

Эффективность и безопасность алпелисиба у пациентов с HR+ HER2- рРМЖ с мутацией *PIK3CA*: результаты анализа 3 когорт исследования BYLieve1



Новости ASCO 2023

Эффективность и безопасность алпелисиба у пациентов с HR+ HER2- рРМЖ с мутацией *PIK3CA*: результаты анализа 3 когорт исследования BYLieve¹

Эффективность и безопасность алпелисиба у пациентов с HR+ HER2- рРМЖ с мутацией гена *PIK3CA*, у которых заболевание прогрессировало во время или после предшествующей терапии, включая лечение ингибиторами CDK4/6, изучали в исследовании II фазы BYLieve, включавшей 3 когорты пациентов (**рис. 1**):

- в когорте А пациенты получали алпелисиб с фулвестрантом после прогрессирования на фоне терапии ингибитором CDK4/6 с летрозолом;
- в когорте В пациенты получали алпелисиб с летрозолом после прогрессирования на фоне терапии ингибитором CDK4/6 с фулвестрантом. В настоящее время алпелисиб на зарегистрирован в комбинации с летрозолом для лечения РМЖ.
- в когорте С пациенты получали алпелисиб с фулвестрантом после прогрессирования на химиотерапии (ХТ) или ЭТ.

Image



Рисунок 1. Исследование II фазы BYLieve: критерии включения, описание трёх когорт и конечные точки исследования.

На конгрессе ASCO 2023 были представлены обновлённые данные об эффективности и безопасности алпелисиба в сочетании с ЭТ через 18 месяцев наблюдения всех когорт пациентов в исследовании BYLieve¹. Подробно остановимся на данных когорты А и С, где алпелисиб назначался в зарегистрированной комбинации с фулвестрантом.

Таблица 1. Демографические и исходные характеристики

Image

	Когорта А	Когорта С
Медиана возраста (годы)	58.0 (33.0—83.0)	58.0 (31.0—84.0)
Медиана ИМТ, кг/м²	119 25.30 (16.10—46.60)	122 25.35 (16.70—45.10)
Менопаузальный статус		
Пременопауза	22 (17.3)	18 (14.3)
Постменопауза	105 (82.7)	107 (84.9)
ECOG		
0	81 (63.8)	71 (56.3)
1	41 (32.3)	49 (38.9)
2	2 (1.6)	4 (3.2)
Нет данных	3 (2.4)	2 (1.6)
Локализация мтс		
Кости	109 (85.8)	92 (73.0)
Только кости	23 (18.1)	15 (11.9)
Висцеральные	86 (67.7)	93 (73.8)
Легкие	43 (33.9)	48 (38.1)
Печень	60 (47.2)	69 (54.8)
Другие висцеральные мтс	8 (6.3)	7 (5.6)
Лимфоузлы	38 (29.9)	44 (34.9)
Другая локализация	12 (9.4)	13 (10.3)
Линии предшествующей терапии мРМЖ		
0	2 (1.6)	2 (1.6)
1	101 (79.5)	44 (34.9)
2	23 (18.1)	77 (61.1)
≥3	1 (0.8)	3 (2.4)
Предшествующая линия терапии		
Таргетная терапия	115 (90.6)	36 (28.6)
Гормонотерапия	99 (78.0)	69 (54.8)
ХТ	0	46 (36.5)

Пациенты, включенные в исследование, имели высокую опухолевую нагрузку: висцеральные метастазы отмечались у 66.7% пациентов в Когорте А и у 73.8% в Когорте С; только костные метастазы были у 18.1% и 11.9% пациентов в Когортах А и С, соответственно. Две и более предшествующих линии терапии мРМЖ получили 18.9% и 63.5% пациентов в Когортах А и С, соответственно.

Долгосрочное наблюдение пациентов и накопление событий позволили уточнить значение медианы ВБП в когорте А – 8,0 мес. и оценить эффективность следующей

после алпелисиба линии терапии по ВБП2.

