

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	Headache	5 (10,2)	1 (4,2)
Any SAE	2 (4,1) E = 2	1 (4,2) E = 2		Nausea	4 (8,2)	2 (8,3)
AE by relationship			Arthralgia	4 (8,2)	2 (8,3)	
Related	9 (18,4) E = 22	7 (29,2) E = 12	Diarrhea	4 (8,2)	3 (12,5)	
Not related	30 (61,2) E = 84	15 (62,5) E = 53	Pyrexia	3 (6,1)	0	
Grade 3 AEs	7 (14,3) E = 9	3 (12,5) E = 3	Hypertension	3 (6,1)	1 (4,2)	
AE leading to withdrawal of study drug^b	2 (4,1) E = 3	1 (4,2) E = 1	Vomiting	3 (6,1)	0	
AESI			ALT increased	2 (4,1)	0	
Meningococcal infections	0	0	AST increased	2 (4,1)	0	
Liver enzyme elevations ^c	6 (12,2) E = 9	2 (8,3) E = 3				
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 danikopanam 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 transfuzní 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 pegcetackoplan, jež působí inhibicí štěpení C3 složky komplementu. Jako další perspektivní možností 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 etikou 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. Pegcetackoplan 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. ClinicalTrials.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 hemoglobinuria and clinically significant extravascular hemolysis (ALPHA): a double-blind, randomised, phase 3 trial *HemaSphere.* 2023;7(53):1424-1426