

Diseño del ensayo CHAPTER-3 en fase III: Eficacia y seguridad del comprimido oral deucrictribant LP, un antagonista del receptor B2 de la bradicinina para la profilaxis a largo plazo de crisis de angioedema hereditario

Ricardo D. Zwiener¹, Henriette Farkas², Anete S. Grumach³, Michihiro Hide⁴, Joshua S. Jacobs⁵, Lucy Leeman⁶, H. Henry Li⁷, Philip H. Li⁸, Ramón Lleonart⁹, Hilary J. Longhurst¹⁰, William R. Lumry¹¹, Markus Magerl^{12,13}, Inmaculada Martinez-Saguer¹⁴, Jonny Peter¹⁵, Sinisa Savic¹⁶, Marcin Stobiecki¹⁷, Raffi Tachdjian¹⁸, Anna Valerieva¹⁹, H. James Wedner²⁰, Andrea Zanichelli^{21,22}, Rafael Crabbé²³, Christoph Cirillo²⁴, Li Zhu²⁵, Ulrich Freudensprung²⁴, Joan Mendivil²⁴, Ming Yu²⁵, Peng Lu²⁵, Emel Aygören-Pürsün²⁶

¹Hospital Universitario Austral, Servicio de Alergia e Inmunología, Buenos Aires, Argentina; ²Semmelweis University, Department of Internal Medicine and Haematology, Hungarian Angioedema Center of Reference and Excellence, Budapest, Hungría; ³Centro Universitario FMABC, Clinical Immunology, Sao Paulo, Brasil; ⁴Hiroshima University and Hiroshima City Hospital Organization, Department of Dermatology, Hiroshima, Japón; ⁵Allergy and Asthma Clinical Research, Walnut Creek, CA, EE. UU.; ⁶University Hospitals Plymouth NHS Trust, the Peninsula Immunology and Allergy Service, Plymouth, Reino Unido; ⁷Division of Rheumatology and Clinical Immunology, Queen Mary Hospital, University of Hong Kong, Hong Kong; ⁸Bellvitge University Hospital, Allergy Service, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España; ⁹School of Medicine, University of Auckland and Department of Immunology, Auckland City Hospital and LabPlus, Auckland, Nueva Zelanda; ¹¹Allergy and Asthma Research Associates Research Center, Dallas, TX, EE. UU.; ¹²Charité-Universitätsmedizin Berlin, Institute of Allergology, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Alemania; ¹³Fraunhofer Institute for Translational Medicine and Pharmacology ITMP, Immunology and Allergology, Berlin, Alemania; ¹⁴HZRM Hämophilie Zentrum Rhein Main, Diagnostik, Therapie und Erforschung von Gerinnungsstörungen, Immundefekten und HAE, Frankfurt, Alemania; ¹⁵Goote Schuur Hospital, Division of Allergy and Clinical Immunology, University of Cape Town and Allergy and Immunology Unit, University of Cape Town Lung Institute, Cape Town, Sudáfrica; ¹⁶University of Leeds, the Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, Leeds, Reino Unido; ¹⁷Jagiellonian University Medical College, Department of Clinical and Environmental Allergology, Krakow, Polonia; ¹⁸University of California at Los Angeles, Division of Allergy, Immunology, and Rheumatology, Los Angeles, CA, USA; ¹⁹Medical University of Sofia, Department of Allergology, Sofia, Bulgaria; ²⁰Washington University School of Medicine, Division of Allergy and Immunology, Department of Medicine, St Louis, MO, EE. UU.; ²¹Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Milan, Italia; ²²I.R.C.C.S., Policlinico San Donato, Centro Angioedema, UO Medicina, Milan, Italia; ²³Hospital Universitario Austral, Servicio de Alergia e Inmunología, Buenos Aires, Argentina; ²⁴Pharvaris GmbH, Zug, Suiza; ²⁵Pharvaris Inc., Lexington, MA, EE. UU.; ²⁶University Hospital Frankfurt, Department for Children and Adolescents, Goethe University Frankfurt, Frankfurt, Alemania

Deucrictribant

LP

Deucrictribant comprimido de liberación prolongada una vez al día para la profilaxis

Criterio de valoración principal de la eficacia

24 semanas

Número normalizado en el tiempo de crisis de AEH confirmadas por el investigador durante el periodo de tratamiento de 24 semanas

