

EPIK-L1: Eine zweistufige doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Alpelisib bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit lymphatischen Fehlbildungen in Verbindung mit einer PIK3CA-Mutation, Ph. II-III

In der internationalen multizentrischen EPIK-L1-Studie soll die Effektivität und Sicherheit von Alpelisib in der Behandlung von Patienten mit PIK3CA-assoziierten lymphatischen Fehlbildungen bzw. Malformationen geprüft werden.

PIK3CA-Mutationen können sowohl zu den sogenannten PIK3CA-assoziierten Überwuchersyndromen (PIK3CA-related overgrowth spectrum – PROS), als auch zu isolierten venösen und lymphatischen Malformationen führen. Alle diese Entitäten sind seltene Erkrankungen. Lymphatische Malformationen können auf Grund einer Lage im Mundbereich oder der Atemwege sowie bei rezidivierenden Infektionen oder Einblutungen zu sehr einschränkenden Beschwerden führen oder sogar lebensgefährlich sein. Der Phänotyp der betroffenen Patienten ist individuell unterschiedlich ausgeprägt. Bisherige Behandlungsmethoden konzentrieren sich vor allem auf die interventionell-radiologische Verödung (Sklerosierung) und die chirurgische Entfernung von Läsionen. Auf Grund der Lokalisation oder der Ausdehnung der Malformation kommen jedoch nicht alle Patienten für eine solche Therapie in Frage; auch kommt es nach invasiver Therapie oft zu Rezidiven, so dass medikamentöse Therapien benötigt werden.

Alpelisib ist ein PIK3CA-Inhibitor, der für Patienten mit Brustkrebs entwickelt und zugelassen wurde. 2018 publizierte eine französische Arbeitsgruppe ein sehr gutes Ansprechen auf Alpelisib bei knapp 20 Patienten mit PROS-Erkrankungen; seither wurde es in weiteren Studien und Härtefallprogrammen bei PROS-Patienten eingesetzt und die Wirksamkeit bei PROS-Erkrankungen bestätigt. Die Wirkung bei PROS-Erkrankungen mit Überwuchs wird aktuell in der EPIK-P2-Studie untersucht. Hierbei wurde beobachtet, dass Alpelisib bei diesen Patienten auch durch lymphatische Malformationen verursachten Schwellungen reduzieren konnte. Es gibt somit vielversprechende Ergebnisse, dass Alpelisib durch gezielte Enzymhemmung ein Ansatz bei der Behandlung der lymphatischen Malformationen sein könnte.

Patienten mit lymphatischer Malformation und molekulargenetischem Nachweis einer PIK3CA-Mutation (z.B. aus einer Hautbiopsie), bei denen kein komplexeres PROS-Syndrom diagnostiziert wurde, können ab einem Alter von 6 Jahren in die EPIK-L1-Studie eingeschlossen werden. Zu den Screening-Untersuchungen gehören, neben einem MRT, unter anderem Blutuntersuchungen und eine kardiologische Untersuchung. Die Lebensqualität der Studienpatienten wird mit Hilfe von Fragebögen evaluiert. Nach Abschluss der Screeninguntersuchungen und zentralem radiologischem Review erfolgt die Registrierung in die Studie, die in zwei Abschnitten durchgeführt wird. In Studienabschnitt 1 erhalten alle Patienten Alpelisib in einer 24-Woche langen Hauptphase zur Ermittlung der optimalen Alpelisib-Dosis. Patienten, die klinisch von der Behandlung profitieren, erhalten eine 120-wöchige Verlängerungsphase mit Alpelisib. Wurde die optimale Dosis ermittelt, startet der randomisierte Studienabschnitt 2, in dem zwei Drittel der Patienten Alpelisib erhalten. Das verbleibende Drittel der Patienten erhält für 24 Wochen Placebo, nach 24 Wochen erhalten alle Patienten das Verum. Patienten, die in Woche 24 von der Behandlung profitieren, erhalten Alpelisib weiterhin über eine 120-wöchige Verlängerungsphase. Die Studie läuft über 3 Jahre mit anschließenden Nachuntersuchungen alle 6 Monate. Nach Vorliegen der Sicherheitsdaten zur Alpelisib-Dosierung wird in Studienabschnitt 2 eine weitere Gruppe für Kinder von 2-5 Jahren geöffnet werden.

Sponsor der internationalen EPIK-L1-Studie ist die Novartis Pharma GmbH. In Deutschland nehmen neben Freiburg noch Leipzig und Köln an der Studie teil. Beginn der Rekrutierung war im Februar 2024.

Ansprechpartner am ZKJ: Dr. Friedrich Kapp

Weitere Informationen: www.clinicaltrials.gov: NCT05948943