

Danikopan

Libor Červínek

Hematologická ambulance MU a FN Brno

Danikopan je selektivní inhibitor faktoru D komplementu, který působí přes alternativní cestu aktivace komplementu. Blokádou alternativní dráhy komplementu danikopan inhibuje extravaskulární hemolýzu (EVH). Účinnost a bezpečnost danikopanu u dospělých pacientů s paroxysmální noční hemoglobinurií (PNH) s klinicky významnou EVH byly hodnoceny v multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii fáze 3 ALXN2040-PNH-301. Danikopan přidáný k ravulizumabu nebo ekulizumabu prokázal superioritu v primárním cílovém parametru zvýšení hladiny hemoglobinu oproti placebu. Danikopan také dosáhl statisticky významného zlepšení ve srovnání s placebem u všech 4 sekundárních cílových parametrů, které byly podíl pacientů se zvýšením hladiny hemoglobinu o ≥ 20 g/l, počet pacientů bez potřeby transfuze, změna ve skóre únavy podle FACIT a změna absolutního počtu retikulocytů. Kombinace léčby danikopaniem s inhibitory terminální fáze komplementu C5 stabilizuje i primární intravaskulární hemolýzu danou základním onemocněním PNH. Danikopan je indikován jako přídavná léčba k ravulizumabu nebo ekulizumabu k léčbě dospělých pacientů s paroxysmální noční hemoglobinurií, kteří mají reziduální hemolytickou anémii.

Klíčová slova: paroxysmání noční hemoglobinurie, hemolýza, inhibitory komplementu, danikopan.

Danicopan

Danicopan is a selective inhibitor of complement factor D that acts through the alternative pathway of complement activation. By blocking the alternative pathway of complement, danikopan inhibits extravascular hemolysis (EVH). The efficacy and safety of danikopan in adult PNH patients with clinically significant EVH were evaluated in a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study ALXN2040-PNH-301. Danicopan added to ravulizumab or eculizumab demonstrated superiority over placebo in the primary endpoint of increase in hemoglobin levels. Danicopan also achieved statistically significant improvements compared to placebo in all 4 secondary endpoints, which were the proportion of patients with an increase in hemoglobin levels of ≥ 20 g/L, the number of patients without a transfusion, the change in FACIT fatigue score, and the change in absolute reticulocyte count. The combination of danicopan treatment with C5 terminal phase inhibitors also stabilizes primary intravascular hemolysis due to the underlying PNH disease. Danicopan is indicated as an add-on therapy to ravulizumab or eculizumab for the treatment of adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who have residual hemolytic anemia.

Key word: paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, haemolysis, complement inhibitors, danicopan.

Úvod

Paroxysmální noční hemoglobinurii (PNH) řadíme mezi velmi vzácné onemocnění krvinek. Příčinou onemocnění je získaný genetický defekt (mutace genu) PIG A (phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis class A), který je lokalizován na X chromozomu. Chybění tohoto genu vede k deficienci na membránu krvinek kotvených struktur, které za normálních okolností chrání krvinek před jejich zánikem působením komplementu. Mezi tyto chybějící struktury řadíme regulátor proximální dráhy komplementu CD 55 a regulátor terminální složky komplementu CD 59. Chybění těchto složek na membráně erytrocytů, ale i u monocytů a granulocytů je základem flowcytometrické diagnostiky pacientů s PNH. Onemocnění se obvykle manifestuje anémií s klasickými klinickými příznaky, jako jsou dušnost nebo nevykonnost. Laboratorně nacházíme u pacientů různé vyjádřené anemický syn-

bením komplementu. Mezi tyto chybějící struktury řadíme regulátor proximální dráhy komplementu CD 55 a regulátor terminální složky komplementu CD 59. Chybění těchto složek na membráně erytrocytů, ale i u monocytů a granulocytů je základem flowcytometrické diagnostiky pacientů s PNH. Onemocnění se obvykle manifestuje anémií s klasickými klinickými příznaky, jako jsou dušnost nebo nevykonnost. Laboratorně nacházíme u pacientů různé vyjádřené anemický syn-

drom s normocytární či makrocytární anémií, retikulocytózu, výrazně elevovanou hladinu laktát dehydrogenázy a velmi nízkou hladinu hemoglobinu. Pacienti mají typicky při intravaskulární hemolýze negativní přímý i nepřímý antiglobulinový test.

