

Wirksamkeit und Sicherheit von oralem Deucrictibant, einem Bradykinin-B2-Rezeptor-Antagonisten, bei der Prophylaxe von Attacken bei hereditärem Angioödem: Ergebnisse der Phase-II-Studie CHAPTER-1



Emel Aygören-Pürsün^{1*}, John Anderson², Francesco Arcoleo³, Mauro Cancian⁴, Hugo Chapdelaine⁵, Niall Conlon⁶, Efrem Eren⁷, Mark Gompels⁸, Sofia Grigoriadou⁹, Maria D. Guarino¹⁰, Padmalal Gurugama¹¹, Tamar Kinaciyani¹², Markus Magerl^{13,14}, Michael E. Manning¹⁵, Marcin Stobiecki¹⁶, Michael D. Tarzi¹⁷, Anna Valerieva¹⁸, H. James Wedner¹⁹, William H. Yang²⁰, Andrea Zanichelli^{21,22}, Rafael Crabbé²³, Susan Mulders²⁴, Mingying Royston²⁵, Li Zhu²⁵, Jochen Knolle²⁶, Anne Lesage²⁷, Peng Lu²⁵, Marc A. Riedl²⁸

¹Univ.-Klinikum Frankfurt, Goethe-Univ. Frankfurt, Frankfurt, Deutschland; ²AllerVie Health, Clinical Research Center of Alabama, Birmingham, AL, USA; ³AOR Villa Sofia-Cervello, UOC di Patologia Clinica e Immunologia, Palermo, Italien; ⁴Univ.-Klinikum Padua, Padua, Italien; ⁵Université de Montréal, CHU de Montréal, Montréal, QC, Kanada; ⁶St. James's Hospital and Trinity College, Wellcome Trust CRF, Dublin, Irland; ⁷Univ. Hospital Southampton NHS Foundation Trust, Southampton, GB; ⁸North Bristol NHS Trust, Bristol, GB; ⁹Barts Health NHS Trust, London, GB; ¹⁰Ospedale di Civitanova Marche, Civitanova Marche, Italien; ¹¹Cambridge Univ. Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge, GB; ¹²Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich; ¹³Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Allergieforschung, Körperschaftsmitglied der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Deutschland; ¹⁴Fraunhofer-Institut für Translationale Medizin und Pharmakologie ITMP, Immunol, Berlin, Deutschland; ¹⁵Allergy, Asthma and Immunol. Associates, Ltd., Scottsdale, AZ, USA; ¹⁶Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum Krakau, Polen; ¹⁷Brighton und Sussex Univ. Hospitals NHS Trust, Brighton, GB; ¹⁸Medizinische Universität Sofia, Sofia, Bulgarien; ¹⁹Washington Univ. School of Medicine, St. Louis, MO, USA; ²⁰Ottawa Allergy Research Corporation, Univ. of Ottawa, Ottawa, ON, Kanada; ²¹Università degli Studi di Milano, Mailand, Italien; ²²I.R.C.C.S., Policlinico San Donato, Centro Angioedema, Mailand, Italien; ²³RC Consultancy, Bassins, Schweiz; ²⁴Mulders Clinical Consulting, Groesbeek, Niederlande; ²⁵Pharvaris Inc., Lexington, MA, USA; ²⁶JCK Consulting, Frankfurt, Deutschland; ²⁷GrayMatters Consulting, Schilde, Belgien; ²⁸Univ. of California San Diego, La Jolla, CA, USA

