

20. DEUTSCHER ALLERGIE KONGRESS

Langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von oralem Deucrictribant bei der Behandlung von Attacken bei hereditärem Angioödem: Ergebnisse der RAPIDe-2-Verlängerungsstudie

M. Magerl^{1,2}, J. Anderson³, **E. Aygören-Pürsün**⁴, L. Bouillet⁵, H. Chapdelaine⁶, H. Farkas⁷, D. Gobert⁸, R. Hakl⁹, J. S. Jacobs¹⁰, R. Lleonart¹¹, M. E. Manning¹², A. Reshef¹³, G. Spadaro¹⁴, M. Staevska¹⁵, M. Stobiecki¹⁶, A. Valerieva¹⁵, G. Giannattasio¹⁷, Y. Li¹⁸, P. Lu¹, J. Sun¹⁸, M. Yu¹⁸, M. A. Riedl¹⁹

¹ Charité-Universitätsmedizin Berlin, Freie Universität Berlin und Humboldt-Universität zu Berlin; ² Fraunhofer-Institut für Translationale Medizin und Pharmakologie ITMP; ³ AllerVieHealth, USA; ⁴ Universitätsklinikum Frankfurt, Goethe-Universität Frankfurt; ⁵ Universität Grenoble und National Reference Center for Angioedema (Nationales Referenzzentrum für Angioödem), Frankreich; ⁶ CHU de Montréal, Kanada; ⁷ Nationalzentrum für Angioödem, Ungarn; ⁸ Sorbonne Université, Frankreich; ⁹ Universitätsklinikum zu St. Anna in Brünn, Tschechische Republik; ¹⁰ Allergy and Asthma Clinical Research (Klinische Forschung zu Allergien und Asthma), USA; ¹¹ Universitätskrankenhaus Bellvitge und L'Hospitalet de Llobregat, Spanien; ¹² Allergy, Asthma and Immunology Associates, Ltd., USA; ¹³ Barzilai-Universitätskrankenhaus, Israel; ¹⁴ Universität Neapel Federico II, Italien; ¹⁵ Medizinische Universität Sofia, Bulgarien; ¹⁶ Medizinische Fakultät der Jagiellonen-Universität, Polen; ¹⁷ Pharvaris GmbH, Schweiz; ¹⁸ Pharvaris Inc., USA; ¹⁹ University of California San Diego (Universität von Kalifornien, San Diego), USA

MAR: Astria, BioCryst, BioMarin, Celldex, CSL Behring, Cycle Pharma, Grifols, Intellia, Ionis, KalVista, Novartis, Pharming, Pharvaris, Sanofi-Regeneron, Takeda; **JA**: BioCryst, BioMarin, CSL Behring, Cycle Pharma, KalVista, Pharming, Pharvaris, Takeda; **EAP**: Astria, BioCryst, CSL Behring, Intellia, Kalvista, Otsuka, Pharvaris, Takeda; **LB**: BioCryst, Blueprint, CSL Behring, Novartis, Takeda; **HC**: AstraZeneca (Alexion), CSL Behring, KalVista, Merck, Novartis, Pharming, Pharvaris, Roche, Sanofi, Sobi, Takeda; **HF**: BioCryst, CSL Behring, Intellia, KalVista, ONO Pharmaceutical, Pharming, Pharvaris, Takeda; **DG**: Pharming, Takeda; **RH**: BioCryst, CSL Behring, KalVista, Pharvaris, Pharming, Takeda; **JSJ**: BioCryst, CSL Behring, Cycle Pharma, Oasis, Pharming, Pharvaris, Takeda; **RL**: BioCryst, CSL Behring, Ionis, KalVista, Novartis, Pharming, Pharvaris, Takeda; **M.E.M.**: Allakos, Amgen, AstraZeneca, BioCryst, Blueprint, CSL Behring, Cycle Pharma, Genentech, GSK, Merck, Novartis, KalVista, Pharming, Pharvaris, Sanofi/Regeneron, Takeda; **A.R.**: BioCryst, CSL Behring, Pharming, Pharvaris, Stallergens, Takeda, Teva; **GS**: Pharvaris, Takeda; **MS**: keine offenzulegenden Interessenkonflikte in Zusammenhang mit diesem Projekt; **MSto**: BioCryst, CSL Behring, KalVista, Pharming, Takeda; **GG, YL, JS, MY**: Mitarbeiter von Pharvaris, hält Aktien an Pharvaris; **PL**: Mitarbeiter von Pharvaris, hält Aktien/Aktioptionen an Pharvaris; **AV**: AstraZeneca, Berlin-Chemie/Menarini Group, CSL Behring, KalVista, Novartis, Pharming, Pharvaris, Sobi, Takeda.