Z klinického hlediska můžeme rozdělit onemocnění na dva typy, je to klasické onemocnění s hemolytickou formou a hypoplasticko-cytopenickou formu, která se projevuje spíše anemickým syndromem a těžkou trombocytopenií. Další skupina pacientů může mít subklinickou formu onemocnění, kdy je přítomen velmi malý PNH klon, nemající v dané chvíli výraznou signifikanci. Výraznou únavou je postiženo přibližně 75–89 % pacientů s PNH. Příčina anémie je dominantně způsobena intravaskulární hemolýzou zapříčiněnou aktivovaným komplementem. Při atace hemolýzy dochází k depleci hladiny oxidu dusnatého, čímž dochází k dystonii hladkého svalstva projevující se spazmy v oblasti jícnu, bolestmi břicha, opresemi na hrudi a u mužů poruchou erekce. Pacienti s chronickou hemolýzou často trpí i chronickým selháním ledvin. Dalším závažným klinickým projevem onemocnění jsou trombotické komplikace v arteriálním či venózním řečišti, nejčastěji v oblasti jaterních či slezinových žil, v mozkových splavech, tj. v klinicky atypických lokalizacích trombózy. Zhruba 29–44 % pacientů s PNH prodělá více než jednu trombózu během svého života. Příčinou trombotických komplikací je intravaskulární hemolýza (IVH) s velmi vysokým trombotickým potenciálem. Riziko trombózy je u těchto nemocných výrazně zvýšeno a není zcela odstraněno ani účinnou antikoagulační léčbou, pokud není stabilizované základní onemocnění.

Možnosti léčby

Před zavedením specifické terapie byli pacienti s paroxysmální noční hemoglobinurií léčeni pouze substituční a podpůrnou léčbou. Pacienti s klinicky manifestním anemickým syndromem byli léčeni podáváním transfuzí, jež zmírňovaly klinické potíže pacientů, ale neovlivňovaly základní onemocnění. Navíc zde byla přítomna rizika vyplývající z této léčby, a to jak přetížení železem, tak možný přenos infekcí či riziko posttransfuzních reakcí.

V posledním desetiletí se v oblasti terapie PNH objevily monoklonální protilátky, které zcela změnily léčbu onemocnění. Léčba inhibitory komplementu výrazně snížila trombotické riziko nemoci a výrazně zmírnila klinické potíže pacientů.

Léčbu pacientů s PNH lze v současnosti rozdělit na blokátory terminální části komplementu, kam řadíme ekulizumab a ravulizumab, a na blokátory alternativní kaskády komplementu, kam řadíme pegcetacoplan, iptacopan a danikopan.

Historicky prvním přípravkem schváleným pro léčbu pacientů s PNH byl ekulizumab. Ekulizumab je monoklonální protilátka, jejíž účinek je cílený na zastavení rozpadu krvinek cestou blokady C5 složky komplementu. Léčba pacientů spočívá v pravidelném 14denním parenterálním podání ekulizumabu. Před podáním léčby všemi inhibitory komplementu je povinnost všechny pacienty očkovat proti meningokokové infekci, pokud jsou pacienti dále léčeni inhibitory komplementu, je nutno pamatovat i na opakované přeočkování pacientů dle platných národních očkovacích doporučení. Před několika lety se do klinické praxe dostala i druhá generace inhibitoru komplementu, a to ravulizu-

