

# Deuxième analyse intermédiaire d'une étude d'extension en ouvert évaluant leniolisib dans le syndrome de la PI3Kδ activée : Efficacité et tolérance long terme jusqu'en mars 2023

V. Koneti Rao,<sup>1</sup> Anna Šedivá, MD, PhD,<sup>2</sup> Virgil A.S.H Dalm, MD, PhD,<sup>3</sup> Alessandro Plebani,<sup>4</sup> Catharina Schuetz,<sup>5</sup> Anna Shcherbina,<sup>6</sup> Antonino Trizzino,<sup>7</sup> Yulia Zharankova,<sup>8</sup> Alanvin Orpia,<sup>1</sup> Elaine Kulm,<sup>9</sup> Sharon Webster,<sup>1</sup> Julia Körholz,<sup>5</sup> Vassilios Lougaris,<sup>4</sup> Yulia Rodina,<sup>6</sup> Julien Kosmadakis,<sup>10</sup> Xavier Amores,<sup>10</sup> Didier Vandier,<sup>10</sup> Jason Bradt,<sup>11</sup> Anurag Relan,<sup>11</sup> Gulbu Uzel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, États-Unis ; <sup>2</sup>Département d'immunologie, Hôpital universitaire Motol, 2e Faculté de médecine, Université Charles, Prague, République Tchéque ; <sup>3</sup>Département de médecine interne, division d'allergie et d'immunologie clinique ; département d'immunologie, centre médical de l'université Erasmus de Rotterdam, Pays-Bas ; <sup>4</sup>Clinique de pédiatrie, département des sciences cliniques et expérimentales, université de Brescia, Azienda Socio Sanitaria Territoriale Spedali Civili di Brescia, Brescia, Italie ; <sup>5</sup>Immunologie pédiatrique, département de pédiatrie, faculté de médecine et hôpital universitaire Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresde, Allemagne ; <sup>6</sup>Département d'immunologie, Centre national de recherche médicale Dmitry Rogachev d'hématologie, d'oncologie et d'immunologie pédiatriques, Moscou, Russie ; <sup>7</sup>Département d'hématologie et d'oncologie pédiatriques, Hôpital ARNAS Ospedale Civico Di Cristina Benfratelli, Palerme, Italie ; <sup>8</sup>Centre de recherche biélorusse pour l'oncologie, l'hématologie et l'immunologie pédiatriques, Minsk, Biélorussie ; <sup>9</sup>Direction de la recherche clinique, Laboratoire national de recherche sur le cancer de Frederick, Bethesda, Maryland, États-Unis ; <sup>10</sup>Pharming Group N.V., Leiden, Pays-Bas ; <sup>11</sup>Pharming Healthcare Inc, Warren, New Jersey, États-Unis

## OBJECTIF

Présenter les résultats d'une deuxième analyse intermédiaire d'une étude d'extension en ouvert (OLE) évaluant la tolérance et l'efficacité à long terme du leniolisib chez des patients atteints du syndrome de la phosphoinositide 3-kinase delta (PI3Kδ) activée (APDS), après une exposition médiane de 3,0 ans au leniolisib

