

Diseño del ensayo RAPIDe-3 en fase III: Cápsula oral de liberación inmediata de deucricitbant para tratar crisis de angioedema hereditario

Ricardo D. Zwiener¹, John Anderson², Mauro Cancian³, Danny M. Cohn⁴, Henriette Farkas⁵, Atsushi Fukunaga⁶, Anete S. Grumach⁷, Michihiro Hide⁸, Constance H. Katelaris⁹, Philip H. Li¹⁰, William R. Lumry¹¹, Markus Magerl^{12,13}, Rafael Crabbé¹⁴, Ming Yu¹⁵, Eivind Omli¹⁶, Li Zhu¹⁵, Joan Mendivil¹⁷, Peng Lu¹⁵, Marc A. Riedl¹⁸

¹Hospital Universitario Austral, Servicio de Alergia e Inmunología, Buenos Aires, Argentina; ²AllerVie Health, Clinical Research Center of Alabama, Birmingham, AL, Estados Unidos de América; ³University Hospital of Padua, Department of Systems Medicine, Padua, Italia; ⁴Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Department of Vascular Medicine, Amsterdam Cardiovascular Sciences, Amsterdam, Países Bajos; ⁵Hungarian Angioedema Center of Reference and Excellence, Department of Internal Medicine and Haematology, Semmelweis University, Budapest, Hungría; ⁶Kobe University Graduate School of Medicine, Division of Dermatology, Department of Internal Related, Chuo-ku, Kobe, Japan, and Osaka Medical and Pharmaceutical University, Department of Dermatology, Division of Medicine for Function and Morphology of Sensory Organs, Faculty of Medicine, Takatsuki, Osaka, Japón; ⁷Centro Universitario FMABC, Clinical Immunology, Sao Paulo, Brasil; ⁸Hiroshima University and Hiroshima City Hospital Organization, Department of Dermatology, Hiroshima, Japón; ⁹Campbelltown Hospital and Western Sydney University, Department of Medicine, Sydney, New South Wales, Australia; ¹⁰Queen Mary Hospital, University of Hong Kong, Division of Rheumatology and Clinical Immunology, Department of Medicine, Hong Kong; ¹¹AARA Research Center, Dallas, TX, Estados Unidos de América; ¹²Charité-Universitätsmedizin Berlin, Institute of Allergology, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin; ¹³Fraunhofer Institute for Translational Medicine and Pharmacology ITMP, Immunology and Allergology, Berlin, Alemania; ¹⁴RC Consultancy, Bassins, Suiza; ¹⁵Pharvaris Inc., Lexington, MA, Estados Unidos de América; ¹⁶Pharvaris Netherlands BV, Leiden, Países Bajos; ¹⁷Pharvaris GmbH, Zug, Suiza; ¹⁸University of California San Diego, Division of Allergy and Immunology, La Jolla, CA, Estados Unidos de América

Conclusiones principales

RAPIDe-3 (NCT06343779) es un ensayo en fase III, en curso, global, aleatorizado, doble ciego y de grupos cruzados para evaluar la eficacia y la seguridad de la cápsula oral de liberación inmediata (LI) de deucricitbant para el tratamiento a demanda de las crisis de angioedema hereditario (AEH) en adolescentes y adultos.

Deucricitbant

Criterio de valoración principal de la eficacia

LI

Deucricitbant cápsula de liberación inmediata para el tratamiento a demanda



Tiempo hasta el inicio del alivio de los síntomas, definido por una puntuación de al menos "un poco mejor" en la PGI-C

Resultados notificados por el paciente

Criterios de valoración de la seguridad



Entrevistas cualitativas sobre las experiencias de los participantes y la calidad de vida relacionada con la salud



AAST, AAST graves análisis clínicos, constantes vitales y parámetros del ECG

ECG: electrocardiograma; LI: de liberación inmediata; PGI-C: impresión global del paciente sobre el cambio; AAST: acontecimiento adverso surgido durante el tratamiento.

