

Een open-label, 1-armige studie van de Veiligheid, Pharmacokinetiek, Pharmacodynamies, en Efficiëntie van Leniolisib in Pediatrische Patienten (In de leeftijd van 4 tot 11 jaar) met ADPS (Activated Phosphoinositide 3-Kinase Delta Syndrome), gevolgd door een langdurige Open-label extensie.

Gepubliceerd: 06-10-2022 Laatste bijgewerkt: 29-04-2024

Objectief eindpunt '• Om de klinische veiligheid en verdraagbaarheid van leniolisib te beoordelen bij pediatrische patiënten (in de leeftijd van 4 tot 11jaar) met APDS• Incidentie van tijdens de behandeling optredende AE's (TEAE's),...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Immuunstelselaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53548

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Een studie bij pediatrische patiënten (leeftijd 4 tot 11 jaar) met APDS

Aandoening

- Immuunstelselaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Geactiveerd PI3K δ ; syndroom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pharming Technologies b.v.

Overige ondersteuning: By the sponsor.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ADPS, Efficiëntie, Farmacodynamiek, Farmacokinetiek

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

.

Secundaire uitkomstmaten

.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Geactiveerd PI3K δ -syndroom is een uiterst zeldzame, genetische, levensbedreigende aandoening van het immuunsysteem die is ingedeeld in een groep aandoeningen die primaire immuundeficiënties (PID's) worden genoemd. Geactiveerd PI3K δ -syndroom 1 (APDS1) was ook bekend als p110 δ -activerende mutaties die senescente T-cellen, lymfadenopathie en immunodeficiëntie (PASLI) veroorzaakten na de karakterisering ervan (Lucas 2014). Geactiveerd PI3K δ -syndroom wordt veroorzaakt door mutaties in het gen PIK3CD (type 1 APDS, APDS1 of PASLI-CD) of PIK3R1 (type 2 APDS, APDS2 of PASLI R1) die PI3K δ activeren (Michalovich 2018). De rol van genetische variatie van voor fosfoinositide 3-kinase (PI3K) coderende genen bij kinderen met defecten in B-cel-immunodeficiëntie werd voor het eerst beschreven in 2006 (Jou 2006) en het volledige PI3K-syndroom werd voor het eerst beschreven in 2013 (Angulo 2013). Net als bij andere PID's vertoont de meerderheid van de patiënten met APDS symptomen en manifestaties vóór de leeftijd van 18 jaar, hoewel er enkele manifestaties zijn

die worden herkend wanneer patiënten volwassen zijn. Hoewel de leeftijd waarop de ziekte begint sterk kan variëren, vertonen de meeste patiënten symptomen in de vroege kinderjaren. Vanwege de grote fenotypische variatie en het ontbreken van consistente klinische diagnostische criteria in APDS, zijn genetische tests die de karakteristieke mutaties laten zien de huidige standaard voor nauwkeurige diagnose. In een systematische review met de grootste groep patiënten die tot nu toe is beschreven (n=243), was de helft van de patiënten jonger dan 12 jaar wanneer beschreven in de literatuur (n=213), met een mediane leeftijd bij diagnose van 10,0 jaar (bereik: 5,0 tot 19,0) en een mediane leeftijd waarop de symptomen beginnen is 1,66 jaar (bereik: 0,58 tot 3,0) (Jamee 2019). Deze gegevens laten zien dat patiënten een significante vertraging hadden in de diagnose van 7,0 jaar (spreiding: 3,4 tot 14,0). In deze analyse was 74% van de patiënten APDS1 en 26% APDS2; een positieve familiegeschiedenis werd gemeld bij 38,6%. Diagnostisch testen voor APDS wordt vaak pas gestart als gespecialiseerde medische behandeling nodig is; helaas gaat dit vaak gepaard met vele jaren van ernstige klinische manifestaties zonder specifieke diagnose. Deze periode van vertraging kan in de toekomst korter worden naarmate het bewustzijn onder gespecialiseerde artsen groeit. Een gemiddelde beginleeftijd van 1,66 (spreiding: 0,6 tot 3,0) jaar (n=111) is gemeld, met terugkerende luchtweginfecties vanaf een mediane leeftijd van 1,2 (spreiding: 0,6 tot 2,0) jaar (n=36). Van de 103 patiënten van wie overlevingsgegevens beschikbaar waren, waren 14 (12%) overleden aan maligniteit, darmperforatie, sepsis, meervoudig orgaanfalen of longbloeding. Infecties traden vroeg in het leven op (vóór de leeftijd van 1 jaar), terwijl enteropathie, lymfoproliferatie, auto-immuniteit en maligniteit iets later optraden bij mediane leeftijden van 5 (bereik: 1 tot 18), 3 (bereik: 1 tot 6), 10,5 (bereik: respectievelijk 6,0 tot 15,0) en 18 (bereik: 13 tot 24) jaar (Jamee 2019). De fenotypische expressie van APDS door APDS1 en APDS2 vertoont enige variabiliteit. Geactiveerd PI3K δ -syndroom 1 vertoont verhoogde aanwezigheid van hepatomegalie, bronchiëctasie en sinusitis. Geactiveerd PI3K δ -syndroom 2 vertoont verhoogde aanwezigheid van lymfadenopathie, pneumonie, groeiachterstand, neurologische ontwikkelingsachterstand en maligniteit (Jamee 2019). In een cohortonderzoek werd berekend dat APDS2-patiënten een risico van 78% hebben om op de leeftijd van 40 jaar een lymfoïde maligniteit te ontwikkelen (Elkaim 2016). Veel voorkomende klinische kenmerken van de ziekte zijn terugkerende sinuspulmonale infecties, ernstige of aanhoudende virale infecties, auto-immuniteit (bijv. cytopenie, artritis, enteropathie) en chronische goedaardige lymfoproliferatie met een verhoogd risico op het ontwikkelen van lymfomen. Klinische en immunologische kenmerken kunnen variëren van