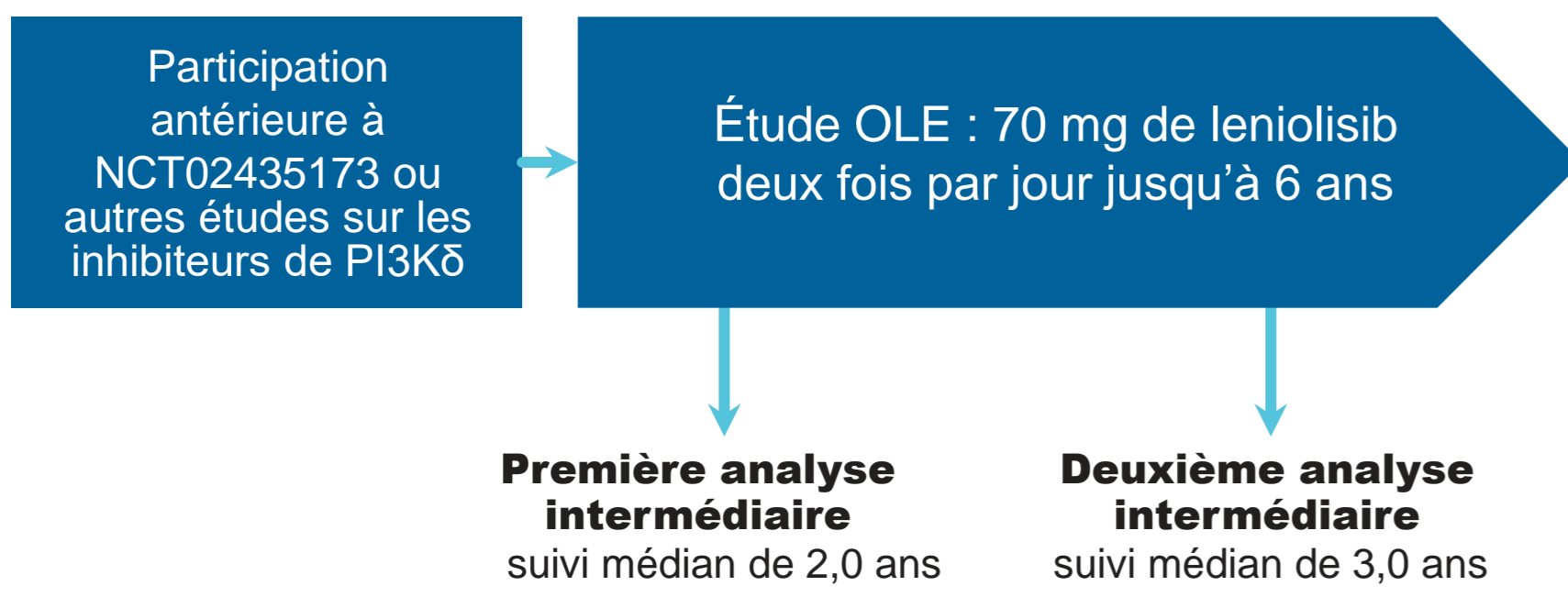
## CONTEXTE

- L'APDS est une erreur innée ultra-rare de l'immunité, caractérisée par une immunodéficience et une dérégulation immunitaire<sup>1-3</sup>
- Leniolisib est un inhibiteur oral hautement sélectif de la PI3Kδ, qui cible la physiopathologie sous-jacente de l'APDS pour modifier l'évolution à long terme de la maladie<sup>4,5</sup>
- Dans un essai contrôlé randomisé de phase III (ECR) chez des personnes atteintes d'APDS (étude 2201), leniolisib a été bien toléré et a satisfait aux deux critères d'évaluation principaux (réduction de la lymphadénopathie et augmentation des cellules B naïves) par rapport au placebo<sup>6</sup>
- Une étude d'extension en ouvert - OLE (NCT02859727) examinant la tolérance et l'efficacité à long terme du leniolisib est en cours. Une première analyse intermédiaire (après une durée médiane de 2,0 ans d'exposition au leniolisib) a été rapportée précédemment<sup>7</sup>

## MÉTHODES

- Les patients de l'étude OLE étaient âgés de ≥12 ans et avaient terminé l'étude de phase III avec leniolisib (NCT02435173) ou d'autres inhibiteurs de PI3Kδ
- Tous les patients ont reçu 70 mg de leniolisib deux fois par jour
- Le critère d'évaluation principal était la sécurité et la tolérance à long terme, rapportées sous forme d'effets indésirables (EIs)
- Les critères d'efficacité incluaient :
  - Fréquence des infections (secondaire)
  - Qualité de vie (secondaire)
  - Lymphoprolifération (exploratoire)
  - Normalisation des immunoglobulines M (IgM) (exploratoire)
- La date d'extraction des données était le 13 mars 2023 (Figure 1)

Figure 1. Conception de l'étude OLE



## RÉSULTATS

### Patients

- 37 patients inclus dans OLE. 26 ont été préalablement traités par leniolisib ; 11 n'ont pas été préalablement traités par leniolisib
- 31 patients (84 %) poursuivaient encore le traitement à l'étude au moment de l'extraction des données
- L'exposition médiane au leniolisib était de 3,0 ans (intervalle : 1,2-6,0 ans)

### Sécurité et tolérance à long terme

- Au moment de la deuxième analyse intermédiaire, 34 patients (91,9%) avaient présenté ≥1 EI (Figure 2)
- Les EI les plus fréquents étaient l'infection à la COVID-19 et l'infection des voies respiratoires supérieures (Tableau 1)
- La plupart des EI ont été classés comme légers ou modérés (grade 1 ou 2 ; Figure 2)
- Aucun nouvel EI lié au traitement n'a été signalé depuis la première analyse intermédiaire (Figure 2)
- 8 patients ont eu des EI graves (21,6 % ; Figure 2, Tableau 2) ; aucun n'était lié au traitement
- Les nouveaux EI graves de l'étude OLE incluaient un lymphome hodgkinien de grade 3 au jour de prolongation 750 chez un patient précédemment traité par placebo dans l'ECR, qui avait des antécédents d'infection par le virus d'Epstein-Barr (y compris des titres positifs pendant l'ECR et l'OLE), des interruptions de traitement et des aggravations de lymphoprolifération ; ce patient a arrêté leniolisib.

