

Профиль переносимости терапии алпелисибом у пациенток с HR+ HER2-метастатическим РМЖ с мутацией PIK3CA

Image



Профиль переносимости терапии алпелисибом у пациенток с HR+ HER2-метастатическим РМЖ с мутацией PIK3CA

Алпелисиб является ингибитором фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), специфично подавляющим альфа-изоформу каталитической субъединицы данного фермента (PI3K α)¹. Селективная блокада именно альфа-изоформы обеспечивает высокую эффективность и приемлемый профиль переносимости терапии². Основные нежелательные явления, возникающие на фоне приема алпелисиба (гипергликемия и сыпь), напрямую связаны с механизмом действия препарата, поскольку PI3K не только стимулирует деление клеток, но и участвует в регуляции уровня глюкозы в крови и дифференцировки клеток кожи (эпидермиса)^{3,4}.

Гипергликемия, диарея и сыпь — это основные предсказуемые и управляемые нежелательные явления, которые отмечаются на фоне терапии алпелисибом. По данным исследования SOLAR-1, гипергликемия, диарея и сыпь любой степени интенсивности отмечались у 64%, 58% и 36% пациентов соответственно, а 3-4 степень интенсивности отмечалась у 36%, 10% и 7% пациентов.

Спектр НЯ, зарегистрированных в популяции исследования SOLAR-1, представлен в табл. 1⁵.

Таблица 1 — Наиболее частые НЯ, возникавшие на фоне терапии алпелисибом или плацебо в исследовании SOLAR-1

Image

Нежелательные явления	Аппелисиб + фулвестрант (n = 284)			Плацебо и фулвестрант (n = 287)		
	Любая степень	3 степень	4 степень	Любая степень	3 степень	4 степень
Любые нежелательные явления	282 (99,3)	183 (64,4)	33 (11,6)	264 (92,0)	87 (30,3)	15 (5,2)
Гипергликемия	181 (63,7)	93 (32,7)	11 (3,9)	28 (9,8)	1 (0,3)	1 (0,3)
Диарея	164 (57,7)	19 (6,7)	0	45 (15,7)	1 (0,3)	0
Тошнота	127 (44,7)	7 (2,5)	0	64 (22,3)	1 (0,3)	0
Снижение аппетита	101 (35,6)	2 (0,7)	0	30 (10,5)	1 (0,3)	0
Сыпь	101 (35,6)	28 (9,9)	0	17 (5,9)	1 (0,3)	0
Рвота	77 (27,1)	2 (0,7)	0	28 (9,8)	1 (0,3)	0
Снижение веса	76 (26,8)	11 (3,9)	0	6 (2,1)	0	0
Стоматит	70 (24,6)	7 (2,5)	0	18 (6,3)	0	0
Утомляемость	69 (24,3)	10 (3,5)	0	49 (17,1)	3 (1,0)	0
Астения	58 (20,4)	5 (1,8)	0	37 (12,9)	0	0
Алопеция	56 (17,7)	0	0	7 (2,4)	0	0
Воспаление слизистых оболочек	52 (18,3)	6 (2,1)	0	3 (1,0)	0	0
Кожный зуд	51 (18,0)	2 (0,7)	0	16 (5,6)	0	0
Головная боль	50 (17,6)	2 (0,7)	0	38 (13,2)	0	0
Нарушение обоняния	47 (16,5)	0	0	10 (3,5)	0	0
Артралгия	32 (11,3)	1 (0,4)	0	47 (16,4)	3 (1,0)	0

Сроки развития и разрешения основных НЯ при приеме аппелисиба по данным исследования SOLAR-1 представлены в табл. 2.

Таблица 2 — Время развития и разрешения целевых НЯ на фоне терапии алпелисибом

Image

НЯ	Медиана времени до возникновения явления ≥ 3 степени тяжести	Медиана времени до уменьшения степени тяжести на ≥ 1 (для явлений ≥ 3 степени тяжести)	Частота отмены по причине токсичности, %
Гипергликемия	15	6	6,3
Сыпь	13	11	4
Диарея	139	18	3

По данным исследования SOLAR-1, временный перерыв в приеме препарата по причине развития НЯ потребовался 69% пациентов, коррекция дозы — 62% пациентов и 25% пациентов вынуждены были прекратить терапию алпелисибом и фулвестрантом из-за НЯ². Гипергликемия являлась причиной прекращения терапии алпелисибом у 6,3% пациентов, сыпь — у 3,2%, диарея — у 2,8% пациентов.

Для НЯ 3 и 4 степени интенсивности предусмотрено снижение дозы алпелисиба сначала до 250 мг, а затем при необходимости до 200 мг в сутки (табл. 3).

