

# CÍLENÁ TERAPIE PRO POSTMENOPAUZÁLNÍ ŽENY A MUŽE S HR /HER2- POKROČILÝM KARCINOMEM PRSU S PIK3CA MUTACÍ, U KTERÝCH DOŠLO K PROGRESI NA PŘEDCHOZÍ HORMONÁLNÍ LÉČBĚ



**Pátrejte po spouštěči onemocnění Vaší pacientky – její léčba pak může být jasná**

 **PIQRAY**  
(alpelisib) tablety

První a jediná léčba schválená výhradně pro pacienty s HR+/HER2- pokročilým karcinomem prsu s PIK3CA mutací<sup>6</sup>

#### **Indikace:**

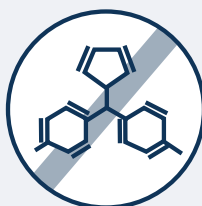
Přípravek Piqray je indikován v kombinaci s fulvestrantem k léčbě postmenopauzálních žen a mužů, s pozitivním hormonálním receptorem (HR) a negativním receptorem lidského epidermálního růstového faktoru typu 2 (HER2) k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu s PIK3CA mutací, s progresí onemocnění po předchozí hormonální terapii v podobě monoterapie.<sup>8</sup>

#### **Důležité informace o bezpečnosti:**

PIQRAY je kontraindikován při hypersenzitivitě na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku obsaženou v přípravku.

Pacienti s PIK3CA mutací mohou mít:

## HORMONÁLNÍ REZISTENCI




PIK3CA mutace bývá **nalezena převážně u pacientů s hormonální rezistencí<sup>2,3</sup>**

## KRATŠÍ mPFS



Agresivnější charakter onemocnění může vést ke **kratšímu mediánu doby do nádorové progresse nebo úmrtí<sup>4</sup>**

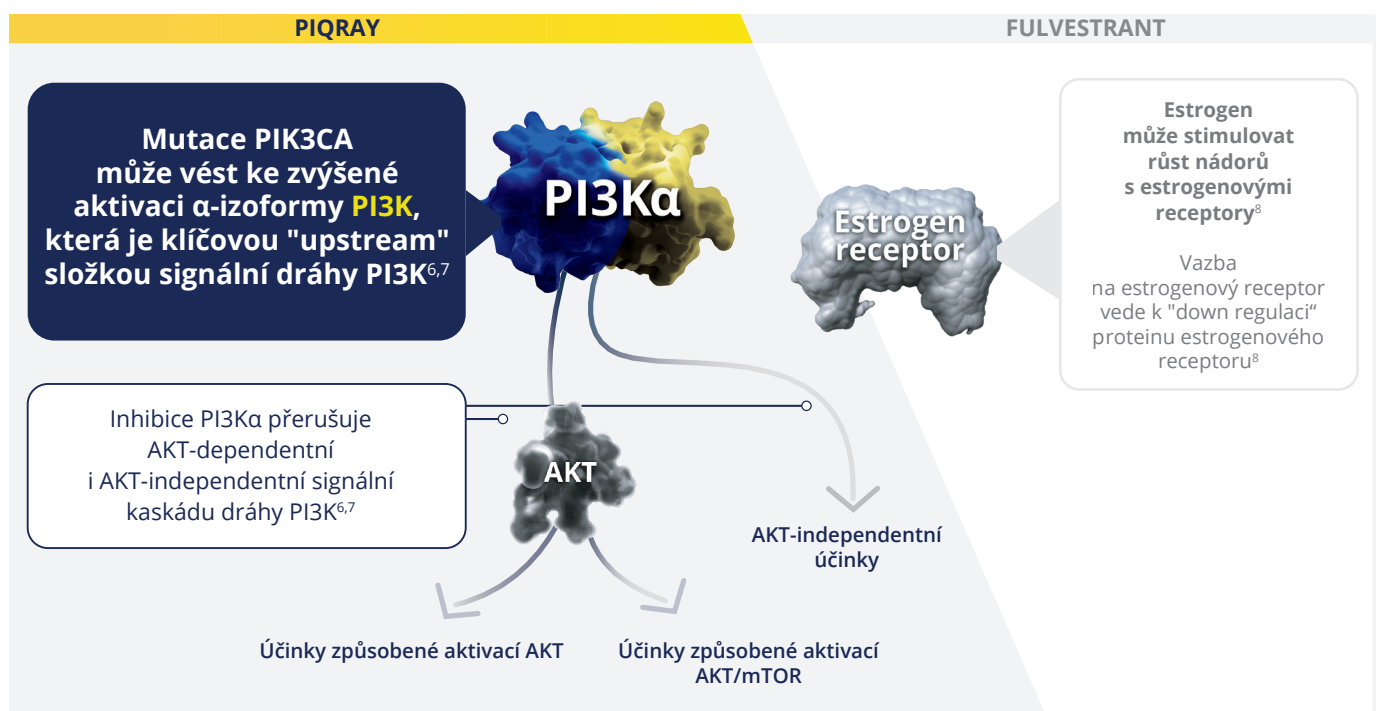
**40%**  pacientů **HR+/HER2-** s pokročilým karcinomem prsu má **mutaci PIK3CA<sup>5</sup>**