### Critères d'efficacité

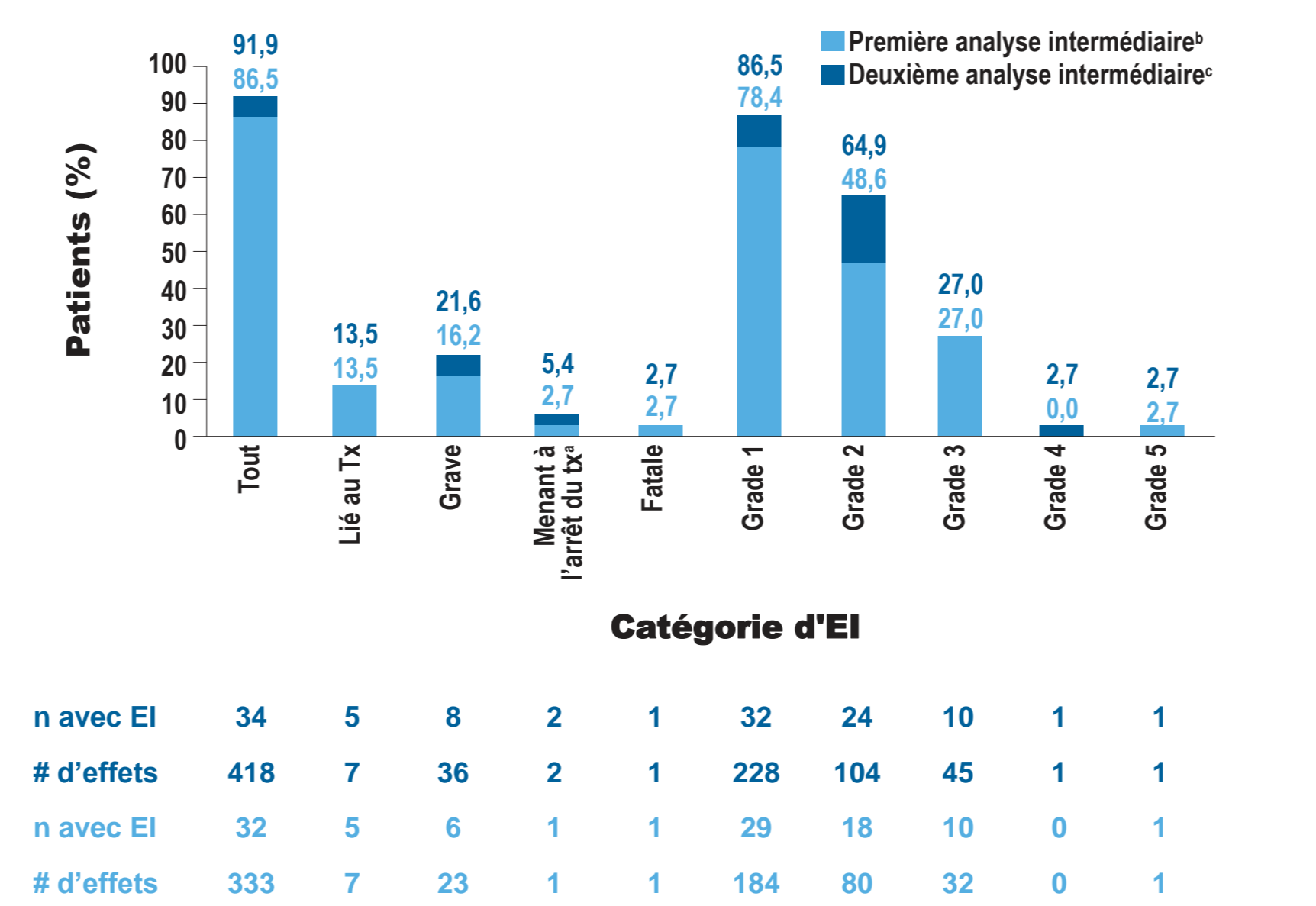
- Il y a eu une réduction significative du nombre global d'infections (-0,26 par année de traitement avec leniolisib ; p=0,003), y compris les infections respiratoires (-0,20 ; p=0,02) ;
- Sur les 27 patients recevant un traitement substitutif par immunoglobulines (Ig) au début de l'OLE, 5 ont arrêté le traitement avec Ig et 5 ont pu réduire leur dose d'Ig de 25 à 50 %
- Les réductions de la lymphoprolifération observées dans l'ECR avec leniolisib se sont maintenues :
  - Il y avait une réduction moyenne de 49,5 % (écart-type [ET] : 0,4) de la somme des diamètres des ganglions lymphatiques depuis le début de l'ECR (Figure 3)
  - 26/30 patients (87 %) ont obtenu une réduction de ≥30 % (Figure 3)
  - La réduction moyenne du volume de la rate était de 36 % (ET : 0,2), avec 19/31 patients (61 %) obtenant une réduction de ≥35 % (Figure 4)
- Les taux élevés d'IgM ont diminué avec leniolisib et sont restés faibles jusqu'à la dernière évaluation des IgM (Figure 5)

