

GUÍA DE USO DE ALPELISIB

 NOVARTIS

INTRODUCCIÓN

 NOVARTIS





INTRODUCCIÓN

40%

≈40% de los pacientes con cáncer de mama metastásico HR+/HER2- presentan mutaciones somáticas en *PI3KCA*, lo que implica una hiperactivación de la vía de señalización¹ que contribuye a la resistencia a la terapia endocrina (TE) y se asocia a un peor pronóstico².

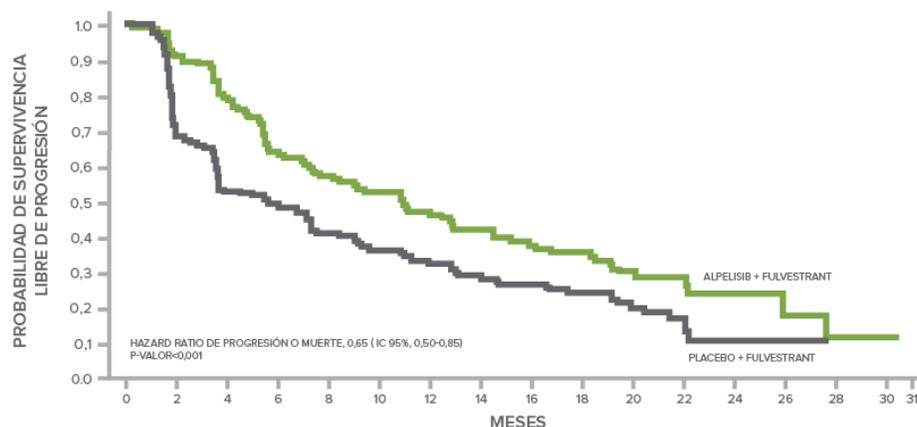


Alpelisib (ALP) es un inhibidor específico de la isoforma alpha de la fostatidilinositol-3-quinasa (PI3K α)³.

EFICACIA DE ALPELISIB³

En el ensayo pivotal **SOLAR-1** se estudió la eficacia y seguridad de alpelisib + fulvestrant (ALP + FUL) vs. placebo + fulvestrant (PBO + FUL) en mujeres y hombres con cáncer de mama metastásico HR+/HER2- y *PIK3CA* mutado que habían progresado a un régimen basado en un inhibidor de aromatasas (IA) solo o en combinación.

- La **mediana de SLP fue de 11,0 meses** (7,5-14,5) en el grupo tratado con ALP + FUL **vs. 5,7 meses** (3,7-7,4) en el grupo con PBO + FUL. El HR = 0,65 (0,50-0,85) p-valor = 0,00065 (Figura 1).
- La **tasa de respuesta global fue de 26,6%** (20,1-34,0) en el grupo con ALP + FUL **vs. 12,8%** (8,2-18,7) en el grupo con PBO + FUL.
- La proporción de pacientes que mostraron **beneficio clínico fue de 61,5%** (53,8-68,9) entre los pacientes tratados con ALP + FUL **vs. 45,3%** (37,8 - 53,1) en los tratados con PBO + FUL.



Nº EN RIESGO

ALPELISIB + FULVESTRANT	169	158	145	141	123	113	97	95	85	82	75	71	62	54	50	43	39	32	30	27	17	16	14	5	5	4	3	3	1	1	1	0
PLACEBO + FULVESTRANT	172	167	120	111	89	88	80	77	67	66	58	54	48	41	37	29	29	21	20	19	14	13	9	3	3	2	2	2	0	0	0	0

FIGURA 1. Análisis Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión (SLP) de la cohorte con *PIK3CA* mutado del ensayo SOLAR-1*.

*En el ensayo SOLAR-1 se incluyó una cohorte *PIK3CA* no mutado como prueba de concepto donde el HR para SLP fue de 0,85 (0,58-1,25) p-valor <1,002.

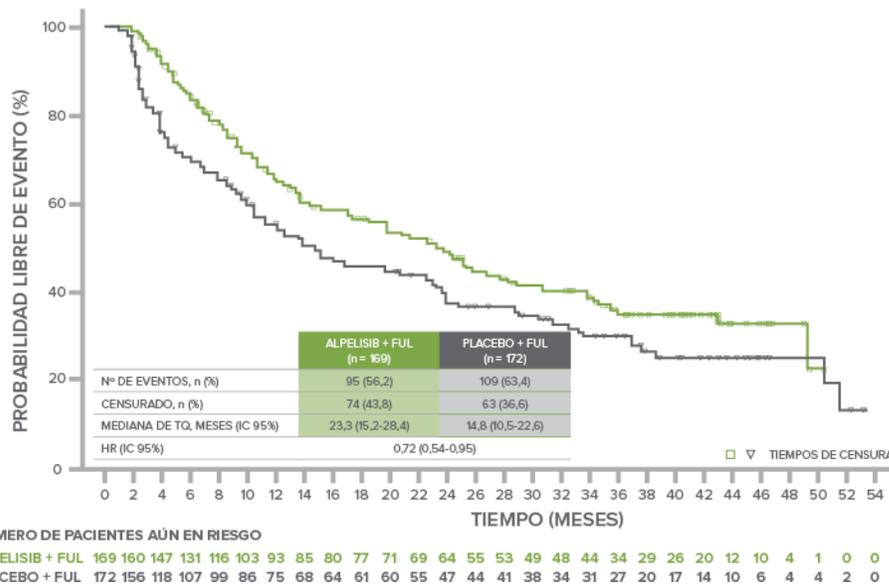


EFICACIA DE ALPELISIB⁴

+ 7,9 meses

Los resultados finales de supervivencia global (SG) del ensayo SOLAR-1 mostraron que:

- La mediana de la SG fue de 39,3 meses en el grupo tratado con ALP + FUL vs. 31,4 meses en el grupo con PBO + FUL. El HR = 0,86 (0,64-1,15) p-valor = 0,15.
- Hubo una mejora numérica de 7,9 meses en la mediana de la SG en los pacientes tratados con ALP + FUL, aunque no alcanzó la significación estadística.



- La SLP2 fue de 22,8 meses en el grupo tratado con ALP + FUL vs. 18,2 meses en el grupo con PBO + FUL. El HR = 0,80 (0,62-1,03).
- La mediana del tiempo hasta la primera quimioterapia (TQ) fue de 23,3 meses en el grupo tratado con ALP + FUL vs. 14,8 meses en el grupo con PBO + FUL. El HR = 0,72 (0,54-0,95) (Figura 2).
- La mediana de SG en pacientes con metástasis de pulmón y/o hígado fue de 37,2 meses en el grupo tratado con ALP + FUL vs. 22,8 meses en el grupo con PBO + FUL. El HR = 0,68 (0,46-1,00).

FIGURA 2. Tiempo hasta la primera quimioterapia (TQ) en la cohorte de pacientes con la mutación PIK3CA del ensayo SOLAR-1.



EFICACIA DE ALPELISIB⁵

En el ensayo **BYLieve** se estudió la eficacia y seguridad de ALP + TE (FUL o LET) en el entorno post-CDKi en tres cohortes definidas por el tratamiento previo inmediato en pacientes con cáncer de mama metastásico HR+/HER2- y *PIK3CA* mutado:

- **Cohorte A:** Pacientes que recibieron CDKi + IA como tratamiento previo inmediato.
- **Cohorte B:** Pacientes que recibieron CDKi + FUL como tratamiento previo inmediato.
- **Cohorte C:** Pacientes que progresaron después de IA y recibieron quimioterapia o TE como tratamiento previo inmediato.

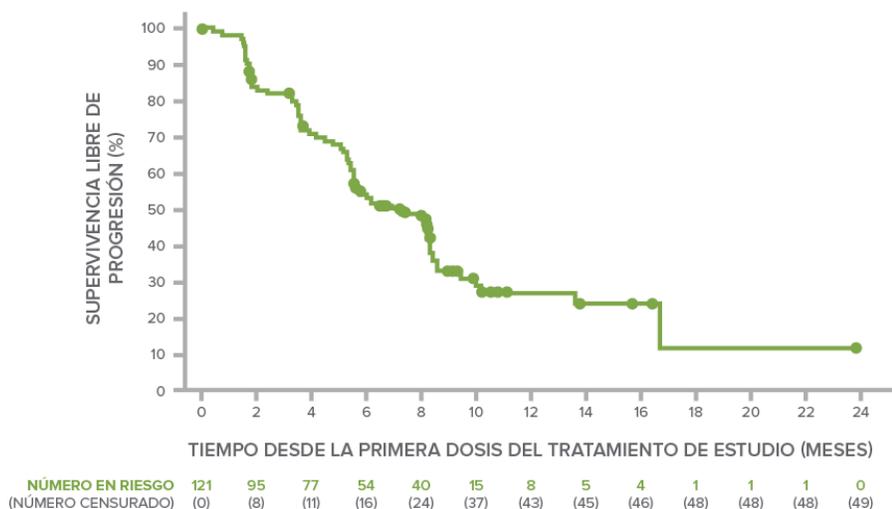


FIGURA 3. Análisis Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión (SLP) de la cohorte A del ensayo **BYLieve** (pacientes que recibieron CDKi + IA como tratamiento previo inmediato).

