

Danikopan

Libor Červinek

Hematologická ambulance MU a FN Brno

Danikopan je selektivní inhibitor faktoru D komplementu, který působí přes alternativní cestu aktivace komplementu. Blokadou 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 přídatná 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 různě vyjádřený 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 různě vyjádřený anemický syn-