Tableau 1. EIs les plus fréquents survenant chez plus de 10 % des patients recevant leniolisib deux fois par jour lors de la deuxième analyse intermédiaire OLE (suivi médian de 3,0 ans)

Terme privilégié MedDRA	Les patients avec EI	
	Première analyse intermédiaire, <sup>a</sup> N=37, n (%)	Deuxième analyse intermédiaire, <sup>b</sup> N=37, n (%)
COVID-19	5 (13,5)	11 (29,7)
Infection des voies aériennes supérieures	8 (21,6)	10 (27,0)
Pyrexie	6 (16,2)	7 (18,9)
Céphalées	6 (16,2)	7 (18,9)
Otitites externes	5 (13,5)	5 (13,5)
Infection des voies aériennes	4 (10,8)	5 (13,5)
Sinusites	4 (10,8)	5 (13,5)
Vomissements	2 (5,4)	5 (13,5)
Prise de poids	5 (13,5)	5 (13,5)
Douleurs abdominales	4 (10,8)	4 (10,8)
Asthme	2 (5,4)	4 (10,8)
Bronchites	1 (2,7)	4 (10,8)
Caries dentaires	3 (8,1)	4 (10,8)
Diarrhée	4 (10,8)	4 (10,8)
Rhinopharyngites	2 (5,4)	4 (10,8)
Herpès buccal	2 (5,4)	4 (10,8)
Pharyngites	4 (10,8)	4 (10,8)
Pneumonie	2 (5,4)	4 (10,8)
Rhinites	3 (8,1)	4 (10,8)
Infections urinaires	2 (5,4)	4 (10,8)

Les EI en gras avaient été observés chez plus de patients lors de la deuxième analyse intermédiaire que lors de la première analyse intermédiaire. <sup>a</sup>Une première analyse intermédiaire a eu lieu après un suivi médian de 2,0 ans ; <sup>b</sup>Une deuxième analyse intermédiaire a eu lieu après un suivi médian de 3,0 ans.

Figure 2. Fréquence des EIs chez les patients de l'étude OLE recevant leniolisib deux fois par jour du début de la première et de la deuxième analyse intermédiaire



Les grades EI 1 à 5 indiquent ce qui suit : 1 = léger, 2 = modéré, 3 = sévère, 4 = menaçant le pronostic vital, 5 = décès. <sup>a</sup> EI non fatal ayant entraîné l'arrêt du traitement était un cas de lymphome hodgkinien classique ; <sup>b</sup> la première analyse intermédiaire a eu lieu après un suivi médian de 2,0 ans ; La seconde analyse intermédiaire a eu lieu après un suivi médian de 3,0 ans.

Tableau 2. EIs graves survenus chez les patients recevant leniolisib deux fois par jour lors de l'étude OLE (suivi médian de 3,0 ans)