Image

	Когорта А	Когорта С
мВБП	8,0 мес. 95% ДИ 5,6–8,6	5,6 мес. 95% ДИ 5,4–8,1
мВБП2	15,2 мес. 95% ДИ 11,4–21,7	13,5 мес. 95% ДИ 11,5–17,3
мОВ	27,3 мес. 95% ДИ 21,3–32,7	20,7 мес. 95% ДИ 16,9–28,1

Image

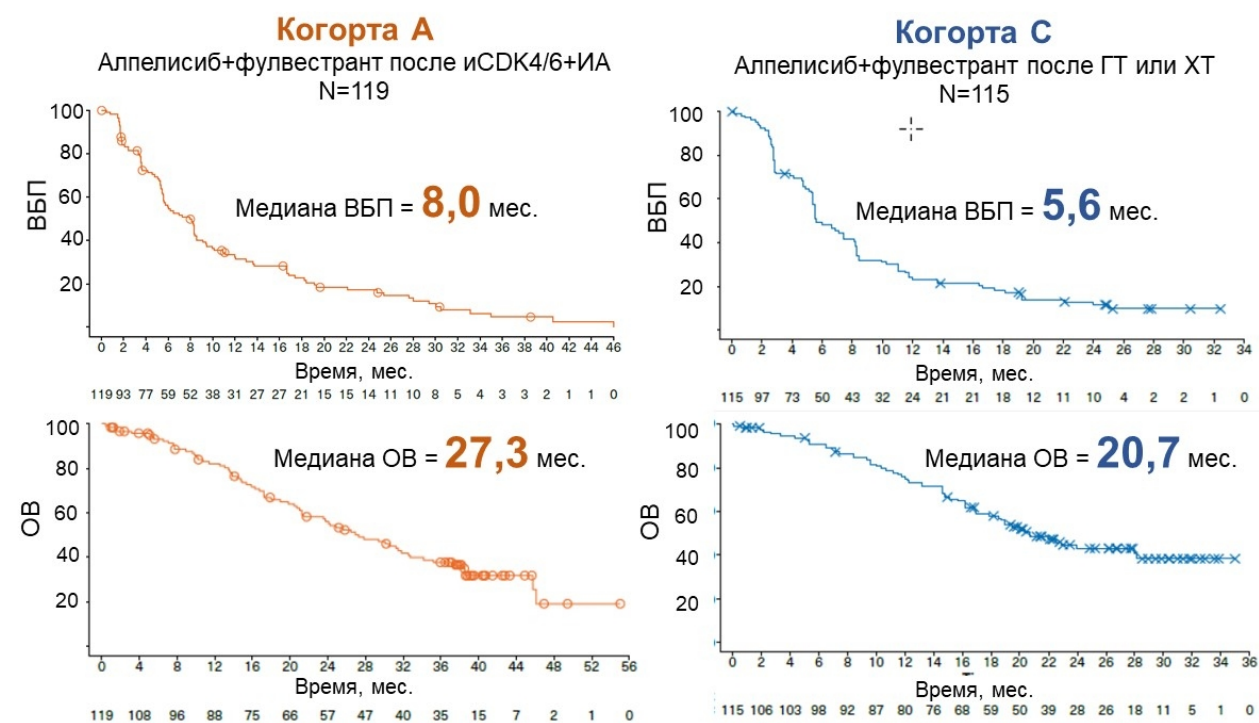


Рисунок 2. ВБП (а) и ОВ (б) в когортах А и С исследования BYLieve.

Важно отметить, что пациенты, получавшие алпелисиб во 2-ой линии сразу после ингибитора CDK4/6, имели численное преимущество в мОВ перед пациентами, получавшими алпелисиб в 3-ей линии:

Image

	2 линия, n=95	3 линия, n=22
мВБП, мес. (95% ДИ)	8,1 (5,6–9,5)	8,0 (3,6–18,4)
мОВ, мес. (95% ДИ)	27,8 (21,3–37,3)	21,3 (15,4–32,7)

Безопасность

Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) любой степени тяжести во всех когортах были диарея (64,6%; 68,3%; 54,0%), гипергликемия (59,8%; 65,1%; 67,5%), тошнота (46,5%; 54,8%; 40,5%), сыпь (31,5%; 31,0%; 40,5%) и утомляемость (30,7%; 31,0%; 34,9%).

