

Langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von oralem Deucricitibant zur Prophylaxe bei hereditärem Angioödem: Momentaufnahme der Daten zu Ergebnissen der offenen CHAPTER-1-Verlängerungsstudie

E Aygören-Pürsün¹, J Anderson², F Arcoletto³, M Cancian⁴, H Chapdelaine⁵, N Conlon⁶, E Eren⁷, M Gompels⁸, S Grigoriadou⁹, MD Guarino¹⁰, P Gurugama¹¹, S Kiani-Alikhan¹², T Kinaciyani¹³, M Magerl^{14,15}, ME Manning¹⁶, M Stobiecki¹⁷, MD Tarzi¹⁸, A Valerieva¹⁹, HJ Wedner²⁰, WH Yang²¹, A Zanichelli^{22,23}, R Crabbé²⁴, S Mulders²⁵, J Levy²⁶, U Freudensprung²⁷, U Katbeh²⁷, J Knolle²⁸, A Lesage²⁹, P Lu²⁶, MA Riedl³⁰

¹Universitätsklinikum Frankfurt und Goethe-Universität Frankfurt, Deutschland; ²AllerVie Health, USA; ³AOR Villa Sofia-Cervello, Italien; ⁴Universitätsklinikum Padua, Italien; ⁵Université de Montréal, Kanada; ⁶St James's Hospital and Trinity College, Irland; ⁷University Hospital Southampton NHS Foundation Trust, UK; ⁸North Bristol NHS Trust, UK; ⁹Barts Health NHS Trust, UK; ¹⁰UOC Allergologia Ospedale di Civitanova Marche, Italien; ¹¹Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, UK; ¹²Royal Free London NHS Foundation Trust, UK; ¹³Medizinische Universität Wien, Österreich; ¹⁴Charité – Universitätsmedizin Berlin, Freie Universität Berlin, und Humboldt-Universität zu Berlin, Deutschland; ¹⁵Fraunhofer Institut für Translationale Medizin und Pharmakologie ITMP, Deutschland; ¹⁶Allergy, Asthma and Immunology Associates, Ltd., USA; ¹⁷Jagiellonian University Medical College, Polen; ¹⁸University Hospitals Sussex NHS Foundation Trust, UK; ¹⁹Medizinische Universität Sofia, Bulgarien; ²⁰Washington University School of Medicine, USA; ²¹University of Ottawa, Kanada; ²²Università degli Studi di Milano, Italien; ²³IRCCS, Italien; ²⁴RC Consultancy, Schweiz; ²⁵Mulders Clinical Consulting, Niederlande; ²⁶Pharvaris Inc., USA; ²⁷Pharvaris GmbH, Schweiz; ²⁸JCK Consult, Deutschland; ²⁹GrayMatters Consulting, Belgien; ³⁰University of California San Diego, USA