Terme privilégié MedDRA	Patients avec EI	
	Première analyse intermédiaire, <sup>a</sup> N=37, n (%)	Deuxième analyse intermédiaire, <sup>b</sup> N=37, n (%)
Douleurs abdominales	2 (5,4)	2 (5,4)
Pneumonie	1 (2,7)	2 (5,4)
Abcès des tissus mous	1 (2,7)	1 (2,7)
Sinusites aiguës	1 (2,7)	1 (2,7)
Alanine aminotransférase augmentée	2 (5,4)	1 (2,7)
Anémie	-	1 (2,7) <sup>c</sup>
Fissure anale	1 (2,7)	1 (2,7)
Réaction anaphylactique	-	1 (2,7)
Arthrite réactive	1 (2,7)	1 (2,7)
Aspiration	1 (2,7)	1 (2,7)
Asthme	-	1 (2,7)
COVID-19	-	1 (2,7) <sup>c</sup>
Arrêt cardiaque	1 (2,7)	1 (2,7)
Colites	1 (2,7)	1 (2,7)
Déshydratation	1 (2,7)	1 (2,7)
Douleurs faciales	1 (2,7)	1 (2,7)
Neutropénie fébrile	-	1 (2,7) <sup>c</sup>
Douleur aux côtes	-	1 (2,7)
Lymphome de Hodgkin	-	1 (2,7) <sup>c</sup>
Hypocalcémie	1 (2,7)	1 (2,7)
Hypotension	-	1 (2,7) <sup>c</sup>
Leucopénie	-	1 (2,7) <sup>c</sup>
Lymphadénopathie	-	1 (2,7)
Hypotension orthostatique	1 (2,7)	1 (2,7)
Parotidite	1 (2,7)	1 (2,7)
Cellulite périorbitaire	1 (2,7)	1 (2,7)
Pyrexie	1 (2,7)	1 (2,7) <sup>c</sup>
Troubles respiratoires	-	1 (2,7)
Sinusites	1 (2,7)	1 (2,7)
Idée suicidaire	-	1 (2,7)
Infections urinaires	-	1 (2,7)
Infection virale	-	1 (2,7) <sup>c</sup>
Vomissements	1 (2,7)	1 (2,7)

Les EI en gras avaient été observés chez plus de patients lors de la deuxième analyse intermédiaire que lors de la première analyse intermédiaire. A- Une première analyse intermédiaire a eu lieu après un suivi médian de 2,0 ans ; B- une deuxième analyse intermédiaire a eu lieu après un suivi médian de 3,0 ans ; C- des EI graves survenant chez un seul patient ayant été diagnostiqué par la suite avec un lymphome hodgkinien ; ce patient a également présenté un EI grave de douleur abdominale.

Figure 3. Modification de la valeur initiale de la taille des lésions ganglionnaires chez les patients de l'étude OLE recevant leniolisib deux fois par jour