mab. Ravulizumab je upravený inhibitor komplementu, jenž poskytuje rychlou, kompletní a setrvalou inhibici C5 složky komplementu. Tato upravená molekula umožňuje parenterální podání s intervalem osm týdnů a je vhodná pro stabilní pacienty bez výrazné průlomové nebo extravaskulární hemolýzy (EVH). Cílem efektivní léčby PNH je kontrola intravaskulární hemolýzy (IVH) a vymizení klinických potíží pacienta. V klinické praxi používané inhibitory C5 složky komplementu, ekulizumab a ravulizumab, zvýšily přežití pacientů s PNH a zmírnily projevy onemocnění kontrolou intravaskulární hemolýzy (IVH), což se odráží ve snížení hladiny sérové laktát dehydrogenázy. I přes velmi účinnou léčbu inhibitory C5 složky komplementu asi 82 % pacientů nedosahuje normalizace hodnoty hemoglobinu (1). Z těchto pacientů má 10–29 % reziduální intravaskulární hemolýzu (IVH), která je způsobena suboptimální inhibicí C5 složky komplementu, a 25–50 % extravaskulární hemolýzu (EVH). Příčinou tohoto stavu může být zvýšení aktivity EVH na podkladě akumulace C3b složky komplementu a následně C3 medi- tované opsonizace erytrocytů, jež ústí v extravaskulární fagocytózu (2).

V léčbě těchto pacientů se nyní uplatňují blokátory alternativní dráhy komplementu.

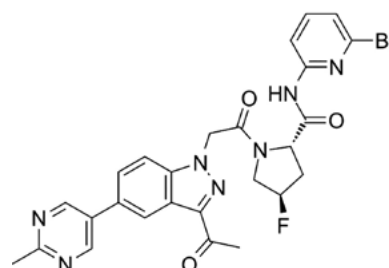
Jako první inhibitor alternativní dráhy komplementu získal schválení ke klinickému užití preparát pegcetacoplan (3). Jako další perorální preparát z této skupiny preparátů působících na alternativní složku komplementu byl vyvinut Iptacopan, který blokuje faktor B a danikopan, působící na faktor D komplementu.

Mechanismus účinku danikopanu

Danikopan se reverzibilně váže na faktor D komplementu a působí jako selektivní inhibitor jeho funkce. Inhibicí faktoru D danikopan selektivně blokuje alternativní cestu aktivace komplementu, což vede k zabránění produkce mnoha efektorů po aktivaci komplementu alternativní cestou, mezi něž patří i fragmenty C3. Další dvě cesty aktivace komplementu (klasická a lektinová) zůstávají aktivní. Inhibiční účinek danikopanu na aktivaci komplementu alternativní cestou inhibuje ukládání fragmentů C3 na erytrocytech při PNH; toto ukládání je klíčovou příčinou extravaskulární hemolýzy (EVH), která se může stát klinicky významnou u malé podskupiny pacientů s PNH užívajících inhibitor C5. Udržování inhibice C5 kontroluje život ohrožující patofyziologické důsledky aktivace terminálního komplexu komplementu u základního onemocnění PNH (4).