Resultados notificados por el paciente

Calidad de vida relacionada con la salud, control de la enfermedad y satisfacción con el tratamiento

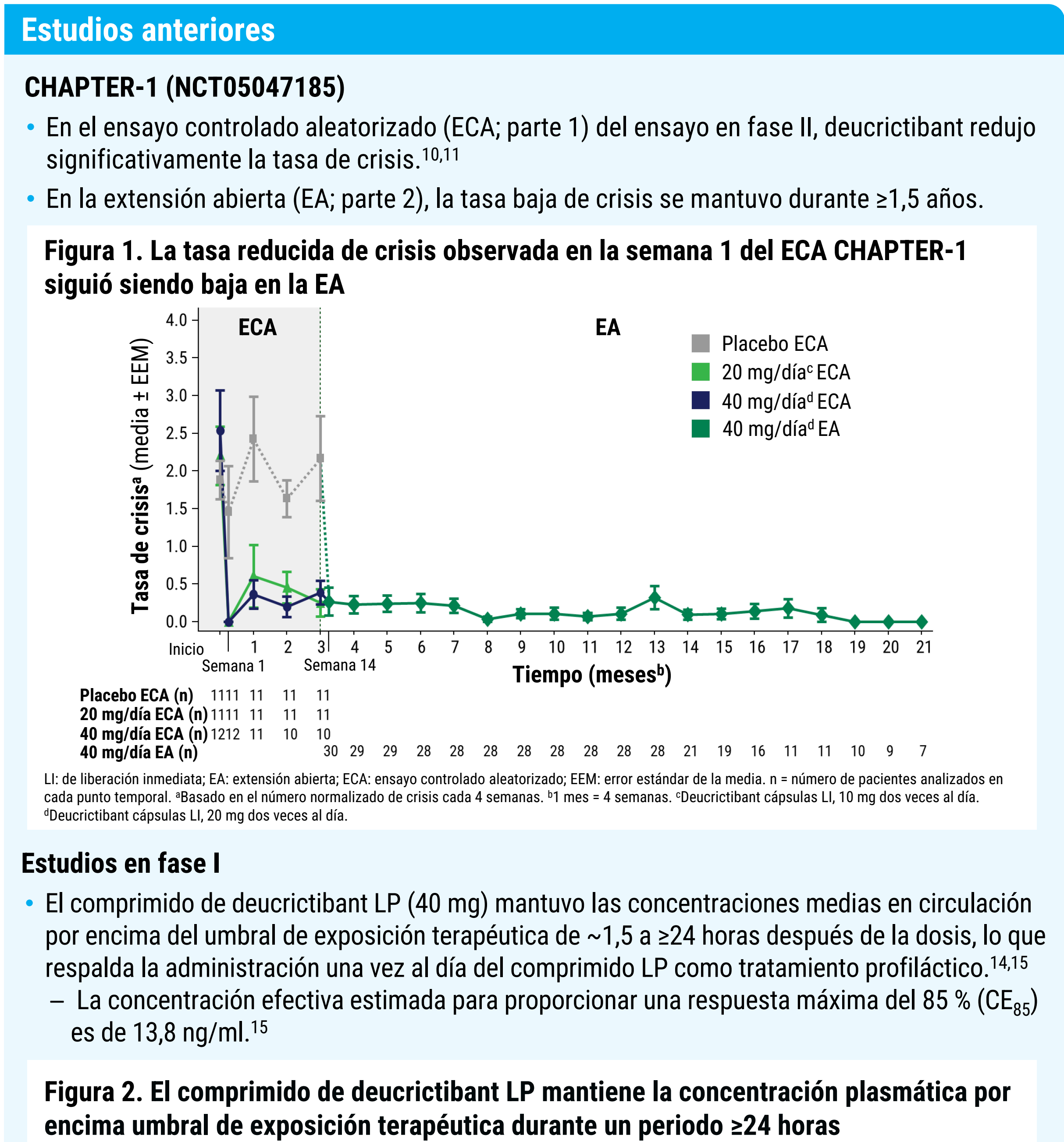
Criterios de valoración de la seguridad

AAST, análisis clínicos, constantes vitales y parámetros del ECG

ECG: electrocardiograma; AEH: angioedema hereditario; AAST: acontecimiento adverso surgido durante el tratamiento; LP: de liberación prolongada.