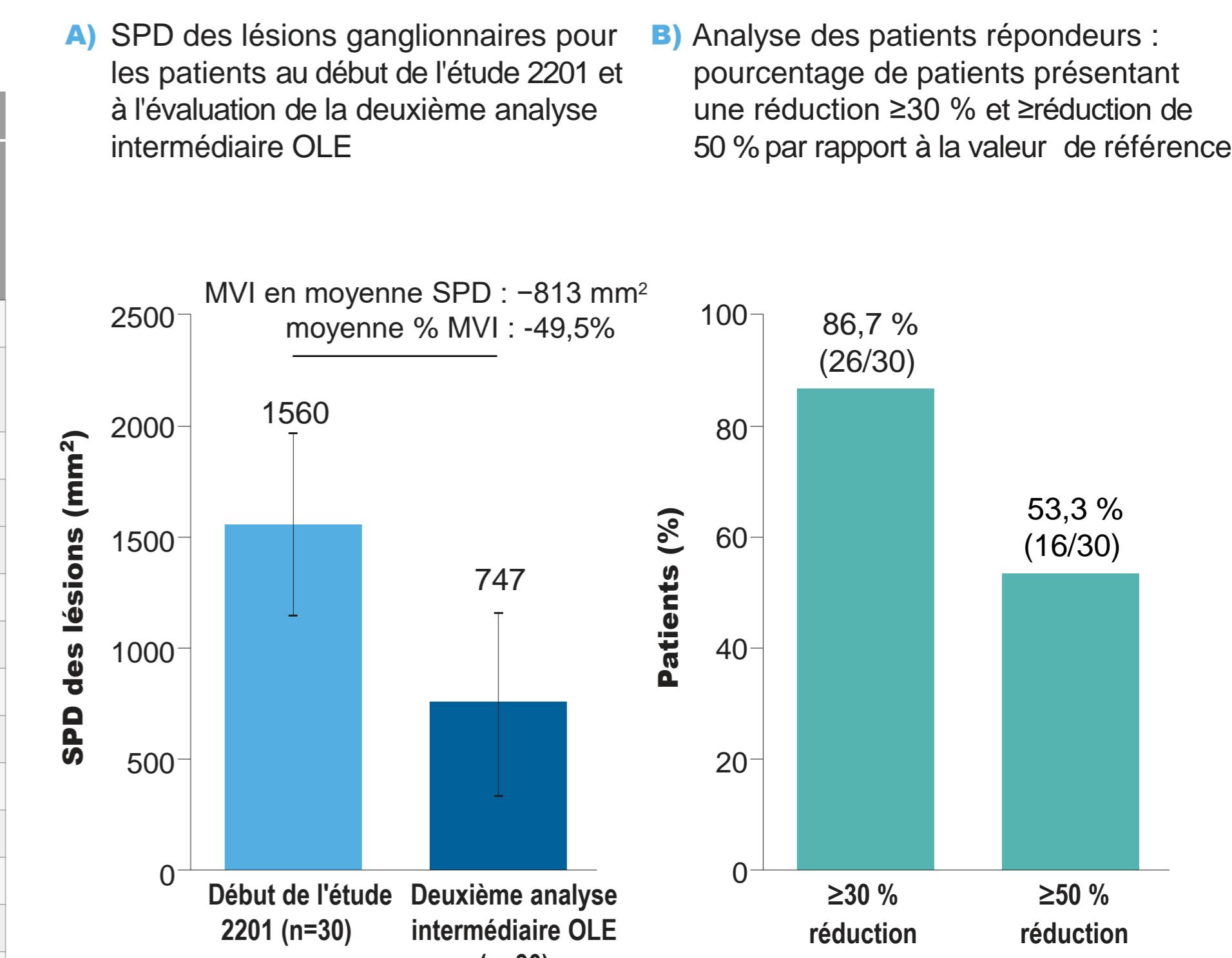
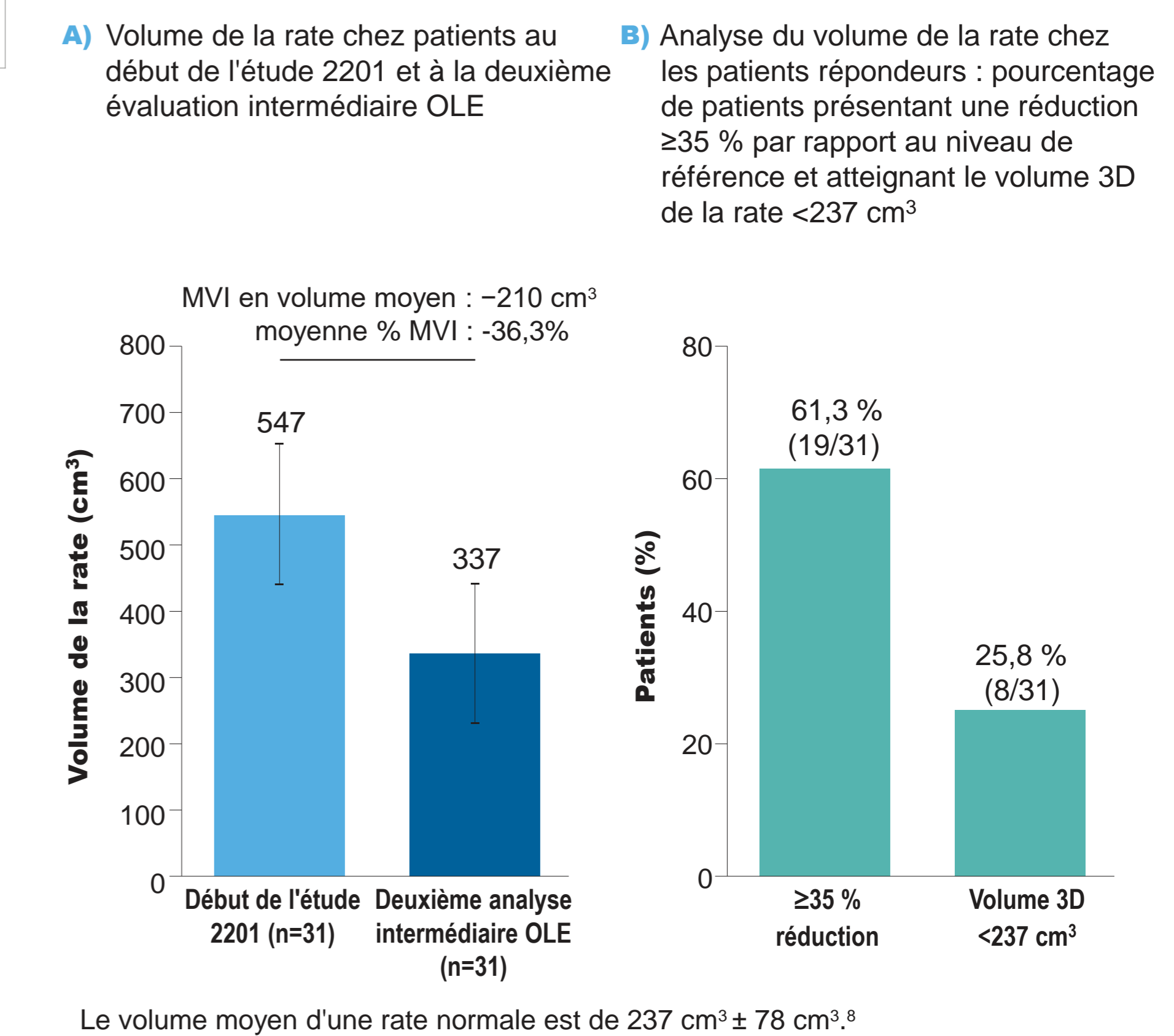
