

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de alpelisib (Piqray®) en el tratamiento del cáncer de mama avanzado

IPT,64/2021.V1

Fecha de publicación: 10 de enero de 2022[†]

Uno de cada tres cánceres diagnosticados en las mujeres españolas se origina en la mama y una de cada ocho lo padecerá a lo largo de su vida (125 casos por 100.00 habitantes). En cambio, no supera el 1% del total de neoplasias en los hombres.

Aunque la mayor parte de los casos de cáncer de mama se diagnostican en fase temprana gracias a los programas de diagnóstico precoz, uno de cada tres sufre una recaída con metástasis, dando lugar a más de 6600 muertes en 2018 (1). El cáncer de mama avanzado (CMA) es incurable y mortal en la mayor parte de los casos, por lo que la variable primaria óptima en los ensayos clínicos es la supervivencia global (SG).

La quimioterapia y la terapia endocrina han formado hasta hace poco la columna vertebral del tratamiento sistémico paliativo del CMA. La selección del tratamiento para cada caso depende principalmente de su clasificación molecular en base a la expresión de receptores hormonales (RH) y a la sobreexpresión del receptor de HER2 o a la amplificación del gen correspondiente. El tratamiento endocrino es el más frecuentemente empleado en primera línea para las pacientes con tumores RH-positivo y HER2-negativos (2)(3). Aunque los CMAs con este fenotipo gozan de un mejor pronóstico que otros subtipos, siguen siendo responsables de la mayoría de las muertes relacionadas con el cáncer de mama debido a su alta prevalencia, que supera el 60% de todos los casos. Por lo tanto, los tratamientos eficaces y seguros para el CMA HR-positivo y HER2-negativo siguen siendo una necesidad importante en la atención médica relacionada con el cáncer.

La resistencia primaria al tratamiento hormonal no es el caso más frecuente y, una vez obtenido, el control de la enfermedad se suele mantener durante meses o años. Una vez que el CMA progresa al tratamiento hormonal de primera línea, las guías de práctica clínica recomiendan la combinación de tratamiento hormonal con tratamientos dirigidos, reservando la quimioterapia para los casos con crisis visceral (2)(3).

Dos estrategias basadas en fármacos dirigidos cuentan con aprobación de la European Medicines Agency (EMA) para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama avanzado con RH positivo y HER2 negativo, tras la progresión de la enfermedad a un tratamiento endocrino previo: los inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas (CDKs) y los inhibidores de la rapamicina (mTOR). Los inhibidores de las CDKs 4 y 6, ribociclib, palbociclib y abemaciclib están aprobados en combinación con fulvestrant o con cualquier inhibidor de la aromatasa (IA), mientras que el inhibidor de mTOR everolimus solo está aprobado en combinación con exemestano y tras progresión a inhibidores de la aromatasa.

Las combinaciones de los inhibidores de CDKs con fulvestrant o con IAs han demostrado ser superiores a la hormonoterapia en el tratamiento de los pacientes con CMA tras la progresión a una primera línea de tratamiento hormonal (4)(5)(6). Las combinaciones de inhibidores de CDKs no han sido formalmente comparadas con la combinación de everolimus y exemestano (7). Sin embargo, everolimus más exemestano no ha mostrado beneficio en SG, y el perfil de toxicidad es diferente al de los inhibidores de CDKs. Aunque las combinaciones de inhibidores de CDKs con tratamientos endocrinos se afianzaron inicialmente en la práctica clínica como tratamiento preferido de segunda línea para los pacientes con CMA tras la progresión a una primera línea de terapia hormonal, estos fármacos ya se están usando fundamentalmente en la primera línea.

Tampoco existe ninguna comparación aleatorizada entre los tres inhibidores de CDK 4/6 aprobados en este momento, por lo que la selección de uno u otro depende de criterios de eficiencia.

ALPELISIB (PIQRAY®)

Alpelisib (Piqray®) es un inhibidor alfa-específico de la fosfatidilinositol-3-quinasa alfa (PI3K α). Está indicado en combinación con fulvestrant para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico en mujeres posmenopáusicas y en hombres con tumores RH-positivo, HER2-negativo, con una mutación activadora en el gen codificante de la subunidad catalítica α de PI3K (PIK3CA), después de la progresión de la enfermedad a un tratamiento endocrino en monoterapia.

Los pacientes deben seleccionarse en función de la presencia de una mutación de PIK3CA en muestras de tumor o de plasma, utilizando una prueba validada.