Farmakokinetické vlastnosti

Danikopan – chemická struktura

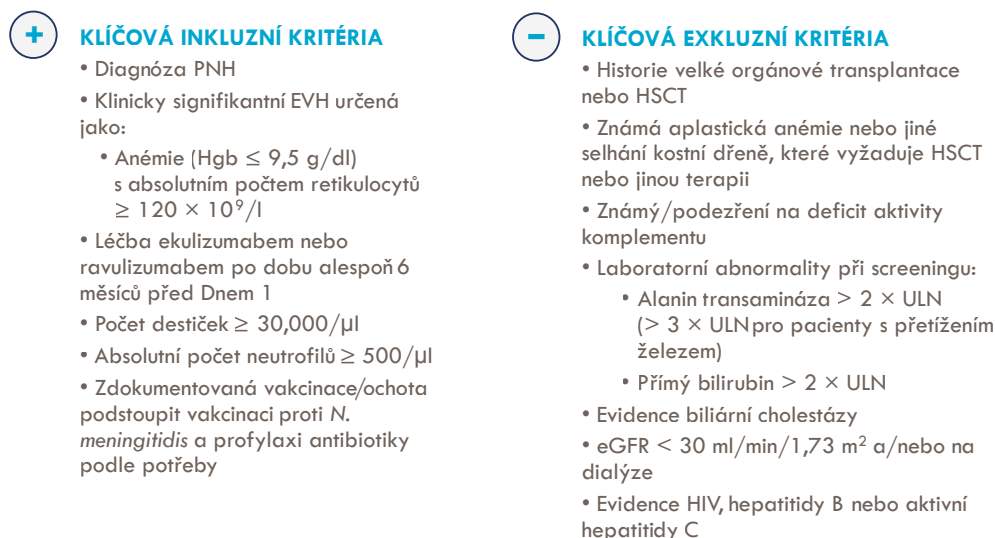


Danikopan se po perorálním podání rychle vstřebává, přičemž průměrná doba do dosažení maximální pozorované koncentrace je přibližně 3 hodiny po podání dávky. V rozmezí dávek 200 mg až 800 mg se C_{max} zvyšovala méně než úměrně dávce, pravděpodobně v důsledku absorpce omezené rozpustností. Pokud byl danikopan podáván s jídlem s vysokým obsahem tuku, byly hodnoty AUC a C_{max} přibližně o 25 %, respektive 93 % vyšší ve srovnání se stavem nalačno. Medián T_{max} byl srovnatelný, ať byl danikopan podáván ve stavu nasycení, nebo nalačno, a to přibližně 3,0, respektive 2,5 hodiny (4).

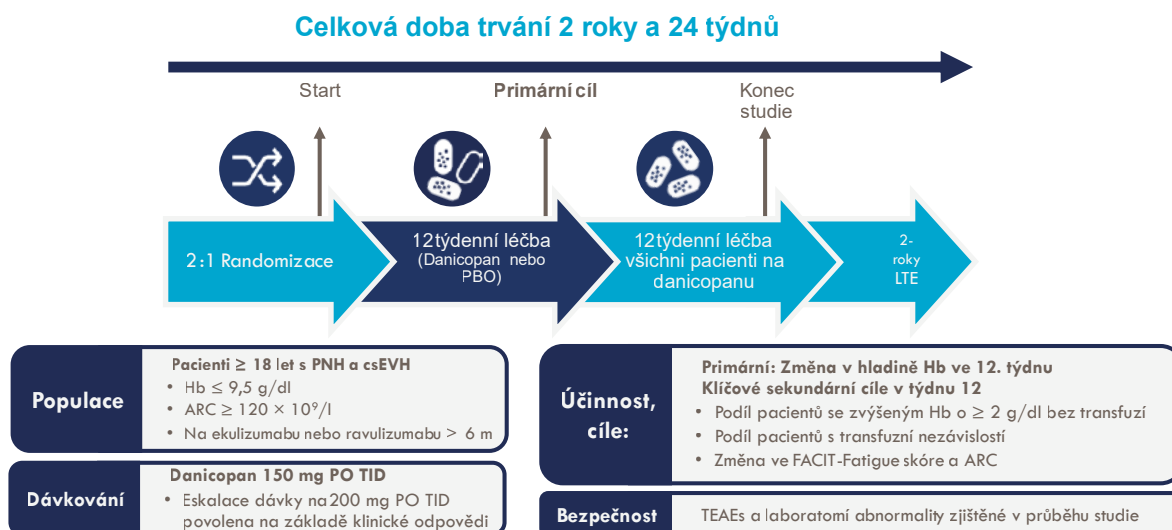
Účinnost a bezpečnost danikopanu u dospělých pacientů s PNH s klinicky významnou EVH byly hodnoceny v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii fáze 3 (ALXN2040-PNH-301) (5). Do studie bylo zařazeno 86 pacientů s PNH, kteří byli léčeni stabilní dávkou ravulizumabu nebo ekulizumabu po dobu nejméně 6 předchozích měsíců a měli anémii s hladinou hemoglobinu ≤ 95 g/l s absolutním počtem retikulocytů $\geq 120 \times 10^9/l$, při podávání transfuze nebo bez ní. Vstupní parametry studie viz obrázek 1. Danikopan byl podáván v dávce 150 mg třikrát denně až 200 mg tři-