Antecedentes

- **Angioedema hereditario (AEH):** una enfermedad genética rara mediada por la bradicinina que se caracteriza por crisis inflamatorias dolorosas que afectan a múltiples zonas del cuerpo.¹⁻³
- **Deucrictribant:** un antagonista selectivo del receptor B2 de la bradicinina que se administra por vía oral y se está desarrollando para el tratamiento profiláctico y a demanda del angioedema mediado por la bradicinina.⁴⁻¹⁴



CE₈₅: concentración que se estima que proporcionará una respuesta máxima del 85 %; LI: de liberación inmediata; DE: desviación estándar; LP: de liberación prolongada. ¹Dosis única oral de 2 × 20 mg de deucrictribant en cápsulas LI.

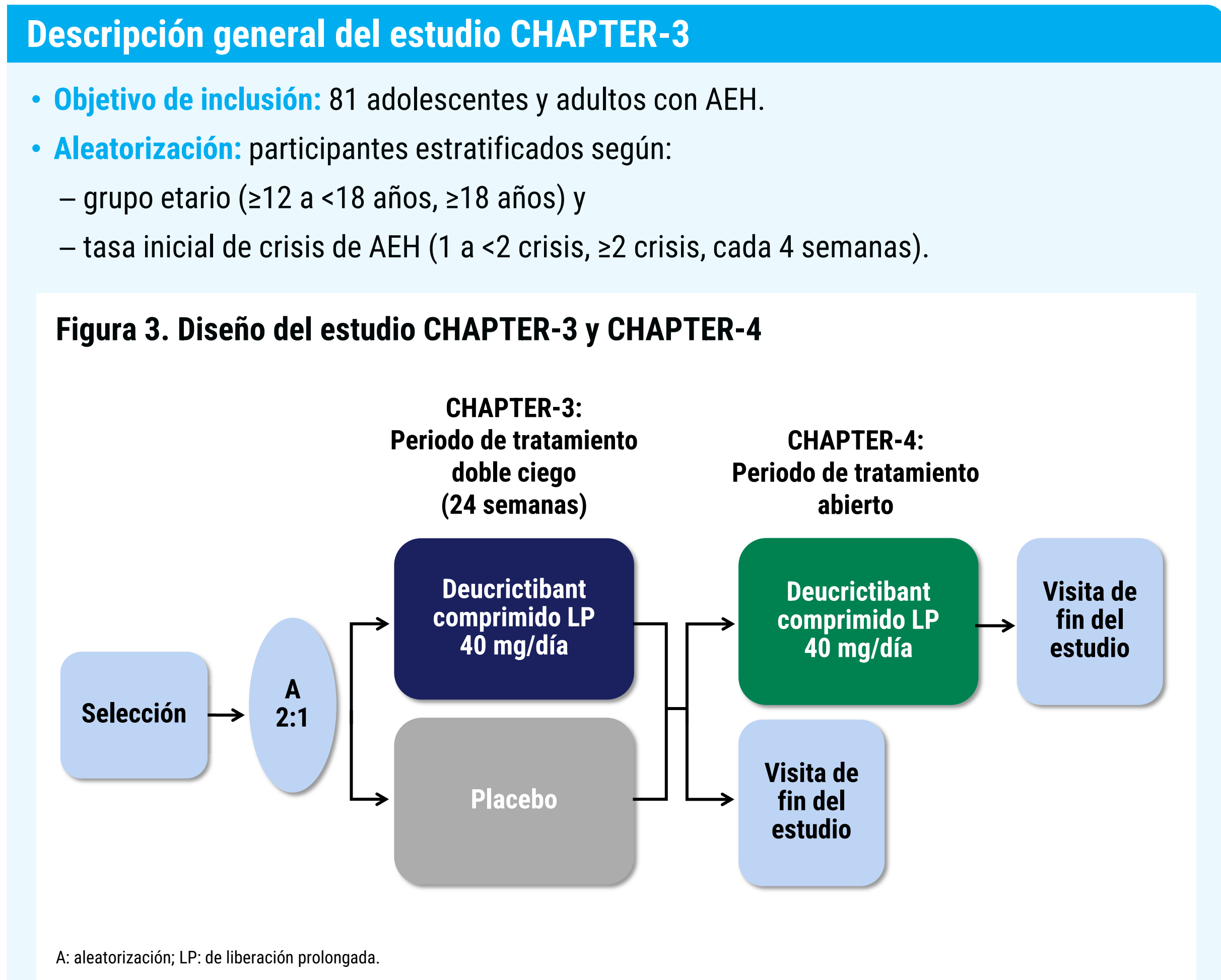


Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión clave de CHAPTER-3	
Los criterios de inclusión clave son	Los criterios de exclusión clave son
• Edad ≥12 años • Diagnóstico de AEH tipo 1/2 (AEH-C1INH) o AEH con inhibidor de C1 normal (AEH-nC1INH) • Antecedentes de un número de crisis de AEH ≥3 en los 3 meses consecutivos anteriores a la visita de selección • Posibilidad y capacidad de utilizar el tratamiento estándar a demanda para las crisis de AEH	• Embarazo o lactancia • Tratamiento profiláctico previo con deucrictribant para el AEH • Tratamiento profiláctico a largo plazo para el AEH en el periodo especificado antes de la selección: – 2 semanas: Inhibidores de C1, berotralstat, o antifibrinolíticos – 4 semanas: Andrógenos atenuados – 5 semividas: tratamiento con anticuerpos monoclonales • Participación en cualquier otro estudio con un medicamento en investigación

AEH: angioedema hereditario.

Descripción general del estudio CHAPTER-3 (cont.)	
Objetivos y criterios de valoración	
• Objetivo principal: eficacia del comprimido de deucrictribant LP para la prevención de las crisis de angioedema frente al placebo. • Objetivos secundarios: eficacia, seguridad y tolerabilidad, farmacocinética e impacto sobre el control de la enfermedad y calidad de vida relacionada con la salud (Tabla 2).	