Через 1 месяц после начала лечения алпелисибом частота и тяжесть НЯ, представляющих особый интерес, таких как гипергликемия, диарея и сыпь, значительно снижалась (рис. 3).

Image

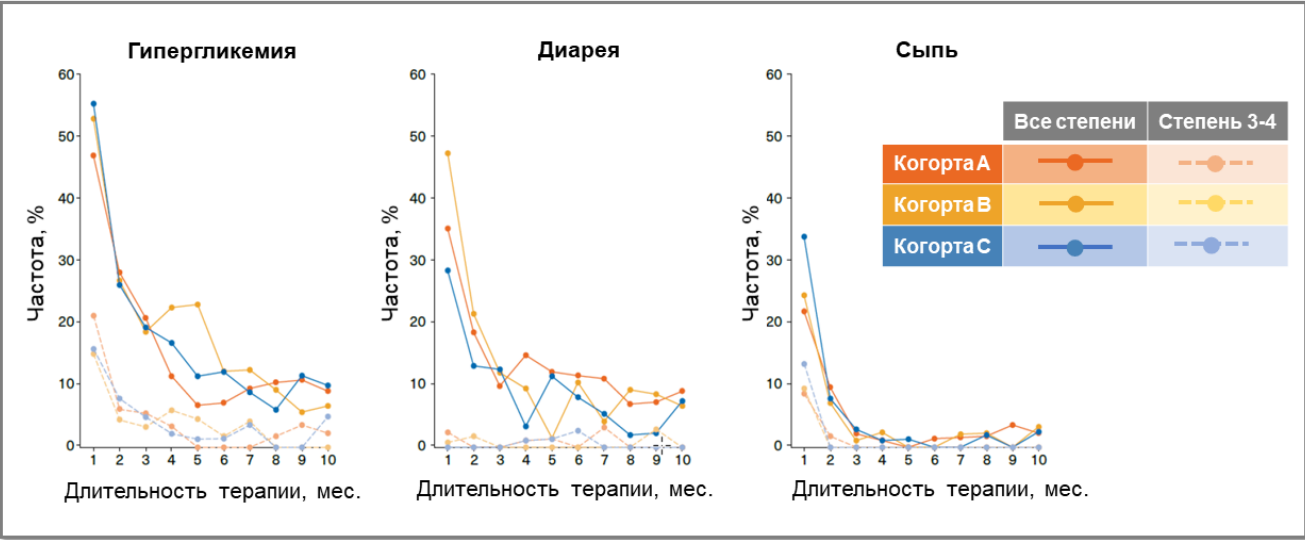


Рисунок 3. Частота возникновения НЯ, представляющих особый интерес, с течением времени от начала лечения в исследовании BYLieve: (а) гипергликемия, (б) диарея и (в) сыпь¹³.

Уровень глюкозы в плазме натощак (ГПН) у пациентов во всех 3 когортах повышался после начала приема алпелисиба, достигая пиковых уровней к 15-му дню 1-го цикла, но затем стабилизировался, независимо от исходного статуса (нормального или преддиабетического состояния) (рис. 4).

