



# Danikopan i kombination med en C5-hämmare mot extravaskulär hemolys vid paroxysmal nokturn hemoglobinuri

Tidig bedömningsrapport 2023-11-14

Läkemedlet	
<b>Substans</b>	Danikopan, <i>alias</i> ALXN 2040
<b>Nyhetsbeskrivning</b>	Första substansen i en ny läkemedelsgrupp.
<b>Klassificering</b>	ATC-kod: L04AA
<b>Företag</b>	Achillion Pharmaceuticals (Alexion AstraZeneca Rare Disease)
<b>Indikation, förväntad</b>	Extravaskulär hemolys vid paroxysmal nokturn (nattlig) hemoglobinuri trots behandling med C5-antikroppar, i kombination.
<b>Verkningsmekanism</b>	Danikopan hindrar komplementfaktor D från att binda till komplementfaktor C3b.
<b>Dosering, förväntad</b>	Startdos 150 mg x 3 Startdos vid ALAT eller bilirubin 1,5 gånger övre referensintervall 100 mg x 3 Ökning med 50 mg/dygn var fjärde vecka till maximal dos 200 mg x 3
<b>Administreringsätt</b>	Peroralt, tablett
<b>Regulatorisk information</b>	Tidpunkt för ansökan EMA: 2023-03-27 Tidpunkt för förväntat godkännande: Tidigast 2024-01 PRIME: <input checked="" type="checkbox"/> Särsläkemedelsstatus EU: <input checked="" type="checkbox"/> Accelerated assessment: <input type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>
<b>Berörd vårdverksamhet</b>	Hematologiska specialistkliniker
<b>Försäljningsätt</b>	Recept <input checked="" type="checkbox"/> Rekvisition <input type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
<b>Läkemedelskostnad</b>	Information om läkemedelskostnaden föreligger ej, men de patienter som enligt studien är aktuella för behandling med danikopan ska stå på behandling med antikroppar mot komplementfaktor C5 (ekulizumab (Soliris) eller ravulizumab (Ultomiris)). Årskostnaderna för dessa preparat ligger för närvarande mellan 3,4 miljoner för Soliris och 4 miljoner för Ultomiris.  Under våren 2023 har två ekulizumab-biosimilarer erhållit marknadsförings-tillstånd 3 [1, 2]. PNH-gruppen utgår ifrån att dessa kommer att vara betydligt billigare än Soliris eller Ultomiris [3]
<b>Behov av specifik diagnostika</b>	Ja <input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/>



<p><b>Annan påverkan</b></p>	<p>Det kan bli aktuellt att uppdatera de nationella riktlinjerna för behandling av PNH.</p> <p>Även danikopan förväntas ingå i den nationella proceduren för behandling med komplementhämmare vid PNH, som innebär att varje patient där man överväger behandling med komplementhämmare bör diskuteras med Svenska PNH-gruppen [3].</p>
<p><b>Sjukdomen</b></p>	
<p><b>Förekomst</b></p>	<p>Paroxysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) orsakas av en förvärvad mutation i genen PIGA, som finns på X-kromosomen (Xp22.2) [4]. Uppskattningsvis insjuknar färre än en person per miljon invånare i PNH varje år. Det motsvarar upp till tio personer varje år i Sverige, varav tre till fyra personer med en svår form av sjukdomen. Ungefär 60 personer har PNH i Sverige [4].</p> <p>Enligt ordförande för den Svenska PNH-gruppen [5] har cirka 1/3 av patienter med C5-hämmarebehandling kvarstående anemi (Hb&lt;105) sekundärt till extravasal hemolys. Emellertid är den andel som har transfusionsbehov trots C5-hämmarebehandling betydligt lägre, uppskattningsvis tio procent. I registreringsstudien för ekulizumab (2006) hade man nästan inga transfusioner alls i ekulizumab-armen.</p>
<p><b>Sjukdomens svårighetsgrad</b></p>	<p>Paroxysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) är en blodsjukdom med varierande symtom och svårighetsgrad. De första symtomen kommer oftast i vuxen ålder. Symtomen kan vara återkommande perioder med blodbrist och kraftlöshet, blodproppar, nedsatt njurfunktion och lungfunktion. Risken för blodproppar är mycket ökad. Många med sjukdomen har buksmärter och en del har svårigheter att svälja. Hos män kan erektionsförmågan vara påverkad [4].</p> <p>Behandling med antikroppar mot C5, ekulizumab och ravulizumab, minskar behovet av blodtransfusioner och motverkar symtom som kraftlöshet och den ökade risken för blodproppar [4]. Pegcetakoplan (Aspaveli) är en C3-hämmare som ger en mer uttalad hemoglobinökning jämfört med C5-hämmarna [3].</p> <p>Enligt kohortstudier från tiden före introduktion av ekulizumab, som citeras av den Svenska PNH-gruppen [3], var femårsmortaliteten 35 procent och median-överlevnadstiden cirka tio år [6, 7]. En studie från PNH-gruppen i Leeds kunde inte visa någon skillnad i mortalitet mellan 79 patienter med PNH som behandlades med ekulizumab och en köns- och åldersmatchad normalpopulation [8].</p>
<p><b>Nuvarande behandling</b></p>	<p>Behandlas barn <input type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Behandlingsriktlinjer: <b>Paroxysmal nokturn hemoglobinuri (PNH)</b> <b>Nationella rekommendationer för diagnostik, behandling och uppföljning - Svenska PNH-gruppen</b> (Svensk förening för hematologi) [3] <a href="https://www.sfhem.se/Files.aspx?f_id=190828">https://www.sfhem.se/Files.aspx?f_id=190828</a></p> <p>Allogen stamcellstransplantation är den enda potentiellt botande terapin.</p> <p>Symptomatisk behandling: Antikoagulantia, erytrocyttransfusioner, järn och folat.</p>