Alpelisib se presenta en comprimidos recubiertos de 150 mg. La dosis recomendada es de 300 mg tomados una vez al día de forma continua. Alpelisib debe tomarse inmediatamente después de las comidas, aproximadamente a la misma hora de cada día.

Alpelisib ha de administrarse con fulvestrant. La dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrados por vía intramuscular los días 1, 15 y 29, y posteriormente, una vez al mes.

El tratamiento debe continuar mientras se observe un beneficio clínico o hasta que suceda una toxicidad inaceptable, una vez realizados los ajustes de dosis necesarios.

El tratamiento con alpelisib debe ser prescrito y controlado por un médico especialista con experiencia en el uso de tratamientos contra el cáncer.

Farmacología

Alpelisib es un inhibidor de la PI3K α , una familia de quinasas implicadas en el control de procesos oncogénicos básicos como son la proliferación celular, la motilidad, la apoptosis, la invasión celular y el metabolismo de la glucosa. Las mutaciones activadoras de PI3K promueven la transformación celular y la oncogénesis en modelos *in vitro* e *in vivo*. En líneas celulares de cáncer de mama, alpelisib inhibe la fosforilación del eje PI3K-AKT e induce un aumento en la transcripción del receptor de estrógeno en las células de cáncer de mama. En los cánceres de mama RE-positivos aparecen mutaciones activadoras en torno al 40% de los casos (8).

La actividad combinada de alpelisib y fulvestrant ha sido evaluada en líneas celulares de cáncer de mama RH-positivas con distintas alteraciones genéticas PI3K, así como en xenoinjertos derivados a partir de tumores de mama humanos PIK3CA-mutados, RH-positivos. En ambos casos, la combinación mostró una mayor actividad

[†]Fecha de adopción de la fase I del informe por el GC REvalMed SNS: 29 de julio de 2021.

antitumoral en comparación con cualquiera de los tratamientos individuales.

La vía *de* señalización PI3K/AKT participa en la homeostasis de la glucosa, un factor a tener en cuenta en la evaluación de la seguridad de este fármaco.

La eliminación del fármaco es fundamentalmente metabólica y por excreción hepatobiliar, con una mínima contribución renal.

Eficacia

El estudio de eficacia de alpelisib depende, casi exclusivamente, del ensayo clínico fase III CBYL719C2301 (SOLAR-1), un estudio internacional multicéntrico, aleatorizado a doble ciego, controlado con placebo para determinar si el tratamiento con alpelisib más fulvestrant prolongaba la SLP en comparación con placebo más fulvestrant en pacientes con CMA que albergaban una mutación de PIK3CA, tras la progresión de la enfermedad durante o después de un tratamiento con un IA (9). Los sujetos de investigación podían ser tanto hombres como mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama locoregionalmente avanzado o metastásico, RH-positivo y HER2-negativo. El tratamiento endocrino podía o no haber sido combinado con inhibidores de CDK4/6. Se excluyeron los pacientes con ECOG performance score (PS) de 2 o superior, pretratados con quimioterapia o radioterapia paliativas durante las cuatro semanas previas a la aleatorización, afectos por crisis visceral sintomática o con enfermedad no apropiada para el tratamiento endocrino en base a la carga tumoral. Tampoco se permitió la inclusión de diabéticos tipo I o tipo II mal controlados ni de enfermos con metástasis en el sistema nervioso central.

Se establecieron dos cohortes aleatorizadas en proporción 1:1; una con mutación PIK3CA y otra sin ella, estratificadas según el tratamiento previo con inhibidores de CDK4/6 y la presencia de metástasis pulmonares y/o hepáticas. El estudio mutacional de PIK3CA se limitó a los exones 7, 9 y 20 en la muestra de parafina original o en la biopsia más reciente.

El tratamiento consistió en fulvestrant 500 mg por vía intramuscular (días 1 y 15 del ciclo 1 y en el día 1 de los siguientes ciclos de 28 días) combinado con placebo o con 300 mg diarios de alpelisib administrado por vía oral. El tratamiento debía mantenerse hasta la muerte, la progresión, la toxicidad inaceptable o el abandono del ensayo. El cruzamiento entre ramas no estaba permitido.