krát denně. Pacienti byli randomizováni k podávání danikopanu nebo placebo třikrát denně v poměru 2 : 1 po dobu 12 týdnů do kombinace s inhibitorem C5 složky komplementu (ravulizumabem nebo ekulizumabem). Klinické uspořádání studie viz obrázek 2. Po 12. týdnu byl všem pacientům až do 24. týdne podáván danikopan jako přídatná léčba k základní léčbě ravulizumabem nebo ekulizumabem. Na konci léčebného období (24. týden) byl pacientům nabídnut vstup do období dlouhodobého prodloužení (long-term extension, LTE) (6). Průměrná hladina hemoglobinu na počátku studie byla 77,5 g/l a průměrný počet retikulocytů byl $239,40 \times 10^9/l$. Během 24 týdnů před první dávkou podstoupilo 76 pacientů (88,4 %) podání transfuze erymasy, průměrný počet transfuzí byl před zahájením studie 2,6. Průměrné hladiny LDH byly 298,13 U/l a průměrné skóre únavy podle funkčního hodnocení léčby chronických onemocnění (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy, FACIT) bylo 33,24. Do studie bylo zařazeno 51 pacientů (59,3 %) užívajících ravulizumab a 35 pacientů (40,7 %) užívajících ekulizumab. Primárním cílovým parametrem byla změna hladiny hemoglobinu od výchozí hodnoty do 12. týdne. Sekundárními cílovými parametry byly

Obr. 1. Danicopan-301 (Alpha): inkluzní/exkluzní kritéria



Obr. 2. Aplha (NCT0446965): superiorní studie fáze 3



INZERCE

INZERCE

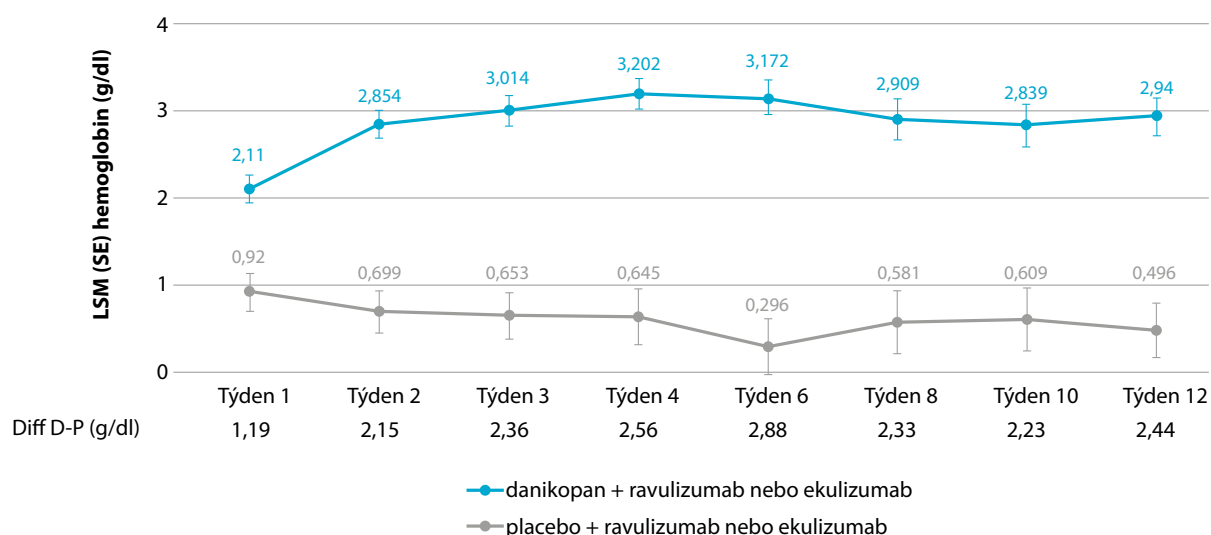
podíl pacientů se zvýšením hladiny hemoglobinu o ≥ 20 g/l ve 12. týdnu bez podání transfuzí, podíl pacientů, kteří nepotřebovali transfuzi do konce 12. týdne, změna oproti výchozí hodnotě ve skóre únavy FACIT ve 12. týdnu a změna v absolutním počtu retikulocytů ve 12. týdnu oproti výchozí hodnotě. Primární výsledky pro analýzu účinnosti jsou založeny na předem specifikované analýze, provedené, když prvních 63 randomizovaných účastníků dosáhlo konce 1. léčebného období trvajícího 12 týdnů (buď ho dokončili, nebo předčasně ukončili). Danikopan přidán k ravulizumabu nebo ekulizumabu byl v primárním cílovém parametru superiorní oproti placebo přidávanému k ravulizumabu nebo ekulizumabu a vedl ke statisticky významnému zvýšení hladiny hemoglobinu od výchozí hodnoty do 12. týdne. LS průměr (statistická metoda nejmenších čtverců) změny hladiny hemoglobinu oproti výchozí hodnotě byl 29,4 g/l ve skupině s danikopánem ve srovnání s 5,0 g/l ve skupině s placebem. Rozdíl mezi léčebnými skupinami byl 24,4 g/l (95% CI: 1,69 [1,05]; 3,20 [1,99]); $p < 0,0001$) (Obr. 3).