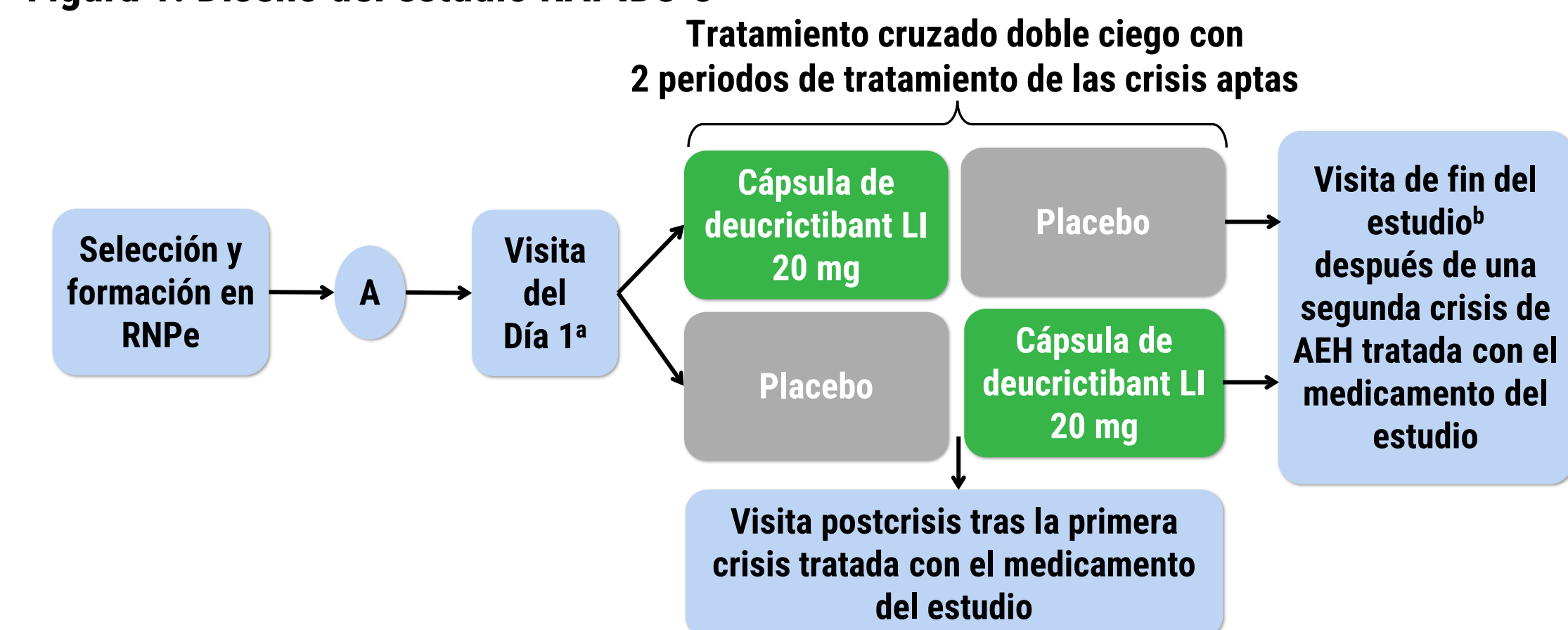
Antecedentes

- **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
- **Deucricitbant:** 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

Descripción general del estudio RAPIDe-3

- **Objetivo de inclusión:** 120 adolescentes y adultos con AEH.
- **Aleatorización** estratificada según:
 - edad (≥12 a <18 años, ≥18 años)
 - uso de profilaxis a largo plazo para el AEH

Figura 1. Diseño del estudio RAPIDe-3



RNPe: resultados notificados por el paciente electrónicos; AEH: angioedema hereditario; LI: de liberación inmediata; A: aleatorización. *Los participantes adolescentes reciben una dosis independiente de las crisis para el muestreo de farmacocinética en la visita del día 1 antes de la A. *Los datos de la visita de fin del estudio se pueden utilizar para determinar la aptitud del participante para un estudio de extensión abierto de deucricitbant.