Таблица 3 — Схема редукции дозы алпелисиба

Image

Алпелисиб*	Доза	Таблетки
Стартовая доза	300 мг/сут ежедневно	
1 редукция дозы	250 мг/сут ежедневно	
2 редукция дозы	200 мг/сут ежедневно	

Для большинства НЯ:

- Прервать прием до восстановления или до ≤ 1 степени тяжести.
- Снизить дозу при повторном развитии соответствующего НЯ.

Медиана интенсивности дозы алпелисиба составила 248 мг/день (83,7%). Показатели выживаемости без прогрессирования при применении высоких доз алпелисиба были выше, чем при назначении низких доз препарата, однако более высокая эффективность по сравнению с плацебо отмечалась при применении обоих режимов

(рис. 1)⁵.

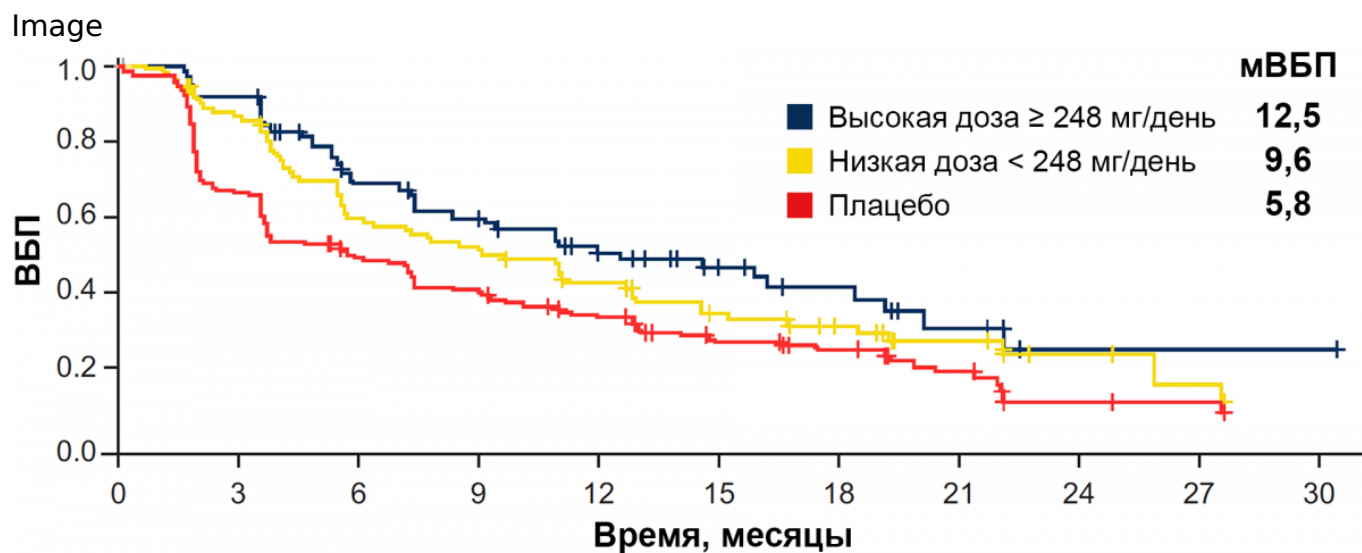


Рисунок 1 — Снижение дозы алпелисиба и эффективность терапии

Примечание.

ВБП — выживаемость без прогрессирования; **мВБП** — медиана выживаемости без прогрессирования (мес.).

Список литературы

1. Fritsche C., Huang A., Chatenay-Rivauday C. et al. Characterization of the novel and specific PI3Ka inhibitor NVP-BYL719 and development of the patient stratification strategy for clinical trials. *Mol Cancer Ther.* 2014;13:1117e1129.
2. André F., Ciruelos E., Rubovszky G. et al. Alpelisib for *PIK3CA*-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(20):1929-1940. doi:10.1056/NEJMoa1813904.
3. Świdarska E. et al. DOI:10.5772/intechopen.80402.
4. Calautti E., Li J., Saoncella S. et al. Phosphoinositide 3-kinase signaling to Akt promotes keratinocyte differentiation versus death. *J Biol Chem* 2005; 280(38): 32856-32865.
5. Rugo H.S., Andre F., Yamashita T. et al. Time course and management of key adverse events during the randomized phase III SOLAR-1 study of PI3K inhibitor alpelisib plus fulvestrant in patients with HR-positive advanced breast cancer. *Annals of Oncology.* Volume 31, Issue 8, August 2020, Pages 1001-1010.

Source URL:

<https://www.pro.novartis.com/ru-ru/therapeutical-areas/oncology/breast-cancer/reviews/profil-perenosimosti>