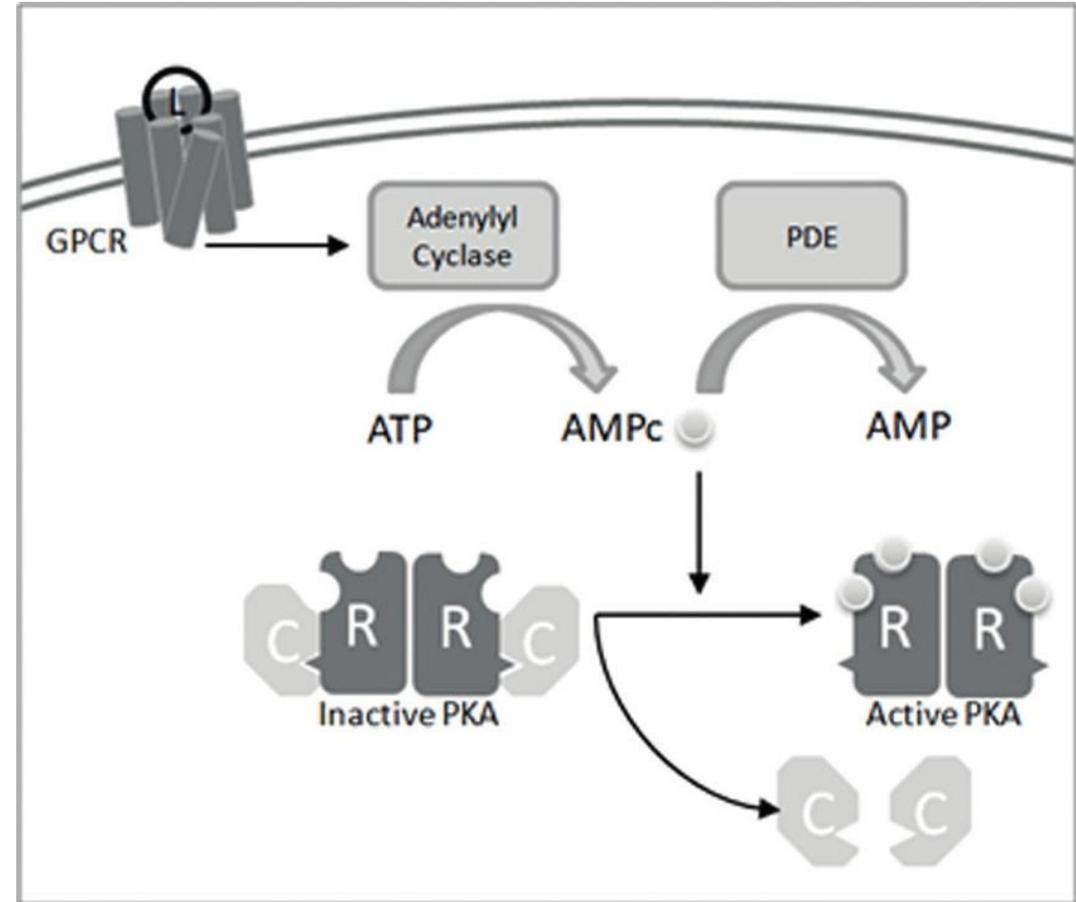
CCX168 (avacopan)

ChemoCentryx

- Malgré des affinités et des potences élevées pour C5aR1 *in vitro*, aucun de ces composés n'a été avancé au-delà de l'étape préclinique, en partie en raison de leur forte sélectivité pour certaines espèces.