Offenlegung (COI): **E.A.-P.:** Astria, BioCryst, BioMarin, CSL Behring, Intellia, KalVista, Pharming, Pharvaris, Takeda. **J. A.:** BioCryst, BioMarin, CSL Behring, Cycle Pharma, KalVista, Pharming, Pharvaris, Takeda. **F.A.:** CSL Behring, Takeda. **M.C.:** BioCryst, CSL Behring, KalVista, Menarini, MSD, Novartis, Pharming, Pharvaris, Sobi, Takeda, UCB. **H.C.:** AstraZeneca (Alexion), CSL Behring, KalVista, Merck, Novartis, Pharming, Pharvaris, Roche, Sanofi, Sobi, Takeda. **N.C.:** Novartis, Takeda. **E.E., M.D.T.:** Keine Konflikte. **M.G.:** BioCryst, CSL Behring, Novartis. **S.G.:** Baxter, CSL Behring, Dyax, Grifols, Pharming/Swedish Orphan, Takeda, Viropharma. **M.D.G.:** CSL Behring. **P.G.:** BioCryst, CSL Behring, KalVista, Pharming, Takeda. **T.K.:** BioCryst, CSL Behring, KalVista, Novartis, Pharvaris, Sanofi/Regeneron, Takeda. **M.M.:** BioCryst, CSL Behring, Intellia, KalVista, Novartis, Octapharma, Pharming, Pharvaris, Takeda. **M.E.M.:** 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. **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. **W.H.Y.:** Aimmune, ALK, Amgen, AnaptysBio, Aslan Therapeutics, AstraZeneca, BioCryst, Celgene, CSL Behring, DBV Technologies, Dermira, Eli Lilly, Galderma, Genentech/Roche, Glenmark, GSK, Haleon, Incyte Biosciences, Ionis, Merck, Novartis, Novavax, Pharming, Pharvaris, Providence, Regeneron, Sanofi Genzyme, Takeda, VBI; Medizinischer Berater (Freiwilliger) für Hereditary Angioedema Canada (Patientenorganisation); Mitglied des Angioedema Centers of Reference and Excellence. **R.C.:** Mitarbeiter von RC Consultancy, Berater für/Aktionär von Pharvaris. **S.M.:** Mitarbeiter von Mulders Clinical Consulting, Berater für/Aktionär von Pharvaris. **M.R., L.Z., P.L.:** Mitarbeiter von Pharvaris, besitzt Aktien von Pharvaris. **J.K.:** Mitarbeiter von JCK Consult, Berater für/Aktionär von Pharvaris. **A.L.:** Mitarbeiter von GrayMatters Consulting, Berater für/Aktionär von Pharvaris, Berater für Kosa Pharma. **M.A.R.:** Astria, BioCryst, BioMarin, CSL Behring, Cycle Pharma, Fresenius-Kabi, Grifols, Ionis, Ipsen, KalVista, Ono Pharma, Pfizer, Pharming, Pharvaris, RegenxBio, Sanofi-Regeneron, Takeda.



Einführung

Hereditäres Angioödem (HAE)

- Übermäßiges Bradykinin ist der Hauptmediator der klinischen Manifestationen von Bradykinin-vermittelten Angioödem-Attacken, einschließlich HAE.¹
- Trotz der Verfügbarkeit zugelassener Therapien besteht weiterhin ein ungedeckter Bedarf an zusätzlichen prophylaktischen Behandlungen, die eine Wirksamkeit ähnlich einer Injektion, ein gut verträgliches Profil und eine einfache Verabreichung kombinieren.²⁻⁵

Deucricitibant

- Deucricitibant ist ein sich in der Entwicklung befindlicher, selektiver, oral verabreichter Bradykinin-B2-Rezeptor-Antagonist zur prophylaktischen und Bedarfsbehandlung von HAE-Attacken.^{3,6-13}