La variable primaria del estudio fue la SLP basada en la evaluación radiológica del investigador, validada por un comité central, cegado e independiente, que evaluó un subconjunto seleccionado al azar del 50% de pacientes. Como variables secundarias se incluyó la SG en la cohorte con mutación PIK3CA y otras dimensiones como tasa de respuesta global, tasa de beneficio clínico, respuesta clínica, tiempo de deterioro definitivo y evaluaciones validadas de calidad de vida.

Se incluyeron 572 pacientes (341 en la cohorte con mutaciones PIK3CA y 231 en la cohorte no mutada) con características demográficas y de enfermedad basal semejantes entre ambos brazos. La mediana de edad era de 63 años, sólo se incluyó un sujeto masculino y el PS era de 0 o 1 en el 66,0% y el 33,4% de los sujetos, respectivamente. Se consideró que el 85,6% de los pacientes tenían enfermedad endocrino-resistente, ya fuera primaria (13,2%) o secundaria (72,4%). El 22,5% presentaba enfermedad metastásica exclusivamente ósea y el 56,6% estaba afectado por metástasis viscerales. El 63,9% de los participantes habían sido tratados con quimioterapia neoadyuvante o adyuvante. En el 5,9% de los casos se habían empleado inhibidores de CDKs en combinación con IAs como tratamiento de primera línea de la enfermedad metastásica.

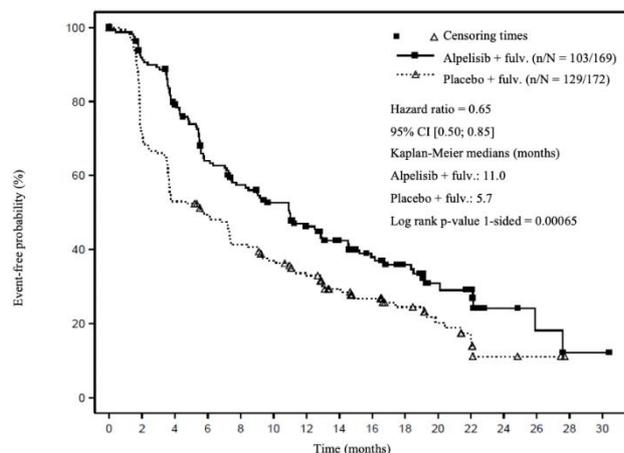
Las ventajas de asociar alpelisib a fulvestrant se apreciaron solo en la cohorte con la mutación PIK3CA. Con una mediana de seguimiento de 20,2 meses y 232 eventos analizados, se demostró una

mejora estadísticamente significativa en la SLP en los pacientes que recibieron alpelisib más fulvestrant en comparación con los pacientes que recibieron placebo más fulvestrant. La reducción estimada del riesgo de progresión o muerte alcanzó el 35% (HR = 0,65; $p = 0,00065$). La mediana de la SLP se prolongó en 5,3 meses (de 5,7 meses para el grupo control a 11,0 meses para el experimental). Los datos del análisis del comité de evaluación central no difirieron de la evaluación realizada por los investigadores.

La ventaja de SLP en la cohorte de pacientes PIK3CA mutados tratados con alpelisib era independiente de la existencia de metástasis viscerales, así como del estado de resistencia a los tratamientos endocrinos y del uso previo de inhibidores de CDK4/6. La tasa global de respuestas objetivas aumentó desde el 16,2% en el grupo control hasta el 35,7% en el grupo experimental.

En el primer análisis intermedio de la SG en la cohorte de mutantes PIK3CA, el brazo de alpelisib + fulvestrant alcanzó una mediana de SG de 40,6 meses frente a 31,2 en el de placebo + fulvestrant, obteniendo una HR de 0,77 (IC 95% 0,56 – 1,06; $p=0,06$). Un análisis más reciente de la SG con 30,8 meses de mediana de seguimiento, tampoco mostró beneficio estadísticamente significativo, con un HR 0,86 (IC95% 0,64-1,15) (10).

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de SLP valorada por los investigadores en la cohorte con mutaciones en PIK3CA



Se observó, además, un retraso en el inicio de la primera quimioterapia en el brazo de alpelisib + fulvestrant frente al de placebo + fulvestrant (mediana de 8,5 meses).

Seguridad

El estudio de seguridad se basó en un total de 825 pacientes, sumando los 571 del estudio SOLAR-1, 167 de estudios de monoterapia y 87 de ensayos de búsqueda de dosis en combinación con fulvestrant. La mediana de exposición fue de 8,2 meses en el brazo del Alpelisib + fulvestrant y de 5,6 meses en el de placebo + fulvestrant.