EAP: Astria, BioCryst, CSL Behring, KalVista, Intellia, Otsuka, Pharvaris, Takeda; **JA**: BioCryst, BioMarin, CSL Behring, Cycle Pharma, KalVista, Pharming, Pharvaris, Takeda; **FA**: CSL Behring, Takeda; **MC**: BioCryst, CSL Behring, KalVista, Menarini, MSD, Novartis, Otsuka, Pharming, Pharvaris, Sobi, Takeda, UCB; **HC**: AstraZeneca (Alexion), CSL Behring, KalVista, Merck, Novartis, Pharming, Pharvaris, Roche, Sanofi, Sobi, Takeda; **NC**: Novartis, Takeda; **EE**: BioCryst, Dr Falk Pharma, Novartis, Pharming, Pharvaris; **MG**: BioCryst, CSL Behring, KalVista, Novartis, Otsuka, Mitglied der klinischen Referenzgruppe Immunologie; **SG**: Baxter, CSL Behring, Dyax, Grifols, Pharming/Swedish Orphan, Takeda, ViroPharma; **MDG**: CSL Behring; **PG**: BioCryst, CSL Behring, KalVista, Pharming, Takeda; **SKA**: BioCryst, Biotest, CSL Behring, Ionis, KalVista, Pharvaris, Takeda, X4 Pharmaceuticals; **TK**: BioCryst, CSL Behring, KalVista, Novartis, Sanofi/Regeneron, Pharvaris, Takeda; **MM**: Astria, BioCryst, CSL Behring, Intellia, KalVista, Novartis, Octapharma, Otsuka, Pharvaris, Takeda; **MEM**: Allakos, Amgen, AstraZeneca, BioCryst, Blueprint, CSL Behring, Cycle Pharma, Genentech, GSK, KalVista, Merck, Novartis, Pharming, Pharvaris, Sanofi/Regeneron, Takeda; **M.S.**: BioCryst, CSL Behring, KalVista, Pharming, Takeda; **MDT**: keine Interessenkonflikte, die im Zusammenhang mit dieser Arbeit offenzulegen sind; **AV**: AstraZeneca, Berlin-Chemie/Menarini Group, CSL Behring, KalVista, Novartis, Pharming, Pharvaris, Sobi, Takeda; **HJW**: BioCryst, BioMarin, CSL Behring, Genentech, GSK, Takeda; **WHY**: Aimmune Therapeutics, ALK Abello, AnaptysBio, Aretea, Aslan, AstraZeneca, Astria, BioCryst, BluePrint, Bristol Myers, Celgene, Celldex, CSL Behring, DBV Technologies, Dermira, Eli Lilly, Escient, Galderma, Genentech, GSK, Glenmark, Haleon, Incyte, Intellia, Ionis, Merck, Moderna, Novartis, Novavax, Pharming, Pharvaris, Providence, RAPT Therapeutics, Regeneron, Roche Sanofi, Stallergenes, Takeda, Upstream Bio, VBI; **AZ**: BioCryst, CSL Behring, KalVista, Pharming, Pharvaris, Takeda; **RC**: Mitarbeiter der RC-Beratung und Berater von Pharvaris, hält Aktien an Pharvaris; **SM**: Mitarbeiter von Mulders Clinical Consulting und Berater von Pharvaris, hält Aktien an Pharvaris; **JL, UF, UK**: Mitarbeiter von Pharvaris, halten Aktien an Pharvaris; **JK**: Mitarbeiter von JCK Consult und Berater von Pharvaris, hält Aktien/Aktienoptionen an Pharvaris; **AL**: Mitarbeiter von GrayMatters Consulting und Berater von Pharvaris, hält Aktien/Aktienoptionen an Pharvaris; Berater von Kosa Pharma; **PL**: Mitarbeiter von Pharvaris, hält Aktien/Aktienoptionen an Pharvaris; **MAR**: Astria, BioCryst, BioMarin, Celldex, CSL Behring, Cycle Pharma, Grifols, Intellia, Ionis, KalVista, Novartis, Pharming, Pharvaris, Sanofi-Regeneron, Takeda.

Einführung

Hereditäres Angioödem (HAE)

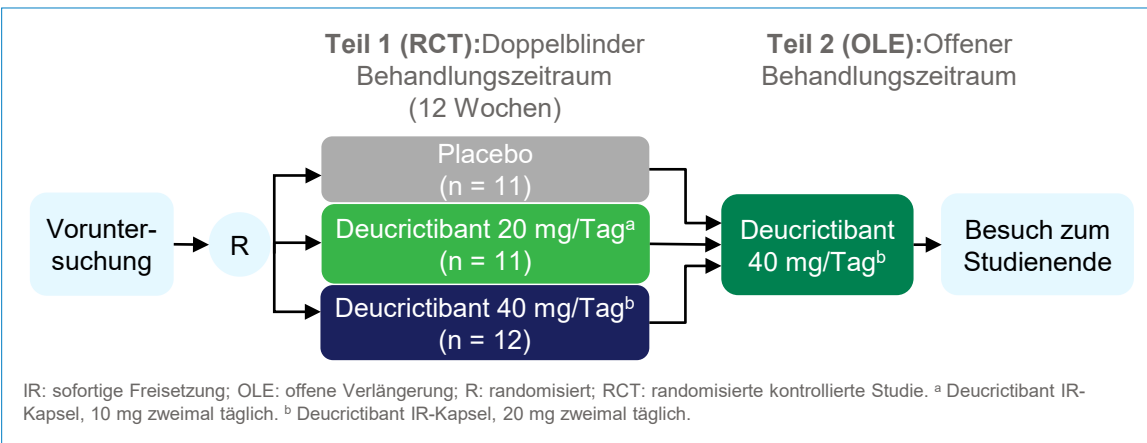
- Übermäßiges Bradykinin ist der Hauptmediator der klinischen Attacken von Bradykinin-vermittelten Angioödem, einschließlich HAE.¹
- Es besteht weiterhin ein ungedeckter Bedarf an zusätzlichen prophylaktischen Therapien, die eine injektionsvergleichbare Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit und einfacher Anwendung bieten.²⁻⁵