HER2, receptor pro lidský epidermální růstový faktor; HR, hormonální receptor; mPFS, medián přežití bez progresse onemocnění.

# PIQRAY cílí přímo na signální dráhu PI3K, což může vést k překonání rezistence na hormonální léčbu<sup>6</sup>

- ▶ Bylo prokázáno, že inhibice signální dráhy PI3K alpelisibem navozuje zvýšení transkripce estrogenového receptoru v buňkách karcinomu prsu<sup>6</sup>
- ▶ Alpelisib inhibuje  $\alpha$ -izoformu PI3K 50x silněji než ostatní izoformy PI3K ( $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ )<sup>2</sup>

## PIQRAY je selektivní inhibitor $\alpha$ -izoformy PI3K, který působí synergicky s fulvestrantem na signální dráhu PI3K i ER<sup>6</sup>



Na základě in vitro/in vivo studií.  
Preklinické účinky nemusí být nezbytně v souladu s klinickými výsledky.

**Mutace genu PIK3CA je častou mutací u pacientů HR+/HER2- s pokročilým karcinomem prsu. Důsledky této mutace mohou být řešeny cíleným přístupem.<sup>5,6</sup>**

AKT, proteinkináza B; mTOR, cílové místo rapamycinu u savců;  
PI3K $\alpha$ ,  $\alpha$ -izoforma fosfatidylinozitol-3-kinázy.

 **PIQRAY**<sup>®</sup>  
(alpelisib) tablety

# První klinická studie fáze III, která vedla ke schválení indikace výhradně u pacientů s pokročilým HR+/HER2- karcinomem prsu s PIK3CA mutací<sup>6</sup>

## Design studie SOLAR-1

### Randomizovaná, dvojitě zaslepená, prospektivní, placebem kontrolovaná studie fáze III u pacientů s HR+/HER2- pokročilým karcinomem prsu<sup>3,6</sup>

- ▶ Do studie bylo zařazeno celkem 572 pacientů, z nichž 341 pacientů mělo mutaci PIK3CA
- ▶ Pacienti byli stratifikováni podle:
  - přítomnosti jaterních a/nebo plicních metastáz
  - předchozí léčby CDK4/6 inhibitory

#### Primární cílový parametr<sup>3,6</sup>

- Přežití bez progresse onemocnění (PFS) u pacientů s PIK3CA mutací (podle posouzení zkoušejícího)

#### Klíčový sekundární cílový parametr<sup>3,6</sup>

- Celkové přežití (OS) u pacientů s PIK3CA mutací

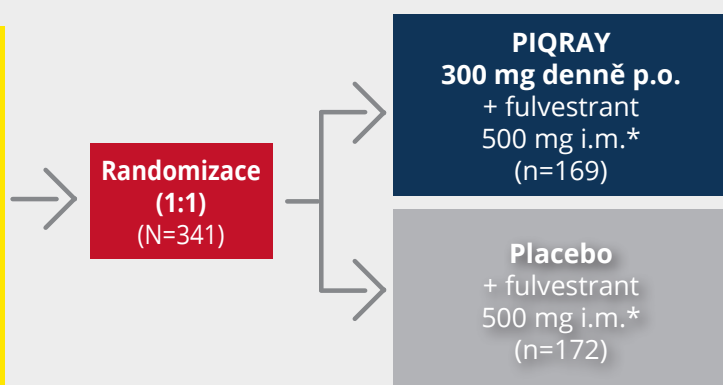
#### Další sekundární cílové parametry<sup>3,6,9</sup>