El 93% de los sujetos tratados con alpelisib sufrieron efectos adversos relacionados con el tratamiento (65,5% grado 3/4), vs 63,1% de los tratados con placebo (11,1%). El tratamiento hubo de ser interrumpido a causa de efectos adversos relacionados con el tratamiento en el 25% de los pacientes aleatorizados a la rama de alpelisib, frente al 4,5% de los asignados a placebo. La dosis fue modificada en el 79,2% de los sujetos en la rama experimental y en el 23% de los de la rama control.

Los efectos adversos observados en más del 20% de los sujetos tratados con alpelisib fueron hiperglucemia (63,7%), diarrea (57,7%), náusea (44,7%), vómitos (27,1%), erupción cutánea (35,6%),

disminución del apetito (35,6%), pérdida de peso (26,8%), fatiga (24,3%), estomatitis (24,6%) y astenia (20,4%).

La hiperglucemia fue el efecto adverso más preocupante observado en relación con alpelisib y el más relevante en cuanto al posicionamiento del fármaco. Se observó en el 66,2% de los pacientes tratados con el Alpelisib, frente al 10,5% de los expuestos al placebo. La hiperglucemia alcanzó grados 3 o 4 en el 38% de los sujetos de la rama experimental, pero solo en el 1% de los de la rama control. Los trastornos graves de la glucemia fueron mucho más frecuentes en los sujetos diabéticos, que componían el 83,3% de los afectados por toxicidades grado 3 o 4, pero que no estaban representados en el grupo de los que registraron toxicidades grado 1 o 2. El mismo fenómeno, aunque menos acusado, se comprobó también en los sujetos prediabéticos. El uso de antidiabéticos orales y de insulina se acrecentó de forma acusada en los prediabéticos y diabéticos asignados a la rama de alpelisib y la hiperglucemia fue una causa frecuente de retirada del estudio en este grupo (11% de los prediabéticos y 24,1% de los diabéticos). En todos los casos, la glucemia retornó a los valores previos a la inclusión en el ensayo, una vez se abandonó el uso de alpelisib.

La diarrea, las náuseas y los vómitos sucedieron en el 57,7%, 44,7% y 27,1% de los pacientes tratados con alpelisib, versus el 15,7%, 22,3% y 9,8% de los tratados con placebo, respectivamente. Se observó diarrea de grado 3 en el 7% de los pacientes aleatorizados a la rama de alpelisib, pero no se observaron casos de grado 4. En la rama de placebo, todos los casos notificados de diarrea fueron de grado 1 o 2. Un 2,8% de los pacientes interrumpieron el tratamiento con alpelisib debido a la diarrea y un 64,5 % requirió medicación para controlarla.

Todas las formas de erupción cutánea fueron más frecuentes con el alpelisib que con el placebo (53,9% vs. 9,1%), como también lo fueron los casos de grado 3 o 4 (33,8% vs 1,3%). Los eventos cutáneos constituyeron una causa de abandono del tratamiento en el 4,2% de los casos, pero motivaron interrupciones temporales del alpelisib en un 21,8% de los pacientes aleatorizados a esa rama. Las erupciones respondieron bien a los tratamientos y disminuyeron notablemente en frecuencia con el empleo de tratamientos profilácticos, como los antihistamínicos.

Otro efecto adverso a tener en consideración es la osteonecrosis de la mandíbula. Aunque su frecuencia general fue baja, resultó mucho más frecuente en el grupo de alpelisib (5,6%) en comparación con el de placebo (1,7%). Es de señalar, que la práctica totalidad de los casos acaecieron en pacientes que habían recibido terapia concomitante con bifosfonatos o con denosumab, algo a tener en cuenta en el posicionamiento del fármaco, por cuanto estos son fármacos frecuentemente prescritos a las pacientes con CMA en relación con las metástasis esqueléticas. La ficha técnica del alpelisib incluye una advertencia precautoria sobre el uso concomitante o secuencial con bifosfonatos o denosumab.

No se observó un exceso de muertes relacionadas con efectos adversos en ninguna de las dos ramas.