	<p>Komplementhämning (ekulizumab, ravulizumab eller pegcetakoplan) minskar sjukdomsaktiviteten och risken för organpåverkan och tromboskomplikationer [3].</p> <p><u>Om behandling med komplementhämmare övervägs bör detta diskuteras med Svenska PNH-gruppen [3].</u></p> <p><b>NT-rådets rekommendation till regionerna [9]:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• att avstå från generell användning av Soliris (ekulizumab), Ultomiris (ravulizumab) och Aspaveli (pegcetakoplan) vid behandling av PNH.</li> <li>• att endast ge dessa preparat när behandling bedöms som oundgänglig</li> <li>• att det nationella behandlingsrådet för PNH har bedömt vilka patienter som bör erbjudas behandling med Soliris, Ultomiris respektive Aspaveli.</li> </ul>
<b>Vetenskaplig dokumentation</b>	
	<b>ALPHA-studie NCT04469465 [10, 11]</b>
<b>Typ av studie</b>	Fas III
<b>Status</b>	Pågående. En interimanalys presenterades juni 2023 [11]
<b>Antal patienter</b>	86 inkluderade patienter [10]
<b>Patientpopulation</b> Inklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ålder <math>\geq 18</math> års ålder</li> <li>• PNH med extravaskulär hemolys (EVH) med             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Anemi med hemoglobin (Hb) <math>\leq 95</math> g/L</li> <li>2. Retikulocyter <math>\geq 120 \times 10^9</math>/liter</li> </ol> </li> <li>• Behandling med C5 inhibitor under <math>\geq 6</math> månader</li> <li>• TPK <math>\geq 30 \times 10^9</math>/L</li> <li>• Neutrofila granulocyter <math>\geq 0,5 \times 10^9</math>/L</li> </ul>
Exklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tidigare organtransplantation</li> <li>• Tidigare hematopoetiskt stamcellsstransplantation (HSCT)</li> <li>• Aplastisk anemi eller annan benmärgssvikt som kan kräva HSCT</li> <li>• ALAT <math>&gt; 2</math> gånger övre referensområde</li> <li>• eGFR <math>&lt; 30</math> ml/min / <math>1,73 \text{ m}^2</math></li> <li>• Dialysbehandling</li> <li>• Positiv för HIV, HBV, HBC vid screening</li> </ul>
<b>Interventionsbehandling</b>	<p>Behandlingstid 12 veckor.</p> <p>Startdos danikopan 150 mg x 3.</p> <p>Patienter med ALAT eller bilirubin 1,5 gånger övre referensområde inleder behandling med 100 mg x 3</p> <p>Vid behov dosökning med 50 mg/dygn och minst fyra veckors mellan nästa dosökning. Maximal dos 200 mg x 3 [12].</p>
<b>Jämförelsearm</b>	Placebo
<b>Resultat</b> Primär utfallsvariabel	<p>Vid interimanalysen förelåg det statistiskt signifikanta skillnader avseende primära och sekundära utfallsvariabler:</p> <p><b>Förändring av hemoglobin (Hb) från utgångsvärdet</b></p> <p>Danikopan (n=42): Hb vid studiestart 76,6 g/L Förändring efter 12 veckor (LSM) + 29,4 g/L</p> <p>Placebo (n=21): Hb vid studiestart 77,4 g/L Förändring efter 12 veckor + 5 g/L</p> <p>Skillnad mellan grupperna 24,4 g/L</p>