Deucricitabant

- Ein selektiver, in der Erprobung befindlicher, oral verabreichter Bradykinin-B2-Rezeptor-Antagonist, der entwickelt wird zur prophylaktischen und Bedarfsbehandlung von HAE-Attacken.^{3,6-15}

Methoden

- CHAPTER-1 (NCT05047185) war eine zweiteilige Phase-II-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Deucricitabant zur Langzeitprophylaxe von HAE-Attacken.
- Alle 30 Teilnehmer, die die RCT abgeschlossen hatten, wurden in die OLE aufgenommen.
 - Deucricitabant 20 mg/Tag n = 11; Deucricitabant 40 mg/Tag n = 10; Placebo n = 9.



Ergebnisse

Sicherheit

- Deucricitabant wurde im Allgemeinen gut vertragen, mit einem behandlungsbezogenen unerwünschten Ereignis (Zahnverfärbung).
- Keine behandlungsbezogenen schwerwiegenden oder schweren TEAE.

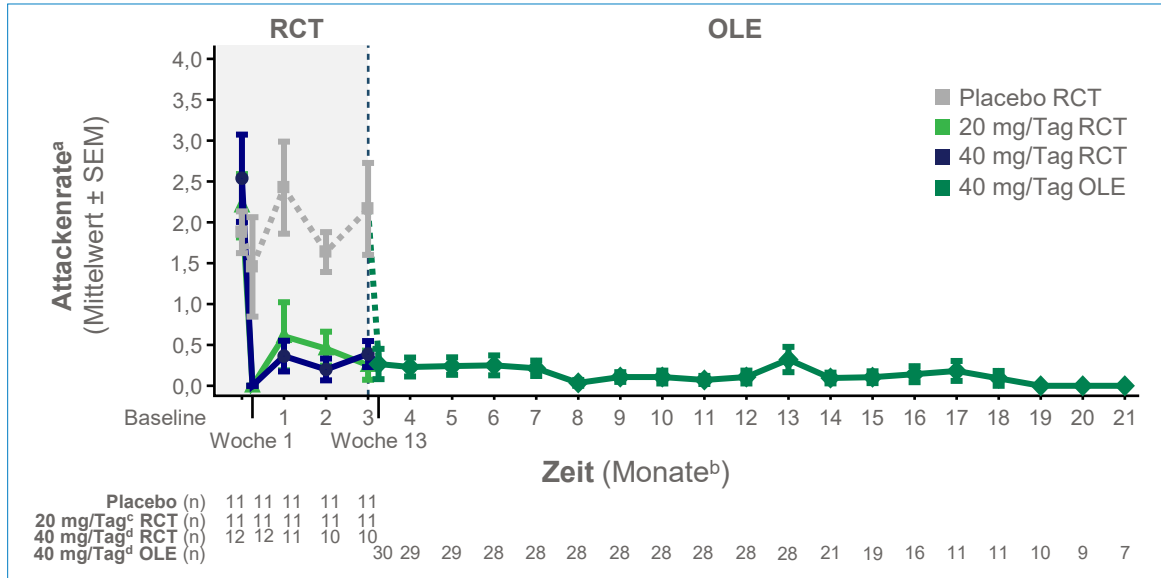
| | Placebo zu 40 mg/Tag ^a (N = 9) | | 20 mg/Tag ^b bis 40 mg/Tag ^a (N = 11) | | 40 mg/Tag ^a bis 40 mg/Tag ^a (N = 10) | | Gesamt (N = 30) | |
|---|---|---------------|--|---------------|--|---------------|-------------------|---------------|
| | Teilnehmer, n (%) | Ereignisse, n | Teilnehmer, n (%) | Ereignisse, n | Teilnehmer, n (%) | Ereignisse, n | Teilnehmer, n (%) | Ereignisse, n |
| TEAEs | 5 (55,6) | 25 | 7 (63,6) | 31 | 6 (60,0) | 16 | 18 (60,0) | 72 |
| Behandlungsbedingte TEAEs | 1 (11,1) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3,3) | 1 |
| Zahnverfärbung | 1 (11,1) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3,3) | 1 |
| Schwerwiegende TEAEs | 0 | 0 | 1 (9,1) | 1 | 1 (10,0) | 1 | 2 (6,7) | 2 |
| Sehnenverletzung | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (10,0) | 1 | 1 (3,3) | 1 |
| Hüftendoprothetik (Arthritis) | 0 | 0 | 1 (9,1) | 1 | 0 | 0 | 1 (3,3) | 1 |
| Behandlungsbedingte schwerwiegende TEAEs | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| TEAEs, die zum Absetzen des Prüfpräparats, zum Ausscheiden aus der Studie oder zum Tod führten | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