Cohorte A (Figura 3)

- La **mediana de seguimiento fue de 11,7 meses** (8,5-15,9).
- La **mediana de la SLP fue 7,3 meses** (5,6-8,5).
- La **mediana de la SG fue 17,3 meses** (17,2-20,7).
- La **tasa de respuesta global fue de 17,0%** (11-25).
- A los seis meses de seguimiento, el **50,4% de los pacientes estaban vivos y sin progresión** de la enfermedad.

A los 18 meses de seguimiento⁶:

- La **mediana de la SG fue de 26,4 meses** (21,0-30,5).
- La **mediana de la SLP fue de 7,3 meses** (5,6-8,5).
- La **tasa de respuesta global fue de 19,0%** (12,4-27,1).

El papel de ALP en el tratamiento de la mutación *PIK3CA* se ve respaldado por las recomendaciones de las directrices (NCCN, ASCO, ESMO, ABC6⁷⁻¹²) y reforzado por los datos presentados en SABCS 2021 que **demuestran una actividad clínica significativa incluso en pacientes en líneas de tratamiento posteriores, con resistencia clínica o de biomarcadores a CDKi, o cuyo tumor alberga una mutación ESR1¹³⁻¹⁵.**



SEGURIDAD DE ALPELISIB

- La combinación ALP + TE se asocia a un perfil de seguridad predecible por su mecanismo de acción con acontecimientos adversos (AA) manejables³.
- Los factores de riesgo asociados a los AA más comunes son: ser paciente prediabético, mayor de 64 años y tener un IMC ≥ 30 ¹⁶.
- En el ensayo SOLAR-1, las alteraciones cutáneas y la hiper glucemia aparecieron a la primera medición en el primer control (Figura 4).
- En el estudio BYLieve Cohorte A⁵ y el ensayo SOLAR-1¹⁶, los AA de grado ≥ 3 más comunes con ALP + TE fueron:

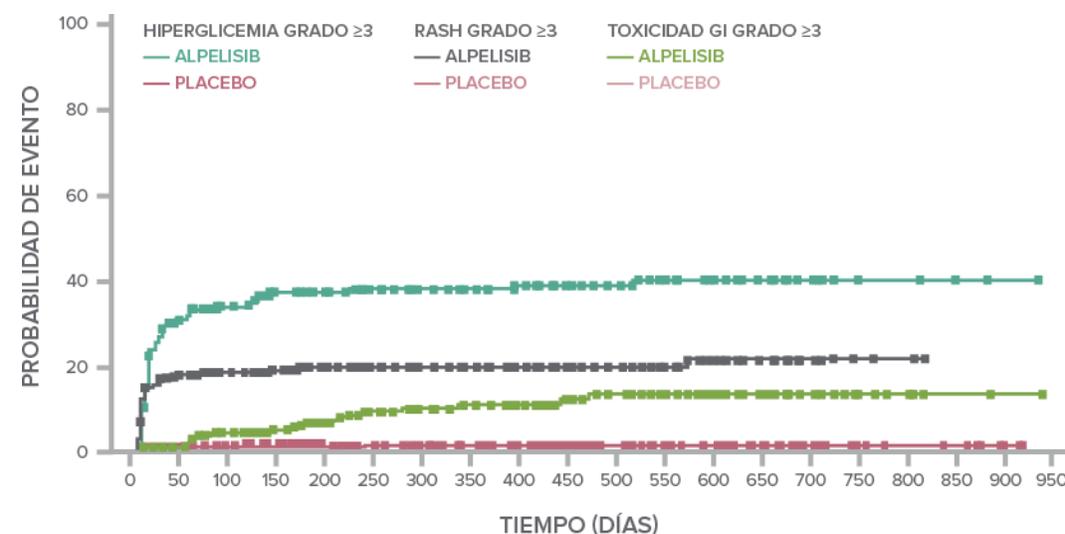
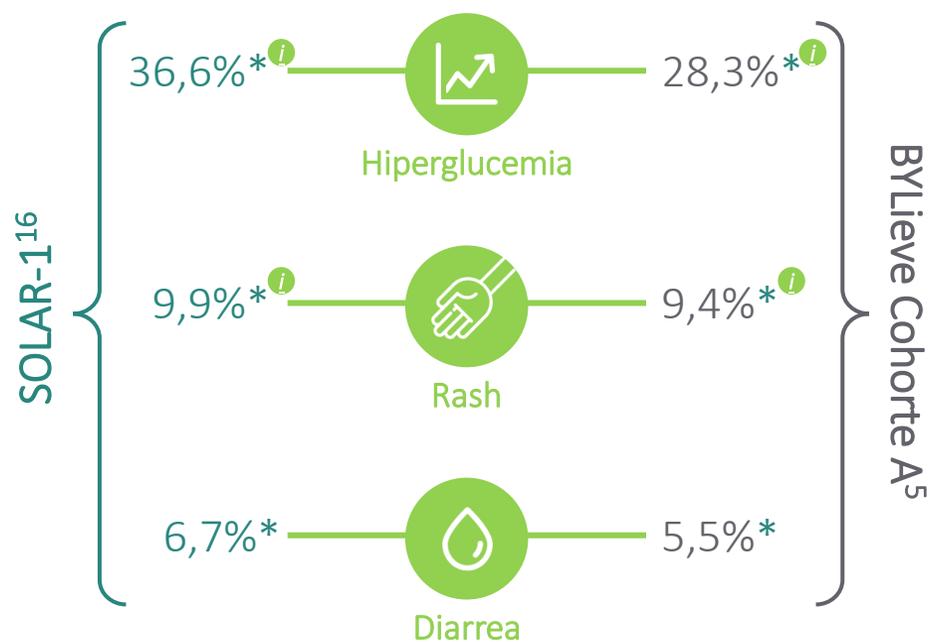


FIGURA 4. Probabilidad de la primera aparición de acontecimiento adverso de especial interés de grado ≥ 3 . Hiper glucemia grado ≥ 3 ^a; Rash grado ≥ 3 ^b; Toxicidad GI grado ≥ 3 ^{b,c}.

^aBasado en valores de laboratorio en lugar de un solo término preferido. ^bBasado en términos agrupados.

^cDe las toxicidades gastrointestinales (GI) de grado ≥ 3 , el 76% eran diarrea de grado ≥ 3 ¹⁶.

ⁱ PARA MÁS DETALLE

*Porcentajes referidos a AA de grado ≥ 3



SEGURIDAD DE ALPELISIB¹⁶

En el ensayo SOLAR-1, los siguientes AA de grado ≥ 3 **aparecen a las dos semanas** de tratamiento³:

	Mediana de tiempo de aparición	Mediana de tiempo de mejora al menos un grado	Discontinuaciones por AA de grado ≥ 3
 Hiperglucemia	durante los primeros 15 días*	6 días	6,3%
 Rash	13 días	11 días	3,2%

- En el ensayo SOLAR-1, **las discontinuaciones de tratamiento por AA fueron menos frecuentes** en el último 50% de los pacientes aleatorizados vs. el primer 50% debido a la enmienda del protocolo SOLAR-1 con actualizaciones en criterios de elegibilidad y directrices más detalladas para el manejo de los AA[#].
- En el **estudio BYLieve cohorte A**, hubo menos discontinuaciones de tratamiento por AA de grado ≥ 3 (**hiperglucemia 2% y rash 2% de las discontinuaciones**)⁵ que en el SOLAR-1.
- Por lo tanto, es posible que una mayor experiencia con hiperglucemia y, eventualmente, otras toxicidades relacionadas con la inhibición de la PIK3CA reduzca su gravedad.



- La **mediana de tiempo de aparición** de la **diarrea** fue de **139 días** con una mediana de **tiempo de mejora de 18 días**.
- El 2,8% de las discontinuaciones fueron debidas a **diarrea**.

*Primera medición de GPA en el ensayo SOLAR-1 en el día 8³

[#]Criterios de elegibilidad para incluir sólo a pacientes con HbA1c $\leq 6,5\%$, profilaxis de las manifestaciones cutáneas (uso de antihistamínicos orales antes de la aparición de la erupción), adición de visita clínica en el día 8 para identificar antes los AA y consultas al diabetólogo y al dermatólogo¹⁶.



SEGURIDAD DE ALPELISIB^{17,18}

En el ensayo **METALLICA** se estudió el efecto de la metformina (MET) en la prevención de la hiperglucemia en pacientes con cáncer de mama metastásico HR+/HER2- con mutación en el gen *PIK3CA* en tratamiento con ALP y FUL o IA en dos cohortes de pacientes:

- **Cohorte A:** Pacientes con glucosa plasmática en ayunas (GPA) \leq 100 mg/dL (5,6 mmol/L) y HbA1c $<$ 5,7% (pacientes normoglucémicos).
- **Cohorte B:** Pacientes con GPA 100-140 mg/dL (5,6-7,8 mmol/L) o HbA1c 5,7-6,4% (pacientes prediabéticos).

Los pacientes debían iniciar con **MET + FUL 7 días** (Ciclo 1 Día 1) **previo al inicio de ALP** (Ciclo 1 Día 8).