- Celková míra nádorové odpovědi (ORR) u pacientů s PIK3CA mutací
- Míra klinického prospěchu u pacientů s PIK3CA mutací
- Bezpečnost
- Kvalita života ve vztahu ke zdraví (HRQOL)

### Design studie SOLAR-1 pro kohortu pacientů s PIK3CA mutací<sup>3,6</sup>

#### Zařazovací kritéria:

- ▶ Postmenopauzální ženy nebo muži starší  $\geq 18$  let
- ▶ HR+/HER2- pokročilý karcinom prsu
- ▶ Relaps nebo progresse karcinomu prsu během nebo po ukončení léčby pomocí IA
- ▶ ECOG PS 0 nebo 1
- ▶ Prokázaná mutace PIK3CA



Celkem 231 pacientů nemělo mutaci PIK3CA. Tito pacienti byli zařazeni do samostatné kohorty pro průkaz konceptu („proof of concept“) s cílem zhodnocení přípravku PIQRAY jako terapie řízené biomarkery („biomarker-driven therapy“). Kriteria k ověření konceptu nebyla pro tuto kohortu dosažena.

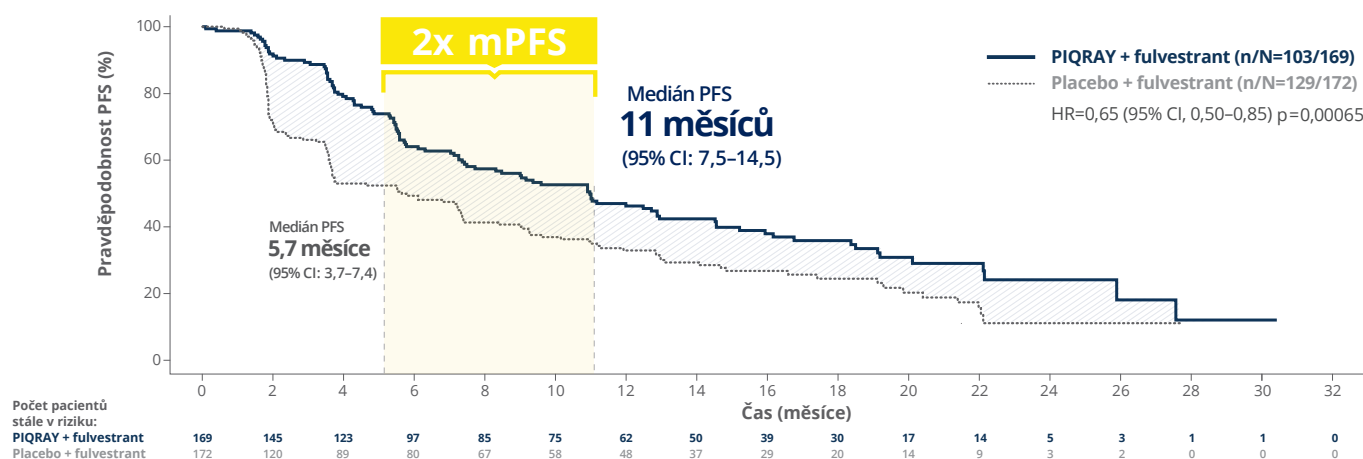
IA, inhibitor aromatázy; CDK, cyklin-dependentní kináza; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; i.m., intramuskulárně; p.o., perorálně

\*Fulvestrant se podává v den 1 a den 15 prvního 28denního cyklu a v den 1 následujících 28denních cyklů.

 **PIQRAY**<sup>®</sup>  
(alpelisib) tablety

# Kombinace PIQRAY + fulvestrant téměř zdvojnásobuje mPFS u pacientů s mutací PIK3CA<sup>3,6</sup>

## PFS u pacientů s PIK3CA mutací<sup>3,6</sup>



- ▶ Přibližně 8měsíční prodloužení OS<sup>10</sup>
  - **Medián OS byl 39,3 měsíce (95% CI: 34,1-44,9)**  
 v rameni PIQRAY + fulvestrant oproti 31,4 měsíce (95% CI: 26,8-41,3)  
 v rameni placebo + fulvestrant (HR=0,86; [95% CI: 0,64-1,15], p=0,15)

K výraznému oddělení křivek PFS dochází již ve 2. měsíci.<sup>3,6</sup>

 **PIQRAY**<sup>®</sup>  
(alpelisib) tablety

Výsledky u pacientů s PIK3CA mutací,  
u kterých bylo dosaženo PFS  $\geq$  18 měsíců<sup>11\*</sup>