IR, sofortige Freisetzung; OLE, offene Verlängerung; TEAE, behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis. TEAE, definiert als unerwünschte Ereignisse, die begonnen haben, oder bereits bestehende unerwünschte Ereignisse, die sich während des Zeitraums zwischen der ersten Studiendosis in der OLE und 4 Wochen nach der letzten Dosis in der OLE oder dem Besuchstermin zum Studienende verschlechtert haben, je nachdem, was später eintritt. N = Anzahl der Teilnehmer, die bis zum Stichtag am 10. Juni 2024 ≥ 1 Dosis der Studienbehandlung in der OLE erhalten haben. ^a Deucricitabant IR-Kapsel, 20 mg zweimal täglich. ^b Deucricitabant IR-Kapsel, 10 mg zweimal täglich.

1. Busse PJ et al. *N Engl J Med.* 2020;382:1136–48. 2. Bouillet L et al. *Allergie Asthma Proc.* 2022;43:406–12. 3. Betschel SD et al. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11:2315–25. 4. CBER. The voice of the patient—Hereditary angioedema. Mai 2018. <https://www.fda.gov/media/113509/download>. 5. Covella B et al. *Future Pharmacol.* 2024;4:41–53. 6. Lesage A et al. *Front Pharmacol.* 2020;11:916. 7. Lesage A et al. *Int Immunopharmacol.* 2022;105:108523. 8. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04618211>. 9. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05396105>. 10. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06343779>. 11. Maurer M et al. *AAAAA* 2022. 12. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05047185>. 13. Aygören-Pürsün et al. *EAAACI* 2024. 14. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06669754>. 15. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06679881>

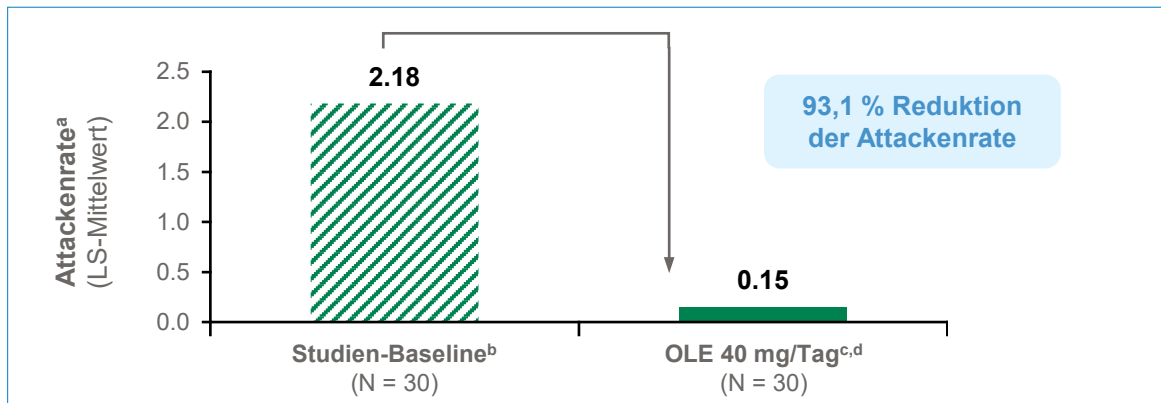
Diese Präsentation enthält Daten zu einem Prüfpräparat, das von den Zulassungsbehörden noch nicht zugelassen wurde.