Las dosis de MET utilizadas en cada fase del ciclo de tratamiento fueron:

DISEÑO DEL ESTUDIO





SEGURIDAD DE ALPELISIB^{17,18}

Los resultados del ensayo **METALLICA** mostraron que la proporción de pacientes que presentó hiperglucemia de grados 3-4 durante los 2 primeros ciclos fue de:

- **Cohorte A:** 2,1% de los pacientes (0,5–11,1; $p < 0.001$).
- **Cohorte B:** 15% de los pacientes (5,6 – 37,8; $p = 0.016$).

AA emergentes durante el tratamiento, n (%)	Cohorte A n (%) N = 48	Cohorte B n (%) N = 20	Todos los pacientes n (%) N = 68
Sin hiperglucemia	38 (79,2)	9 (45)	47 (69,1)
Hiperglucemia de grado 1	7 (14,6)	3 (15)	10 (14,7)
Hiperglucemia de grado 2	2 (4,2)	5 (25)	7 (10,3)
Hiperglucemia de grado 3	1 (2,1)	2 (10)	3 (4,4)
Hiperglucemia de grado 4	0 (0)	1 (5)	1 (1,5)
Objetivo principal del estudio METALLICA Hiperglucemia de grado ≥ 3	1 (2,1)	3 (15,0)	4 (5,9)

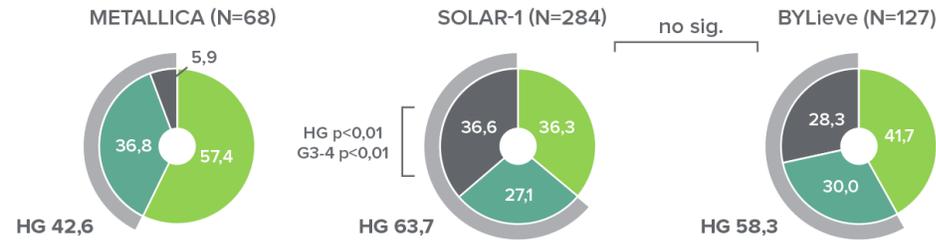
- En el ensayo **METALLICA** no hubo discontinuaciones debidas a hiperglucemia.



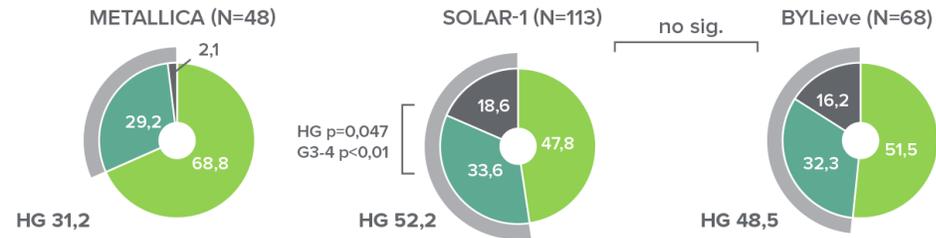
SEGURIDAD DE ALPELISIB^{17,18}

La tasa de hiper glucemia de todos los grados reportada en el estudio METALLICA fue menor que en los ensayos SOLAR-1 y la cohorte A del estudio BYLieve:

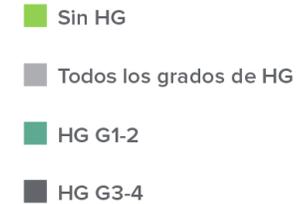
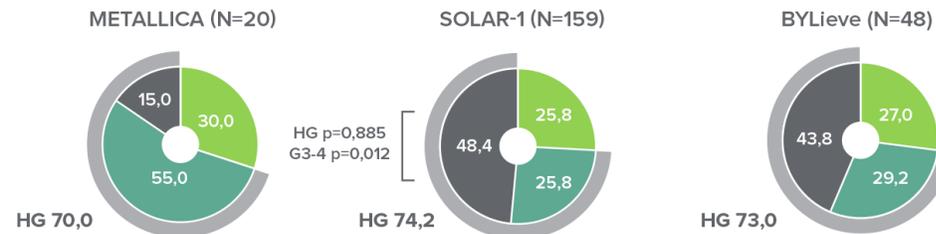
A) Todos los pacientes



B) Cohorte A: Pacientes con glucemia normal al inicio



C) Cohorte B: Prediabéticos al inicio



Los porcentajes pueden no sumar 100% debido al redondeo. Para el estudio METALLICA, se incluyeron las HG ocurridas hasta el día de corte.



RESULTADOS DE CALIDAD DE VIDA REPORTADOS POR LOS PACIENTES EN EL ESTUDIO SOLAR-1¹⁹

Se evaluó la **calidad de vida relacionada con la salud** informada por los pacientes de la cohorte de mutantes *PIK3CA* de SOLAR-1 (Figura 5):

- La **calidad de vida a lo largo del tiempo no cambió** con respecto al valor inicial con ALP + FUL -3,50 (-8,02 a 1,02) vs. PBO + FUL 0,27 (-4,48 a 5,02) sin diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos.
- El **efecto global del tratamiento en la calidad de vida** de los pacientes no fue estadísticamente significativo entre ambos brazos de tratamiento (-3,77; -8,35 a 0,80; P= 0,101)

La calidad de vida global (OEITC CdV-C30) se mantuvo desde el inicio durante todo el seguimiento a pesar de los AA.

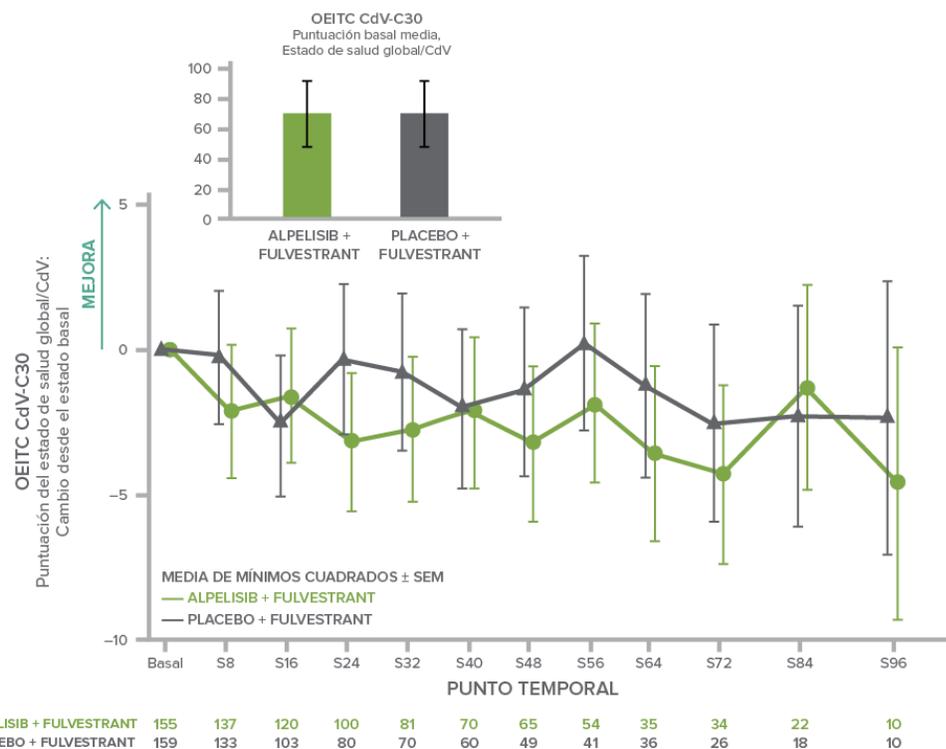


FIGURA 5. Cambios desde el inicio en la puntuación de la escala en el cuestionario Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer Calidad de vida de los pacientes con cáncer (OEITC CdV-C30) en la cohorte de mutantes *PIK3CA*.



DOSIFICACIÓN DE ALPELISIB

Los pacientes que tuvieron una **mediana de dosis de ALP mayor** se beneficiaron más del tratamiento ALP + FUL (Figura 6)¹⁶.



- El **75% de los pacientes del brazo ALP + FUL** precisaron, al menos, de **una reducción o interrupción de dosis** debido, principalmente, a los AA¹⁶.



- En el brazo de ALP + FUL, la **mediana de duración de la exposición fue de 5,5 meses** y de **8,2 meses** para PBO + FUL¹⁶.



- La **mediana de intensidad de dosis** en pacientes con *PIK3CA* mutado fue de **248 mg/día** para ALP + FUL¹⁶.

Un manejo adecuado es relevante para optimizar la dosis de ALP.

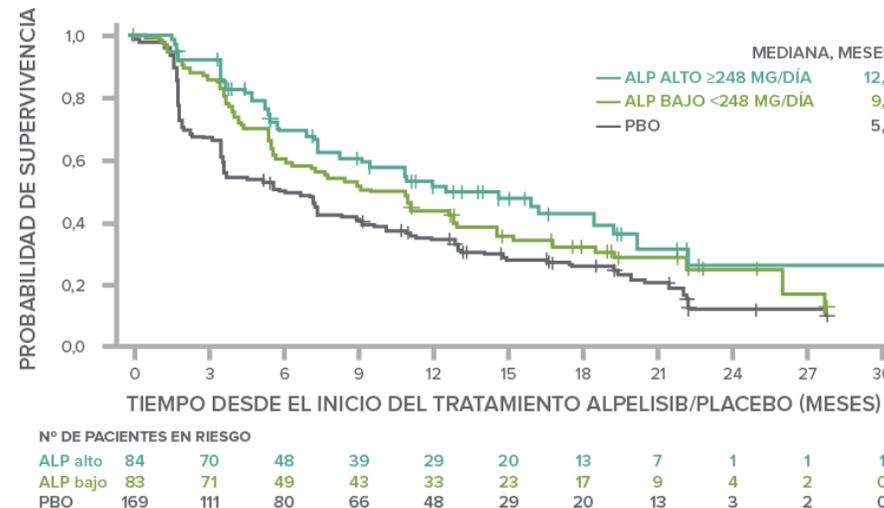


FIGURA 6. Supervivencia libre de progresión (SLP) por intensidad de dosis mediana en la cohorte de *PIK3CA* mutado (ensayo SOLAR-1)¹⁶.