No se estudió la toxicidad en otros grupos de riesgo que los ya mencionados prediabéticos y diabéticos, así como en los sujetos mayores de 65 o de 75 años. De forma esperable, los efectos adversos eran algo más frecuentes en los grupos de edad más avanzada. En particular, no hubo ningún estudio separado para pacientes con diabetes tipo 2. Por otro lado, ya que en el estudio se excluyó a los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2 no controlada, hay que concluir que la seguridad de alpelisib en estos pacientes no ha sido establecida.

DISCUSIÓN

El subgrupo más nutrido entre las mujeres con CMA es aquel con RH-positivos y HER2-negativo. Clásicamente, se distinguían las

pacientes con enfermedad poco agresiva de aquellas con elevada carga tumoral y/o rápida evolución. Las primeras solían ser menopáusicas con la enfermedad limitada al esqueleto o a la piel, mientras que las segundas eran más frecuentemente mujeres jóvenes con metástasis viscerales. A estas se las solía tratar de entrada con quimioterapia, mientras que las primeras recibían tratamiento hormonal. Sin embargo, las mujeres que recibían tratamientos endocrinos acababan por hacerse hormono-resistentes y precisar quimioterapia tras una o más líneas de tratamiento hormonal.

La aparición de fármacos dirigidos capaces de inhibir CDK4/6 ha cambiado este paradigma de forma muy rápida. Estos fármacos (ribociclib, palbociclib y abemaciclib) se posicionaron, en primer lugar, como una suerte de escalón intermedio entre el tratamiento hormonal y la quimioterapia, alargando la fase de hormonosensibilidad y retrasando la necesidad de citostáticos. Una serie de ensayos clínicos demostró pronto tanto la superioridad de la combinación de los tratamientos endocrinos combinados con inhibidores de CDKs frente a la monoterapia hormonal, como la equivalencia terapéutica de los nuevos fármacos respecto a la quimioterapia. Así pues, la combinación de hormonoterapia con inhibidores de CDK4/6 se ha convertido en el tratamiento de primera elección para muchas mujeres afectadas con CMA RH-positivo HER2-negativo, independientemente de su edad, estado menopáusico o grado de diseminación metastásica.

De esta manera, nos encontramos ahora en la práctica clínica con tres situaciones en el ámbito de CMA RH-positivo HER2-negativo: (i) aquellas mujeres que acaban de desarrollar la enfermedad avanzada, (ii) las que han progresado a una o varias líneas de tratamiento hormonal y (iii) las que lo han hecho tras un tratamiento contemporáneo de combinación con inhibidores de CDK4/6 y hormonoterapia.

La ficha técnica de alpelisib establece que está indicado en combinación con fulvestrant para el tratamiento del CMA en mujeres posmenopáusicas y en hombres con tumores RH-positivo, HER2-negativo, con una mutación activadora en PIK3CA, después de la progresión de la enfermedad a un tratamiento endocrino en monoterapia. Se discutirá, a continuación, el posicionamiento del alpelisib en los tres ámbitos arriba indicados, a la luz de la indicación registrada en la ficha técnica y de la evidencia disponible.

Como consideración previa, alpelisib se mostró ineficaz en pacientes sin mutaciones activadoras de PIK3CA. Por otro lado, los pacientes con diabetes tipo 1 o con crisis visceral sintomática fueron excluidos del estudio. Además, se observaron dos clases de efectos adversos preocupantes: La primera, en relación con el control glucémico en los diabéticos tipo 2, sobre todo aquellos con mal control de la glucemia; La segunda atañe a la osteonecrosis de mandíbula cuando se combina con bifosfonatos o denosumab. Por lo tanto, sea cual sea el ámbito de indicación, alpelisib no está indicado en pacientes sin mutaciones activadoras de PIK3CA, en situaciones en las que no se haya llevado a cabo el estudio mutacional, en diabéticos tipo 1 ni en casos con crisis visceral que demanda una respuesta rápida mediante citostáticos. Además, deberá usarse con extrema precaución, y preferentemente en ausencia de alternativas válidas, en diabéticos tipo 2 (sobre todo si el control de la glucemia no es estable) y en aquellas pacientes con problemas graves odontológicos o que requieran tratamiento con bifosfonatos o denosumab.

En cuanto a las pacientes con CMA RH-positivo HER2-negativo vírgenes de tratamiento para enfermedad avanzada, la indicación aprobada en ficha técnica exige que el CMA haya progresado a un tratamiento endocrino, por lo que alpelisib no debe ser empleado en esta situación, salvo cuando la enfermedad haya recurrido durante el tratamiento hormonal adyuvante o durante el primer año tras el final de la adyuvancia.