Tabla 2. Criterios de valoración clave de CHAPTER-3	
Criterio de valoración principal	• Número normalizado en el tiempo (c/4 semanas) de crisis de AEH confirmadas por el investigador durante el periodo de tratamiento de 24 semanas
Criterios de valoración secundarios de la eficacia	• Número de crisis tratadas con medicamentos a demanda • Número de crisis “moderadas o graves” y “graves”^a • Proporción de participantes con una reducción ≥50 %, ≥70 % o ≥90 % en la tasa de crisis con respecto al inicio y proporción que permanece sin crisis • Proporción de tiempo sin síntomas de angioedema
Resultados notificados por el paciente	• Cuestionario de calidad de vida en el angioedema (AE-QoL) • Evaluación global del paciente sobre el cambio (PGA-Change) • Prueba de control del angioedema, versión de 4 semanas (AECT-4wk) • Cuestionario de deterioro de la actividad y la productividad laboral: Problema de salud específico (WPAI-SHP) • Cuestionario de satisfacción con el tratamiento farmacológico (TSQM-9)
Seguridad	• Acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento (AAST), incluidos AAST graves y AAST que provoquen la interrupción del medicamento del estudio • Cambio con respecto al inicio en los análisis clínicos, las constantes vitales y los parámetros del ECG
ECG: electrocardiograma; AEH: angioedema hereditario; AAST: acontecimiento adverso surgido durante el tratamiento. ^aLas crisis de AEH moderadas se definen como aquellas que limitan/interfieren en la capacidad del participante para asistir al trabajo/escuela o participar en la vida familiar y en actividades sociales/recreativas. Las crisis de AEH graves se definen como aquellas que limitan significativamente la capacidad del participante para asistir al trabajo/escuela o participar en la vida familiar y en actividades sociales/recreativas.	

Esta presentación contiene datos de un medicamento en investigación que aún no ha sido autorizado por las autoridades sanitarias.

