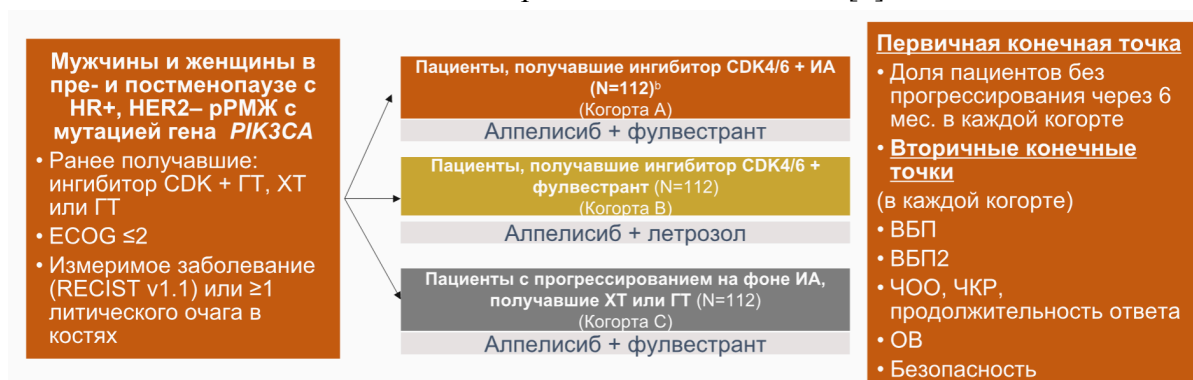


BYlieve

Комбинация алпелисиба с фулвестрантом демонстрирует эффективность и управляемую токсичность у пациенток с метастатическим HR+HER2 - негативным раком молочной железы с PIK3CA - мутацией даже после прогрессирования при применении ингибиторов CDK4/6 и ингибиторов ароматазы [1-2]

Основные моменты

- В 2019 году были опубликованы результаты исследования SOLAR - 1, в котором продемонстрирована эффективность комбинации алпелисиб + фулвестрант у пациенток с метастатическим HR+HER2 - раком молочной железы с мутацией PIK3CA. Однако, в исследовании было всего 20 пациенток, которые ранее получали CDK4/6- ингибиторы, что ставило под сомнение возможность применения алпелисиба после прогрессирования заболевания на терапии CDK4/6 ингибиторами [1]
- В исследование BYlieve включались пациенты в количестве 336 человек, ранее получавших терапию по поводу PIK3CA - мутированного HR+HER2 - негативного метастатического рака молочной железы: [2]



- Дизайн исследования: многоцентровое, **нерандомизированное**, незаслепленное трехкогортное исследование II фазы
- Режимы лечения:
 - алпелисиб 300 мг/сут длительно
 - фулвестрант 500 мг 1 раз в 14 дней в 1 - й цикл, 500 мг каждые 28 дней - 2 - й и последующие циклы (цикл 28 дней)

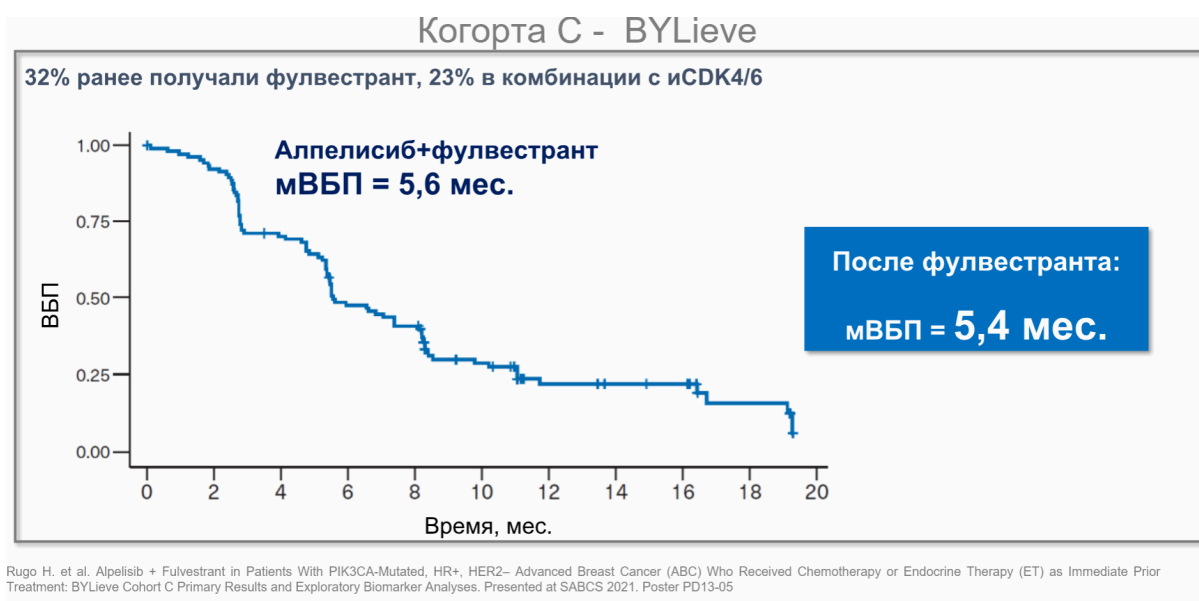
При среднем сроке наблюдения около 11 месяцев, добавление алпелисиба к фулвестранту в когорте пациенток, ранее получавших терапию CDK4/6 - ингибиторами (**когорта А**), приводило:

– к медиане беспрогрессивной выживаемости в **8,0 месяцев** [6]

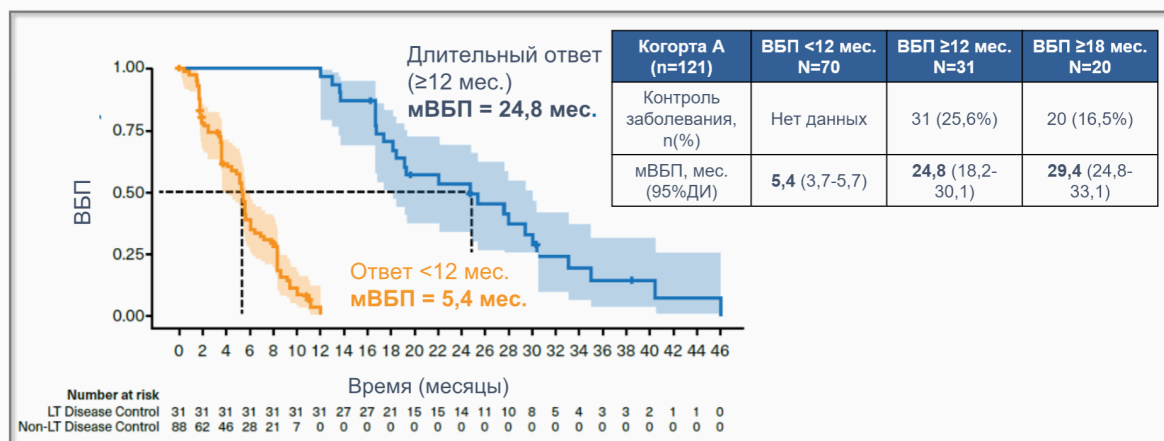
- к медиане общей выживаемости в **27 месяцев** [6]
- **непрямое** сравнение с данными, полученными ретроспективно из базы данных Flatiron Health по лечению пациенток с PIK3CA - мутацией после прогрессирования на CDK4/6 - ингибиторах, **свидетельствует о более скромной эффективности других вариантов терапии** в сравнении с применением алпелисиба в BYLieve: [3]



- в когорте пациенток, ранее получавших фулвестрант + CDK4/6 - ингибиторы, медиана беспрогрессивной выживаемости составляла 5.6 месяцев [2,3]



- Однако, часть пациенток демонстрировали длительный ответ при применении комбинации алпелисиб + фулвестрант [4]:



Rugo H. et al. Long-Term and Very-Long-Term Disease Control in Patients from BYLieve Study Cohort A With PIK3CA-Mutant, Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative, Advanced Breast Cancer. SABCS Dec 6-10, 2022. PD13-06

- Предикторами длительного ответа выступали такие факторы, как[4]:



- Костные мтс, продолжительный ответ на адъювантную терапию, отсутствие детектируемой мутации PIK3CA в цоДНК в исходный период ассоциируются с длительным ответом на терапию апеллисибом.
- НЯ, в т.ч. диарея и гипергликемия, не коррелируют с развитием длительного ответа