El ámbito de las pacientes con CMA RH-positivo HER2-negativo con mutaciones PIK3CA que han progresado a una o más líneas de tratamiento hormonal constituye el posicionamiento de alpelisib más ajustado a la indicación recogida en la ficha técnica y es, además, el grupo más numeroso de los sujetos de investigación incluidos en el ensayo de registro SOLAR-1. En este caso, sin embargo, alpelisib compete directamente con los inhibidores de CDK4/6. Es decir, el clínico enfrentado con la paciente HER2-negativo que ha desarrollado hormonoresistencia, pero que no tiene criterios de tratamiento con quimioterapia, deberá decidir, de forma excluyente, entre combinar el tratamiento hormonal con los inhibidores de ciclinas o con el alpelisib, además de los inhibidores de mTOR. Ambas clases de fármacos no han sido comparadas directamente entre sí y el ensayo SOLAR-1 es equiparable en diseño y resultados a los estudios que introdujeron a los inhibidores de CDK4/6 en la práctica clínica, por lo que cualquiera de ambas alternativas es aceptable en el ámbito clínico. No obstante, el posicionamiento de alpelisib frente a los inhibidores de CDKs está desfavorecido, primero, por su limitación al grupo de los no diabéticos tipo 1 o tipo 2 mal controlados, con mutaciones en PIK3CA y, segundo, por su perfil de efectos adversos.

Por último, hay que considerar el grupo, cada vez más numeroso, de los enfermos de CMA que han progresado a la combinación de tratamiento endocrino con inhibidores de CDK4/6. Éste podría ser hipotéticamente el ámbito clínico en el que el fármaco más beneficiara a las pacientes con CMA, sumándose a las opciones ya existentes para alargar el periodo de tratamiento endocrino y retrasar la necesidad de quimioterapia (cambios de tratamiento endocrino, everolimus e inhibidores de CDK4/6). Un ensayo fase 2 publicado recientemente confirma la actividad de alpelisib en mujeres con CMA pretratadas con inhibidores de CDKs (11). A pesar de que el porcentaje de pacientes pretratadas con inhibidores de ciclinas en el ensayo SOLAR-1 era pequeño (2,6%). La European Society for Medical Oncology (ESMO) argumenta en su guía de consenso para el tratamiento del CMA que, aunque solo 20 pacientes (6%) en el ensayo SOLAR-1 habían sido pretratados con un inhibidor de CDK4/6, es común en la práctica oncológica que los estándares de tratamiento cambien durante el curso de los ensayos clínicos y señala la existencia del ensayo clínico fase II BYLieve que muestra la eficacia de Alpelisib tras el uso de inhibidores de CDK4/6. En consecuencia, aunque no lo incorpora en la lista resumida de recomendaciones, el panel de CMA de la ESMO, opina que la secuencia más adecuada es el uso de un inhibidor de CDK4/6 más tratamiento endocrino como primera línea, seguido de alpelisib más tratamiento endocrino en pacientes con mutaciones en PIK3CA. (**Error! Marcador no definido.**)

A pesar de la incertidumbre en este ámbito, y de tratarse de un uso fuera de indicación, podría resultar conveniente intentar un tratamiento con fulvestrant y alpelisib tras la progresión a los inhibidores de ciclinas, en aquellos casos en los que el empleo de citostáticos estuviera contraindicado.

CONCLUSIÓN

Eficacia

La eficacia de alpelisib se ha demostrado en aquellas mujeres cuyos tumores albergaban mutaciones en los exones 7, 9 y 20 de PIK3CA. Se observó una mejora estadísticamente significativa de 5,3 meses en la SLP (11 meses respecto a 5,7 en el grupo control), junto con un aumento en la tasa de respuestas objetivas (35,7% frente a 16,2%), pero sin efecto estadísticamente significativo en cuanto a la SG. Sin embargo, a pesar de la recomendación de la ESMO (12), la determinación de esas mutaciones aún no se realiza rutinariamente en el estudio del fenotipo molecular de los cánceres de mama, no está al alcance de todos los centros y, aun cuando aparezcan tests comerciales que faciliten su determinación, incluso en ADN circulante, es de

suponer que su uso no estará libre ni de coste económico ni de la necesidad de un tiempo de análisis.