Danikopan také dosáhl statisticky významného zlepšení ve srovnání s placebem u všech 4 sekundárních cílových parametrů: podíl pacientů se zvýšením hladiny hemoglobinu o ≥ 20 g/l bez potřeby transfuze

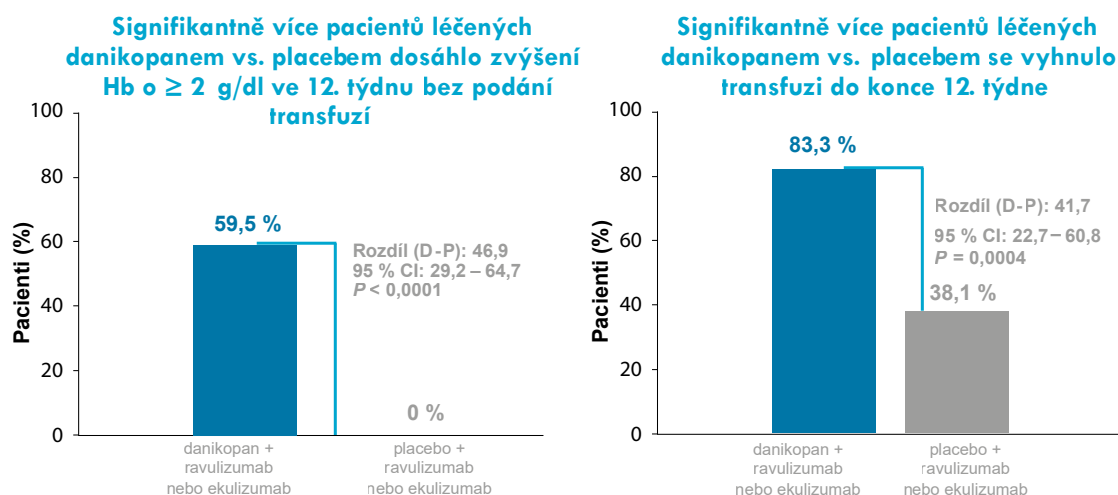
(59,5 % vs. 0 %, léčebný rozdíl: 46,9 [95% CI: 29,2; 64,7]; $p < 0,0001$), podíl pacientů, kteří se vyhnuli transfuzi (83,3 % vs. 38,1 %, léčebný rozdíl: 41,7 [95% CI: 22,7; 60,8]; $p = 0,0004$), změna ve skóre únavy podle FACIT (7,97 vs. 1,85, léčebný rozdíl: 6,12 [95% CI: 2,33; 9,91]; $p = 0,0021$) a změna absolutního počtu retikulocytů (-83,8 vs. 3,5, léčebný rozdíl: -87,2 [95% CI: -117,7; -56,7]; $p < 0,0001$) viz obrázek 4.