Sekundär utfallsvariabel (urval)	<p><b>Andel med Hb-ökning med 20 g/L utan transfusion</b> Danikopan: 59,5 %      Placebo: 0 %</p> <p><b>Andel patienter utan transfusionsbehov (transfusion avoidance)</b> Danikopan: 83,3 %      Placebo: 38,1 %</p> <p><b>Förändring avseende (FACIT)-Fatigue score från studiestart (LSM)</b> Danikopan 7,97      Placebo 1,85</p> <p><b>Förändring i absoluta antal retikulocyter (ARC) enligt LSM</b> Danikopan -83,8      Placebo + 3,5</p>
Säkerhet	<p>Danikopan (n=49), Placebo (n=24) Inga dödsfall, meningococcinfektioner eller studieavbrott på grund av hemolys Inga behandlingsrelaterade (TEAEs) biverkningar av grad 4 eller grad 5</p> <p>Vanliga biverkningarna med danikopan: Huvudvärk (10,2 %), illamående (8,2 %), ledvärk (8,2 %), diarré (8,2 %)</p>

LSM: Least square method = lägsta kvadratmetoden; # Enheter från blodstatus som anges i information om studien har omvandlats till enheter som används i Sverige; TEAE: treatment-emergent adverse events = behandlingsrelaterade biverkningar; TPK: trombocyt partikkelkoncentration.

Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen	<p>Information om den pivotala studien föreligger endast som pressmeddelande. När det gäller biverkningar brukar man ange samtliga allvarliga biverkningar (serious adverse events; SAE) och inte enbart TEAE. Det är oklart huruvida SAE har inträffat eller inte.</p> <p>Det pågår en förlängningsstudie av ALPHA-studien NCT05389449 [13].</p>
<b>Pipeline</b>	
Andra läkemedel med aktuell indikation	<p>Enligt databasen Citeline (2023-05-29) befinner sig ett flertal substanser i pipeline på indikationen paroxysmal nokturn hemoglobinuri.</p> <p><b>Inlämnad ansökan om marknadsföringsgodkännande i EU</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Iptakopan:</b> Peroral faktor B-inhibitor (2023-05-22)</li> <li>● <b>Krovalimab</b> (RG-6107; SKY59; RO-7112689) antikropp mot C5 (september 2023)</li> </ul> <p><b>Fas III</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Cemdisiran</b> (ALN-CC5) en substans som interfererar med RNA för komplementfaktor C5 och som studeras i kombination med <b>Pozelimab</b> (REGN-3918) en C5-antikropp</li> <li>● <b>Nomacopan</b> (Coversin; rEV576); C5-hämmare och leukotrien B4-antagonist (rekombinant framställt protein från en fästing: <i>Ornithodoros moubata</i>) för subkutan administrering.</li> <li>● <b>Zilucoplan</b> (RA-101495): C5-hämmare avsedd för subkutan administrering</li> </ul> <p><b>Fas II</b></p>



	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Tesidolumab</b> (LFG-316) antikropp mot C5.</li><li>• <b>Vemiropan</b> en per oral faktor D-hämmare</li></ul>
<b>Andra indikationer för läkemedlet</b>	<p>Det pågår en fas II-studie med danikopan som monoterapi hos patienter med PNH[14]. Såväl patienter som inte tidigare har behandlats med komplementinhibitorer som patienter som trots behandling med ekulizumab under minst sex månader fortfarande har anemi och retikulocytos inkluderas i denna studie. Data från en fas II-studie som inkluderade tio tidigare obehandlade patienter med PNH har publicerats [15, 16].</p> <p>Danikopan studeras för närvarande i en fas II-studie på indikationen geografisk atrofi vid torr åldersberoende makuladegeneration; NCT05019521.</p>

## Övrigt

Danikopan har tidigare studerats mot membranoproliferativ glomerulonefrit och även vid hemolytiskt uremiskt syndrom, men dessa indikationer är inte längre aktuella (AdisInsight 2023-05-29).

Danikopan har även studerats i kombination med remdesivir vid infektion med COVID-19 [17].

Under våren 2023 har två ekulizumab-biosimilarer erhållit marknadsföringstillstånd inom EU: Bekemv (ABP-959) [2] och Epysqli (SB12) [1]. En tredje biosimilar (BCD-148) har utvecklats av ett företag i Ryssland och det är osannolikt att detta preparat kommer att bli aktuellt inom EU.

## Författare

Författaren har lämnat jävsdeklaration.