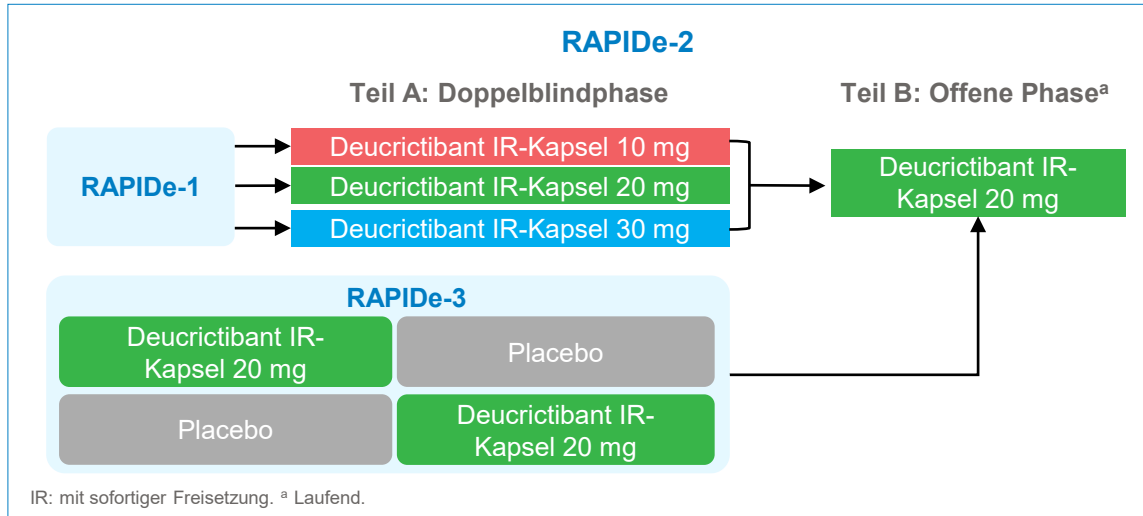
RAPIDe-2 (NCT05396105) ist eine von Pharvaris gesponserte klinische Prüfung.

Einführung

- Die meisten zugelassenen Bedarfsmedikamente für hereditäres Angioödem (HAE) umfassen eine belastende parenterale Verabreichung.^{1–5} Das bedeutet, dass die Behandlung von Attacken oft verzögert oder ganz unterlassen wird.^{1–5}
- Deucricitbant ist ein selektiver, oraler Bradykinin-B2-Rezeptorantagonist, der zur prophylaktischen und bedarfsweisen Behandlung von HAE-Attacken entwickelt wird.^{6–12}

Methoden

- RAPIDe-2 (NCT05396104) war eine zweiteilige Phase-II/III-Verlängerungsprüfung zur Deucricitbant-IR-Kapsel zur bedarfsweisen Behandlung wiederholter HAE-Attacken.
- Die Analyse umfasste 465 Attacken bei 19 erwachsenen Teilnehmenden; -14 davon waren Attacken in den oberen Atemwegen, einschließlich des Larynx.



Ergebnisse

Die Deucricitbant-IR-Kapsel wurde in allen Dosierungen im Allgemeinen gut vertragen.

- Keine behandlungsbedingten, unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (TEAE)

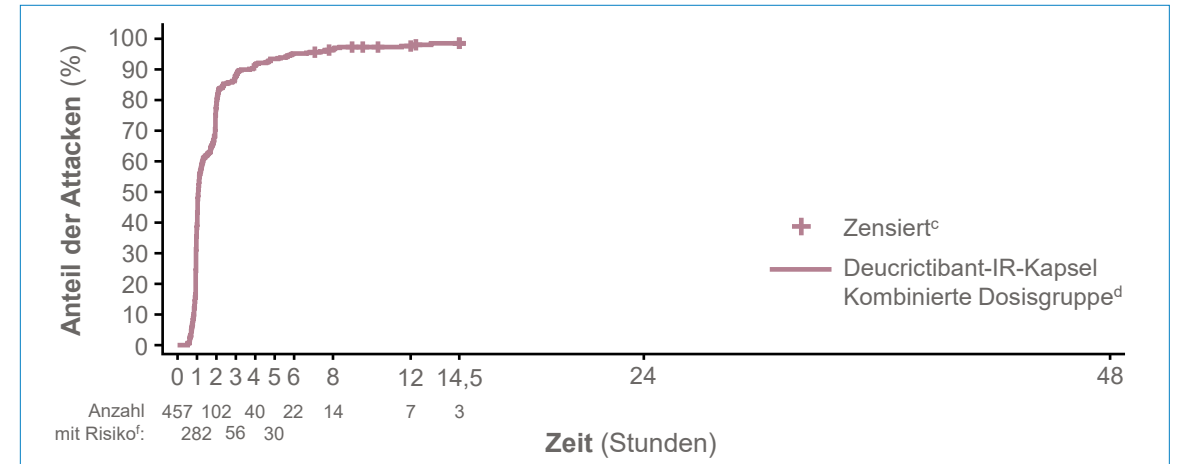
Deucricitbant-IR-Kapsel (Kombinierte Dosisgruppe^a) (N = 19; A = 465)