Dosificación²⁰

La **dosis inicial recomendada es de 300 mg de ALP** (2x comprimidos recubiertos con película de 150 mg) tomados una vez al día de forma continuada, inmediatamente después de una comida.

Dosis inicial



300 mg una vez por día
(dos comprimidos de 150 mg)

1ª reducción de dosis



250 mg una vez por día
(un comprimido de 200 mg + un comprimido de 50 mg)

2ª reducción de dosis



200 mg una vez por día
(un comprimido de 200 mg)

HIPERGLUCEMIA

 NOVARTIS





ALPELISIB E HIPERGLUCEMIA



El manejo de la hiper glucemia relacionada con alpelisib está sujeto al Plan de manejo de riesgos (RMP) cuyos materiales educativos se encuentran en <https://cima.aemps.es/cima/DocsPub/15/2447>

El efecto hiper glucemiante de los inhibidores de PI3K



Es un efecto de clase **directamente relacionado con su mecanismo de acción** (efecto “on-target”)²¹.



Su aparición es habitualmente temprana, pero **transitoria**^{3,21}.



Está relacionado con el **incremento de glucogenólisis y disminución de la captación de glucosa periférica**²¹.

- La **intensidad y riesgo de aparición de la hiper glucemia** se relaciona con los niveles de glucemia basales (Figura 7)²⁰.
- En todos los pacientes con **glucosa plasmática en ayunas (GPA) elevada** regresaron al nivel basal después de interrumpir el tratamiento con ALP²⁰.
- El **74,7% de los pacientes que presentaron hiper glucemia de cualquier grado** y **86,2% de los pacientes con grado 3 o 4** tenían algún factor de riesgo: estado diabético y pre-diabético al inicio, IMC ≥30 al inicio y edad ≥75 años²⁰.
- En el ensayo SOLAR-1 se comunicaron **2 casos de cetoacidosis diabética** (0,7%)²⁰.

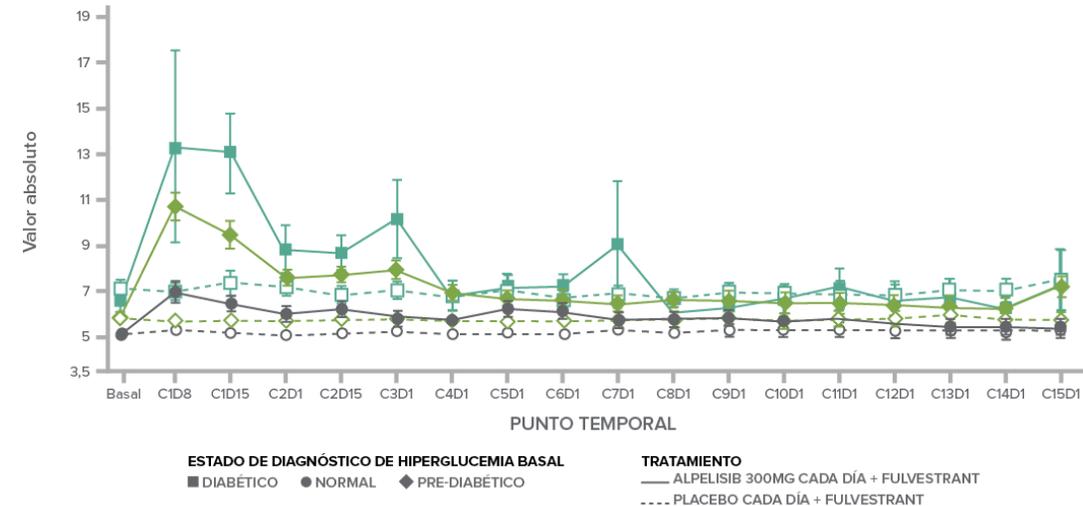


FIGURA 7. Promedio de glucosa plasmática en ayunas (GPA) a lo largo del tiempo, según el estado metabólico inicial en el brazo de ALP + FUL¹⁶.

*No se ha establecido la seguridad de ALP en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o de tipo 2 no controlada.



RECOMENDACIONES PREVIAS AL TRATAMIENTO CON ALPELISIB

Valoración del perfil de riesgo del paciente

Previo al inicio con ALP



- Revisar los antecedentes familiares y personales con especial atención a los factores de riesgo de hiperglucemia (diabetes, prediabetes (GPA >100-126 mg/dl y/o HbA1c 5,7-6,4%), IMC \geq 30 o edad \geq 75 años, obesidad centrípeta, diabetes gestacional...) ²⁰.



- Solicitar glucosa plasmática en ayunas y hemoglobina glicosilada (HbA1c) ^{20,22,23}.

Durante el tratamiento con ALP ²⁰

Controlar la GPA en las semanas 1, 2, 4, 6 y 8 después del inicio del tratamiento y después mensualmente. Monitorizar HbA1c en la semana 4 y después trimestralmente

Sin factores de riesgo

Controlar/auto-controlar la glucosa en ayunas **regularmente**, más frecuentemente las **primeras 4 semanas** y especialmente las primeras 2 semanas de tratamiento.

Con factores de riesgo

Controlar/auto-controlar la glucosa en ayunas **diariamente** durante las **2 primeras semanas de tratamiento**. Después continuar controlando la glucosa en ayunas frecuentemente.

Información a transmitir al paciente

Informar al paciente sobre ²⁰:



- El posible efecto del mecanismo de acción de ALP en el **aumento de los niveles de glucosa en sangre**.



- La **importancia de monitorizar sus niveles** de glucosa.



- La **posible sintomatología asociada** con la hiperglucemia como: sed inusual, necesidad de orinar a menudo, visión borrosa, fatiga o debilidad.



- El **beneficio de los cambios en el estilo de vida y nutricionales** ([ANEXO 2](#) y [ANEXO 3](#)).



MODIFICACIÓN DE DOSIS SEGÚN LA HIPERGLUCEMIA RELACIONADA CON ALPELISIB^{3,16,20}

Glucosa en ayunas	Dosificación y estrategias de manejo de ALP
Glucosa en ayunas > LSN (110 mg/dL) - 160 mg/dL GRADO 1	Mantener.
Glucosa en ayunas > 160-250 mg/dl GRADO 2	Mantener. Si la glucosa en ayunas no mejora ≥ 1 grado en ≤ 21 días bajo el tratamiento hipoglucemiante apropiado, reduzca un nivel la dosis de ALP.
Glucosa en ayunas > 250-500 mg/dL GRADO 3	Interrumpir y reducir dosis*. Si la glucosa en ayunas mejora ≥ 1 grado dentro de 3-5 días bajo el tratamiento hipoglucemiante adecuado, reanudar ALP reduciendo un nivel la dosis. Si la glucosa en ayunas no mejora ≥ 1 grado en ≤ 21 días bajo el tratamiento hipoglucemiante adecuado, suspender permanentemente ALP.
Glucosa en ayunas > 500 mg/dL GRADO 4	Interrumpir y reducir dosis* o discontinuar. Si la glucosa en ayunas mejora ≥ 1 grado durante ≤ 24 horas, seguir las recomendaciones específicas de glucosa en ayunas de los otros grados. Si la glucosa en ayunas se confirma a las 24 horas, sin factores de confusión, interrumpir de forma permanente el uso de ALP.

TABLA 1. Dosificación y estrategias de manejo de ALP^{16,20}. *Reducir un nivel la dosis de ALP implica una reducción de 50 mg. Si fuera necesaria una reducción por debajo de los 200 mg/día, discontinuar tratamiento con ALP. Solo se podrá reducir un nivel más la dosis (150 mg/día) en pacientes con pancreatitis²⁰.

En caso de interrupción del tratamiento con ALP, monitorizar estrechamente los valores de glucosa especialmente en caso de tratamiento con insulina concomitante²⁰.



El manejo de la hiperglucemia relacionada con alpelisib está sujeto al Plan de manejo de riesgos (RMP) cuyos materiales educativos se encuentran en <https://cima.aemps.es/cima/DocsPub/15/2447>

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

 NOVARTIS





MANEJO DE LAS MANIFESTACIONES CUTÁNEAS RELACIONADAS CON ALPELISIB

En el estudio BYLieve cohorte A, el **28%** de los pacientes que recibieron ALP presentaron rash⁵:

- En el **9,4%**, fue de grado 3.
- No se reportó **ninguna erupción de grado 4**.

En el estudio SOLAR-1¹⁶, los rash de grado ≥ 3 fueron el **9,9%**.

