

Langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von oralem Deucrictibant, einem Bradykinin-B2-Rezeptor-Antagonisten, bei der Behandlung von Attacken bei hereditärem Angioödem: Ergebnisse der RAPIDe-2-Verlängerungsstudie



Emel Aygören-Pürsün¹, Laurence Bouillet², Hugo Chapdelaine³, Henriette Farkas⁴, Delphine Gobert⁵, Roman Haki⁶, Ramon Leonart⁷, Avner Reshef⁸, Giuseppe Spadaro⁹, Maria Staevska¹⁰, Marcin Stobiecki¹¹, Anna Valerieva¹⁰, Justin Sun¹², Li Zhu¹², Ming Yu¹², Giorgio Giannattasio¹³, Peng Lu¹², Marcus Maurer^{14,15}

¹Univ. Klinikum Frankfurt, Goethe-Univ. Frankfurt, Frankfurt, Deutschland; ²Centre national de référence des angioédèmes (CREAK), Grenoble Alpes Univ., Laboratoire T-RAIG, UMR 5525 TIMC-IMAG (UGA-CNRS), Grenoble, Frankreich; ³CHU de Montréal, Université de Montréal, QC, Kanada; ⁴Hungarian Angioedema Center of Reference and Excellence, Semmelweis Univ., Budapest, Ungarn; ⁵Sorbonne Université, Centre de référence des angioédèmes à kinines, Hôpital Saint-Antoine, Paris, France; ⁶St. Anne's Univ.-Klinikum in Brno und Medizinische Fakultät, Abt. Klinische Immunol. und Allergol., Masaryk Univ., Brno, Tschechische Republik; ⁷Bellvitge Univ. Hospital, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spanien; ⁸Barzilai Univ. Hospital, Ashkelon, Israel; ⁹Università degli Studi di Napoli Federico II, Neapel, Italien; ¹⁰Medical Univ. of Sofia, Sofia, Bulgarien; ¹¹Jagiellonian Univ. Collegium Medicum Krakau, Polen; ¹²Pharvaris Inc., Lexington, MA, USA; ¹³Pharvaris GmbH, Zug, Schweiz; ¹⁴Charite – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Allergieforschung, Körperschaftsmitglied der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Deutschland; ¹⁵Fraunhofer-Institut für Translationale Medizin und Pharmakologie ITMP, Berlin, Deutschland.

Offenlegung (COI):

E.A.-P.: Astria, BioCryst, BioMarin, CSL Behring, Intellia, KalVista, Pharming, Pharvaris, Takeda. **L.B.:** BioCryst, Blueprint, CSL Behring, Novartis, Takeda. **H.C.:** AstraZeneca (Alexion), CSL Behring, KalVista, Merck, Novartis, Pharming, Pharvaris, Roche, Sanofi, Sobi, Takeda. **H.F.:** BioCryst, CSL Behring, Intellia, KalVista, ONO Pharmaceutical, Pharming, Pharvaris, Takeda. **D.G.:** Pharming, Takeda. **R.H.:** BioCryst, CSL Behring, KalVista, Pharming, Pharvaris, Takeda. **R.L.:** BioCryst, CSL Behring, Ionis, KalVista, Novartis, Pharming, Pharvaris, Takeda. **A.R.:** BioCryst, CSL Behring, Pharming, Pharvaris, Stallergens, Takeda, Teva. **G.S.:** Pharvaris, Takeda. **M.Sta.:** keine zu offenbarenden Interessenkonflikte in Bezug auf diese Arbeit. **M.Sto.:** BioCryst, CSL Behring, KalVista, Pharming, Takeda. **A.V.:** AstraZeneca, Berlin-Chemie/Menarini Group, CSL Behring, KalVista, Novartis, Pharming, Pharvaris, Sobi, Takeda. **J.S., L.Z., M.Y., G.G., P.L.:** Mitarbeiter/Aktionär, Pharvaris. **M.M.:** Adverum, Attune, BioCryst, CSL Behring, KalVista, Pharming, Pharvaris, Takeda.