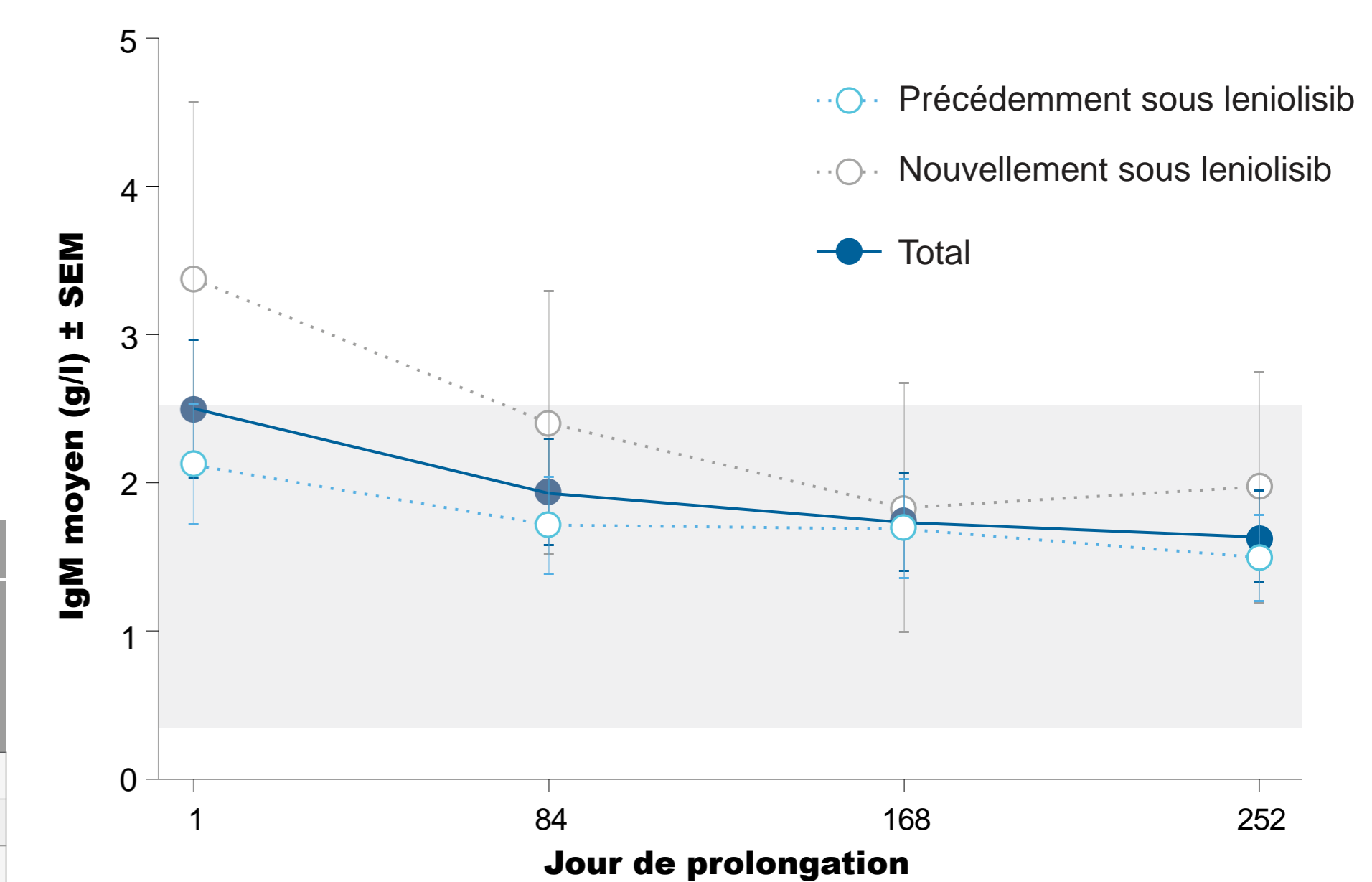