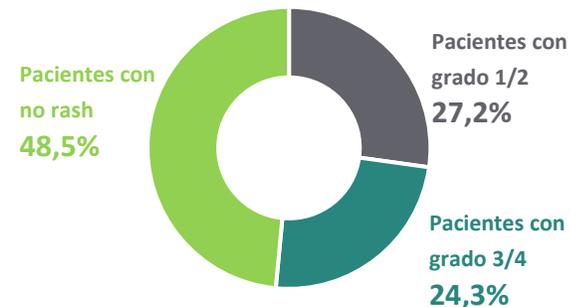
En los pacientes tratados con ALP, el uso de medicación profiláctica* se asoció con una menor frecuencia de reacciones cutáneas:

- En el estudio BYLieve A⁵: **29,2% vs. 51,5 %**
- En el estudio SOLAR-1¹⁶: **26,7% vs. 64,1%**

*En el ensayo BYLieve cohorte A, 24 pacientes recibieron medicación profiláctica (antihistamínicos). En el ensayo SOLAR-1, 86 pacientes recibieron medicación profiláctica para las reacciones cutáneas, de los cuales, el 69,8% recibieron antihistamínicos.

En el estudio BYLieve cohorte A:

Pacientes que no recibieron antihistamínicos profilácticos (N=103)



Pacientes que recibieron antihistamínicos profilácticos o que no experimentaron rash (N=24)

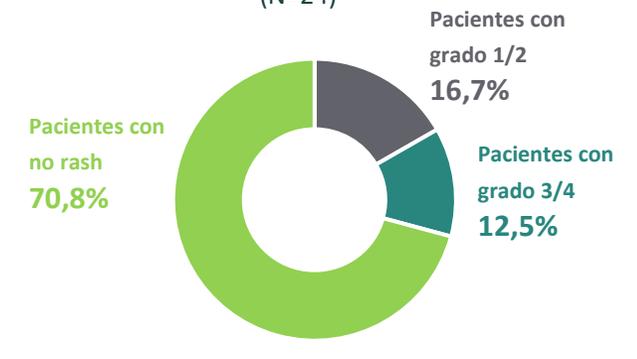


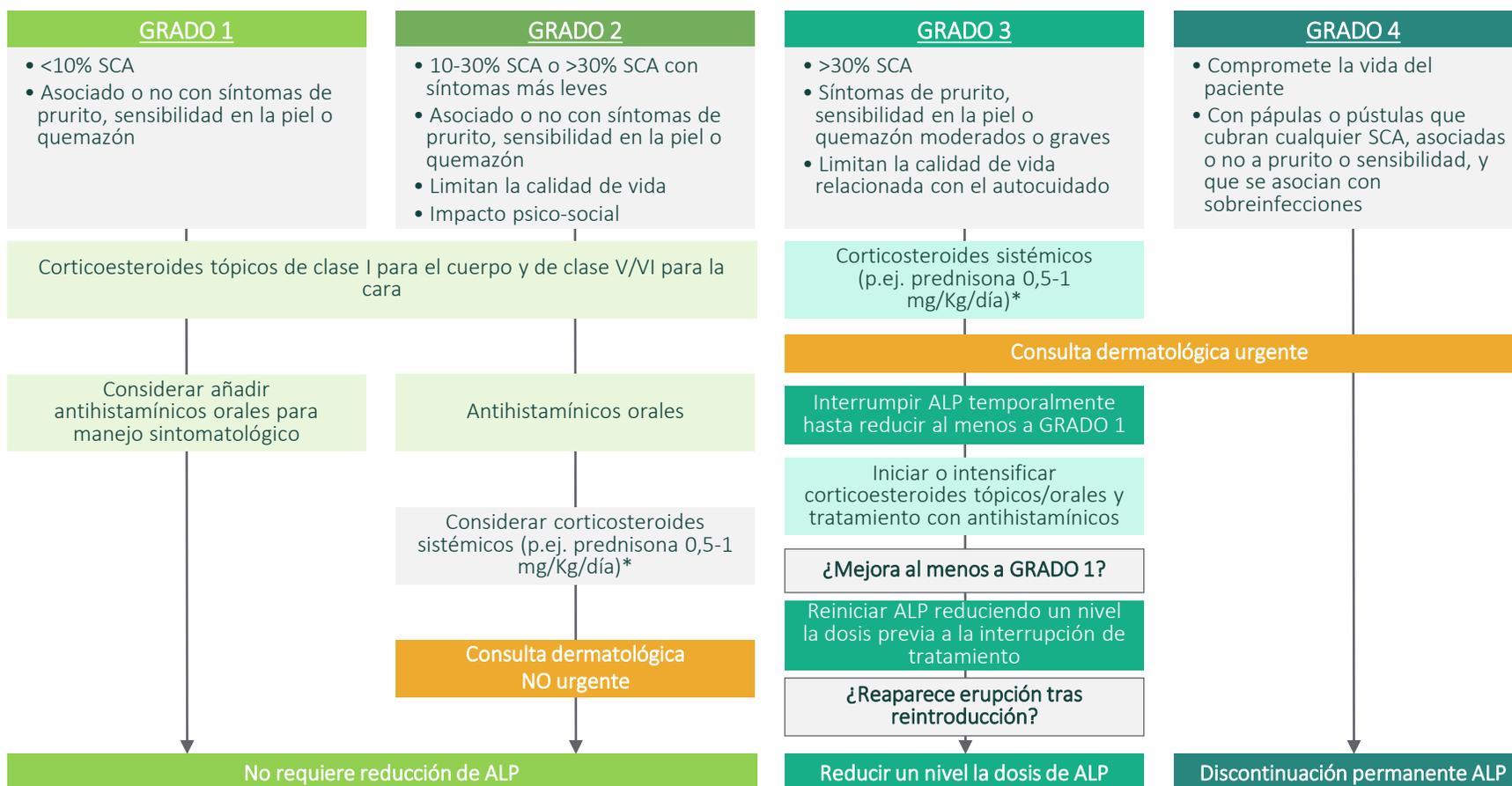
FIGURA 8. Frecuencia de eventos de erupción (rash) en pacientes con y sin antihistamínicos profilácticos en la cohorte A⁶.



MANEJO DE LAS MANIFESTACIONES CUTÁNEAS RELACIONADAS CON ALPELISIB²⁰

Recomendaciones previas:

- Los antihistamínicos administrados antes de la aparición de la erupción pueden disminuir la incidencia y la gravedad de la erupción. Se recomienda **iniciar el tratamiento con antihistamínicos de forma profiláctica**, en el momento de iniciar el tratamiento con ALP. Además, los antihistamínicos están recomendados para tratar los síntomas de la erupción.
- Se recomienda hidratar la piel con cremas emolientes sin alcohol 2 veces al día.
- Advertir al paciente que se dirija al oncólogo si aparece una erupción cutánea.



Desescalado de dosis de corticoides

- ≤ 7 días de tratamiento:** retirada inmediata
- >7 días de tratamiento:** reducir 2,5-5 mg/día de prednisona o equivalente durante 3-5 días hasta alcanzar dosis sustitutiva.

*Durante el tratamiento con corticosteroides sistémicos intensificar el control glucémico.



MANEJO DE LAS MANIFESTACIONES CUTÁNEAS RELACIONADAS CON ALPELISIB^{20,24}

Para prevenir las erupciones relacionadas con ALP, se recomienda un **tratamiento profiláctico con antihistamínicos no sedantes durante las primeras 8 semanas** de tratamiento²⁴.

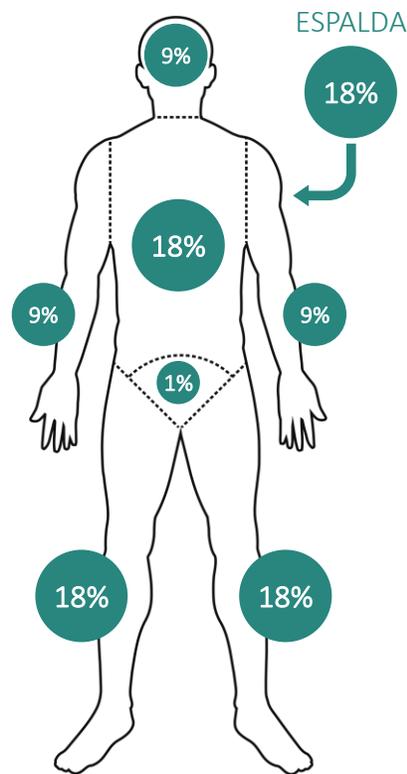


FIGURA 9. Esquema de la regla del 9²⁵ para estimar la superficie total de rash a tratar y elegir el tipo recomendado de formulación de los fármacos a aplicar.

Para más información sobre corticoesteroides ver [ANEXO 4](#).