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión clave

Los criterios de inclusión clave son	Los criterios de exclusión clave son
<ul style="list-style-type: none">• Edad ≥12 a ≤75 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 ≥2 en los últimos 3 meses antes de la selección• Experiencia de uso del tratamiento estándar para las crisis de AEH• Los participantes que utilicen tratamiento profiláctico a largo plazo para el AEH deben estar recibiendo una dosis estable durante un periodo ≥6 meses antes y durante el estudio (<200 mg/día de danazol)	<ul style="list-style-type: none">• Embarazo o lactancia• Cualquier enfermedad concomitante que pudiera interferir en la seguridad del participante o en su capacidad para participar en el estudio• Uso de andrógenos atenuados para la profilaxis a corto plazo en un periodo ≤30 días antes de la aleatorización• Tratamiento previo con deucricitbant a demanda para el AEH• Participación en cualquier otro estudio con un medicamento en investigación

AEH: angioedema hereditario.

Objetivos

- **Objetivo principal:** eficacia de la cápsula de deucricitbant LI como tratamiento a demanda frente a placebo con respecto al inicio del alivio de los síntomas durante las crisis de AEH.
- **Objetivos secundarios clave:** resolución de las crisis de AEH, seguridad y tolerabilidad, farmacocinética en adolescentes (12 a 18 años de edad), CVRS.

Descripción general del estudio RAPIDe-3 (cont.)

Tabla 2. Criterios de valoración principal y secundarios de RAPIDe-3

Categoría	Criterios de valoración
Principal	<ul style="list-style-type: none">• Tiempo hasta el inicio del alivio de los síntomas, definido por una puntuación de al menos "un poco mejor" en la PGI-C durante 2 puntos temporales consecutivos en un plazo de 12 horas^a
Secundarios escogidos	<ul style="list-style-type: none">• Proporción de crisis tratadas con el medicamento del estudio en las que se logra el inicio del alivio de los síntomas según la PGI-C a las 4 horas^a• Tiempo hasta el alivio sustancial de los síntomas según la PGI-C en 12 horas^a• Tiempo hasta la reducción de la intensidad de las crisis según la PGI-S en 12 horas^a• Tiempo hasta la resolución completa de los síntomas según la PGI-S en 48 horas^a• Tiempo hasta el fin de la progresión (FDP)^b de los síntomas de la crisis según la PGI-C en 12 horas^a• Proporción de crisis tratadas con el medicamento del estudio que requieren medicación de rescate en 24 horas^a• Proporción de crisis en las que se logra la resolución de los síntomas según la PGI-S con 1 dosis del medicamento del estudio a las 24 horas^a
Resultados notificados por el paciente (RNP)	<ul style="list-style-type: none">• Entrevistas cualitativas sobre las experiencias de los participantes con los medicamentos para el AEH, las preferencias de tratamiento, los síntomas no localizados que el participante suele experimentar durante las crisis de AEH (p. ej., fatiga o ansiedad), la alteración de las actividades diarias• CVRS (mediante el EQ-5D-5L) en el plazo ≥48 horas y ≤10 días después de cada una de las dos crisis tratadas con el medicamento del estudio
Seguridad	<ul style="list-style-type: none">• Incidencia de AAST y AAST graves• Cambio con respecto al inicio en los análisis clínicos, las constantes vitales y los parámetros del ECG

ECG: electrocardiograma; EQ-5D-5L: cuestionario EuroQoL de 5 dimensiones y 5 niveles; AEH: angioedema hereditario; CVRS: calidad de vida relacionada con la salud; PGI-C: impresión global del paciente sobre el cambio; PGI-S: impresión global del paciente sobre la intensidad; AAST: acontecimiento adverso surgido durante el tratamiento. ^apostratamiento. ^bEl final de la progresión se define como el primer punto temporal postratamiento después del cual todas las puntuaciones de la PGI-C son estables o mejores.