Unerwünschte Ereignisse	
Attacken mit jeglichem TEAE, a (%)	12 (2,6)
Behandlungsbedingte TEAE, a	0
Schwerwiegende TEAE, a	1 ^b
Behandlungsbedingte schwerwiegende TEAE, a	0
TEAE, die zum Absetzen des Prüfpräparats, zum Ausscheiden aus der Prüfung oder zum Tod führten, a	0

IR: mit sofortiger Freisetzung; TEAE: unter der Behandlung aufgetretenes, unerwünschtes Ereignis, definiert als unerwünschtes Ereignis, das ab der ersten Verabreichung des Prüfpräparats auftritt. A = Anzahl der behandelten Attacken. N = Anzahl der Teilnehmenden. ^a Deucricitbant-IR-Kapsel 10, 20 und 30 mg. ^b Zahnkaries, die nicht mit der Behandlung in Zusammenhang steht.

Mediane Zeit bis zum Einsetzen der Symptomlinderung: 1,1 Stunden^{a,b}

Bewertung in PGI-C von mindestens „etwas besser“ für 2 aufeinanderfolgende Zeitpunkte 12 Stunden nach der Behandlung



IR: mit sofortiger Freisetzung; KI: Konfidenzintervall; PGI-C: Gesamteinschätzung der Veränderung durch den Patienten. ^a Unabhängig von fehlenden Zwischenbeurteilungen und ohne Anwendung von Notfallmedikamenten. ^b Die Korrelation innerhalb der Teilnehmenden wurde bei keiner Kaplan-Meier-Schätzung berücksichtigt. ^c Attacken, bei denen innerhalb von 12 Stunden nach der Behandlung Notfallmedikamente angewendet wurden, wurden ab 14,5 Stunden zensiert. Attacken, die den Meilenstein nicht erreichten und bei denen innerhalb von 12 Stunden nach der Behandlung keine Notfallmedikamente angewendet wurden, wurden zum Zeitpunkt der letzten Beurteilung innerhalb von 12 Stunden nach der Behandlung zensiert. ^d Umfasst die Dosisgruppen 10, 20 und 30 mg. ^e 457 Attacken weisen mindestens ein PGI-C-Ergebnis nach der Behandlung auf. ^f Gepoolte auswertbare Attacken.


1,1 Stunden

(95%-KI: 1,0, 1,1)

**Mediane Zeit bis zum Einsetzen
der Symptomlinderung^{a,b}**
97,8 %
(447/457^c)

der Attacken erreichten
ein Einsetzen der
Symptomlinderung
innerhalb von 12 Stunden

2,5 Stunden

(95%-KI: 2,1, 2,9)

**Mediane Zeit bis zu einer
erheblichen
Symptomlinderung^{b,d}**
95,2 %
(435/457^c)

der Attacken erreichten
eine erhebliche
Symptomlinderung
innerhalb von 12 Stunden

2,8 Stunden

(95%-KI: 2,3, 2,9)

**Mediane Zeit bis zur Reduktion
der Schwere der Attacken^{b,e}**
96,7 %
(434/449^f)

der Attacken erreichten
eine Reduktion der
Schwere der Attacken
innerhalb von 12
Stunden

10,6 Stunden

(95%-KI: 8,5, 11,5)

**Mediane Zeit bis zum
vollständigen Abklingen der
Attacken^{b,g}**
86,9 %
(390/449^f)

der Attacken erreichten
nach 24 Stunden ein
vollständiges Abklingen
der Symptome^h