Einführung

HAE-Behandlungslast

- Die mit der parenteralen Verabreichung von derzeit zugelassenen Bedarfsmedikamenten verbundene Belastung¹⁻⁵ führt häufig dazu, dass die Behandlung von HAE-Attacken verzögert oder aufgehoben wird.⁶⁻¹⁰

Deucricitibant

- Ein selektiver, oral verabreichter Bradykinin-B2-Rezeptor-Antagonist in der Entwicklungsphase zur prophylaktischen und Bedarfsbehandlung von HAE-Attacken.¹¹⁻¹⁶

RAPIDe-1

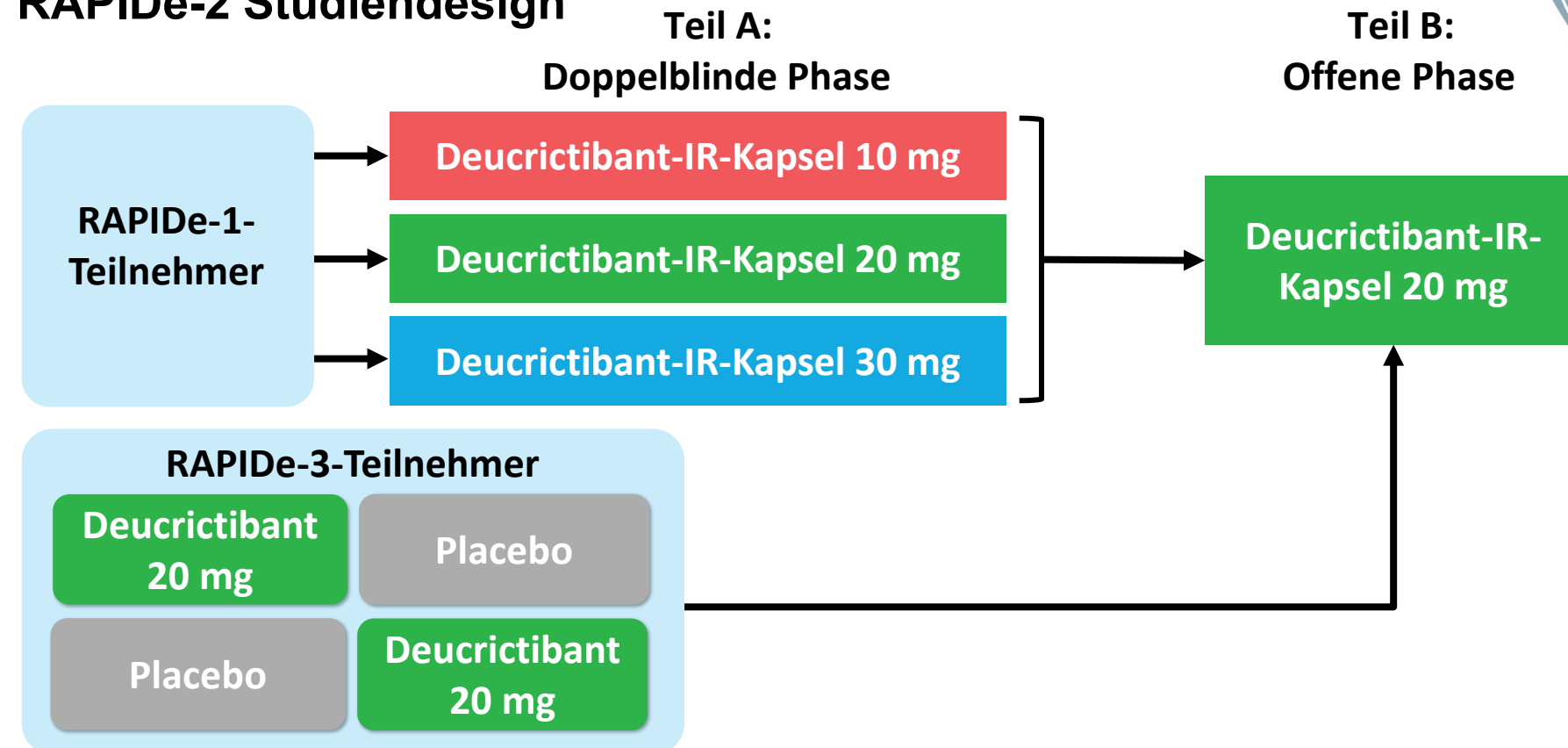
- Diese Phase-II-Studie (NCT04618211)¹¹ zeigte, dass die Deucricitibant-IR-Kapsel die Zeit bis zum Einsetzen der Symptomlinderung und der Abklingen der Attacke vs. Placebo reduzierte; die Behandlung war gut verträglich.¹²