asymptomatische of zelden symptomatische patiënten tot ernstigere en levensbedreigende vormen. Groeiachterstand en neurologische ontwikkelingsachterstand worden vaak opgemerkt bij kinderen met APDS (Elkaim 2016, Jamee 2019, Condcliffe 2018). In totaal werd bij 28% van de patiënten met een vastgestelde hoofddiagnose aanvankelijk de diagnose hyperimmunoglobuline (Ig) M-syndroom gesteld met een voorgeschiedenis van chronische infecties vanaf het eerste levensjaar (n=11) (Jamee 2019). Bijna de helft van alle APDS-patiënten die tijdens hun ziekteverloop bronchiëctasie ontwikkelen, heeft geen voorgeschiedenis van longontsteking. Maligniteit kan later in het ziekteverloop optreden en presenteert zich meestal als diffuus grootcellig B-cellymfoom (Jamee 2019). De manifestaties van APDS zijn variabel, zelfs binnen families die dezelfde mutatie dragen, variërend van enkele geïsoleerde gevallen van schijnbaar symptoomloze volwassen patiënten tot kinderen met primaire antilichaamdeficiëntie en/of vroege recidiverende luchtweginfecties met bronchiëctasie tot anderen die lijden aan lymfoproliferatie, auto-immuniteit, of maligniteit. In de meeste gevallen ontstaat er een patroon van aanvang in de vroege kinderjaren, eerst met overmatige infecties en luchtwegaandoeningen, vervolgens lymfoproliferatie en auto-immuniteit, en ten slotte maligniteit. Momenteel zijn er geen goedgekeurde therapieën voor APDS en geen beschikbare gerichte therapieën die de hyperactieve PI3Kδ-route in APDS normaliseren. De huidige medische praktijk bestaat voornamelijk uit preventieve, ondersteunende of symptomatische behandeling op maat van de individuele patiënt. Momenteel beschikbare therapieën zijn niet specifiek voor de onderliggende biologie van APDS. De beschikbare symptomatische en preventieve behandelingen pakken slechts een deel van de manifestatie van APDS aan. Hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) is slechts een optie voor een kleine subset van APDS-patiënten (12,8%), maar brengt aanzienlijke risico's met zich mee, waaronder sterfte bij 10% tot 20% van de patiënten (Jamee 2019, Nademi 2017, Okano 2019). Het geschatte overlevingspercentage zonder transplantaatfalen in een reeks van 27 APDS-patiënten die HSCT kregen op een mediane leeftijd van 12 jaar (bereik 2 tot 66) is 68% na 2 jaar (Dimitrova 2020).