Justificación de la selección del criterio de valoración principal

- **Inicio del alivio de los síntomas:** definido por una puntuación de al menos "un poco mejor" en la PGI-C durante dos puntos temporales consecutivos; fue la medida más sensible en un estudio de validación en el mundo real de los criterios de valoración del tratamientos estándar a demanda del AEH.¹⁵

Tabla 3. Tiempo hasta el inicio del alivio de los síntomas determinado por diferentes medidas de RNP en un estudio de validación en el mundo real

Instrumento de RNP	Número de acontecimientos	Mediana del tiempo hasta, horas (IC del 95 %)
Al menos "un poco mejor" en la PGI-C	90	2,147 (1,518, 3,017)
Reducción ≥20 % en la AMRA-3 ^a	89	2,191 (1,655, 3,035)
Reducción ≥30 % en la AMRA-3 ^a	89	2,990 (2,123, 4,011)
Al menos "mejor" en la PGI-C	92	3,925 (2,969, 5,055)
Reducción de 1 nivel en la PGI-S	91	4,012 (3,015, 5,026)
Reducción ≥50 % en la AMRA-3 ^a	88	4,354 (3,256, 6,093)

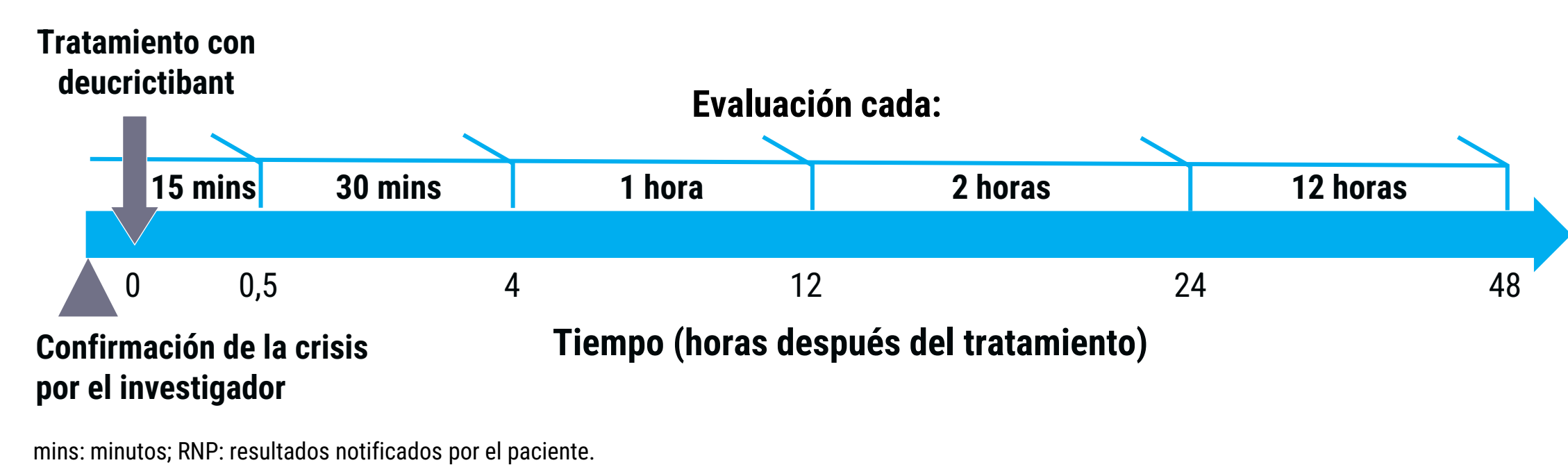
AMRA: escala de valoración de los síntomas de angioedema; IC: intervalo de confianza; AEH: angioedema hereditario; PGI-C: impresión global del paciente sobre el cambio; PGI-S: impresión global del paciente sobre la intensidad; RNP: resultado notificado por el paciente. ^adesde antes del tratamiento

Descripción general del estudio RAPIDe-3 (cont.)