# *Ligands non-Peptidique de C5aR*

- ❑ **C5aR1**, GPCR principalement couplé à  $G_{\alpha i2}$ , régule la signalisation du AMPc/protéine kinase A
- ❑ **Mesure de la puissance des inhibiteurs de C5aR1 contre cette régulation descendante de l'AMPc induite par C5a**
- ❑ Cette mesure est réalisée en utilisant un modèle standardisé de cellules CHO surexprimant C5aR1

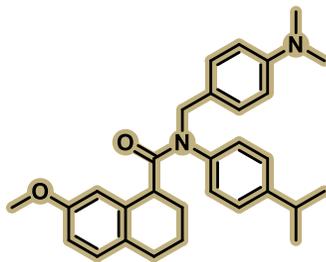


# Ligands non-Peptidique de C5aR

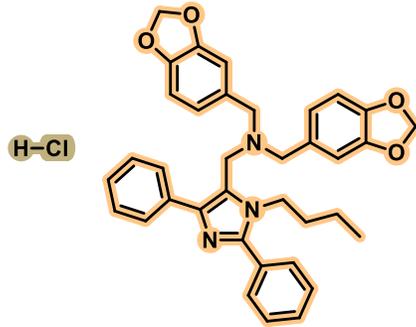
❑ **Résultats** : Tous les inhibiteurs de C5aR1, montrent une inhibition efficace dose-dépendante de la régulation descendante de la signalisation du AMPc.

❑ Classement de la puissance :

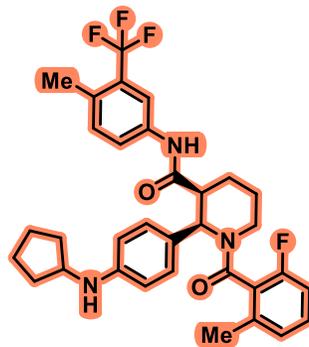
**CCX168 (Avacopan)** > W54011 > NDT9513727 > PMX53 > JPE1375 > PMX205



W-54011



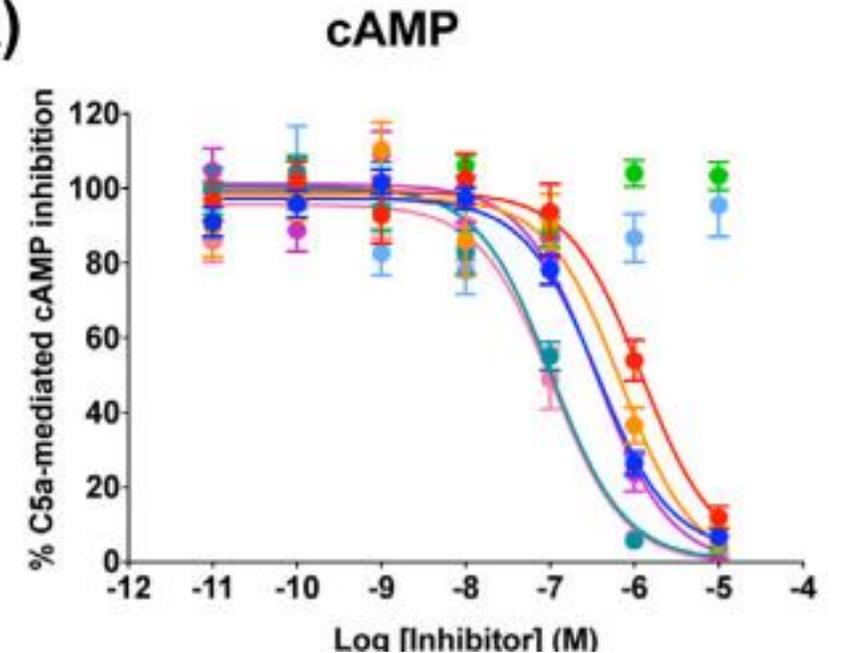
NDT9513727



CCX168 (avacopan)