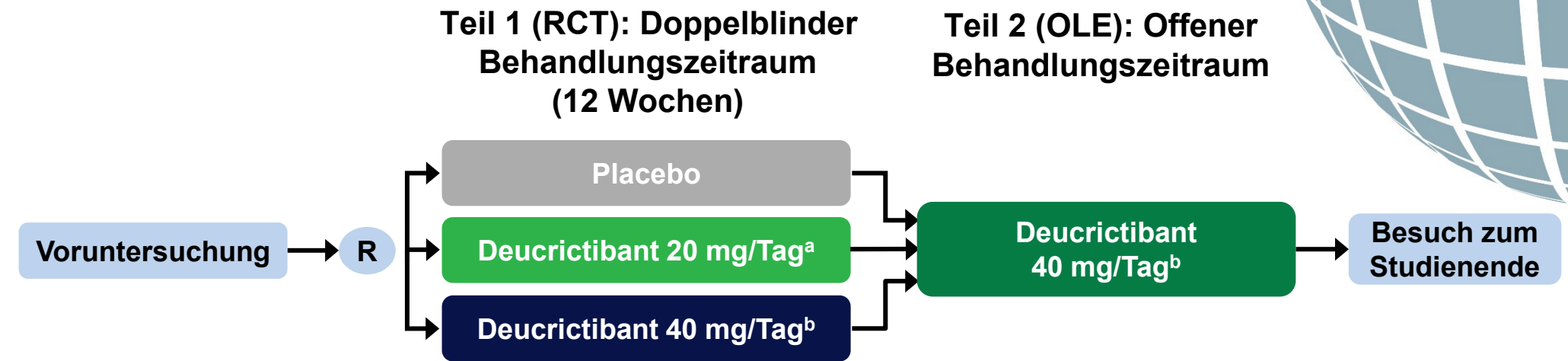
Methoden

- CHAPTER-1 (NCT05047185)* ist eine zweiteilige Phase-II-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Deucricitibant zur Langzeitprophylaxe von HAE-Attacken.¹²
- An Prüfzentren in Kanada, Europa, dem Vereinigten Königreich und den Vereinigten Staaten wurden 34 Teilnehmer aufgenommen und randomisiert.
- Alle 30 Teilnehmer, die die doppelblinde, placebokontrollierte RCT abgeschlossen hatten, meldeten sich für die laufende OLE an. Die Teilnehmer stammten aus den folgenden Gruppen:
 - Deucricitibant 20 mg/Tag (N=11)
 - Deucricitibant 40 mg/Tag (N=10)
 - Placebo (N=9)

Auf dem **Poster A192** werden die Endpunkte Krankheitskontrolle und HRQoL aus der RCT dargestellt.

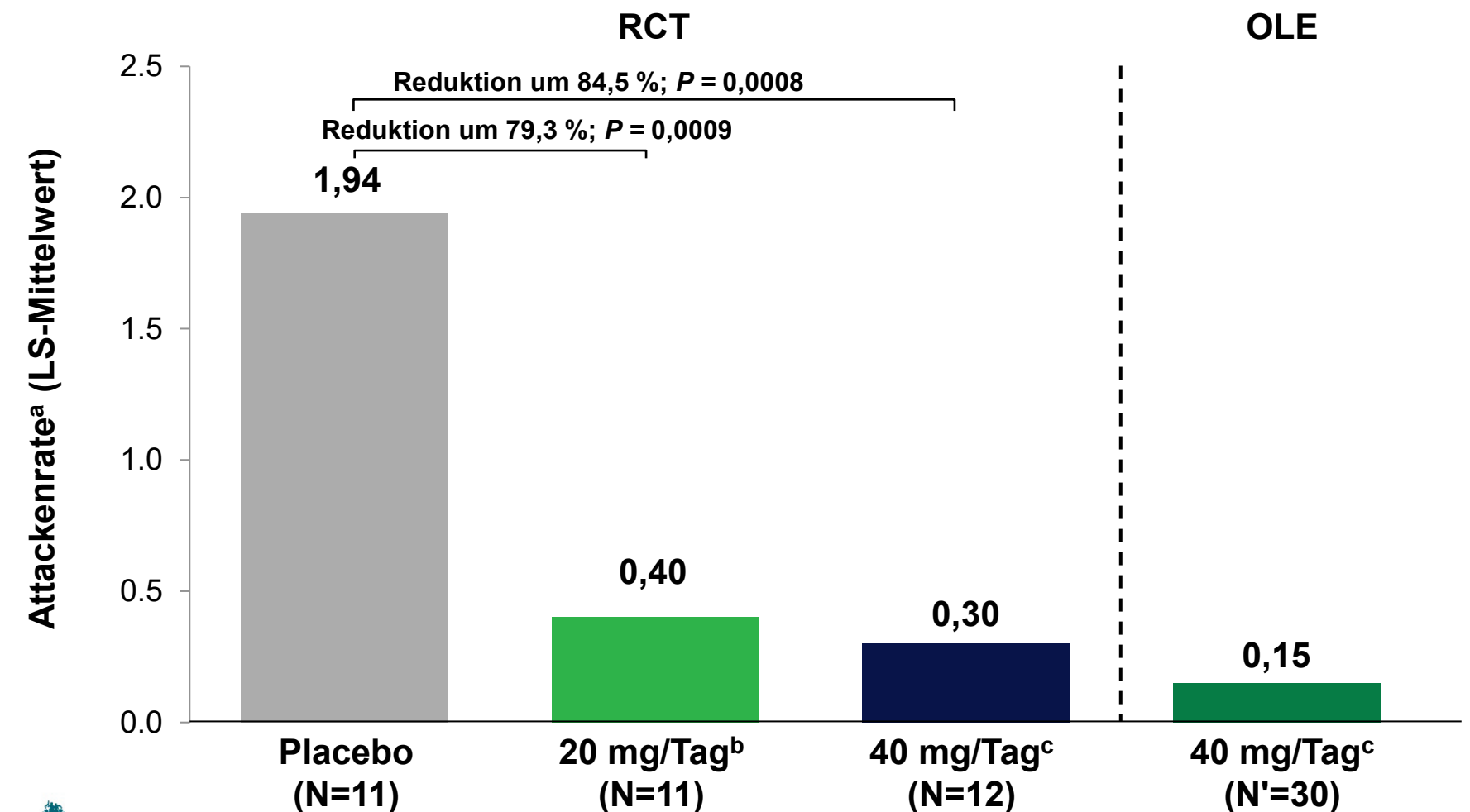
*CHAPTER-1 ist eine von Pharvaris gesponserte klinische Studie.
ClinicalTrials.gov-Kennung: NCT05047185