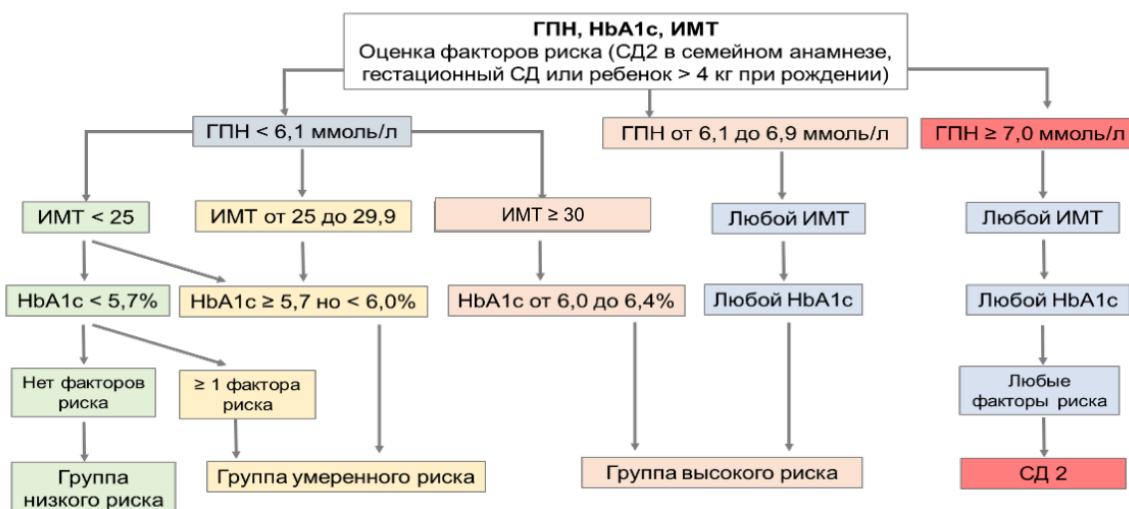
мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования; ДИ – доверительный интервал; мтс – метастазы; цоДНК – циркулирующая опухолевая дезоксирибонуклеиновая кислота

Rugo H. et al. Long-Term and Very-Long-Term Disease Control in Patients from BYLieve Study Cohort A With PIK3CA-Mutant, Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative, Advanced Breast Cancer. SABCS Dec 6-10, 2022. PD13-06

Портрет пациентки, которая получает пользу от применения комбинации апеллисиба с фулвестрантом

- Подтвержденный гистологически и прогрессирующий метастатический гормоночувствительный HER2 - негативный рак молочной железы с PIK3CA - мутацией, по поводу которого проведена гормонотерапия, вне зависимости от применения CDK4/6 - ингибиторов (**гормонорезистентное заболевание**)
- Удовлетворительная функция внутренних органов и костного мозга
- Отсутствие декомпенсированного сахарного диабета
- Отсутствие у пациентки неконтролируемой сопутствующей патологии
- Статус ECOG 0 -1 (*пациентки с ECOG 2 и выше не включались в исследование*)
- Отсутствие неконтролируемого метастатического поражения ЦНС

- Важно помнить о целесообразности оценки группы риска развития гипергликемии перед началом терапии алпелисибом[5]:



Это необходимо для определения показаний для профилактического применения метформина в период приема алпелисиба:

	Профилактика до начала терапии	Мониторинг в первые 2 недели терапии	Мониторинг далее
Низкий риск	Не требуется	ГПН 1 раз в неделю	ГПН 1 раз в 2 недели
Умеренный риск	метформин 500–1000 мг на ночь	ГПН 2 раза в неделю	ГПН 1 раз в неделю
Высокий риск	метформин 2000 мг/сутки	ГПН 2 раза в неделю + ежедневный самоконтроль 1 раз в сутки	ГПН 1 раз в неделю + ежедневный самоконтроль 1 раз в сутки

Мазурина Н.В., Артамонова Е.В., Белоярцева М.Ф. и др. Современная Онкология. 2020; 22 (4): 56–59.

Библиографический список

- [André F et al SOLAR-1 Study Group. Alpelisib for *PIK3CA*-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2019](#)
- [Rugo HS 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](#)
- [S. Turner, S.K.L. Chia, H. Kanakamedala, W. Hsu3, J. Park, D. Chandiwana, A. Ridolfi5, C. Yu, J.P. Zarate, H.S. Rugo.309P - Real-world effectiveness of alpelisib \(ALP\) + fulvestrant \(FUL\) compared with standard treatment among patients \(Pts\) with hormone-receptor positive](#)

(HR+) human epidermal growth factor receptor-2 negative (HER2-) PIK3CA-mutated (Mut) advanced breast cancer (ABC)

4. Rugo H. et al. Long-Term and Very-Long-Term Disease Control in Patients from BYLieve Study Cohort A With PIK3CA-Mutant, Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative, Advanced Breast Cancer. SABCS Dec 6-10, 2022. PD13-06
5. Мазурина Н.В., Артамонова Е.В., Белоярцева М.Ф., Волкова Е.И., Ганьшина И.П., Трошина Е.А., Тюляндин С.А., Чубенко В.А. Консенсус по профилактике и коррекции гипергликемии у пациентов, получающих терапию препаратом алпелисиб // Современная онкология. - 2020.
6. 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