

Alpelisib

en cáncer de mama

Carlos Fernández Moriano

Editor científico y coordinador de *Panorama Actual del Medicamento*. Email: cfmoriano@redfarma.org

Resumen

Fernández Moriano C. Alpelisib (Piqray®) en cáncer de mama. *Panorama Actual Med.* 2022; 46(452): 334-344

Alpelisib es un nuevo antineoplásico que inhibe selectivamente la subunidad alfa de la fosfatidilinositol-3-cinasa de clase I (PI3K α), proteína involucrada en los procesos de proliferación, motilidad, apoptosis e invasión celular, y en el metabolismo de la glucosa. Así, bloquea la señalización bioquímica a través de la ruta PI3K/AKT/mTOR, teniendo como resultado la inducción de la apoptosis y la inhibición de la proliferación de las células tumorales, con un efecto sinérgico con hormonoterapia. El medicamento ha sido autorizado para el tratamiento por vía oral en combinación con fulvestrant del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico en mujeres posmenopáusicas y hombres, con receptor hormonal (HR) positivo, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo y con una mutación del gen *PIK3CA*, en progresión tras monoterapia endocrina. El subgrupo de pacientes con tumores HR+ y HER2- es el más abundante entre los cánceres de mama avanzados (un 60%), y las mutaciones de ganancia funcional del gen *PIK3CA* se reportan en casi la mitad de ellos (45%), asociadas a una mala respuesta a otras terapias y peor pronóstico.

En un único ensayo pivotal aleatorizado (N= 527), el tratamiento combinado demostró una prolongación de más de 5 meses –casi duplicación– respecto a la monoterapia con fulvestrant en la cohorte de pacientes con mutación activadora de *PIK3CA* (11,0 vs. 5,7 meses en el grupo control), reduciendo el riesgo de progresión o muerte por la enfermedad en un 35% (p= 0,0007). Ese beneficio, respaldado por una mejora en la tasa de respuesta objetiva (36% vs. 16%), fue independiente de la presencia de metástasis viscerales, del estado basal de resistencia a hormonoterapia y del uso previo de inhibidores de ciclinas; sin embargo, un análisis reciente con 31 meses de seguimiento ha descartado una mejora significativa de la supervivencia global, a pesar de una tendencia favorable (mediana de 40,6 meses vs. 31,2 meses; p> 0,05). En términos de seguridad, la combinación de

alpelisib y fulvestrant fue más tóxica que el tratamiento con fulvestrant destacando una alta tasa de interrupciones de tratamiento (25% vs. 5%). Casi todas las pacientes tratadas notificaron algún efecto adverso, siendo los más frecuentes y graves la hiperglucemia (79%, grave en el 38%), los trastornos gastrointestinales y las erupciones cutáneas. En el perfil toxicológico con su uso en *vida real* preocupa, además de la hiperglucemia (puede alcanzar niveles de gravedad aun siendo asintomática) que limita su uso en pacientes diabéticas, el riesgo de osteonecrosis de mandíbula (6%), más probable en mujeres con uso concomitante de bifosfonatos o denosumab, en quienes deberá usarse con precaución.