Er is een on vervulde behoefte aan therapieën die gericht zijn op de PI3K-route en die het potentieel hebben om de progressie en de ziektelast te verminderen door de oorzaak van de ziektemanifestaties te remmen in vergelijking met de huidige zorgstandaard.

Therapieën die gericht zijn op de onderliggende biologie van APDS zullen naar verwachting de klinische resultaten en kwaliteit van

DocuSign Envelope ID: 9E6641D1-C0B0-49A0-A9A8-AF6664A928AF
leven voor patiënten met APDS verbeteren.

Leniolisib (voorheen bekend als CDZ173 en nu aangeduid als PH-E6) is een oraal

beschikbare, kleinmoleculaire remmer van p110 δ die de productie van PIP3 remt. Leniolisib is onderzocht op veiligheid en verdraagbaarheid in een first-in-human studie (CCDZ173X2101) en 2 geneesmiddelinteractiestudies (CCDZ173X2102 en CCDZ173X2104). Gezonde vrijwilligers werden gedurende 15 dagen blootgesteld aan enkelvoudige oplopende doses tot 400 mg en meervoudige doses tot 140 mg tweemaal daags. Leniolisib is ook onderzocht in een studie (CCDZ173X2203) bij patiënten met het primaire syndroom van Sjögren (pSS). Daarnaast wordt leniolisib geëvalueerd in fase 3-onderzoeken (CCDZ173X2201 en CCDZ173X2201E1) bij adolescenten (≥ 12 jaar) en volwassen patiënten met APDS. Het afgeronde onderzoek CCDZ173X2201 bestaat uit 2 delen. Deel I was een open-label, binnen-patiënt, dosisescalatiestudie met optitratie, ontworpen om de veiligheid en farmacokinetiek van leniolisib in de doelpopulatie vast te stellen en om de optimale dosis te selecteren die in deel II moet worden getest. Deel II was bedoeld om de werkzaamheid en veiligheid van leniolisib bij deze populatie te beoordelen. Het lopende onderzoek CCDZ173X2201E1 is een open-label, niet-gerandomiseerd, veiligheids-, verdraagbaarheids-, werkzaamheids- en PK-onderzoek om actieve orale behandeling met leniolisib 70 mg BID uit te breiden tot adolescenten en volwassen patiënten met APDS die deelnamen aan onderzoek CCDZ173X2201 of die eerder behandeld met andere PI3K δ -remmers dan leniolisib; behandeling met leniolisib zal tot 6 jaar duren voor een individuele patiënt. Gezien de specificiteit van leniolisib om selectief de PI3K klasse IA p110 δ -subeenheid te remmen, die de gain-of-function-mutatie herbergt die APDS aandrijft, richt leniolisib zich specifiek op de veroorzakende factor die resulteert in de pathogenese van APDS, en kan daardoor een effectieve behandeling bieden voor deze nieuw beschreven ziekte met een aanzienlijke onvervulde medische behoefte. Dit zal de eerste studie zijn om leniolisib te evalueren bij kinderen (van 4 tot 11 jaar) met mutaties van ofwel het PIK3CD (APDS1) of PIK3R1 (APDS2) gen dat APDS bevestigt. Meer informatie over de niet-klinische en klinische gegevens voor leniolisib vindt u in de Investigator's Brochure.

Doel van het onderzoek

Objectief eindpunt '

- Om de klinische veiligheid en verdraagbaarheid van leniolisib te beoordelen bij pediatrische patiënten (in de leeftijd van 4 tot 11 jaar) met APDS
- Incidentie van tijdens de behandeling optredende AE's (TEAE's), SAE's en AE's die leiden tot stopzetting van het onderzoeksgeneesmiddel
- Verandering ten opzichte van baseline in klinische laboratoriumtestresultaten

(hematologie, bloedchemie, urineonderzoek)

- Verandering vanaf baseline in vitale functies
- Verandering ten opzichte van baseline in bevindingen bij lichamelijk onderzoek
- Verandering ten opzichte van baseline in elektrocardiogrammen (ECG's)
- Verandering vanaf baseline in groei en lichamelijke ontwikkeling
- Om de werkzaamheid van leniolisib te beoordelen bij pediatrische patiënten (in de leeftijd van 4 tot 11 jaar) met APDS
- Vermindering van lymfadenopathie zoals gemeten met MRI of lage dosis CT aan het einde van 12 weken behandeling
- Immunofenotype beoordeeld door veranderingen vanaf baseline in het percentage naïeve B-cellen tot totaal B-cellen tot het einde van 12 weken behandeling