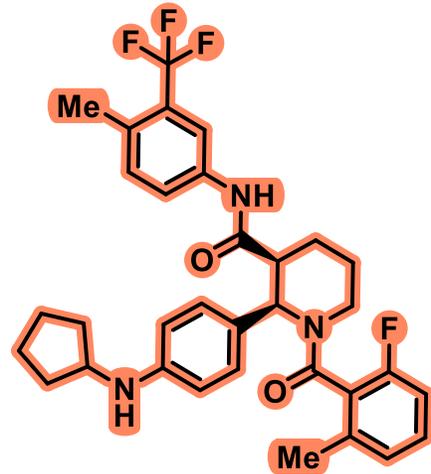
◆ PMX53 ◆ PMX205 ◆ JPE1375 ◆ W54011 ◆ NDT9513727 ◆ DF2593A-In-house ◆ DF2593A-Commercial ◆ CCX168

(A)



	CHO-C5aR1
	cAMP <sup>b</sup>
	IC <sub>50</sub> (nM)
PMX53	332
PMX205	1177
JPE1375	658
W54011	107
NDT9513727	375
CCX168	97.9

# *Ligands non-Peptidique de C5aR*



CCX168 (avacopan)



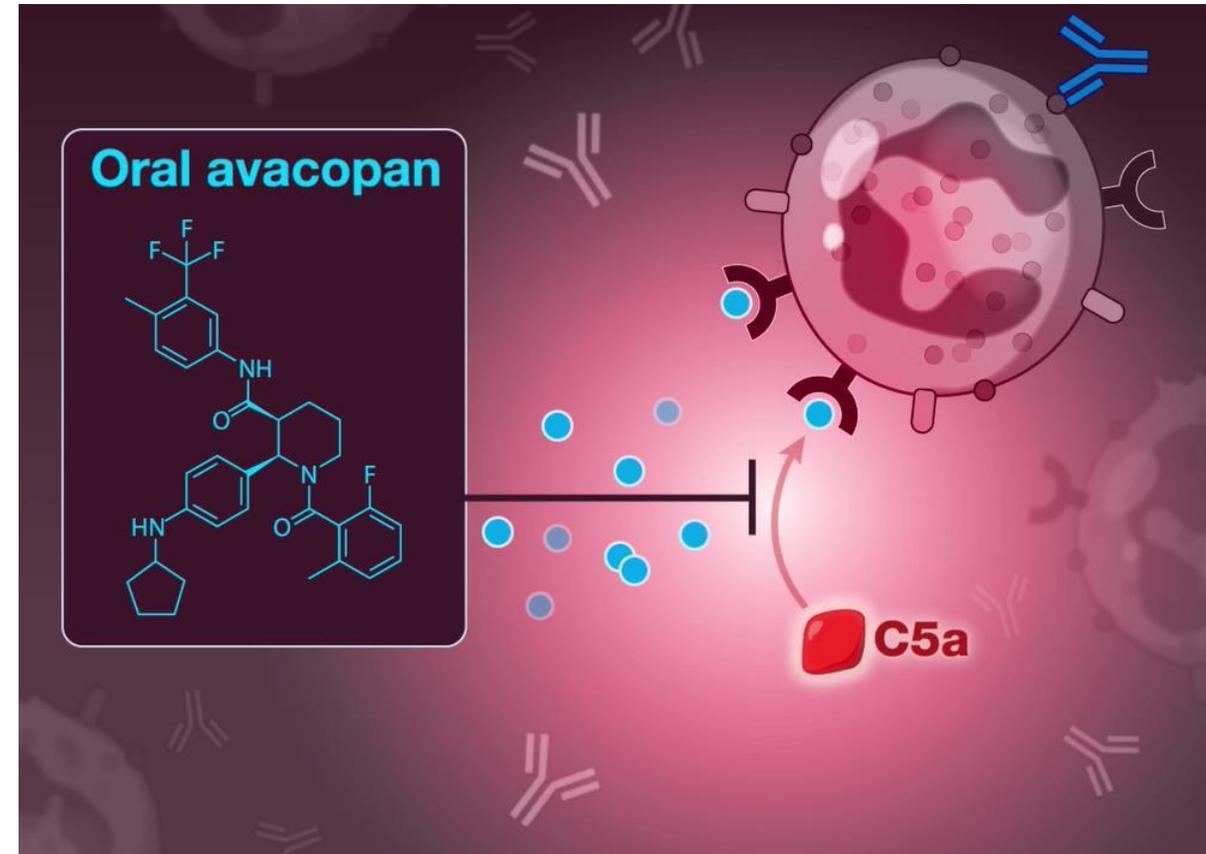
**AMGEN**<sup>®</sup>

- Inhibiteur compétitif de C5aR1
- Bloque de manière significative les réponses des neutrophiles induites par C5a *in vitro*.
- Biodisponible par voie orale et profil de sécurité favorable.
- Récemment a réussi avec succès les essais cliniques de phase III pour le traitement de la vascularite associée aux anticorps anticytoplasme des neutrophiles.

