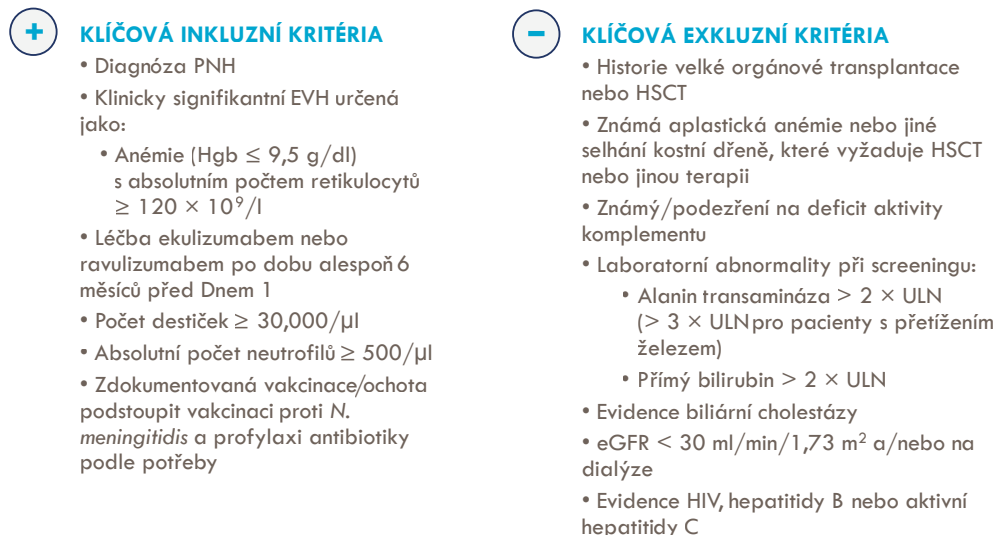


Danikopan se po perorálním podání rychle vstřebává, přičemž průměrná doba do dosažení maximální pozorované koncentrace je přibližně 3 hodiny po podání dávky. V rozmezí dávek 200 mg až 800 mg se  $C_{max}$  zvyšovala méně než úměrně dávkě, pravděpodobně v důsledku absorpce omezené rozpustností. Pokud 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  $\leq 95$  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