Onderzoeksopzet

Deze studie is een tweedelige, prospectieve, open-label, eenarmige, multicenter studie om de veiligheid, verdraagbaarheid, PK, PDx en werkzaamheid van leniolisib te evalueren bij ten minste 15 pediatrische patiënten (in de leeftijd van 4 tot 11 jaar) met mutaties van ofwel de PIK3CD (APDS1) of PIK3R1 (APDS2) genen die APDS bevestigen. Er zullen ten minste 4 patiënten <6 jaar worden ingeschreven. Deel I zal bestaan uit een periode van 12 weken om de veiligheid en werkzaamheid van de behandeling met leniolisib te beoordelen. Deel II zal bestaan uit een 1-jarige, lange termijn, follow-up verlenging van de veiligheid, met een mogelijke tussentijdse analyse. De doses leniolisib die in het onderzoek moesten worden gebruikt, werden geselecteerd op basis van gegevens over veiligheid, verdraagbaarheid, PK en PDx uit het fase 2/3-onderzoek bij volwassenen, evenals gegevens over PK-modellering (zie rubriek 3.4 voor meer details). studie, zal leniolisib oraal worden toegediend op basis van het lichaamsgewicht. Doses zullen variëren van 20 tot 70 mg BID (resultierend in totale dagelijkse doses variërend van 40 tot 140 mg per dag). In deel I van de studie zullen patiënten gedurende de behandelingsperiode van 12 weken op dezelfde dosis gebaseerd blijven op basis van hun gewicht bij baseline. In deel II zullen de doses bij elk gepland studiebezoek zo nodig worden aangepast aan veranderingen in gewicht. De veiligheid en verdraagbaarheid zullen worden beoordeeld. De veiligheid wordt beoordeeld vanaf het begin van de behandeling tot 28 ± 5 dagen na voltooiing van de behandeling. Veiligheidsbeoordelingen omvatten fysieke onderzoeken, vitale functies (lichaamstemperatuur, bloeddruk en hartslag), standaard klinische laboratoriumevaluaties (hematologie, bloedchemie en urineonderzoek), AE- en SAE-bewaking en hartveiligheid, die zal worden gecontroleerd door middel van van 12-afleidingen ECG's. Verdere beoordelingen omvatten de PedsQL Child Self Report Health Related Quality of Life Questionnaire voor patiënten van 5 tot 11 jaar, de PedsQL Parent Proxy Report Health Related Quality of Life Questionnaire voor patiënten van 4 jaar en PGA. De verdraagbaarheid van tabletten zal worden beoordeeld. Populatie PK zal worden beoordeeld met behulp van een schaarse steekproeftechniek om de belasting te minimaliseren. Tijdens elk deel van het onderzoek worden patiënten gerandomiseerd naar 1 van de 3

PK-bemonsteringsgroepen. In elke groep worden maximaal 4 bloedmonsters verzameld op elke dag tijdens de behandelingsperioden van deel I en 1 jaar (deel II). De werkzaamheid zal de vermindering van lymfadenopathie en immunofenotype beoordelen. Vermindering van lymfadenopathie zal worden gemeten door de SPD in de indexlaesies die zijn geselecteerd volgens de Cheson-methodologie uit beeldvorming. Voor beeldvorming kunnen locaties kiezen uit een van de 2 beeldvormende modaliteiten (MRI of CT) volgens de klinische praktijk en lokale regelgeving (zie charter voor beeldvormingsbeoordeling). Beoordelingen van baseline en einde van de behandeling moeten worden uitgevoerd met dezelfde beeldvormingsmodaliteit. De werkzaamheid van het immunofenotype zal worden beoordeeld door verandering van het percentage nai*eve B-cellen in het totale aantal B-cellen vanaf de uitgangswaarde. Voor een doorlopende of indien nodig veiligheidsbeoordeling zal een Data Monitoring Committee worden opgericht. Zie Paragraaf 10.3, Bijlage 3 voor meer details. Als een epidemie of pandemie (bijv. COVID-19-pandemie) studiebezoeken ter plaatse beperkt of verhindert, kunnen alternatieve methoden voor het verlenen van permanente zorg worden geïmplementeerd. Telefoongesprekken of virtuele contacten (bijv. DocuSign Envelope ID: 9E6641D1-C0B0-49A0-A9A8-AF6664A928AF teleconsult) met de patiënt, afhankelijk van de lokale regelgeving en mogelijkheden, kunnen studiebezoeken ter plaatse vervangen, voor de duur van de pandemie totdat het veilig is voor de patiënt om de locatie opnieuw te bezoeken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

.