CHAPTER-1 Studiendesign



Ergebnisse

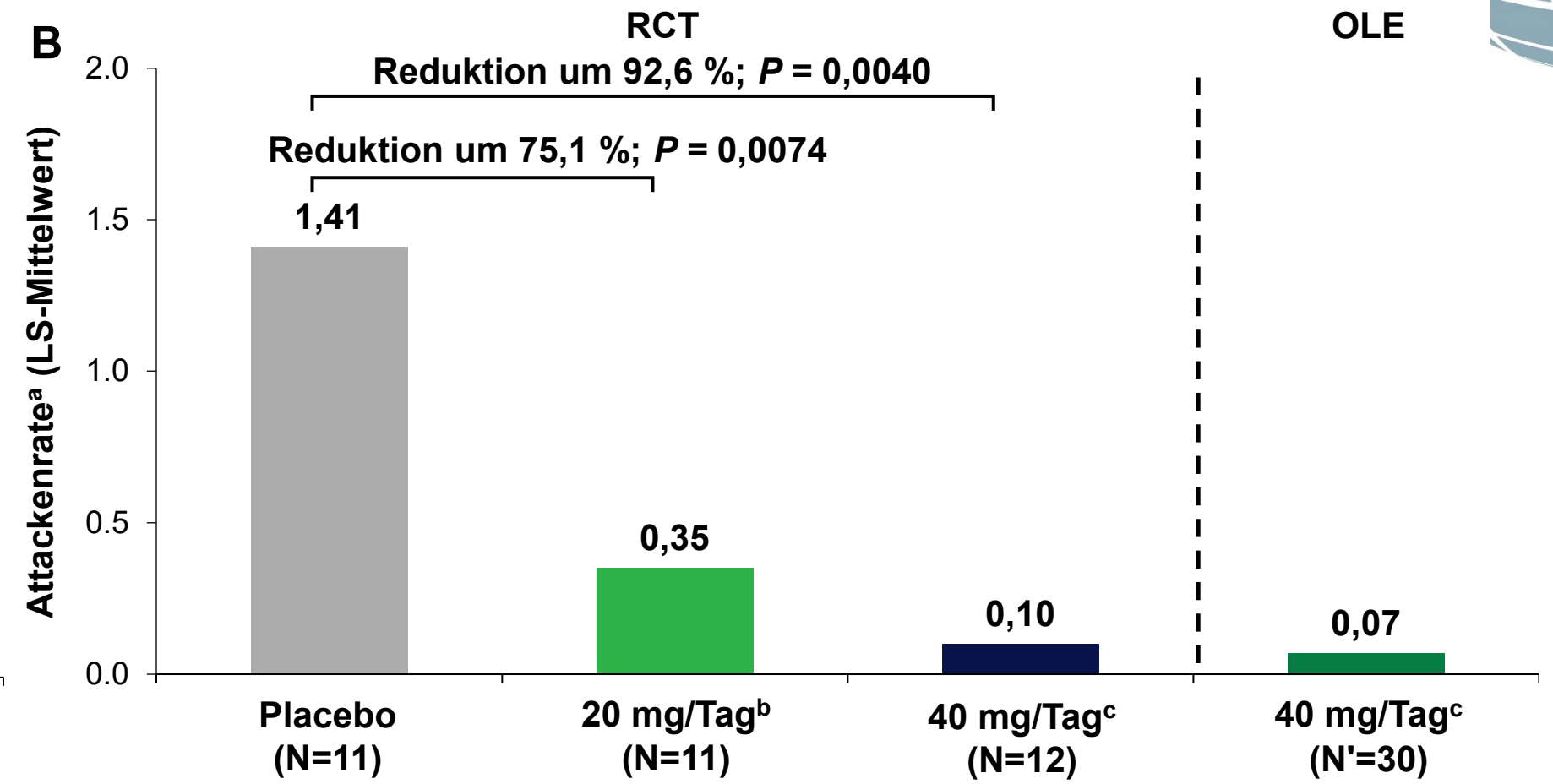
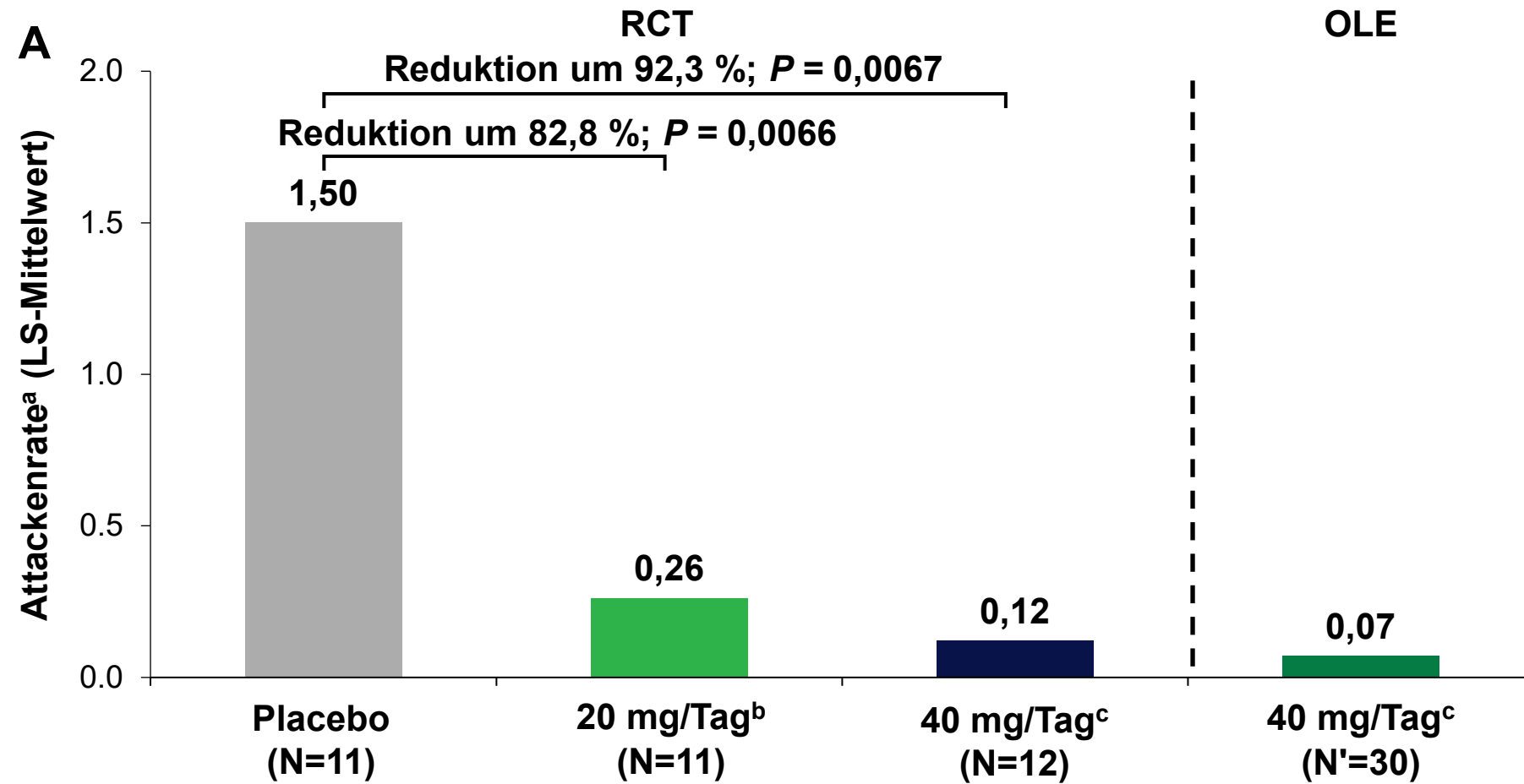
- Die Attackenrate wurde durch Deucricitibant in der RCT (Primärer Endpunkt) signifikant reduziert und blieb während der Langzeitbehandlung (bis zu > 1,5 Jahren) in der OLE niedrig.