Doplňkové výsledky ve 12. týdnu na základě všech randomizovaných pacientů ($n = 86$) jsou v souladu s výsledky primární analýzy účinnosti ($n = 63$). Danikopan přidán k ravulizumabu nebo ekulizumabu byl v primárním cílovém parametru superiorní oproti placebo přidávanému k ravulizumabu nebo ekulizumabu a vedl ke statisticky významnému zvýšení hladiny Hgb od výchozí hodnoty do 12. týdne. Danikopan také dosáhl statisticky významného zlepšení ve srovnání s placebem u všech 4 sekundárních cílových parametrů, během 1. léčebného období trvajícího 12 týdnů byla u 14 z 57 (24,6 %) pacientů ve skupině užívající přidávaný danikopan zvýšena dávka ze 150 mg na 200 mg třikrát denně. Výsledky ve 24. týdnu byly konzistentní s výsledky ve 12. týdnu a podporují tak předpoklad udržení účinku. Mezi 55 pacienty s PNH, kterým byl podáván danikopan po dobu 24 týdnů,

Obr. 3. Signifikantní zvýšení hladiny hemoglobinu pozorované mezi 2. a 12. týdnem



Obr. 4. Klíčové sekundární cíle



Obr. 5. Danicopan-301 výsledky: 1. období, bezpečnost^a

	Danicopan + Ravulizumab or Eculizumab (n = 49) n (%) Events	Placebo + Ravulizumab or Eculizumab (n = 24) n (%) Events		Danicopan + Ravulizumab or Eculizumab (n = 49) n (%)	Placebo + Ravulizumab or Eculizumab (n = 24) n (%)
Any AE	35 (71,4) E = 106	15 (62,5) E = 65	Select AEs		
Any SAE	2 (4,1) E = 2	1 (4,2) E = 2	Headache	5 (10,2)	1 (4,2)
AE by relationship			Nausea	4 (8,2)	2 (8,3)
Related	9 (18,4) E = 22	7 (29,2) E = 12	Arthralgia	4 (8,2)	2 (8,3)
Not related	30 (61,2) E = 84	15 (62,5) E = 53	Diarrhea	4 (8,2)	3 (12,5)
Grade 3 AEs	7 (14,3) E = 9	3 (12,5) E = 3	Pyrexia	3 (6,1)	0
AE leading to withdrawal of study drug ^b	2 (4,1) E = 3	1 (4,2) E = 1	Hypertension	3 (6,1)	1 (4,2)
AESI			Vomiting	3 (6,1)	0
Meningococcal infections	0	0	ALT increased	2 (4,1)	0
Liver enzyme elevations ^c	6 (12,2) E = 9	2 (8,3) E = 3	AST increased	2 (4,1)	0
AE leading to death	0	0			



- Žádné AEs nebyly stupně 4 nebo 5
- Nebyla reportovaná žádná úmrtí ani meningokokové infekce
- Žádné ukončení terapie z důvodu hemolýzy