Esta limitación supone una desventaja frente a los inhibidores de CDKs en el caso de las pacientes progresadas a un tratamiento hormonal previo, por cuanto estos se pueden emplear en todas las pacientes, sin necesidad de recurrir a un análisis genómico previo.

En el caso de las pacientes que progresan a un tratamiento previo con inhibidores de CDKs, los datos de eficacia de alpelisib adolecen igualmente de flaquezas. En primer lugar, los pacientes con estas características estaban poco representados en el ensayo de registro SOLAR-1. En efecto, mientras el 97,7% de los sujetos de investigación había sido tratado con algún IA, tan sólo el 2,6% había recibido inhibidores de CDKs como último tratamiento previo a la inclusión en el estudio. Si bien es cierto que otros estudios publicados posteriormente confirman la actividad de alpelisib en mujeres con CMA pretratadas con inhibidores de CDK, se trata de ensayos fase 2 no comparativos (11).

En segundo lugar, y también en el caso de las pacientes que han progresado a inhibidores de CDKs, cabe preguntarse si el comparador del estudio SOLAR-1 (fulvestrant) es el adecuado como para justificar un posicionamiento sólido en la práctica clínica, por cuanto el tratamiento convencional en la mayoría de estos casos es el cruzamiento a la quimioterapia.

Seguridad

La combinación de alpelisib y fulvestrant fue más tóxica que el tratamiento con fulvestrant destacando la alta tasa de interrupciones de tratamiento. Los efectos adversos más frecuentes e importantes fueron la hiperglucemia, los trastornos gastrointestinales, y las erupciones cutáneas. La seguridad de alpelisib es preocupante en dos aspectos particulares: los trastornos de la glucemia y la osteonecrosis mandibular.

La hiperglucemia afectó a más de la mitad de los sujetos tratados con alpelisib, frente a uno de cada diez en la rama placebo, alcanzado grados 3 o 4 en una tercera parte de ellos. Aunque se observó también en sujetos previamente normoglucémicos, la diabetes y la prediabetes constituyeron potentes factores predictivos. Aunque no se observaron eventos fatales ni secuelas, hay que tener en cuenta que la hiperglucemia es una complicación potencialmente mortal y asintomática hasta alcanzar grados avanzados, que deberá ser tenida muy en cuenta en el posicionamiento del fármaco fuera del ambiente controlado de los ensayos clínicos, ajustándose al plan de gestión de riesgos establecido que incluye medidas de minimización como la monitorización frecuente y temprana de la glucemia, la determinación periódica de glicohemoglobina y la corrección temprana de dosis en caso de hiperglucemia. Aunque los inhibidores de CDKs y la quimioterapia también son potencialmente tóxicos, sus efectos adversos más comunes, como trastornos gastrointestinales o neutropenia, o son percibidos por los propios pacientes desde su grado más leve o son frecuentemente monitorizados en la práctica oncológica habitual.

Algo parecido sucede con la osteonecrosis de la mandíbula. A pesar de que su frecuencia es mucho menor que la de la hiperglucemia (5,6% frente a 1,7% en la rama control), se trata también de un efecto adverso potencialmente grave, capaz de ocasionar secuelas permanentes y de desarrollo silente, cuyas medidas preventivas se pueden descuidar y cuyas fases iniciales pueden fácilmente pasar desapercibidas en el contexto comunitario.

Conclusiones Posicionamiento

Alpelisib se posiciona en dos ámbitos bien diferenciados del tratamiento del CMA: tras la progresión a un tratamiento hormonal y tras la progresión a un tratamiento que incluya inhibidores de CDKs.

En el primero de los casos, alpelisib compete con inhibidores de ciclinas como ribociclib, palbociclib o abemaciclib. Dado que no existen comparaciones directas, cualquiera de las opciones es aceptable. Sin embargo, la eficacia de alpelisib (un alargamiento de 5,3 meses en la SLP sin efecto significativo en la SG) no parece, a priori, claramente superior que la de los inhibidores de CDKs, mientras que su perfil tóxico es más desfavorable por cuanto incluye un efecto adverso, la hiperglucemia, que afectará a más de la mitad de los sujetos expuestos y que puede alcanzar asintóticamente niveles de gravedad durante el periodo de un mes que suele mediar entre los controles de las pacientes. Entre los efectos adversos de alpelisib también se cuenta la osteonecrosis mandibular. Aunque es infrecuente en los ensayos clínicos, también es potencialmente grave, difícil de diagnosticar en sus fases iniciales y su incidencia podría resultar mayor en el contexto comunitario respecto al de la investigación, debido a un menor control relativo a la salud e higiene bucodentales. Por último, mientras que los inhibidores de las CDKs se pueden indicar a casi todas las pacientes tras su progresión a un tratamiento endocrino, alpelisib sólo está indicado en pacientes con mutación en PIK3CA, que representan en torno a un 40% del total.