Marco temporal de evaluación de RNP en RAPIDe-3

- Primer punto temporal de medición de RNP postdosis a los 15 minutos.

Figura 2. Momento de las evaluaciones de RNP

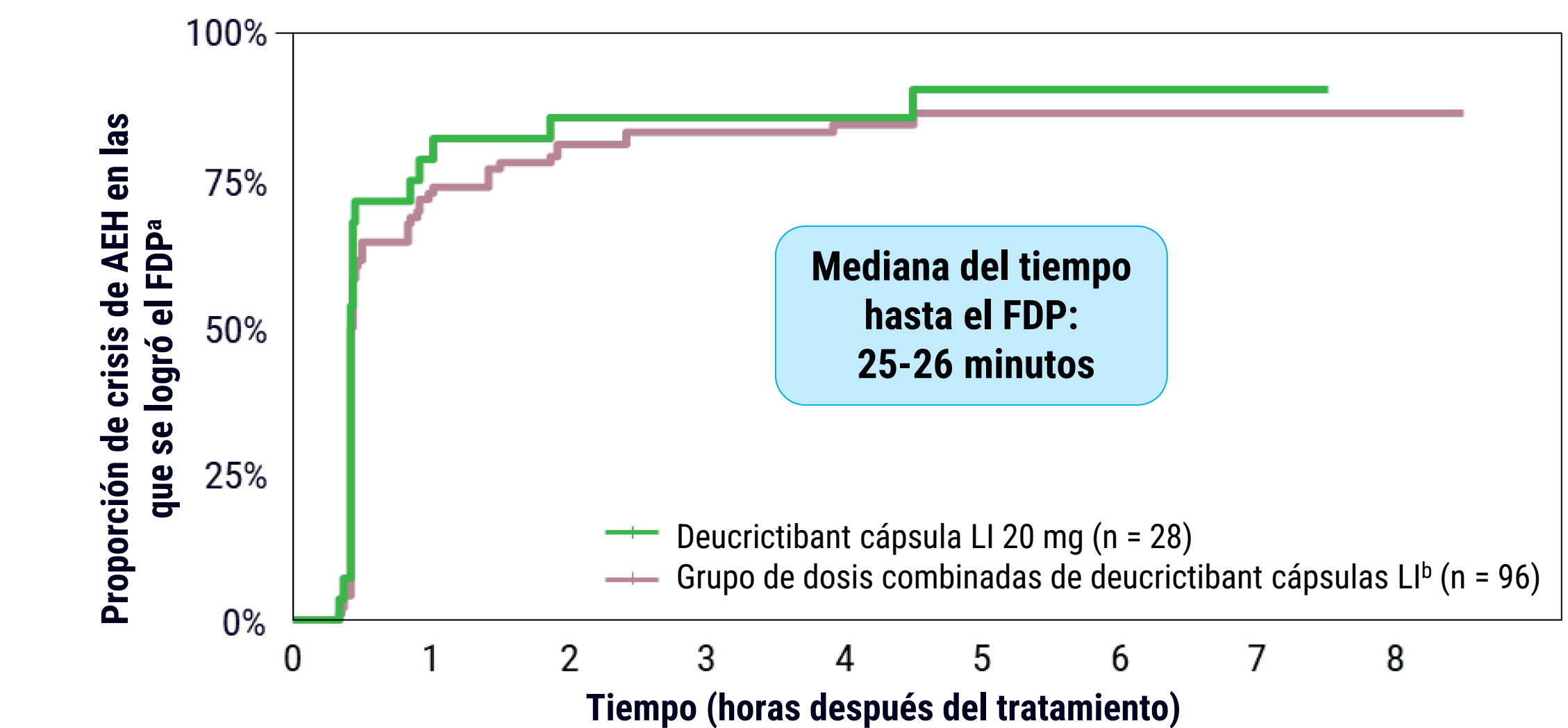


mins: minutos; RNP: resultados notificados por el paciente.