Methoden

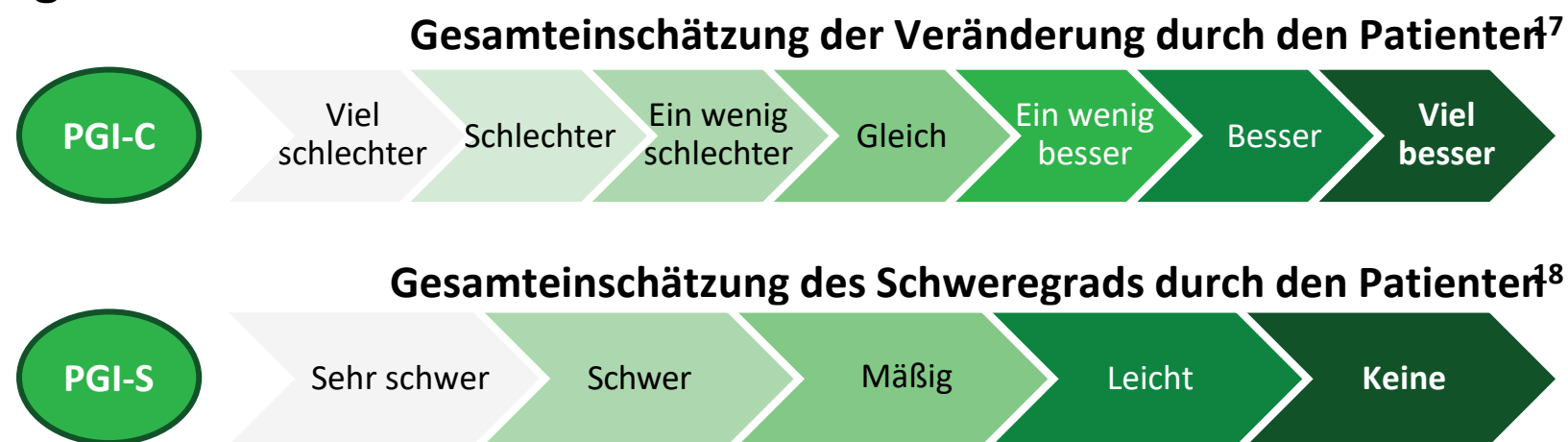
- RAPIDe-2 (NCT05396105)¹³ ist eine laufende zweiteilige Phase-II/III-Verlängerungsstudie zur Beurteilung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von Deucricitibant-IR-Kapseln zur Behandlung von HAE-Attacken.
- In Teil A werden erwachsene (≥ 18 Jahre) Teilnehmer aufgenommen, die RAPIDe-1.

- Die Teilnehmer verabreichen sich weiterhin dieselbe doppelblinde Dosis, die in RAPIDe-1 zur Behandlung von qualifizierenden nicht-Kehlkopfattacken erhalten wurde und Kehlkopfanhänge ohne Atembeschwerden.

RAPIDe-2 Studiendesign



Beurteilungsskalen zur Wirksamkeit



HAE, hereditäres Angioödem; IR, sofortige Freisetzung.