En cuanto al segundo caso, no cubierto expresamente por la indicación, alpelisib competirá en muchos casos con el cruzamiento al tratamiento citostático tras la progresión a los inhibidores de CDKs. Aunque tampoco existen comparaciones directas, parece razonable suponer que el perfil de seguridad de alpelisib será igual o mejor que el de la mayoría de los regímenes de quimioterapia. Sin embargo, son los datos de eficacia los que, en este caso, adolecen de falta de solidez, dada la ausencia de comparaciones directas con quimioterapia. El mantenimiento de los datos de eficacia en el subgrupo de las pacientes con metástasis viscerales, apoya el posicionamiento del alpelisib como alternativa inmediata a la quimioterapia.

En conclusión:

1) Alpelisib sólo se puede indicar en combinación con fulvestrant en pacientes con CMA RH-positivo, HER2-negativo, tras comprobar la existencia de alguna mutación activadora en el gen codificante de PIK3CA.

2) Alpelisib es una opción terapéutica en pacientes con CMA RH-positivo HER2-negativo tras la progresión al tratamiento endocrino en monoterapia, cuando no exista indicación clínica de tratamiento citostático y cuando existan razones objetivas para no utilizar los inhibidores de ciclinas, que se consideran preferentes por haber mostrado beneficio en SG, ser más seguros y poderse aplicar a todos los casos sin necesidad de clasificación molecular previa.

3) Alpelisib está contraindicado en cualquier paciente diabético tipo 1 o tipo 2 con la glucemia mal controlada.

4) Antes de indicar alpelisib, se hará una evaluación de salud bucodental y se instruirá a los pacientes en las señales de alarma precoz de la osteonecrosis mandibular. Igualmente, se favorecerán otras opciones o se usará con extrema precaución cuando sea imprescindible el uso concomitante con bifosfonatos o denosumab.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para PIQRAY®(alpelisib) en combinación con fulvestrant en pacientes con CMA RH-positivo, HER2-negativo, que cumplan todos los siguientes criterios:

- Tras comprobar la existencia de alguna mutación activadora en el gen codificante de PIK3CA.

- Tras la progresión al tratamiento endocrino en monoterapia, cuando no exista indicación clínica (crisis visceral) de tratamiento citostático.
- Cuando existan razones objetivas para no utilizar los inhibidores de ciclinas.

La elección entre PIQRAY® y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

- 1) Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2020. (https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf)
- 2) Chacón López-Muñiz JJ, de la Cruz Merino L, Gavilá Gregori J, et al. SEOM clinical guidelines in advanced and recurrent breast cancer (2018). Clin Transl Oncol. 2019 Jan;21(1):31-45.
- 3) Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol. 2020 Dec; 31(12): 1623-1649.
- 4) Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016 Apr;17(4):425-439.
- 5) Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. J Clin Oncol. 2017 Sep 1;35(25):2875-2884
- 6) Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Ann Oncol. 2018 Jul 1;29(7):1541-1547.
- 7) Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2. Ann Oncol. 2014 Dec;25(12):2357-2362.
- 8) Mosele F, Stefanovska B, Lusque A, et al. Outcome and molecular landscape of patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2020 Mar; 31(3): 377-386.
- 9) André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. SOLAR-1 Study Group. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2019 May 16;380(20):1929-1940.
- 10) André F, Ciruelos EM, Juric D, et al. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. Ann Oncol. 2021 Feb;32(2):208-217
- 11) Rugo H, Lerebours F, Ciruelos E, et al. Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): one cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study. Lancet Oncol 2021; 22(4):489-498



12) Condorelli R, Mosele F, Verret B, Bachelot T, Bedard PL, Cortes J, et al. Genomic alterations in breast cancer: Level of evidence for actionability according to ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). Vol. 30, Annals of Oncology. Oxford University Press; 2019. p. 365-73

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Comunidad Autónoma de Andalucía

Ricardo Cubedo Cervera. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Puerta de Hierro.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Oncología Médica, el Foro Español de Pacientes, la Alianza General de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REValMed.