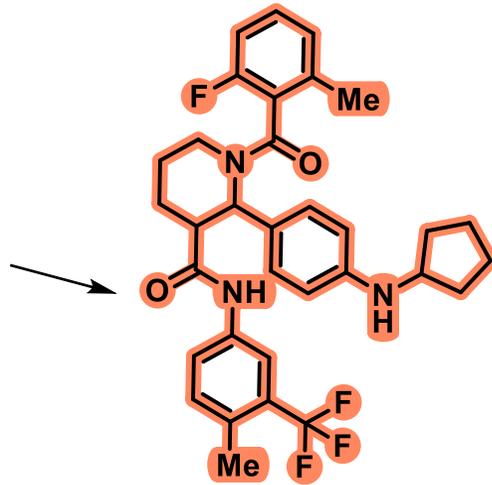
# *Avacopan et Vascularite*

**Avacopan** : un **antagoniste du récepteur C5a** (C5aR, also called **CD88**), administré par **voie orale**

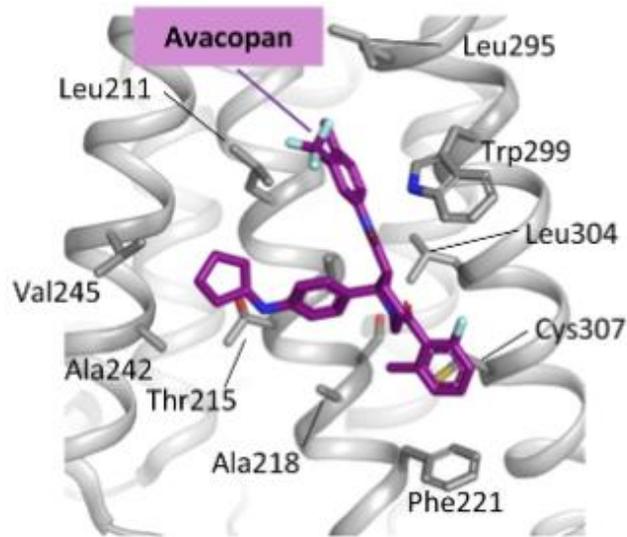
- ❑ Bloque sélectivement les effets de **C5a** y compris la chimiotaxie et l'activation des neutrophiles.
- ❑ A démontré des effets positifs sur la vascularite dans les essais de phase 2.
- ❑ A été approuvé pour un usage médical au Japon en septembre 2021, et aux États-Unis en octobre 2021.



# *Interaction de l'avacopan et le C5aR1*

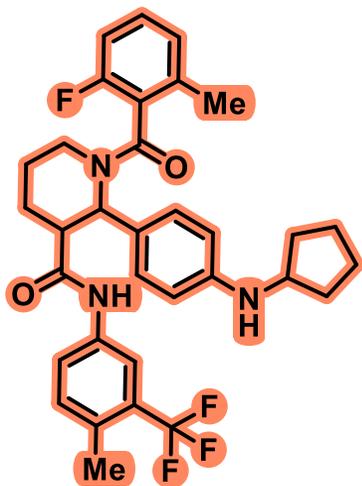


CCX168 (avacopan)



Overall Binding and Interaction of Avacopan to Complement C5a Receptor 1 (C5aR1).