byl LS průměr změny hladiny hemoglobinu oproti výchozí hodnotě ve 24. týdnu 29,5 g/l (95 % CI: 2,42 [1,50]; 3,48 [2,16]), 69,1 % pacientů se po dobu 24 týdnů nepotřebovalo transfuze a u 41,8 % nastalo zvýšení hladiny hemoglobinu ve 24. týdnu o ≥ 20 g/l bez podání transfuzí. U těchto pacientů došlo také k trvalému zlepšení skóre únavy podle FACIT, které se udrželo po dobu 24 týdnů, průměrná změna oproti výchozí hodnotě byla 6,19 (95% CI: 4,10; 8,29). Výsledky účinnosti až do 72. týdne byly konzistentní s výsledky ve 12. týdnu a 24. týdnu a podporují tak předpoklad trvalosti a udržení účinku v průběhu času. U pacientů, kteří dostávali danikopan po dobu 72 týdnů (n = 16), byla průměrná změna hladiny hemoglobinu oproti výchozí hodnotě do 72. týdne 29,9 g/l. Bezpečnostní profil přípravku ukazuje obrázek 5. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly bolesti hlavy (10 %), nauzea (8 %) a bolesti kloubů (8 %). Celkový bezpečnostní profil danikopanu se jeví jako příznivý (7). Kombinace léčby danikopaniem s inhibitory terminální fáze komplementu C5 stabilizuje i primární intravaskulární hemolýzu danou základním onemocněním PNH.

Indikace léčby dle SPC

Danicopan je indikován jako přídatná léčba k ravulizumabu nebo eculizumabu k léčbě dospělých pacientů s paroxysmální noční hemoglobinurií, kteří mají reziduální hemolytickou anémii (4).

Dávkování

Doporučená počáteční dávka je 150 mg třikrát denně podávaná perorálně s odstupem přibližně 8 hodin (± 2 hodiny). V závislosti na klinické odpovědi lze dávku po minimálně 4 týdnech léčby zvýšit na 200 mg třikrát denně (4).

Závěr

Léčba paroxysmální noční hemoglobinurie prodělala za posledních několik let výrazný pokrok. Prvotní substitučně symptomatický postup byl u rizikových nemocných nahrazen cílenou léčbou monoklonálními protilátkami blokujícími C5 složku komplementu. I přes výrazný efekt stran stabilizace intravaskulární hemolýzy a zlepšení hladiny hemoglobinu ne všichni pacienti dosáhli transfúzní nezávislosti a normalizace laboratorních parametrů. Při léčbě inhibitory C5 navíc část pacientů vykazuje i zvýšenou aktivitu extravaskulární hemolýzy. V rámci dalšího výzkumu pokrok vedl k účinné blokádě alternativní dráhy komplementu. Jako první se v této skupině léků etabloval pegcetacoplan, jež působí inhibicí štěpení C3 složky komplementu. Jako další perspektivní možnost této skupiny pacientů se jeví kombinace ihibice terminální a alternativní dráhy komplementu v kombinaci ravulizumab plus danikopan. Výsledky publikované klinické studie dokumentují velmi dobrý léčebný efekt při zachování příznivého bezpečnostního profilu.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Notaro R, Luzzatto L. Breakthrough hemolysis in PNH with proximal or terminal complement inhibition. *N Engl J Med*. 2022;387:160-66.
2. Kulasekararaj A, Mellor J, Earl L, et al. PB2056: Prevalence of clinically significant extravascular hemolysis in stable C5 inhibitor-treated patients with PNH and its association with disease control, quality of life and treatment Satisfaction. *Hemisphere*. 2023;7(suppl):e35238f0 (abstr).
3. Hillmen P, Szer J, Weitz I, et al. Pegcetacoplan versus eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2021;384:1028-37.

4. Voydeya, INN-danicopan (europa.eu)
5. Risitano AM, Kulasekararaj AG, Lee JW, et al. Danicopan: an oral complement factor D inhibitor for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. 2021;106:3188-97.
6. Clinical Trials.gov Identifier: NCT04469465. Updated October 3, 2022. Accessed May 3, 2023. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04469465>.
7. Lee JW, et al. Addition of danicopan to ravulizumab or eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and clinically significant extravascular haemolysis (ALPHA): a double-blind, randomised, phase 3 trial *HemaSphere*. 2023;7(S3)1424-1426