Figure 4. Modification par rapport à la valeur initiale du volume de la rate chez les patients de l'étude OLE recevant leniolisib deux fois par jour



Le volume moyen d'une rate normale est de 237 cm<sup>3</sup> ± 78 cm<sup>3</sup>.<sup>8</sup>

Figure 5. Taux moyens d'IgM chez les patients de l'étude OLE recevant leniolisib deux fois par jour



La bande ombrée représente la plage normale des taux d'IgM. Le jour de prolongation 252 était la dernière évaluation des immunoglobulines sériques définie dans l'étude.

## CONCLUSIONS

- Leniolisib reste bien toléré, avec une efficacité durable et un profil de sécurité favorable à une exposition médiane de 3,0 ans chez les personnes atteintes d'APDS

### REFERENCES:

- Michalovich D *et al.* Front Immunol 2018;9:369; 2. Lucas CL *et al.*, Nat Immunol 2014;15:88-97; 3. Angulo I *et al.*, Science 2013;342:866-871; 4. Cant AJ *et al.*, J Allergy Clin Immunol Pract 2023; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.09.016>; 5. Hoegenauer K *et al.*, ACS Med 2017;8:975-980; 6. Rao VK, *et al.*, Blood 2023;141(9):971-983; 7. Rao VK *et al.*, J Allergy Clin Immunol 2023; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.09.032>; 8. Linguraru MG *et al.*, Acad Radiol 2013;20(6):675-684

ABBREVIATIONS : EI : événement indésirable ; APDS : syndrome de la PI3K delta activée ; MVI : modification par rapport à la valeur initiale ; COVID-19 : maladie du coronavirus ; IgM : immunoglobuline M ; MedDRA : Dictionnaire médical pour les activités réglementaires ; OLE : étude d'extension en ouvert ; PI3K : phosphoinositide 3-kinase ; ECR : essai contrôlé randomisé ; ET : écart-type ; SEM : erreur-type de la moyenne ; SPD : somme du produit des diamètres ; Tx : traitement. REMERCIEMENTS : Nous tenons à remercier les patients et leurs aidants ainsi que tous les chercheurs et leurs équipes qui ont contribué à cette étude. Les auteurs remercient JO Luscombe, PhD, Pharming, Leiden, Pays-Bas pour la coordination de la publication, Emma Dutton, PhD, Costello Medical, Bristol, Royaume-Uni pour la rédaction médicale et l'assistance éditoriale, et l'équipe créative médicale de Costello pour le soutien à la conception. Tous les coûts associés au développement de cette affiche ont été financés par Pharming. CONTRIBUTIONS DE L'AUTEUR : Contributions substantielles à la conception de l'étude, ou à l'acquisition/l'analyse/l'interprétation des données : VKR, AS, VASHD, AP, CS, AS, AT, YZ, AO, EK, SW, JK, VL, YR, JB, AR, GU ; Rédaction de la publication ou révision critique du contenu intellectuel : VKR, AS, VASHD, AP, CS, AS, AT, YZ, AO, EK, SW, JK, VL, YR, JB, AR, GU. DIVULGATIONS : VKR : Aucion ; AS : Consultant et conférencier à Takeda et Octapharma ; conférence à CSL Behring ; VASHD : Consultant/honoraire d'AstraZeneca, CSL Behring, GSK, Pharming Group, Takeda ; AP : Aucion ; CS : Aucion ; AS : Honoraire et consultant pour Octapharma, CSL Behring et Novartis ; À : Aucion ; YZ : Aucion ; AO : Aucion ; EK : Aucion ; SW : Consultant auprès du groupe Pharming ; JK : Reçu des frais de déplacement et des honoraires de Pharming ; VL : Aucion ; YR : Aucion ; JB : Employé actuel et détenteur d'options d'achat d'actions de Pharming ; AR : détenteur des actions individuelles dans Neoclone ; AR : Employé actuel et détenteur d'options d'achat d'actions de Pharming Group ; GU : Aucion.