HAE, hereditäres Angioödem; HRQoL, gesundheitsbezogene Lebensqualität; IR, immediate-release (sofortige Freisetzung); LS, least squares (kleinste Quadrate); OLE, open-label extension (offene Verlängerung); RCT, randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie). LS-Mittelwertschätzungen der Attackenrate basieren auf Poisson-Regressionsmodellen, die um die Baseline-Attackenrate und die Zeit in Behandlung bereinigt wurden. Es wurde keine Multiplizitätsbereinigung angewendet. N = Anzahl der randomisierten Teilnehmer. N' = Anzahl der Teilnehmer in der OLE. ^aBasierend auf der zeitlich normalisierten Anzahl der Attacken pro 4 Wochen. ^bDeucricitibant IR-Kapsel, 10 mg zweimal täglich. ^cDeucricitibant IR-Kapsel, 20 mg zweimal täglich.

Ergebnisse (Fortsetzung)

- Die Rate von (A) „mittelschweren und schweren“ Attacken und (B) Attacken, die mit Bedarfsmedikamenten behandelt wurden, wurde durch Deucricitbant in der RCT reduziert und blieb während der Langzeitbehandlung (bis zu > 1,5 Jahren) in der OLE niedrig.



Sicherheit

- RCT: Deucricitbant war in beiden Dosierungen gut verträglich; alle vier berichteten behandlungsbedingten TEAE waren leicht.
 - Keine TEAE waren schwerwiegend, schwer oder führten zum Abbruch der Behandlung, zum Ausscheiden aus der Studie oder zum Tod.
- OLE: Deucricitbant blieb gut verträglich, wobei keine neuen Sicherheitssignale beobachtet wurden.

Schlussfolgerungen

- Die Ergebnisse liefern Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von Deucricitbant zur Prävention von HAE-Attacken und unterstützen die weitere Entwicklung als potenzielle prophylaktische Therapie.

HAE, hereditäres Angioödem; IR, immediate-release (sofortige Freisetzung); LS, least squares (kleinste Quadrate); OLE, open-label extension (offene Verlängerung); RCT, randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie); TEAE, behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis. 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-Attackenrate und die Zeit in Behandlung bereinigt wurden. Es wurde keine Multiplizitätsbereinigung angewendet. Die P-Werte in dieser Abbildung sind nominal. ^aBasierend auf der zeitlich normalisierten Anzahl der Attacken pro 4 Wochen. ^bDeucricitbant IR Kapsel, 10 mg zweimal täglich. ^cDeucricitbant IR-Kapsel, 20 mg zweimal täglich.

- Busse PJ et al. *N Engl J Med*. 2020; 382:1136–48.
- Bouillet L et al. *Allergie Asthma Proc*. 2022;43:406–12.
- Betschel SD et al. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11:2315–25.
- Center for Biologics Evaluation and Research. The voice of the patient – hereditary angioedema. US Food and Drug Administration; Mai 2018. Zugriff am 16. August 2024. <https://www.fda.gov/media/113509/download>;
- Covella B et al. *Future Pharmacol*. 2024;4:41–53.
- Lesage A et al. *Front Pharmacol*. 2020;11:916.
- Lesage A et al. *Int Immunopharmacol*. 2022;105:108523.
- <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04618211>. Zugriff am 16. August 2024.
- <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05396105>. Zugriff am 16. August 2024.
- <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06343779>. Zugriff am 16. August 2024.
- Maurer M et al. Vorgestellt auf der: AAAAI; 25.-28. Februar 2022; Phoenix, AZ, USA.
- <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05047185>. Zugriff am 16. August 2024.
- Aygören-Pürsün et al. Vorgestellt auf der EAACI 2024; 31. Mai-3. Juni 2024; Valencia, Spanien.