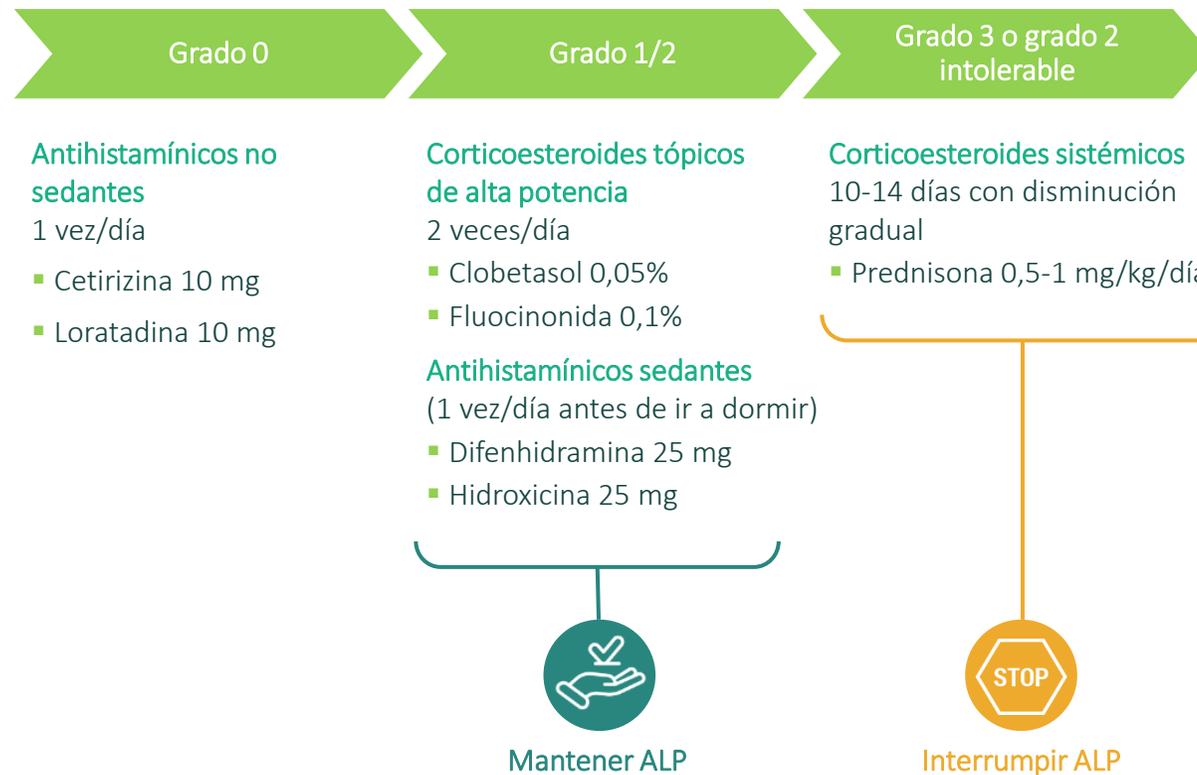


FIGURA 10. Modificaciones de la dosis de ALP relacionadas con los AA cutáneos²⁴.

[Volver a diapositiva anterior](#)

ESTUDIO RETROSPECTIVO - AA CUTÁNEOS RELACIONADOS CON ALPELISIB²⁴

En este estudio se realizó un **análisis retrospectivo** en el centro *Memorial Sloan Kettering Cancer* a partir de registros médicos electrónicos (RME).

- El **40,2%** de los pacientes presentó una **erupción** de cualquier tipo (en tronco, 78% y extremidades, 70%) que se desarrollaron aproximadamente a las **dos semanas del inicio del tratamiento** ($12,8 \pm 1,5$ días) y **duraron una semana** ($7,1 \pm 0,8$ días) (Figura 11).

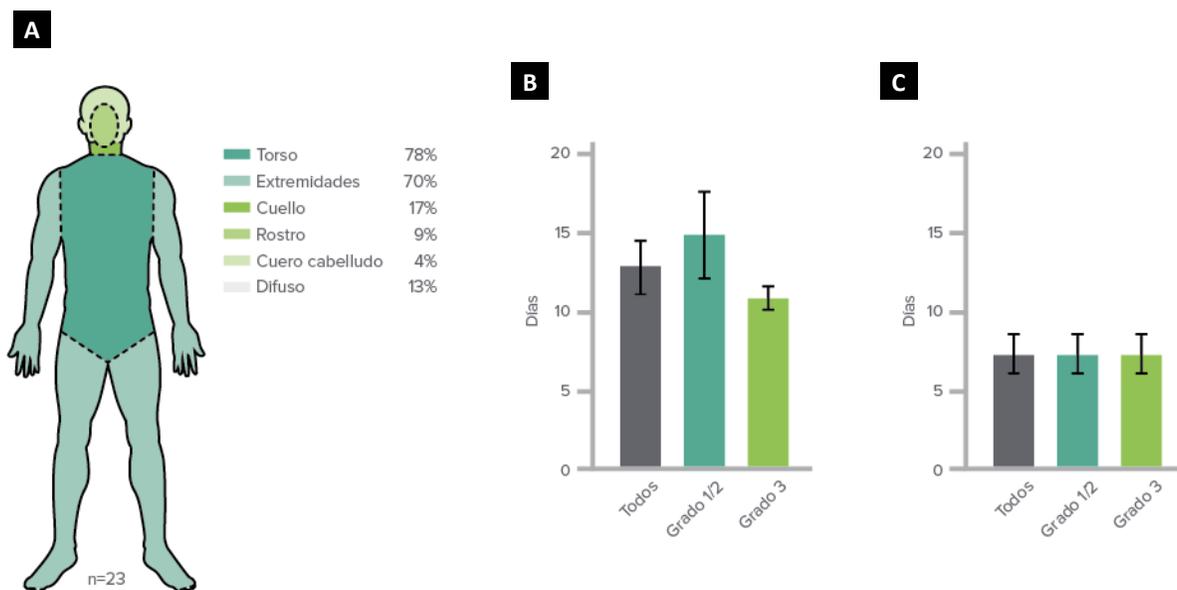


FIGURA 11. A) Distribución y frecuencia de las erupciones relacionadas con ALP (n = 23). B) Tiempo transcurrido hasta la aparición de las erupciones según los grados (n = 38). C) La duración de las erupciones según los grados (n = 20).

- El **18,6%** de las erupciones fueron de **grado 3**.
- No se reportó **ninguna alteración de grado 4**.
- Las erupciones de **grado 1/2** se produjeron a los $14,8 \pm 2,9$ días (n = 19)
- Las erupciones de **grado 3** se produjeron a los $10,8 \pm 0,8$ días (n = 19).

La **profilaxis con antihistamínicos no sedantes** (n = 43) se correlacionó con una **reducción de la erupción de grado 1/2** (p-valor = 0,09).



RECOMENDACIONES GENERALES

- La **monitorización de la glucosa** debe realizarse siempre en pacientes tratados con ALP, especialmente en pacientes con diabetes y prediabetes. Es crucial anticiparse en estos pacientes²⁰.
 - La **hiperglucemia brusca requiere de una intervención urgente y derivación al especialista** precoz.
 - **Cualquier retraso** puede conducir a un **empeoramiento del control metabólico**, lo que provocaría la interrupción o la reducción de ALP, y consecuente disminución de su eficacia. Ello privaría a los pacientes de un tratamiento eficaz **con impacto en la supervivencia**¹⁶.
- **Se recomienda la prevención de las erupciones cutáneas** mediante el uso de **medicación profiláctica** dado que se asoció con una menor frecuencia de AA cutáneos^{5,16,24}. Es crucial prevenir las alteraciones cutáneas en pacientes tratados con ALP²⁰.
 - Su **frecuencia es elevada y tiene un impacto emocional** en los pacientes⁵.
 - Los AA cutáneos pueden requerir **tratamiento con corticoides** que, a su vez, puede provocar o agravar la **hiperglucemia**^{18, 24, 31, 32}.
 - Los AA cutáneos son **motivo de abandono o interrupción de ALP** pudiendo impactar en la supervivencia¹⁶.
- Es **importante evitar reducir la dosis de ALP en la medida de lo posible** y, para ello, es **importante el diagnóstico y tratamiento precoz de la hiperglucemia y de las alteraciones cutáneas** que aparecen a las dos semanas de tratamiento. Se recomienda realizar^{20,22,23}:
 - Medición de la **hemoglobina glicosilada en paralelo al *screening* de la mutación***.
 - **Autocontrol e información al paciente** sobre los posibles AA y el estilo de vida.
 - **Monitorización temprana** para la identificación e intervención precoz para limitar los grados 3 y 4.
 - **Intervención de equipo multidisciplinar** y derivación al especialista temprana*.
 - Administrar **medicación concomitante**, como metformina (hiperglucemia) o esteroides tópicos (manifestaciones cutáneas).



El manejo de la hiperglucemia relacionada con alpelisib está sujeto al Plan de manejo de riesgos (RMP) cuyos materiales educativos se encuentran en <https://cima.aemps.es/cima/DocsPub/15/2447>

*Recomendación basada en la opinión de expertos.

ANEXOS

 NOVARTIS





ANEXO 1. MONITORIZACIÓN GLUCEMIA DEL PACIENTE EN TRATAMIENTO CON ALPELISIB*

Monitorización durante el tratamiento con ALP ²⁰	Inicio	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6	Semana 7	Semana 8	Siguientes
	GPA									
HbA1c										Trimestral
Pacientes con pre-DM / DM o factores de riesgo (IMC ≥ 30, ≥ 75 años) Pacientes normoglucémicos y sin factores de riesgo	Autocontrol glucosa capilar en ayunas Educación sobre autocontrol	Diariamente		Adaptar autocontrol en función de si ha precisado tratamiento hipoglucemiante y según recomendaciones de profesional sanitario						
		Muy frecuente	Regular							

Monitorizar con autocontrol en caso de síntomas de hiper glucemia (sed inusual, necesidad de orinar a menudo, visión borrosa, fatiga o debilidad, etc.).