# PK, drug-likeness prediction of avacopan

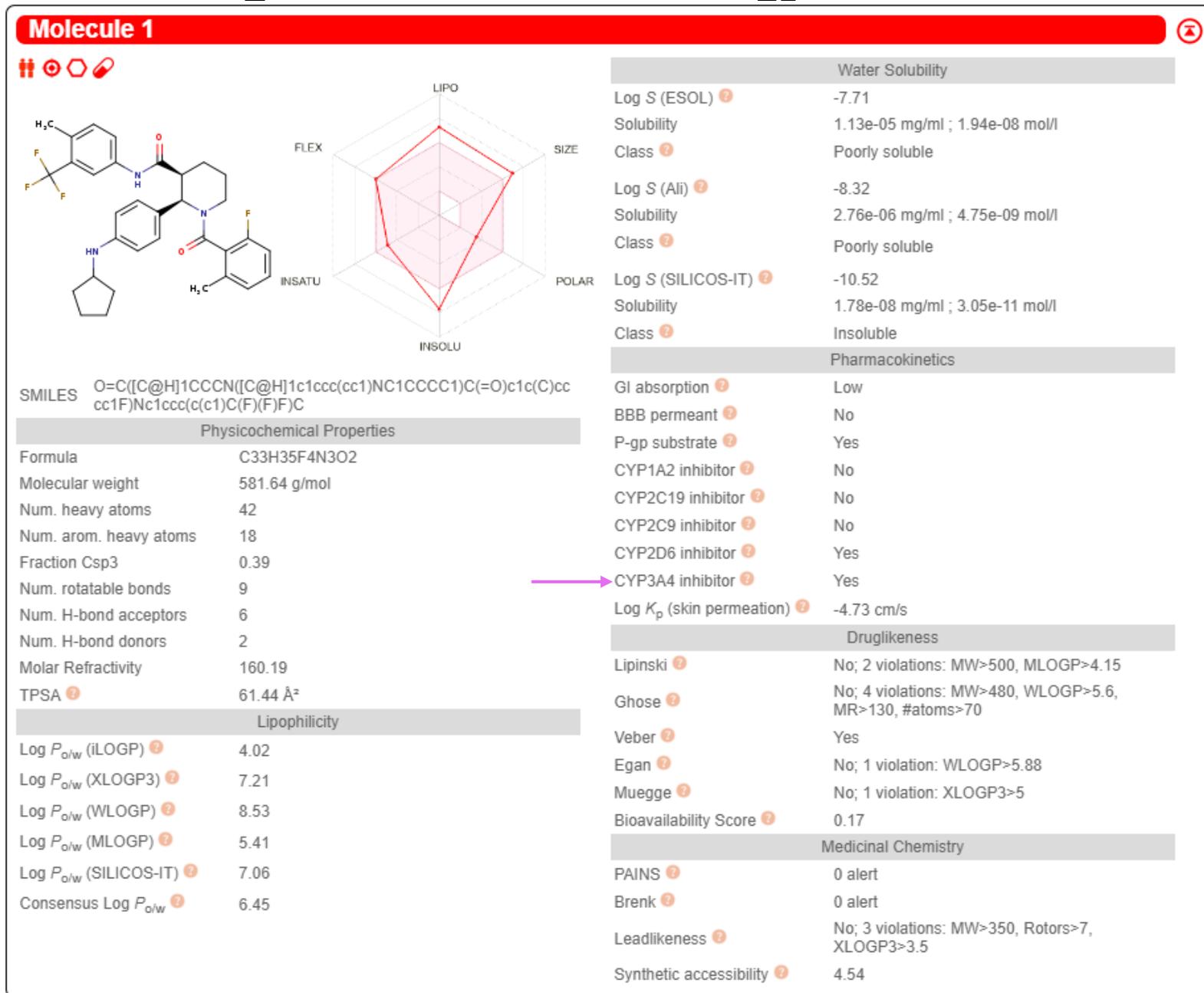


CCX168 (avacopan)