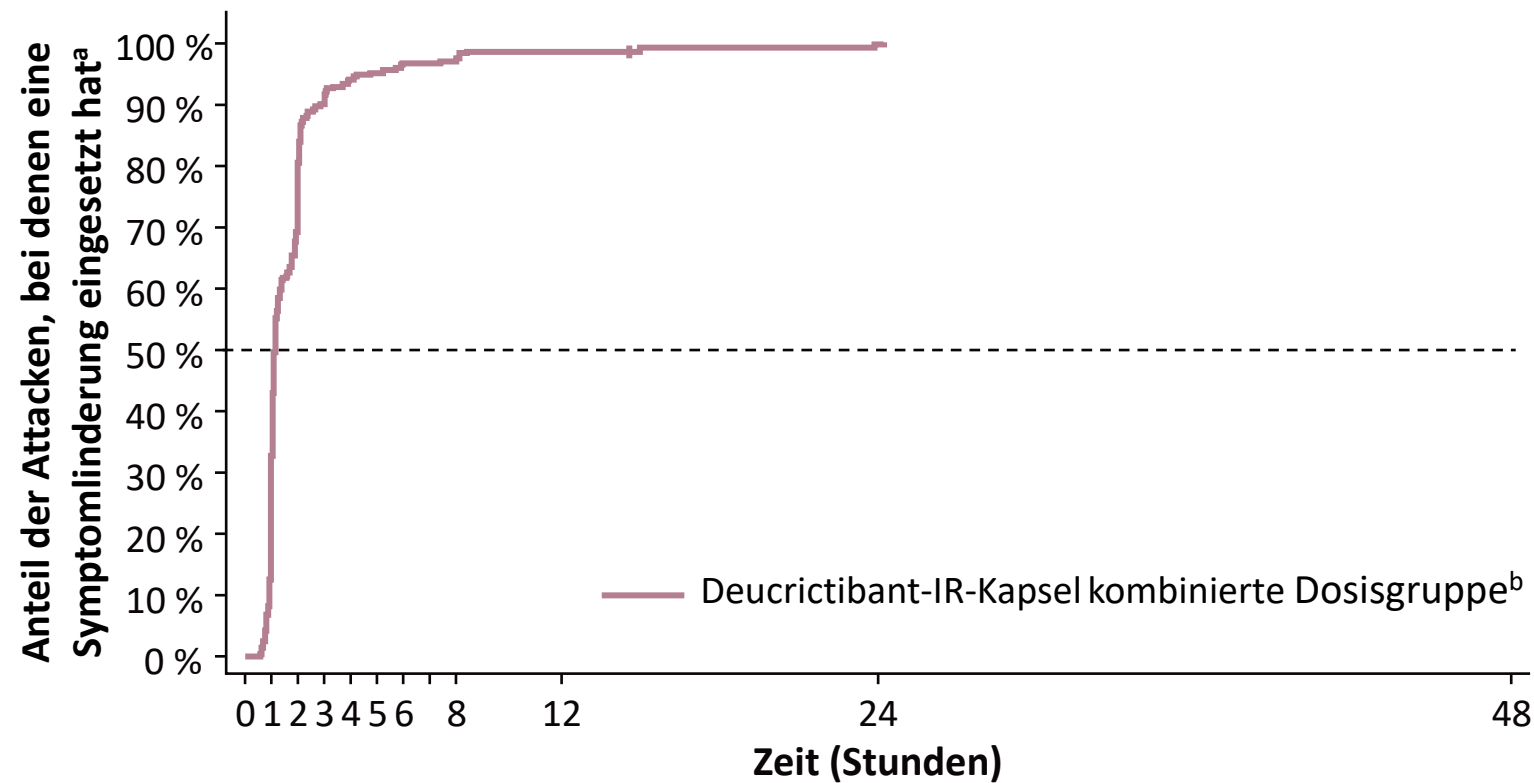
1. Berinert® [Packungsbeilage], <https://labeling.cslbehring.com/pi/us/berinert/en/berinert-prescribing-information.pdf>. Zugriff am 5. August 2024. 2. Cinryze® [Fachinformation], https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cinryze-epar-product-information_en.pdf. Zugriff am 5. August 2024. 3. Firazyr® [Packungsbeilage], https://www.shirecontent.com/PI/PDFs/Firazyr_USA_ENG.pdf. Zugriff am 5. August 2024. 4. Kalbitor® [Packungsbeilage], https://www.shirecontent.com/PI/PDFs/Kalbitor_USA_ENG.pdf. Zugriff am 5. August 2024. 5. Ruconest® [Packungsbeilage], https://www.ruconest.com/wp-content/uploads/Ruconest_PI_Apr2020.pdf. Zugriff am 5. August 2024. 6. Burnette A et al. AAAAI 2023. 7. Tuong LA et al. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35:250–254. 8. US Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research. The voice of the patient—Hereditary angioedema. Mai 2018. <https://www.fda.gov/media/113509/download>. Zugriff am 5. August 2024. 9. Radojicic C et al. Vorgestellt auf der AAAAI 2023, 24.-27. Feb., San Antonio, TX, USA. 10. Mendivil J et al. Vorgestellt auf der ACAAI 2023, 9.-13. Nov., Anaheim, CA, USA. 11. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04618211>. Zugriff am 5. August 2024. 12. Maurer M et al. Vorgestellt auf der AAAAI 2022, 25.-28. Feb., San Antonio, TX, USA. 13. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05396105>. Zugriff am 19. August 2024. 14. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06343779>. Zugriff am 15. August 2024. 15. E. Ayyören-Pürsün et al. Vorgestellt auf der EAACI 2024, 31. Mai-3. Juni, Valencia, Spanien. 16. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05047185>. Zugriff am 26. August 2024. 17. Guy W. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Dr. med. Rockville: US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration; 1976. 18. Cohn DM et al. *Clin Transl Allergy*. 2023;e12288.

Ergebnisse

Ergebnisse der kombinierten Dosisgruppe RAPIDe-2 Teil A

- Sicherheit:** Die Kapsel mit Deucricitibant IR war in allen untersuchten Dosierungen ohne behandlungsbedingte TEAE gut verträglich.

Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum Einsetzen der Symptomlinderung^a



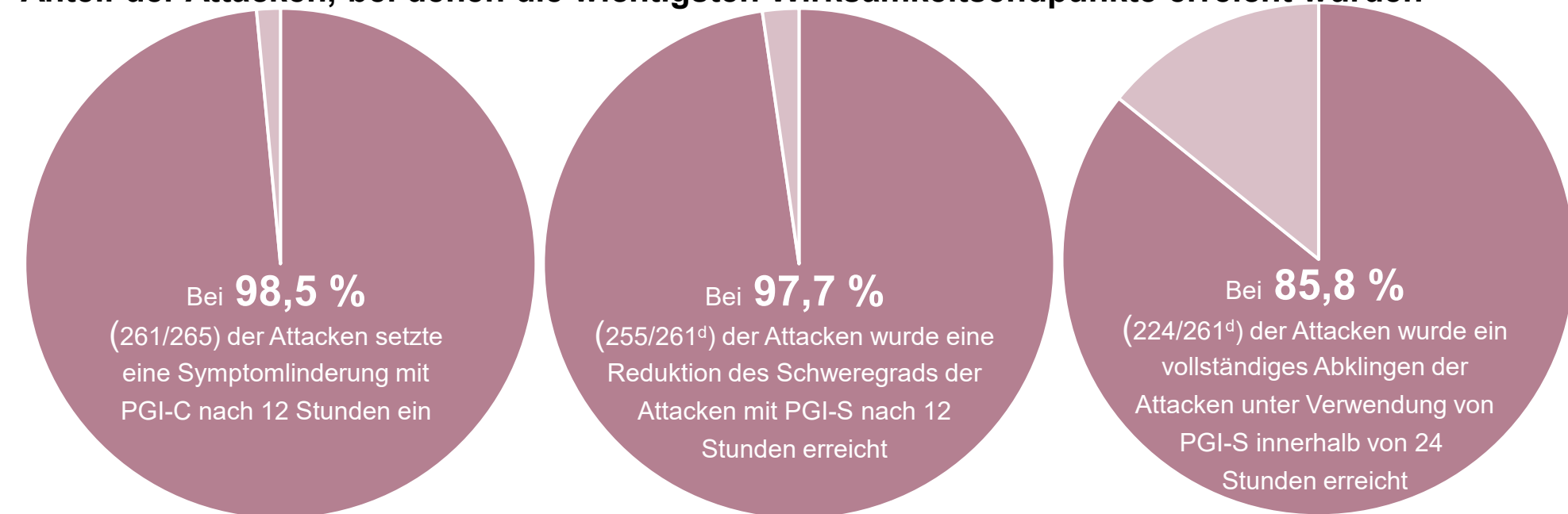
Anzahl der Gefährdeten: 160 9 23 16 13 9 7 4 1 0

Deucricitibant-IR-Kapsel
kombinierte Dosisgruppe^b

Mediane Zeit bis zum Erreichen der wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte

	Deucricitibant-IR-Kapsel (Alle Dosen)
Anzahl der behandelten Attacks ^c	265
Anzahl der Teilnehmer mit behandelten Attacks ^c	17
Mediane Zeit bis zum Einsetzen der Symptomlinderung gemäß PGI-C, Stunden (95 %-KI)	1,1 (1,0, 1,2)
Mediane Zeit bis zur Reduktion des Schweregrads der Attacks gemäß PGI-S, ^d Stunden (95 %-KI)	2,6 (2,0, 2,9)
Mediane Zeit bis zum vollständigen Abklingen der Attacke gemäß PGI-S, ^d Stunden (95 %-KI)	11,5 (11,0, 13,0)

Anteil der Attacks, bei denen die wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte erreicht wurden



- Von den Attacks, bei denen ein vollständiges Abklingen der Attacke erreicht wurde, wurde dies bei 90.2 % (202/224) mit einer Einzeldosis erreicht.

Schlussfolgerungen

- Die Ergebnisse der laufenden RAPIDe-2-Verlängerung stimmen mit der Phase-II-Studie RAPIDe-1 überein und liefern Nachweise für die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit der Deucricitibant-IR-Kapsel für die wiederholte Behandlung von HAE-Attacks.

HAE: hereditäres Angioödem; IR: sofortige Freisetzung; KI: Konfidenzintervall; PGI-C: Gesamteinschätzung der Veränderung durch den Patienten; PGI-S: Gesamteinschätzung des Schweregrads durch den Patienten; TEAE: behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis. ^aBeginn der Symptomlinderung wurde definiert als PGI-C-Bewertung von mindestens „ein wenig besser“ für 2 aufeinanderfolgende Zeitpunkte bis 12 Stunden nach der Behandlung. ^bUmfasst Dosisgruppen mit 10 mg, 20 mg und 30 mg. ^cAnzahl im Sicherheitsanalyseset (Daten-Cutoff: 10. Juni 2024). ^d261 Attacks haben nicht-fehlende PGI-S vor der Behandlung.