Monitorización en el caso de hiper glucemia con ALP ²⁰	
Inicio de hiper glucemia	Hiper glucemia controlada
Intensificar autocontrol en ayunas según criterios clínicos y el tratamiento hipoglucemiante empleado.	Mientras se mantenga el tratamiento hipoglucemiante, mantener monitorización semanalmente las primeras 8 semanas y 1 vez cada dos semanas posteriormente.

*Todos los controles de glucosa se deben realizar de acuerdo al criterio del médico según esté clínicamente indicado.

[Volver a diapositiva anterior](#)



ANEXO 2. RECOMENDACIONES DE ESTILO DE VIDA Y NUTRICIONALES PARA PACIENTES EN TRATAMIENTO CON ALPELISIB

Recomendaciones de estilo de vida



Plan actividad física^{26,27}

- **Mantener un estilo de vida activo** (no sedentario).
- **Aumentar actividad en acciones cotidianas.**
- Realizar ejercicio moderado 3 veces por semana (siempre que sea posible).



Refuerzo de la hidratación²⁸

- 1,5-2L al día; salvo contraindicación médica (como insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal crónica, etc.).



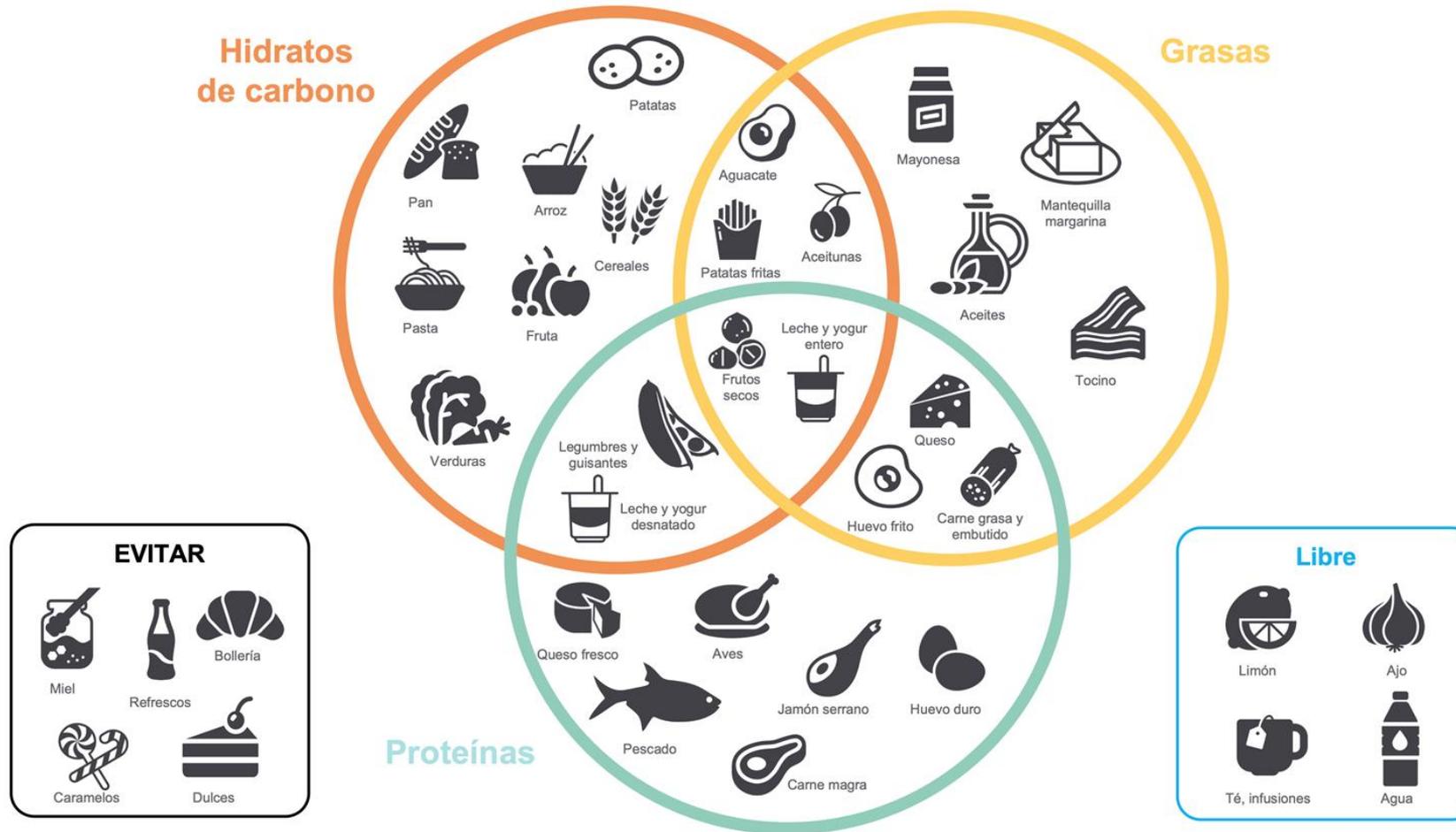
Plan de alimentación²⁹

- **Asegurar una proporción adecuada de alimentos ricos en proteínas** (pescado, carne, etc.).
- Seguir un plan de alimentación rico en verduras y hortalizas (fibra).
- **Evitar en la medida de lo posible hidratos de carbono refinados y de absorción rápida** (dulces, zumos, bebidas azucaradas,...) y **grasas.**
- Véase **ANEXO 3** para más información nutricional.

[Volver a diapositiva anterior](#)



ANEXO 3. DIAGRAMA ALIMENTOS³⁰



[Volver a diapositiva anterior](#)



ANEXO 4. CORTICOESTEROIDES TÓPICOS^{31,32}

Clasificación de la potencia de los corticosteroides tópicos*^{31,32}

Clase (potencia)	Agente	Formulación	Duración máxima	Áreas a evitar
I (súper alta)	Dipropionato de betametasona aumentado 0,05% Propionato de clobetasol 0,05% Fluocinonida 0,1% Propionato de halobetasol 0,05%	Ungüento Ungüento, crema Crema ungüento, crema	3 semanas	Cara, axilas, ingles y cualquier zona de la piel con cambios atróficos o infección.
II (alta)	Amcinonida 0,1% Dipropionato de betametasona 0,05% Dipropionato de betametasona aumentado al 0,05%. Desoximetasona 0,25% Diflorasona diacetato 0,05% Fluocinonida 0,05% Halcinonida 0,1%	Ungüento, crema Ungüento Crema Ungüento, crema Ungüento Ungüento, crema Ungüento, crema	12 semanas	
III, IV, V (media)	Dipropionato de betametasona 0,05%. Valerato de betametasona 0,1%. Diacetato de diflorasona 0,05%. Acetónido de fluocinolona 0,025%. Flurandrenolida 0,05% Propionato de fluticasona 0,05%. Propionato de fluticasona 0,005%. Butirato de hidrocortisona 0,1%. Valerato de hidrocortisona 0,2%. Furoato de mometasona 0,1%. Acetónido de triamcinolona 0,5%. Acetónido de triamcinolona 0,1%	Crema Ungüento, crema Crema Ungüento, crema Ungüento, crema Crema, loción Ungüento Ungüento Ungüento, crema Ungüento, crema Ungüento, crema Ungüento, crema	12 semanas	Evitar el uso prolongado sobre la cara. Ingles, axilas Evitar su uso en zonas de la piel con infección.
VI, VII (baja)	Dipropionato de alclometasona 0,05% Desonida 0,05% Acetónido de fluocinolona 0,01% Hidrocortisona 1% Hidrocortisona 2,5% Acetónido de triamcinolona 0,025%.	Ungüento, crema Ungüento, crema Crema Ungüento, crema Ungüento, crema Ungüento, crema	Sin límite especificado	Evitar su uso en zonas de la piel con infección.

- Las **formulaciones más comunes** son los ungüentos y las cremas.
 - Ungüento para lesiones secas o escamosas
 - Crema para lesiones húmedas
- Los pacientes **suelen preferir las cremas** a las ungüentos porque son menos grasientas y desaparecen más fácilmente.
- La **potencia de los corticosteroides aumenta si se utiliza un apósito oclusivo**, especialmente en una zona del cuerpo hidratada, en la piel dañada o en zonas de pliegues como axilas o ingles.
 - Aunque la elección de la formulación afecta a la absorción del corticosteroide, **las diferencias de absorción entre las formulaciones no suponen un cambio clínicamente significativo** en la eficacia o el riesgo de daño.
- Las lesiones en la cara, la ingle y los pliegues cutáneos pueden tratarse en intervalos de una a dos semanas.

*La **hiperglucemia es un AA importante** a tener en cuenta en el caso de tratar con corticosteroides.