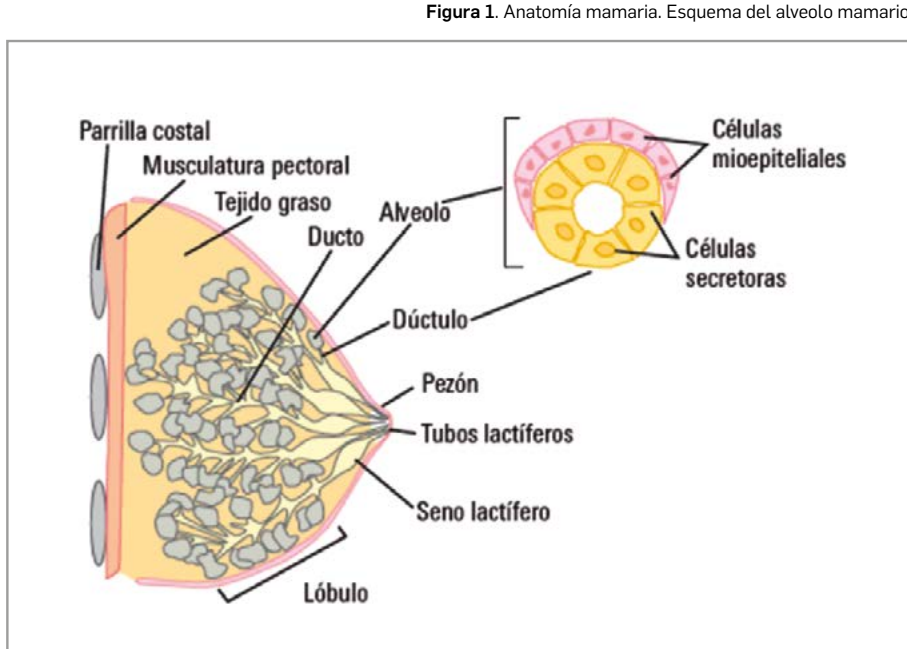
Alpelisib inaugura una vía terapéutica en cáncer de mama, con novedad en cuanto a mecanismo de acción, aunque lo comparte parcialmente con idelalisib (inhibidor de la isoenzima PI3K δ), ya autorizado en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica y el linfoma folicular. El nuevo fármaco se posiciona en su indicación como alternativa a los inhibidores de ciclinas (abemaciclib, palbociclib y ribociclib) y del inhibidor de mTOR (everolimus). Las comparaciones indirectas entre ellos probablemente serían desfavorables para alpelisib, por su perfil de seguridad más complejo, sus limitaciones de uso (pacientes diabéticas mal controladas o sin demostración de mutaciones en *PIK3CA*) y los positivos resultados de supervivencia obtenidos con los inhibidores de ciclinas. La principal ventaja terapéutica podría relacionarse con su uso en pacientes que han progresado tras la asociación de hormonoterapia e inhibidores de ciclinas en primera línea, pero la determinación de mutaciones en el gen *PIK3CA* no se realiza rutinariamente ni está al alcance de muchos hospitales, lo cual representa una gran desventaja frente a los inhibidores de ciclinas, que se pueden usar en todas las pacientes con independencia del análisis genómico previo. Por tanto, no parece que alpelisib vaya a suponer un cambio sustancial de la terapéutica estándar del cáncer de mama avanzado.

Aspectos fisiopatológicos

El cáncer de mama se define como el crecimiento desenfrenado de células malignas en el tejido mamario con capacidad invasora y metastatizante. En el 99% de los casos, el cáncer de mama se desarrolla en mujeres. Los 2 tipos principales de cáncer de mama son el **carcinoma ductal** (el más frecuente), que comienza en los conductos que llevan leche desde la mama hasta el pezón, y el **carcinoma lobulillar**, que comienza en los lobulillos, que producen la leche materna (**Figura 1**).

El pronóstico y el tratamiento del cáncer de mama dependen, en gran medida, del estadio en que se encuentra el tumor (etapa del desarrollo), aunque en los últimos años se está cambiando el concepto en función de la agresividad, según el “perfil genético” que tenga el tumor. La estadificación “clásica” se basa en el tamaño del tumor y su extensión a los ganglios linfáticos regionales u otras partes del cuerpo. Muchas veces no se sabe la extensión hasta después de la cirugía y el análisis del patólogo.

Considerando los dos sexos, el cáncer de mama es **el de mayor frecuencia en el mundo**¹, habiendo superado al cáncer de pulmón. Representa el 20-30% de todos los casos de cáncer y continúa siendo la **primera causa de muerte por cáncer en el sexo femenino** a nivel global. En 2020, se estimó que aproximadamente 2,26 millones de mujeres habían sido diagnosticadas de cáncer de mama en todo el mundo y 685.000 murieron por esa causa. España no es una excepción en este sentido: el cáncer de mama es el cáncer más frecuente en la mujer española; supone un 29% de todos los casos de cáncer, situándose solo por detrás del cáncer colorrectal si se consideran ambos sexos. En 2012 se diagnostica-



ron en nuestro país 25.215 casos de cáncer de mama, y esa cifra ha ido en aumento. La Sociedad Española de Oncología Médica estima que en 2020 casi 7,8 millones de personas vivían con cáncer de mama en todo el mundo (18% de prevalencia a 5 años del diagnóstico respecto al total de tumores), de ellas 517.000 en España, y que en 2022 se diagnosticarán en nuestro país 34.750 nuevos casos de cáncer de mama (solo superado por los 43.300 de cáncer colorrectal).