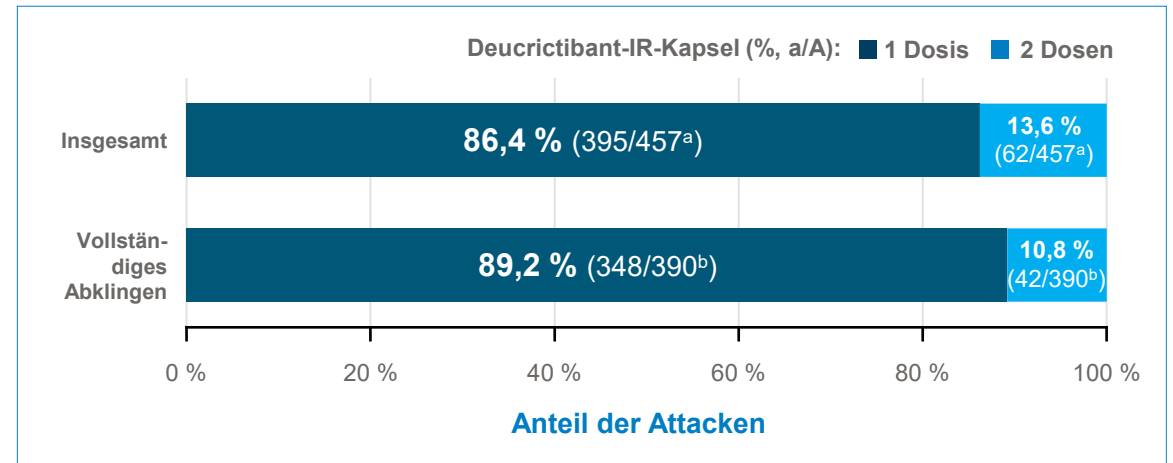
KI: Konfidenzintervall; PGI-C: Gesamteinschätzung der Veränderung durch den Patienten; PGI-S: Gesamteinschätzung der Schwere durch den Patienten.
^a Bewertung in PGI-C von mindestens „etwas besser“ für 2 aufeinanderfolgende Zeitpunkte 12 Stunden nach der Behandlung, unabhängig von fehlenden Zwischenbeurteilungen und ohne Anwendung von Notfallmedikamenten. ^b Die Korrelation innerhalb der Teilnehmenden wurde bei keiner Kaplan-Meier-Schätzung berücksichtigt. ^c 457 Attacken weisen mindestens ein PGI-C-Ergebnis nach der Behandlung auf. ^d Bewertung in PGI-C von mindestens „besser“ für 2 aufeinanderfolgende Zeitpunkte 12 Stunden nach der Behandlung, unabhängig von fehlenden Zwischenbeurteilungen und ohne Anwendung von Notfallmedikamenten. ^e Reduktion um ≥ 1 Punkt im PGI-S gegenüber dem Wert vor der Behandlung an 2 aufeinanderfolgenden Zeitpunkten 12 Stunden nach der Behandlung und ohne Anwendung von Notfallmedikamenten. ^f 449 Attacken haben keinen fehlenden PGI-S-Wert vor der Behandlung und mindestens 1 PGI-S-Wert nach der Behandlung. ^g PGI-S-Bewertung von „keine“ innerhalb von 48 Stunden nach der Behandlung und ohne Anwendung von Notfallmedikamenten. ^h Definiert als Erreichen einer PGI-S-Bewertung von „keine“ zum letzten verfügbaren Zeitpunkt vor oder 24 Stunden nach der Behandlung ohne Anwendung von Notfallmedikamenten.

- Ähnliche Zeiträume bis zur Linderung/zum Abklingen der Symptome bei Attacken in den oberen Atemwegen und außerhalb der oberen Atemwege.

Ergebnisse (Fortsetzung)

Die meisten Attacken wurden innerhalb von 24 Stunden mit einer Einzeldosis und ohne Notfallmedikamente behandelt.

- ~89 % der abgeklungenen Attacken wurden mit einer Einzeldosis behandelt.



IR: mit sofortiger Freisetzung; PGI-S: Gesamteinschätzung der Schwere durch den Patienten. A = Anzahl der Attacken. Es werden die Daten für die kombinierte Dosisgruppe gezeigt (Deucricitibant 10, 20 und 30 mg). ^a Anteil der Attacken, die innerhalb von 24 Stunden nach der Behandlung nicht mit Notfallmedikamenten behandelt wurden; 8 Attacken wurden innerhalb von 24 Stunden nach der Behandlung mit Notfallmedikamenten behandelt. ^b Anteil der Attacken mit vollständigem Abklingen der Attacke, definiert als Erreichen einer PGI-S-Bewertung von „keine“ zum letzten verfügbaren Zeitpunkt vor oder 24 Stunden nach der Behandlung ohne Anwendung von Notfallmedikamenten.

Schlussfolgerungen

- Die Ergebnisse von RAPIDe-2 Teil A stimmten mit den Ergebnissen der Phase-II-Studie RAPIDe-1 überein und liefern weitere Belege für die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Deucricitibant-IR-Kapseln zur Behandlung wiederkehrenden HAE-Attacken.