GLOSARIO Y REFERENCIAS





GLOSARIO

AA	Acontecimientos adversos	IMC	Índice de masa corporal
ABC	Cáncer de mama avanzado, por sus siglas en inglés	LET	Letrozol
ALP	Alpelisib	LSN	Límite superior de normalidad
ASCO	Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica, por sus siglas en inglés	MET	Metformina
CDKi	Inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina, por sus siglas en inglés	NCCN	Red Nacional Integral del Cáncer, por sus siglas en inglés, por sus siglas en inglés
CdV	Calidad de vida	OEIT CdV-C30	Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer Calidad de vida de los pacientes con cáncer
CMM	Cáncer de mama metastásico	PBO	Placebo
DM	Diabetes mellitus	PI3K	Fosfatidilinositol-3-quinasa
ESMO	Sociedad Europea de Oncología Médica, por sus siglas en inglés	PIK3CA	Isoforma a de la fosfatidilinositol-3-quinasa
ESR1	Receptor de estrógeno 1, por sus siglas en inglés	PIK3CAmut	Isoforma a de la fosfatidilinositol-3-quinasa mutada
FUL	Fulvestrant	RME	Registros médicos electrónicos
GI	Gastrointestinal	RMP	Plan de gestión de riesgos, por sus siglas en inglés
GPA	Glucosa plasmática en ayunas	SABCS	Simposio sobre el cáncer de mama en San Antonio, por sus siglas en inglés
HbA1c	Hemoglobina glicosilada	SCA	Superficie corporal afecta
HER+	Receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2	SEM	Error estándar de la media, por sus siglas en inglés
HG	Hiperglucemia	SG	Supervivencia global
HR	Hazard Ratio	SLP	Supervivencia libre de progresión
HR+	Receptor hormonal positivo, por sus siglas en inglés	TE	Terapia endocrina
IA	Inhibidor de aromatasa	TQ	Tiempo a quimioterapia
IC	Intervalo de confianza		



REFERENCIAS

1. Pernas S, *et al.* Primary results of the first nation wide molecular screening program in Spain for patients with advanced breast cancer (agata solti-1301 study). *Ann Oncol.* 2018;29 (8): viii90-viii121.
2. Mosele F, Stefanovska B, Lusque A, *et al.* Outcome and molecular landscape of patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2020;31:377-386.
3. André F, *et al.* Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380: 1929-40.
4. André F, *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.* 2020;32: 208-217.
5. Hope S, Rugo, *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: 489-98.
6. Ciruelos EM, *et al.* Alpelisib + Fulvestrant in Patients With Hormone Receptor-Positive (HR+), Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (HER2-), PIK3CA-Mutated Advanced Breast Cancer (ABC) Previously Treated With Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor (CDK4/6i) + Aromatase Inhibitor (AI): 18-Month Follow-up of BYLieve Cohort A. [Poster P1-18-03]. Presentado en: San Antonio Breast Cancer Symposium - December 7-10, 2021.
7. Mosele F, *et al.* Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol.* 2020;31(11):1491-1505.
8. Cardoso F, *et al.* 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020;31(12):1623-1649.
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Breast Cancer V8.2021. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2021. All rights reserved. Accessed September 17, 2021.
10. Rugo HS, *et al.* Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol.* 2016;34(25):3069-3103.
11. Gennari A, *et al.* ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2021;32(12):1475-1495.
12. Mateo J, *et al.* A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol.* 2018;29(9):1895-1902.
13. Chia S, *et al.* Effect of duration of prior cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDK4/6i) therapy (≤ 6 mo or > 6 mo) on alpelisib benefit in patients with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-), PIK3CA-mutated advanced breast cancer (ABC) from BYLieve. [Poster P1-18-08] Presentado en: San Antonio Breast Cancer Symposium - December 7-10, 2021.



REFERENCIAS

14. Juric D, *et al.* **Alpelisib + endocrine therapy (ET) in patients with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-), PIK3CA-mutated advanced breast cancer (ABC) previously treated with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDK4/6i): Biomarker analyses from the Phase II BYLieve study.** [Poster P5-13-03]. Presentado en: San Antonio Breast Cancer Symposium - December 7-10, 2021.
15. Turner N, *et al.* **Impact of ESR1 mutations on endocrine therapy (ET) plus alpelisib benefit in patients with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-), PIK3CA-mutated, advanced breast cancer (ABC) who progressed on or after prior cyclin-dependent kinase inhibitor (CDK4/6i) therapy in the BYLieve trial.** [Poster PD15-01]. Presentado en: San Antonio Breast Cancer Symposium - December 7-10, 2021.
16. Rugo HS, *et al.* **Time Course and Management of Key Adverse Events During the Randomized Phase 3 SOLAR-1 Study of PI3K Inhibitor Alpelisib Plus Fulvestrant in Patients With HR-Positive Advanced Breast Cancer.** *Ann Oncol.* 2020;31(8):1001-1010.
17. Llombart-Cussac A, Pérez-garcía JM, Borrego MR, *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.** Presentado en: San Antonio Breast Cancer Symp - December 6-10, 2022 Abstr # 1308377 – PD8-02.
18. Llombart-Cussac A, Pérez-García JM, Blanch S, *et al.* **Metformin in the prevention of Hyperglycemia in Patients with PIK3CA-mutated, Hormone Receptor HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Treated with Alpelisib plus Fulvestrant: METALLICA Study.** Presentado en ESMO Breast Cancer Virtual Congr 2021, 5-8 May 2021 Abstr #479; ePoster 129TiP.
19. Ciruelos EM, *et al.* **Patient-Reported Outcomes in Patients With PIK3CA-Mutated Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer From SOLAR-1.** *J Clin Oncol.* 2021;39(18):2005-2015.
20. Piqray (alpelisib) Ficha técnica o resumen de las características del producto Piqray. Agencia Eur Medicam. Published online 2020. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/piqray-epar-product-information_es.pdf
21. Gonçalves MD, *et al.* **Phosphatidylinositol 3-Kinase, Growth Disorders, and Cancer.** *N Engl J Med.* 2018;379:2052-62.
22. American Diabetes Association (ADA). **Prediabetes: Strategies for Effective Screening, Intervention and Follow-up** [Internet] Arlington (VA): ADA; 2018 [consultado 24 ago 2019]. Disponible en: <https://professional.diabetes.org/sites/professional.diabetes.org/files/media/prediabetes.pdf>



REFERENCIAS

23. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE). **Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm (2019)** [Internet] Jacksonville (FL): AACE; 2019 [consultado 24 ago 2019]. Disponible en: https://www.aace.com/pdfs/diabetes/AACE_2019_Diabetes_Algorithm_FINAL_ES.pdf
24. Wang DG, *et al.* **Dermatologic adverse events related to the PI3K α inhibitor alpelisib (BYL719) in patients with breast cancer.** *Breast Cancer Res Treat.* 2020; 183(1):227-237.
25. Wallace, A. B. **The Exposure Treatment of Burns.** *The Lancet.* Originally published as Volume 1, Issue 6653. 257 (6653): 501–504.
26. Asociación Española Contra el Cáncer (AECC). Carlota Serrano, **‘Ejercicio físico y cáncer’** [Internet] Madrid: AECC; 2018 [consultado 06 feb 2020]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/actualidad/noticias/carlota-serrano-ejercicio-fisico-cancer>
27. Federación Española de Diabetes (FEDE). **Un kit para viajes seguros y saludables para las personas con diabetes** [Internet] Madrid: FEDE; [consultado 06 feb 2020]. Disponible en: <https://fedesp.es/wp-content/uploads/2019/07/np-kit-viajes-saludables.pdf>
28. Federación Española de Diabetes (FEDE). **Medicamentos y diabetes: Precaución en verano** [Internet] Madrid: FEDE; [consultado 06 feb 2020]. Disponible en: <https://fedesp.es/noticias/medicamentos-y-diabetes-precaucion-en-verano/>
29. Federación Española de Diabetes (FEDE). **Alimentación** [Internet]. Madrid: FEDE; [consultado 06 feb 2020]. Disponible en: <https://fedesp.es/diabetes/alimentacion/>
30. Álvarez J, *et al.* **Macronutrientes** [Internet]. Madrid: Fundación para la diabetes; 2015 [consultado 12 feb 2020]. Disponible en: <https://www.fundaciondiabetes.org/infantil/202/macronutrientes>
31. Stephen K. Stacey, DO, and Mark McEleney, MD, MME. **Topical Corticosteroids: Choice and Application.** *American Family Physician.* 2021;103, 6.
32. Navin Kumar Devaraj, *et al.* **Topical corticosteroids in clinical practice.** *Med J Malaysia.* 2019;74, 2.

**Dr. Manuel Ruíz Borrego**

Servicio Oncología Médica Hospital Virgen del Rocío

Dr. Fernando Gómez Peralta

Unidad de Endocrinología y Nutrición Hospital Segovia

Dra. Eva Ciruelos

Servicio Oncología Médica Hospital 12 de Octubre

Dra. Sharona Azriel

Servicio Endocrinología Hospital Infanta Sofía

Dr. Fernando Moreno

Servicio Oncología Médica Hospital Clínico San Carlos

Dr. Fernando Losada

Servicio Endocrinología Hospital Virgen del Rocío

Dr. Eduardo Martínez de Dueñas

Servicio Oncología Médica Hospital Provincial Castellón

Dr. Javier Ortiz

Servicio Dermatología Hospital 12 de Octubre

Dra. María Vidal

Servicio Oncología Médica Hospital Clínic I Provincial de Barcelona

Dra. Maria Teresa Estrach i Panella

Servicio Dermatología Hospital Clínic de Barcelona

**AGRADECIMIENTOS**