

**EPIK-P2: A Phase II double-blind study with an upfront, 16-week randomized, placebo-controlled period, to assess the efficacy, safety and pharmacokinetics of alpelisib (BYL719) in pediatric and adult patients with PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS), EudraCT: 2020-000561-16**

In der internationalen multizentrischen EPIK-P2-Studie soll die Effektivität und Sicherheit von Alpelisib in der Behandlung von Patienten mit PIK3CA-assoziierten Überwuchssyndromen geprüft werden.

PIK3CA-assoziierte Überwuchssyndrome (PIK3CA-related overgrowth spectrum – PROS) sind seltene Erkrankungen, die sich durch Gefäßfehlbildungen (kapillär, lymphatisch, venös, selten arteriovenös) und Überwuchs präsentieren. Letzterer betrifft oft das Fettgewebe, aber auch Bindegewebe und Muskeln, selten auch das Gehirn. Dieser Überwuchs kann im Verlauf des Lebens progredient sein und gemeinsam mit den Gefäßfehlbildungen zu Beschwerden führen. Der Phänotyp der betroffenen Patienten ist sehr individuell ausgeprägt. Bisherige Behandlungsmethoden konzentrieren sich vor allem auf die interventionell radiologische Verödung und die chirurgische Entfernung. Jedoch kommen nicht alle Patienten auf Grund der Lokalisation oder der Ausdehnung der Malformation für eine solche Therapie in Frage, auch kommt es nach Resektion oft zu einem Rezidiv, so dass medikamentöse Therapien benötigt werden.

Alpelisib ist ein PIK3CA-Inhibitor der für Patienten mit Brustkrebs entwickelt wurde und zugelassen ist. 2018 erschien eine Publikation einer französischen Arbeitsgruppe, in der ein sehr gutes Ansprechen von knapp 20 Patienten mit PROS-Erkrankungen beschrieben wurde, weitere kleinere Studien scheinen die Wirksamkeit zu bestätigen. Es liegen jedoch weiterhin keine ausreichenden wissenschaftlichen Daten vor, mit der die Wirksamkeit und Sicherheit von Alpelisib bei Patienten mit PROS-Erkrankungen gezeigt wurde. Diesbezüglich eine bessere Evidenz herbeizuführen und eine Zulassung für PROS-Patienten zu erreichen ist das Ziel der EPIK-P2-Studie.

Patienten mit klinischem Phänotyp einer PROS-Erkrankung und molekulargenetischen Nachweis einer PIK3CA-Mutation (z.B. aus einer Hautbiopsie) können ab einem Alter von 6 Jahren eingeschlossen werden. Zu den Screening-Untersuchungen gehören, neben einem Ganzkörper-MRT, unter anderem Blutuntersuchungen, eine Lungenfunktionsprüfung und eine kardiologische Untersuchung. Es werden Fragebögen zur Lebensqualität erhoben und ein sogenanntes Goal-Attainment-Scaling (GAS) durchgeführt. Mittels des GAS kann der Patient Ziele definieren, die er hofft, durch die Behandlung zu erreichen (z.B. ein besseres Greifen des Trinkglases bei Überwuchs der Hand); hierdurch wird versucht, eine Vergleichbarkeit der sehr unterschiedlich betroffenen Patienten zu erreichen. Nach Abschluss der Screeninguntersuchungen und erfolgreicher Registrierung in die Studie (u.a. nach zentralem radiologischen Review der MRT-Bilder) erfolgt eine Randomisierung, wobei 2/3 der Patienten Alpelisib und 1/3 der Patienten für 16 Wochen ein Placebo erhalten. Nach 16 Wochen erhalten alle Patienten das Verum. Die Studie läuft über insgesamt 5 Jahre und erfordert insbesondere im ersten Jahr häufige Besuche am Studienzentrum (mindestens monatlich), da unter anderem auch Daten zur Pharmakodynamik erhoben werden. Nach Vorliegen der Sicherheitsdaten zu den gewählten Dosierungen in den Gruppen der Kinder ab 6 Jahren (50 mg pro Tag) und der Erwachsenen (125 mg pro Tag; Brustkrebspatienten erhalten 250-300 mg pro Tag) wird eine weitere Gruppe für Kinder von 2-5 Jahren geöffnet werden. Aktuell wird noch eine vierte explorative Gruppe geöffnet, in dieser werden weltweit 6 Patienten im Alter von 2-5 Jahren mit Alpelisib behandelt, zwei Screening-Plätze wurde an Deutschland vergeben.

Sponsor der internationalen EPIK-P2-Studie ist die Novartis Pharma GmbH. In Deutschland nehmen 4 weitere Zentren (Hamburg, Düsseldorf, Leipzig, Heidelberg) teil, Freiburg nimmt die Rolle des LKP-Zentrums ein. Beginn der Rekrutierung war im Sommer 2021. Das Freiburger Zentrum führt in Deutschland die Rekrutierung an (8 Screenings, davon 1 Patient aktiv im Screening, 3 Patient\*innen in Behandlung)

Ansprechpartner am ZKJ: Dr. Friedrich Kapp

[Weitere Informationen: www.clinicaltrials.gov: NCT04589650](http://www.clinicaltrials.gov: NCT04589650)