Referencias bibliográficas

1. Busse PJ, et al. N Engl J Med. 2020;382:1136-48. 2. Bork K, et al. Allergy Asthma Clin Immunol. 2021;17:40. 3. Mendivil J, et al. Orphanet J Rare Dis. 2021;16:94. 4. Lesage A, et al. Front Pharmacol. 2020;11:916. 5. Lesage A, et al. Int Immunopharmacol. 2022;105:108523. 6. RAPiDe-1. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04618211>. Consultado el 23 de julio de 2025. 7. RAPiDe-2. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05396105>. Consultado el 23 de julio de 2025. 8. RAPiDe-3. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06343779>. Consultado el 23 de julio de 2025. 9. Maurer M, et al. Presentado en: AAAA; 24–27 de febrero de 2023; San Antonio, TX, EE. UU. 10. CHAPTER-1. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05047185>. Consultado el 23 de julio de 2024. 11. Aygören-Pürsün, et al. Presentado en: EAACI; 31 de mayo-3 de junio de 2024; Valencia, España. 12. CHAPTER-3. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06669754>. Consultado el 23 de julio de 2025. 13. CHAPTER-4. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06679881>. Consultado el 23 de julio de 2025. 14. Lesage A, et al. Presentado en: IDDS; 22-24 de mayo de 2024. 15. Zhang, Y-Z, et al. Presentado en: C1INH; 29 de mayo-1 de junio de 2025.

CDI: R.D.Z.: AbbVie, Bago, CSL Behring, KalVista, Novartis, Panalab, Pint-Pharma, Pharvaris, Sanofi, Takeda; **H.F.:** BioCryst, CSL Behring, Intellia, KalVista, ONO Pharmaceutical, Pharming, Pharvaris, Takeda; **A.S.G.:** Brazilian research Entity (CNPq), Catalyst, CSL Behring, Exeltis, KalVista, Kedrion, Multicare, Pharvaris, Pint-Pharma, Takeda, The Binding Site; **M.H.:** CSL Behring, Pharvaris, Takeda; **J.S.J.:** BioCryst, CSL Behring, Cycle Pharma, Intellia, Ionis, KalVista, Pharming, Pharvaris, Takeda; **L.L.:** BioCryst, CSL Behring, Novartis, Takeda; **H.H.L.:** BioCryst, CSL Behring, Intellia, Ionis, Pharming, Pharvaris, Takeda, Medical Advisory Board: US HAE; **P.H.L.:** no hay ningún conflicto de intereses que declarar en relación con este trabajo; **R.L.:** BioCryst, CSL Behring, Ionis, KalVista, Novartis, Pharming, Pharvaris, Takeda; **H.J.L.:** CSL Behring, Intellia, KalVista, Pharvaris, Takeda; **W.R.L.:** AstraZeneca, Astria, BioCryst, BioMarin, CSL Behring, Fresenius-Kabi, GSK, Grifols, Intellia, Ionis, KalVista, Magellan, Optinose, Pharming, Pharvaris, Regeneron, Sanofi, Takeda, Teva; **M.M.:** Astria, BioCryst, CSL Behring, Intellia, KalVista, Novartis, Octapharma, Pharming, Pharvaris, Takeda; **J.P.:** Pharming, Takeda; **S.S.:** AstraZeneca, BioCryst, Celldex, CSL Behring, KalVista, Novartis, Pharvaris, Sobi, Takeda, miembro del consejo de administración y presidente de inmunología clínica de la Sociedad Británica de Inmunología; **M.S.:** BioCryst, CSL Behring, KalVista, Pharming, Pharvaris, Takeda; **R.T.:** Astria, CSL Behring, Ionis, KalVista, Pharming, Pharvaris, Takeda; **A.V.:** AstraZeneca, Berlin-Chemie/Menarini Group, CSL Behring, KalVista, Novartis, Pharming, Pharvaris, Sobi, Takeda; **H.J.W.:** BioCryst, BioMarin, CSL Behring, Genentech, GSK, Takeda; **A.Z.:** BioCryst, CSL Behring, KalVista, Pharming, Pharvaris, Takeda; **R.C.:** empleado de RC Consultancy y consultor de Pharvaris, posee acciones de Pharvaris; **C.C., L.Z., H.F., J.M., M.Y., P.L.:** empleados de Pharvaris, poseen acciones de Pharvaris; **E.A.P.:** Astria, BioCryst, BioMarin, CSL Behring, Intellia, KalVista, Pharming, Pharvaris, Takeda.

Agradecimientos: Natalie Hastrup, PhD, de Two Labs Pharma Services ofreció servicios de redacción médica y Pharvaris los financió.