Justificación de las mediciones tempranas de RNP

- En el ensayo en fase II RAPIDe-1, el tratamiento con deucricitbant en cápsulas LI dio lugar a un rápido inicio de la acción, con el fin de la progresión (FDP) alcanzado en una mediana de tiempo de 25-26 minutos tras el tratamiento.¹⁶

Figura 3. Tiempo hasta las mediciones del FDP en el ensayo RAPIDe-1



FDP: fin de la progresión; AEH: angioedema hereditario; LI: de liberación inmediata; *El FDP se evaluó en un análisis a posteriori de RAPIDe-1 y se definió como el primer punto temporal postratamiento con la mayor puntuación compuesta de 3 síntomas (dolor cutáneo, inflamación cutánea, dolor abdominal) en la escala de valoración de los síntomas de angioedema (AMRA-3) y sin uso de medicamentos de rescate. ^aIncluye los grupos de dosis de deucricitbant de 10 mg, 20 mg y 30 mg.

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. Mendivil J, et al. Presentado en la Conferencia GA2LEN UCARE 2023. 8 de diciembre de 2023; São Paulo, Brasil. 16. Riedl MA, et al. Presentado en: ACAA; 9-13 de noviembre de 2023.

R.D.Z.: AbbVie, Bago, CSL Behring, KalVista, Novartis, Panalab, Pharvaris, Pint-Pharma, Sanofi, Takeda; J.A.: Atria, BioCryst, CSL Behring, Ionis, KalVista, Pharming, Pharvaris, Takeda; M.C.: BioCryst, CSL Behring, KalVista, Menarini, MSD, Novartis, Otsuka, Pharming, Pharvaris, Sobi, Takeda, UCB; D.M.C.: Atria, BioCryst, CSL Behring, Ionis, Intellia, KalVista, Otsuka, Pharvaris, Takeda; H.F.: BioCryst, CSL Behring, Intellia, KalVista, ONO Pharmaceutical, Pharming, Pharvaris, Takeda; A.F.: Kaken, Kyorin, Kyowa-Kirin, Mitsubishi-Tanabe, Novartis, Sanofi, Taiho, Takeda; A.S.G.: Brazilian research Entity (CNPq), Catalyt, CSL Behring, Exeltis, KalVista, Kedrion, Multicare, Pharvaris, Pint-Pharma, Takeda, The Binding Site; M.H.: CSL Behring, Pharvaris, Takeda; C.H.K.: CSL Behring, Takeda; P.H.L.: sin conflictos de intereses que declarar en relación con este trabajo; W.R.L.: AstraZeneca, Atria, BioCryst, BioMarin, CSL Behring, Fresenius-Kabi, GSK, Grifols, Intellia, Ionis, KalVista, Magellan, Optinose, Pharming, Pharvaris, Regeneron, Sanofi, Takeda, Teva; M.M.: Atria, BioCryst, CSL Behring, Intellia, KalVista, Novartis, Octapharma, Otsuka, Pharvaris, Takeda; R.C.: empleado de RC Consultancy and consorciador de Pharvaris, posee acciones en Pharvaris; M.Y., E.O., L.Z., J.M., P.L.: empleados de Pharvaris, poseen acciones de Pharvaris; M.A.R.: Atria, BioCryst, BioMarin, Celldex, CSL Behring, Cycle Pharma, Grifols, Intellia, Ionis, KalVista, Novartis, Pharming, Pharvaris, Sanofi-Regeneron, Takeda.

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