## PIQRAY + fulvestrant

**mPFS 33,5 měsíce**

(95% CI: 27,4-NR) byl pozorován  
u **30,2 % pacientů** (n/N=51/169)

## Placebo + fulvestrant

**mPFS 25,6 měsíce**

(95% CI: 22,1-29,7) byl pozorován  
u **22 % pacientů** (n/N=38/172)

**Téměř 1/3 pacientů léčených kombinací PIQRAY + fulvestrant  
ve studii SOLAR-1 měla medián PFS 33,5 měsíce**

\* Na základě post-hoc analýzy studie SOLAR-1.  
Výsledky nebyly předem specifikované a mají observační charakter.  
Neexistoval žádný předem specifikovaný statistický postup kontrolující chybu typu 1.

# Pátrejte po spouštěči onemocnění Vaší pacientky – její léčba pak může být jasná

PIQRAY je **první a jediná léčba** určená výhradně pro pacienty s pokročilým HR+/HER2- karcinomem prsu s PIK3CA mutací



**U cca 40 % pacientů s HR+/HER2- mBC může být přítomna mutace PIK3CA,** která bývá spojena s hormonální rezistencí a/nebo kratším mPFS<sup>2-5</sup>



**Kombinace PIQRAY + fulvestrant téměř zdvojnásobuje mPFS** u pacientů s aktivační PIK3CA mutací<sup>3-6</sup>



**Proaktivní přístup** ke zvládnání nežádoucích účinků může ovlivnit zkušenost pacientů s přípravkem PIQRAY



**Oddálení času do podání chemoterapie (TTC) o 8,5 měsíce<sup>10</sup>**  
Kombinace PIQRAY + fulvestrant vedla k oddálení mediánu TTC o 8,5 měsíce v porovnání s kombinací placebo + fulvestrant (23,3 měsíce vs 14,8 měsíce; HR=0,72).  
Oddálení CHT je **pro pacienty velmi důležité.**

- ▶ Medián PFS byl 11 měsíců (95% CI: 7,5-14,5) pro PIQRAY + fulvestrant oproti 5,7 měsíce (95% CI: 3,7-7,4) pro placebo+fulvestrant (HR=0,65; [95% CI: 0,50-0,85]; p=0,00065) na základě posouzení zkoušejícími<sup>3,6</sup>
- ▶ Závažné nežádoucí účinky spojené s léčbou přípravkem PIQRAY zahrnují hypersenzitivitu, závažné kožní reakce (SCARs), hyperglykémii, pneumonitidu, průjem a emryofetální toxicitu<sup>6</sup>
- ▶ Nejčastějšími nežádoucími účinky (incidence  $\geq 20$  %) jsou průjemy, vyrážka, nauzea, únava, snížení chuti k jídlu, stomatitida, zvracení a snížení tělesné hmotnosti<sup>6</sup>

\* Po progresi na/po předchozí hormonální léčbě.

 **PIQRAY**<sup>®</sup>  
(alpelisib) tablety

# Zkrácená informace o přípravku Piqray® potahované tablety

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz SPC bod 4.8.

**Složení:** *Léčivá látka:* alpelisibum. **Indikace:** Přípravek Piqray je indikován v kombinaci s fulvestrantem k léčbě postmenopauzálních žen a mužů, s pozitivním hormonálním receptorem (HR) a negativním receptorem lidského epidermálního růstového faktoru typu 2 (HER2) k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu s PIK3CA mutací, s progresí onemocnění po předchozí hormonální terapii v podobě monoterapie.