Carl-Olav Stiller

Docent, överläkare

Klinisk farmakologi

Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

## Referenser

1. European Medicines Agency. *Epysqli (eculizumab): An overview of Epysqli and why it is authorised in the EU*. 2023 [cited 2023-06-27]; Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/epysqli-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/epysqli-epar-medicine-overview_en.pdf).
2. European Medicines Agency. *Bekemv (eculizumab) An overview of Bekemv and why it is authorised in the EU*. 2023 [cited 2023-06-28] Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/bekemv-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/bekemv-epar-medicine-overview_en.pdf).
3. Svenska PNH-gruppen. *Paroxysmal nokturn hemoglobinuri (PNH) Nationella rekommendationer för diagnostik, behandling och uppföljning 2021-03-15 – 2023-03-17*. 2023 [cited 2023-06-27]; Available from: [https://www.sfhem.se/Files.aspx?f\\_id=190828](https://www.sfhem.se/Files.aspx?f_id=190828).
4. Socialstyrelsen. *Sällsynta hälsotillstånd: Paroxysmal nattlig hemoglobinuri*. 2019 [cited 2023-06-26]; Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/paroxysmal-nattlig-hemoglobinuri/>.



5. Personligt meddelande 2023-06-29, *Peter L Johansson (VGR), ordförande i Svenska NPH-gruppen*
6. Socie, G., et al., *Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors*. French Society of Haematology. Lancet, 1996. **348**(9027): p. 573-7.
7. Hillmen, P., et al., *Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*. N Engl J Med, 1995. **333**(19): p. 1253-8.
8. Kelly, R.J., et al., *Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival*. Blood, 2011. **117**(25): p. 6786-92.
9. NT-rådet. *Soliris (ekulizumab), Ultomiris (ravulizumab) och Aspaveli (pegcetakoplan) vid paroxysmal nokturn hemoglobinuri (PNH) NT-rådets yttrande till regionerna 2023-01-20*. [cited 2023-06-27]; Available from: <https://janusinfo.se/download/18.79121952185b0e3c275da4b7/1674547789469/Soliris-Ultomiris-Aspaveli-vid-PNH-230120.pdf>.
10. Clinicaltrials.gov. *NCT04469465 Danicopan as Add-on Therapy to a C5 Inhibitor in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Participants Who Have Clinically Evident Extravascular Hemolysis (EVH)(ALPHA)*, Oct 3. 2022 [cited 2023-05-31]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04469465?term=danicopan&draw=1&rank=9>.
11. Astrazeneca.com. *Press release June 9: Danicopan as add-on to Ultomiris or Soliris improved haemoglobin levels and maintained disease control in patients with PNH experiencing signs or symptoms of clinically significant extravascular haemolysis*. 2023 [cited 2023-06-26]; Available from: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2023/danicopan-as-add-on-to-ultomiris-or-soliris-improved-haemoglobin-levels-and-maintained-disease-control-in-patients.html>.
12. Kulasekararaj, A.G.e.a. *American Society of Hematology Annual meeting 2020: 756 Phase 3 Study of Danicopan, an Oral Complement Factor D Inhibitor, As Add-on Therapy to a C5 Inhibitor in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria with Clinically Evident Extravascular Hemolysis*. 2020 [cited 2023-07-05]; Available from: <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper134388.html>.
13. Clinicaltrials.gov. *NCT05389449 A Long-term Safety and Efficacy Study of Danicopan as an Add-on Therapy to Complement Component 5 Inhibitor (C5i) in Participants With PNH*, Feb 2. 2023 [cited 2023-05-31]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05389449?term=danicopan&draw=3&rank=2>.
14. Clinicaltrials.gov. *NCT04170023 Study of the Oral Factor D (FD) Inhibitor ALXN2050 in PNH Patients as Monotherapy*. May 17. 2023 [cited 2023-05-31]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04170023?term=danicopan&draw=1&rank=24>.
15. Clinicaltrials.gov. *NCT03053102 Study of Danicopan in Participants With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)- has results*, June 23. 2022 [cited 2023-05-31]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03053102?term=danicopan&draw=1&rank=8>.
16. Risitano, A.M., et al., *Danicopan: an oral complement factor D inhibitor for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*. Haematologica, 2021. **106**(12): p. 3188-3197.
17. Clinicaltrials.gov. *NCT04988035 ACTIV-5 / Big Effect Trial (BET-C) for the Treatment of COVID-19*. June 8. 2023 [cited 2023-07-04]; Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04988035>.



## Om rapporten

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgrupp.

Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinator Johanna Glad ([johanna.glad@skane.se](mailto:johanna.glad@skane.se)), Region Skåne.