Image

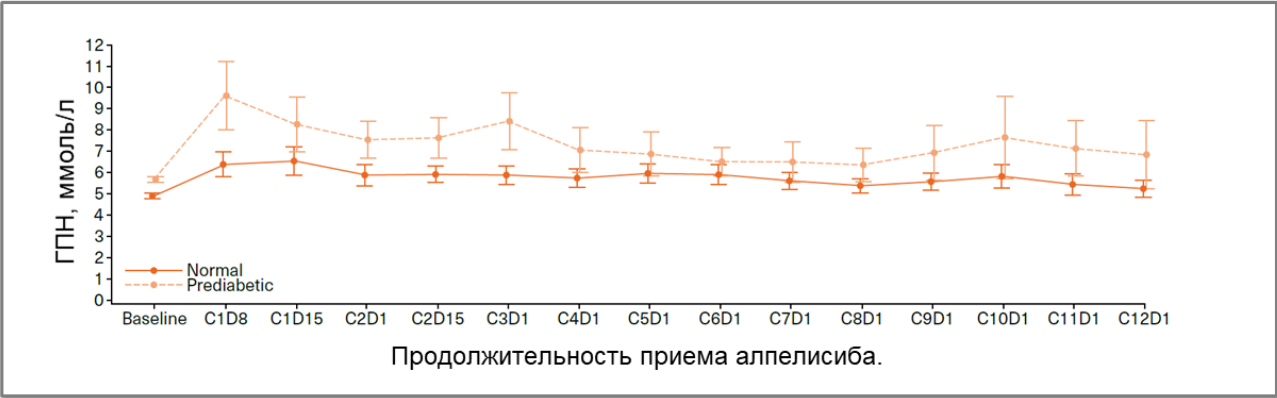


Рисунок 4. Изменение уровня ГПН (95% ДИ) с течением времени у пациентов с нормальным или преддиабетическим статусом в когорте А.

Заключение:

Представленные на ASCO 2023 результаты 1,5 летнего наблюдения за пациентами из 3 когорт исследования BYLieve показывают, что комбинация алпелисиба с ЭТ может быть эффективным лечением пациентов с HR+ HER2- рПМЖ с мутацией гена *PIK3CA* при прогрессировании во время или после предшествующего лечения, в том числе ингибиторами CDK4/6. Пациенты, получавшие алпелисиб во 2-ой линии сразу после ингибиторов CDK4/6, имели численное преимущество в мОВ перед пациентами, получавшими алпелисиб в 3-ей линии, что потенциально демонстрирует повышенную клиническую пользу лечения алпелисибом в более ранних линиях.

НЯ соответствовали хорошо охарактеризованному, управляемому и предсказуемому профилю безопасности алпелисиба; никаких новых сигналов безопасности не наблюдалось ни в одной из когорт. Снижение частоты гипергликемии всех степеней, диареи и сыпи с течением времени позволяют предположить, что принятые в клинической практике стратегии профилактики, лечения и мониторинга НЯ могут способствовать увеличению продолжительности лечения алпелисибом.

Опубликованные ранее данные указывают на эффективность профилактики гипергликемии и сыпи²⁻⁴. Оценить исходный риск и выбрать схему коррекции гипергликемии можно на сайте AOP.

Список литературы

1. Chia S, et al. Alpelisib + endocrine therapy in patients with *PIK3CA*-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, advanced breast cancer: Analysis of all 3 cohorts of the BYLieve study. *J Clin Oncol*. 2023 41:16_suppl, 1078-1078.
2. Filonenko D. and Zhukova L. Prophylactic use of metformin in patients on alpelisib treatment. *Journal of Clinical Oncology* 2022 40:16_suppl, e13040-e13040.
3. Borrego et al. Metformin (MET) for the prevention of alpelisib (ALP)-related hyperglycemia (HG) in *PIK3CA*-mutated, hormone receptor-positive (HR[+]) HER2-negative (HER2[-]) advanced breast cancer (ABC): The METALLICA study. SABCS Dec 6-10, 2022. PD8-02.
4. Rugo H 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. *Ann Oncol*. 2020;31(8):1001-1010.
5. Алгоритм по профилактике и коррекции сыпи доступен он-лайн на сайте АОР: <https://oncology-association.ru/calc/sip.html>

11561805/onco/web/12.25/0

Source URL: <https://pro.novartis.ru/ru-ru/congresses/asco-2023/asco-news-pik3ca>