**Dávkování:** Doporučená dávka je 300 mg alpelisibu (2x 150 mg potahované tablety) jednou denně kontinuálně. Přípravek Piqray se má užívat okamžitě po jídle, v přibližně stejnou dobu každý den. Maximální doporučená denní dávka přípravku Piqray je 300 mg. Pokud dojde k vynechání dávky přípravku Piqray, lze ji užít okamžitě po jídle do 9 hodin od doby obvyklého podání. Po více než 9 hodinách má být dávka pro daný den vynechána. Následující den se přípravek Piqray užije v obvyklém čase. Pokud pacient po užití dávky přípravku Piqray zvrací, nemá v ten den užít další dávku a má pokračovat v obvyklém dávkovacím schématu následující den v obvyklou dobu. Přípravek Piqray má být užíván v kombinaci s fulvestrantem. Doporučená dávka fulvestrantu je 500 mg intramuskulárně v den 1, 15 a 29 a poté jednou měsíčně. Přečtěte si prosím Souhrn údajů o přípravku pro fulvestrant. Léčba má pokračovat, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud nenastane nepřijatelná toxicita. Pro zlepšení snášenlivosti mohou být nezbytné úpravy dávky. \*U pacientů s diabetem má vždy proběhnout konzultace s diabetologem nebo lékařem se zkušenostmi s léčbou hyperglykemie. \* **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/opatření:** Léčba přípravkem Piqray má být trvale ukončena a nemá být znovu zahájena u pacientů se závažnými hypersenzitivními reakcemi. Ve spojitosti s alpelisibem byly hlášeny případy závažných kožních reakcí. Léčba přípravkem Piqray nemá být zahájena u pacientů, kteří mají závažné kožní reakce v anamnéze. Pokud se během léčby přípravkem Piqray objeví známky nebo symptomy, ukazující na závažné kožní reakce, je nutné léčbu přerušit, dokud není stanovena etiologie reakce. Pokud jsou potvrzeny závažné kožní reakce, má být léčba přípravkem Piqray trvale ukončena. U pacientů léčených přípravkem Piqray byly hlášeny případy závažné hyperglykemie, včetně ketoacidózy. Doporučuje se v průběhu prvních 4 týdnů a zvláště v průběhu prvních 2 týdnů vlastní sledování pacientem (selfmonitoring), pokud je klinicky indikované. U pacientů, kteří mají nové nebo zhoršující se respirační příznaky nebo je u nich podezření na vznik pneumonitidy, má být léčba přípravkem Piqray ihned přerušena a pacienti mají být vyšetřeni s ohledem na pneumonitidu. U všech pacientů s potvrzenou pneumonitidou má být léčba přípravkem Piqray trvale ukončena. Během léčby přípravkem Piqray byly hlášeny těžké průjmy a závažné následky jako je dehydratace a akutní selhání ledvin, které byly vhodnou terapií zvládnuty. Dle závažnosti průjmu může být nutné přerušit léčbu přípravkem Piqray, snížit dávku, nebo ukončit léčbu. Pacienti mají být poučeni, aby užívali léky proti průjmu, zvýšili příjem tekutin a informovali svého lékaře, pokud se u nich během léčby přípravkem Piqray průjem vyskytne. Je třeba opatrnosti při souběžném nebo následném užívání přípravku Piqray a bisfosfonátů nebo denosumabu. Léčba přípravkem Piqray nemá být zahájena u pacientů s trvající osteonekrózou čelisti při předchozí či současné léčbě bisfosfonáty/denosumabem. Pacienti mají být upozorněni, aby během léčby přípravkem Piqray neprodleně nahlásili jakékoli nové nebo zhoršující se komplikace v dutině ústní (jako je uvolňování zubů, bolest nebo otok, nehojící se afty nebo hnisavé projevy). **Interakce:** Při současném podávání inhibitoru BCRP (např. eltrombopag, lapaninib, pantoprazol) se doporučuje opatrnost a sledování toxicity. Alpelisib lze užívat společně s látkami snižujícími tvorbu kyselin, pokud je alpelisib užíván ihned po jídle. Doporučuje se opatrnost, pokud je přípravek Piqray užíván v kombinaci se substráty CYP3A4, které také mají delší na čase závislý inhibiční a indukční potenciál na CYP3A4, který ovlivňuje jejich vlastní metabolismus (např. rifampicin, ribociclib, encorafenib). Hodnocení *in vitro* ukázala, že farmakologická aktivita substrátů CYP2C9 s úzkým terapeutickým indexem jako je warfarin může být snížena indukčními účinky alpelisibu na CYP2C9. Citlivé substráty CYP2B6 (např. bupropion) nebo substráty CYP2B6 s úzkým terapeutickým oknem mají být v kombinaci s přípravkem Piqray používány s opatrností, jelikož alpelisib může snižovat klinickou účinnost takovýchto léčivých přípravků. **Těhotenství a kojení:** Těhotné ženy, nebo ženy, které mohou otěhotnět nebo kojí, nemají přípravek užívat. Ženy v reprodukčním věku mají být poučeny, že studie na zvířatech a mechanismus účinku ukázaly, že alpelisib může poškodit vyvíjející se plod. Ženy v reprodukčním věku mají během léčby přípravkem Piqray a alespoň 1 týden po ukončení léčby používat účinnou antikoncepční metodu (např. dvoubariérová metoda) a má jim být před zahájením léčby přípravkem Piqray proveden těhotenský test. Mužští pacienti, jejichž sexuální partnerky jsou těhotné nebo mohou otěhotnět, mají během léčby přípravkem Piqray a alespoň 1 týden po ukončení léčby při pohlavním styku používat kondom. Vzhledem k možnosti vzniku závažných nežádoucích účinků u kojeného dítěte, se doporučuje, aby ženy během léčby a alespoň 1 týden po poslední dávce přípravku Piqray nekojily. **Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Přípravek Piqray má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být poučeni, aby byli opatrní, pokud při řízení nebo obsluze strojů pociťují příznaky únavy nebo rozmazané vidění vlivem léčby přípravkem Piqray. **Nežádoucí účinky:** *Velmi časté:* infekce močových cest, anemie, snížený počet lymfocytů, snížený počet trombocytů, zvýšená koncentrace glukózy v plazmě, snížená koncentrace glukózy v plazmě, snížená chuť k jídlu, hypokalemie, hypokalcemie, snížený hořčík, bolest hlavy, dysgeuzie, průjem, nauzea, stomatitida, zvracení, abdominální bolest, dyspepsie, vyrážka, alopecie, pruritus, suchá kůže, únava, zánět sliznice, periferní edém, pyrexie, suchá sliznice, snížení hmotnosti, zvýšený kreatinin v krvi, zvýšená gamaglutamyltransferáza, zvýšená alaninaminotransferáza, zvýšená lipáza, prodloužený aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), snížený albumin. *Časté:* hypersenzitivita, dehydratace, insomnie, rozmazané vidění, suché oko, hypertenze, lymfédem, pneumonitida, bolest zubů, gingivitida, bolest dásní, chelilitida, erytém, dermatitida, syndrom palmo-plantární erytrodysestezie, multifornní erytém, svalové křeče, myalgie, osteonekróza čelisti, akutní poškození ledvin, edém, zvýšený glykovaný hemoglobin. *Další nežádoucí účinky - viz úplná informace o přípravku.* **Podmínky uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** 150 mg potahované tablety, 50+200 mg potahované tablety, 200 mg potahované tablety. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. číslo:** EU/1/20/1455/001, EU/1/20/1455/004, EU/1/20/1455/007. **Datum registrace:** 27.7.2020. **Datum posledního revize textu SPC:** 21.5.2021. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko. *Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, úhrada přípravku dosud nebyla stanovena.*