Die Attackenraten reduzierten sich in Woche 1 und blieben für $\geq 1,5$ Jahre niedrig (OLE)



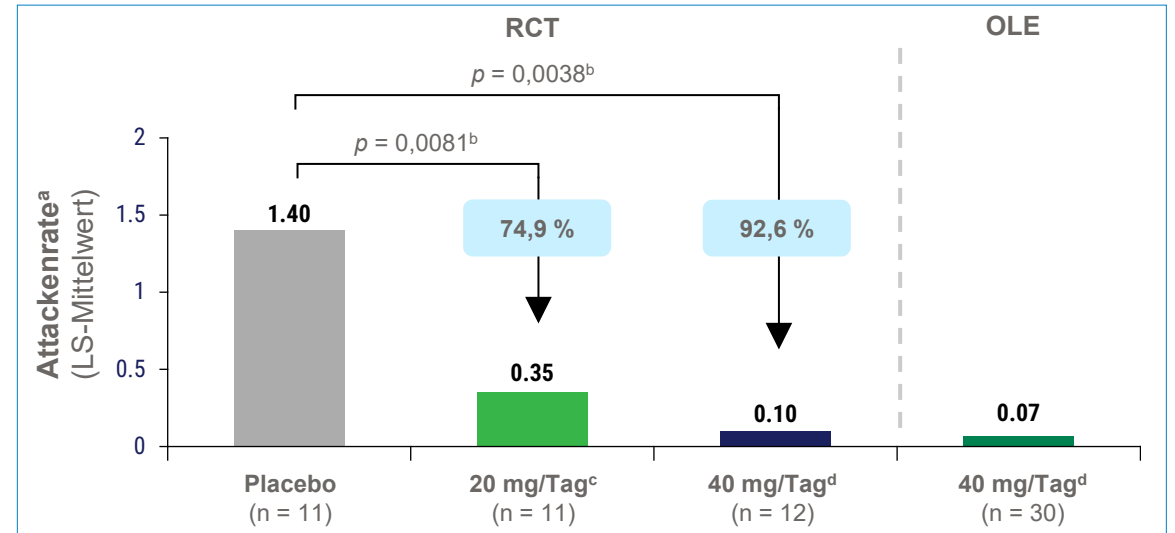
IR: sofortige Freisetzung; OLE: offene Verlängerung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SEM: Standardfehler des Mittelwerts.
^a Basierend auf der zeitlich normalisierten Anzahl der Anfälle pro 4 Wochen. ^b 1 Monat = 4 Wochen. ^c Deucricitabant IR-Kapsel, 10 mg zweimal täglich. ^d Deucricitabant IR-Kapsel, 20 mg zweimal täglich.

Die Attackenraten waren in der OLE im Vergleich zur Baseline der Studie reduziert



OLE, offene Verlängerung. ^a Basierend auf der zeitlich normalisierten Anzahl der Anfälle pro 4 Wochen. ^b Die Baseline-Anfallsrate ist der rohe (unbereinigte) Mittelwert. ^c Die OLE-Anfallsraten sind Mittelwerte der kleinsten Quadrate. Es wurde keine Multiplizitätsanpassung vorgenommen. ^d Deucricitabant IR Kapsel, 20 mg zweimal täglich.

Die Rate der nach Bedarf behandelten Attacken war in der RCT reduziert und blieb während der OLE niedrig



N = Anzahl der in jede Behandlungsgruppe in der RCT randomisierten Teilnehmer. N' = Anzahl der Teilnehmer in der OLE. LS-Mittelwertschätzungen der Attackenrate basieren auf Poisson-Regressionsmodellen, die um die Baseline-Attacken und die Zeit in Behandlung bereinigt wurden. Es wurde keine Anpassung der Multiplizität vorgenommen. ^a Die p-Werte in dieser Abbildung sind nominal. ^b Basierend auf der zeitlich normalisierten Anzahl der Attacken pro 4 Wochen. ^c Deucricitabant IR-Kapsel, 10 mg zweimal täglich. ^d Deucricitabant IR-Kapsel, 20 mg zweimal täglich.

- 55,2 % der Teilnehmer waren während der OLE attackenfrei.
- 79,3 % der Teilnehmer erreichten eine $\geq 90\%$ ige Reduktion der Attackenrate in der OLE im Vergleich zur Baseline der Studie.

Schlussfolgerungen

- Die CHAPTER-1 OLE der Phase II liefert weitere Nachweise zur Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von oralem Deucricitabant zur Prävention von HAE-Attacken.