Inschatting van belasting en risico

.

Contactpersonen

Publiek

Pharming Technologies b.v.

Darwinweg 24
Leiden 2333CR
NL

Wetenschappelijk

Pharming Technologies b.v.

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Patie*nt is man of vrouw en tussen de 4 en 11 jaar oud op het moment van de eerste studieprocedure. Vrouwen moeten bij screening geen kinderen kunnen krijgen.
- Patie*nt weegt ≥ 13 kg en < 45 kg bij baseline.
- Patie*nt heeft de genetische PI3K δ -mutatie van het PIK3CD (APDS1) of PIK3R1 (APDS2) gen bevestigd.
- Patie*nt heeft ten minste 1 meetbare nodale laesie op magnetische resonantie beeldvorming (MRI)/lage dosis computertomografie (CT).
- Patie*nt heeft nodale of extranodale lymfoproliferatie en klinische bevindingen die overeenkomen met APDS (bijv. een voorgeschiedenis van herhaalde oto-sino-pulmonale infecties en/of orgaandisfunctie die overeenkomt met APDS).
- Patie*nt heeft de mogelijkheid om ongewijzigde studiegerelateerde medicijnen zonder problemen in te nemen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patie*nt heeft eerder of gelijktijdig immunosuppressieve medicatie gebruikt, zoals: a. Een mTOR-remmer (bijv. sirolimus, rapamycin, everolimus) of een PI3K δ -remmer (selectieve of niet-selectieve PI3K-remmers) binnen 6 weken voorafgaand aan de eerste dosis. i. Kortdurend gebruik tot een totaal van 5 dagen is toegestaan, maar alleen tot 1 maand voorafgaand aan de inschrijving voor het onderzoek. b. B-celdepleters (bijv. rituximab) binnen 6 maanden voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmedicatie. i. Als de patie*nt eerder

is behandeld met een B-celdepleter, moet het absolute aantal B-lymfocyten in het bloed weer normaal zijn. c. Belimumab of cyclofosfamide binnen 6 maanden voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmedicatie. d. Cyclosporine A, mycofenolaat, 6-mercaptopurine, azathioprine of methotrexaat binnen 3 maanden voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmedicatie. e. Systemische glucocorticoïden boven een dosis equivalent aan ofwel ≥ 2 mg/kg lichaamsgewicht of ≥ 20 mg/dag prednison/prednisolon of equivalent. f. Andere immunosuppressieve medicatie waarvan verwacht wordt dat de effecten aanhouden bij het begin van de dosering van de studiemedicatie. · Patie*nt heeft een voorgeschiedenis of huidige diagnose van afwijkingen op het elektrocardiogram (ECG) die wijzen op een significant veiligheidsrisico voor patie*nten die aan het onderzoek deelnemen, zoals: a. Geschiedenis van familiaal lang QT-syndroom of bekende familiegeschiedenis van Torsades de Pointes. b. Gelijktijdige klinisch significante hartritmestoornissen, bijv. aanhoudende ventriculaire tachycardie, en klinisch significant tweede- of derdegraads atrioventriculair blok zonder pacemaker. c. QTc in rust (Fridericia heeft de voorkeur, maar Bazett acceptabel) >460 msec als de meting wordt bevestigd door zo snel mogelijk een aanvullend ECG te herhalen Patie*nt gebruikt momenteel medicijnen waarvan bekend is dat ze organische aniontransporterprotei*ne (OATP) 1B1, OATP1B3 en borstkankerresistentieprotei*ne (BCRP)-substraten zijn

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	15-10-2023
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	n/a
Generieke naam:	Leniolisib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-10-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2022-001624-14-NL
CCMO	NL82692.078.22