**Reference:** 1. Mosele F., Stefanovska B., Lusque A., et al.: Outcome and molecular landscape of patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2020;31(3):377-386. 2. Data on file. Novartis Pharmaceuticals Corp; 2018. 3. 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. 4. Mollon L.E., Anderson E.J., Dean J.L., et al.: A systematic literature review of the prognostic and predictive value of PIK3CA mutations in HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2020;20(3):e232-e243. 5. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2012;490(7418):61-70. 6. Piqray; Souhrn údajů o přípravku, datum poslední revize 21.5.2021. 7. Chalhoub C., Baker S.J.: PTEN and the PI3-kinase pathway in cancer. *Annu Rev Pathol.* 2009;4:127-150. 8. Faslodex; Souhrn údajů o přípravku. 9. André F., Ciruelos E.M., Rubovszky G., et al.: Alpelisib + fulvestrant for HR+, HER2- advanced breast cancer: results of the phase III SOLAR-1 trial. Presented at: 2018 European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress; October 19-23, 2018; Munich, Germany. 10. André F., Ciruelos E., Juric D., et al.: Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-1 – negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Ann Oncol.* 2020;32(2):208-217. 11. Juric D., André F., Panwar U., et al: ASCO 2021. Abstract 1054 (poster). 12. Ciruelos E.M., Rugo H.S., Mayer I.A., 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.* Published online March 29, 2021. doi:10.1200/JCO.20.01139. 13. Goncalves M.D., Hopkins B.D., Cantley L.C.: Phosphatidylinositol 3-kinase, growth disorders, and cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(21):2052-2062. 14. Cardoso F., Paluch-Shimon S., Senkus E., et al.: 5<sup>th</sup> ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020; 31(12):1623-1649.