<http://www.swissadme.ch/>

Smile :

O=C([C@H]1CCCN(C(C2=C(C=CC=C2C)F)=O)[C@H]1C3=CC=C(C=C3)NC4CCCC4)NC(C=C5C(F)(F)F)=C C=C5C



# Metabolism prediction of avacopan

BioTransformer 3.0

Metabolism Prediction

About

Download

Contact

Help ▾



**TMIC** The Metabolomics  
Innovation Centre

Quantitative metabolomics services for  
biomarker discovery and validation.

## Metabolism Prediction

1. Select a Metabolic Transformation [\[help?\]](#)

Phase I (CYP450) Transform ▾

CYP450 Mode [\[help?\]](#)

Combined ▾

2. Select an Input Type: SMILES String

OR Upload SDF File

O=C([C@H]1CCCN(C(C2=C(C=CC=C2)F)=O)[C@H]1C3=CC=C(C=C3)NC4CCCC4)NC(C=C5C(F)(F)F)=C=C5C

[https://biotransformer.ca/queries/68794/status?query\\_smiles=](https://biotransformer.ca/queries/68794/status?query_smiles=)

Smile :

O=C([C@H]1CCCN(C(C2=C(C=CC=C2)F)=O)[C@H]1C3=CC=C(C=C3)NC4CCCC4)NC(C=C5C(F)(F)F)=C=C5C

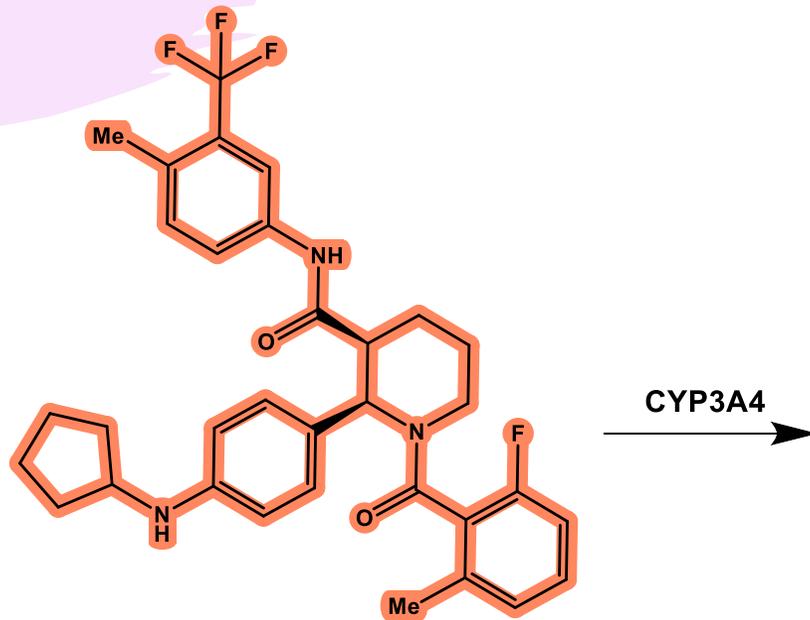
3. Number of Reaction Iterations to Calculate\*:

1 ▾

Submit

Reset

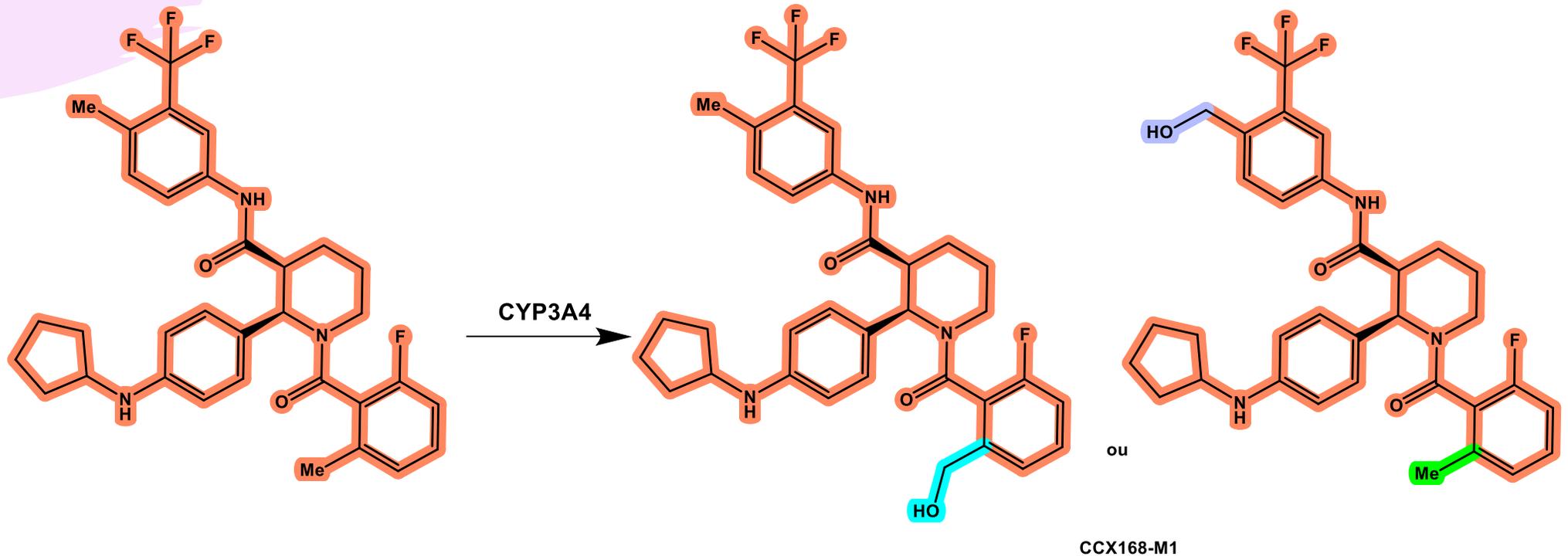
# *Avacopan et son métabolisme*



CCX168-M1

Avacopan is a substrate of cytochrome P450 (CYP) 3A4 and thus co-administration with CYP3A4 inhibitors or CYP3A4 inducers may lead to a change in avacopan exposure

# *Avacopan et son métabolisme*



- ❑ Avacopan est principalement métabolisé par le CYP3A4.
- ❑ Le métabolite **CCX168-M1**, représentant environ **12%** des concentrations du médicament dans le plasma, correspond à une forme **mono-hydroxylée d'Avacopan**.
- ❑ CCX168-M1 agit en tant qu'antagoniste du récepteur C5aR avec une efficacité similaire à celle d'Avacopan lui-même.

***Billion-Dollar Molecules:  
Avacopan (Tavneos), a First-  
in-Class C5aR Antagonist  
Acquired by Amgen***

# *Avacopan : conclusions de l'essai Advocate*

1. Avacopan non inférieur au schéma de « référence » choisi dans cette étude
2. Réduction de la dose cumulée de corticoïdes à 12 mois
3. Réduction des effets indésirables de la corticothérapie
4. Amélioration des scores de qualité de vie
5. Amélioration de la récupération rénale

# *Avacopan : Quels indications*

1. 2<sup>ème</sup> ligne chez les patients souffrant d'effets indésirables liés à un traitement prolongé par GCs ?
2. 1<sup>ère</sup> ligne chez les patients avec contre-indication ou à très haut risque d'effets indésirables liés aux GCs ?
3. Autre indication à discuter : patients avec insuffisance rénale attribuable à la VAA (quel niveau de DFG ?)