Por otra parte, aunque la tasa de mortalidad por este tipo de tumor ha descendido en los últimos años gracias a los programas de cribado y a la mejora de los tratamientos, el cáncer de mama sigue siendo la primera causa de muerte por cáncer en España en las mujeres, y la cuarta si se consideran ambos sexos. En 2020, 6.572 mujeres fallecieron por esta causa, y también 79 hombres (SEOM, 2022).

La edad de máxima incidencia está por encima de los 50 años (con un

máximo entre los 45 y los 65), pero aproximadamente un 6-10% se diagnostica en mujeres menores de 35-40 años. La supervivencia media relativa del cáncer de mama tras 5 años es del 90,3% de forma global, según datos del *National Cancer Institute* de Estados Unidos para la cohorte de 2011-2017. En Europa, también se habla de cifras de supervivencia a los 5 años cercanas al 90%.

Tanto el número de casos como las tasas de incidencia aumentan lentamente en España y en el mundo, probablemente debido al envejecimiento de la población y a un diagnóstico cada vez más precoz. El aumento de la incidencia se estima en un 1-2% anual y el riesgo de padecer cáncer de mama se sitúa en torno a 1 de cada 8 mujeres; en cambio, no supera el 1% del total de neoplasias en hombres. En España existe una distribución geográfica de incidencia notablemente variable según las provincias. Así, la tasa de incidencia en Cataluña es de 83,9 casos/100.000 habitantes, mientras que

1 Se ha descrito que su incidencia aumenta con el nivel económico. La incidencia en España es menor que la de los Estados Unidos y Canadá, Reino Unido, Países Bajos, Bélgica, Alemania, Francia o Suiza, pero similar al resto de los países de Europa Mediterránea, centro-europeos, Portugal e Irlanda.

la media nacional se sitúa en torno a 50,9 casos/100.000 habitantes.

En la etiopatogenia del cáncer de mama, los principales **factores de riesgo** son:

- Edad: el riesgo se incrementa al aumentar la edad. La mayoría de los casos ocurren en mujeres mayores de 60 años.
- Raza: es más frecuente en mujeres de raza blanca.
- Alcohol: su consumo excesivo aumenta el riesgo.
- Aparición temprana de la primera regla.
- Menopausia tardía.
- Historia familiar: el cáncer de mama familiar supone entre el 5 y el 10% del cáncer de mama en la población general, aumentando el riesgo si existe un familiar de primer grado (madre, hermana o hija) que haya padecido la enfermedad; si la enfermedad apareció en familiares más lejanos, el riesgo es menor. Los genes involucrados en este padecimiento son: BRCA1² en el 20% de casos, BRCA2 en otro 20%, CHEK2 en 5%, TP53 en 1%; sin embargo, en más del 50% de los casos se desconoce en gen asociado.
- Antecedentes personales: una mujer que ha tenido cáncer de mama tiene más riesgo de padecer otro cáncer en la mama contralateral.
- Enfermedades previas de la mama: algunas enfermedades de la mama como la hiperplasia atípica o el carcinoma lobulillar *in situ* pueden aumentar el riesgo.
- Primer embarazo tardío.

- Nuliparidad (ausencia de embarazo previo).

- Terapia hormonal sustitutiva prolongada.

Si bien muchos cánceres de mama se diagnostican en mujeres asintomáticas en estadios iniciales, gracias a los programas de cribado o porque se ha realizado una mamografía de control como seguimiento de otro problema distinto en la mama, los **síntomas** más frecuentes por los que la mujer acude al médico cuando debuta este tipo de tumor son: aparición de un nódulo en la mama (o en la axila) que previamente no existía, dolor en la mama a la palpación, cambio de tamaño o en el contorno de alguna de las mamas, menor movilidad de una mama al levantar los brazos, aparición de úlceras o piel de naranja en la mama, cambios en el pezón (retracción o secreción) y/o síntomas inespecíficos que pueden aparecer en estadios avanzados (cansancio, dolor óseo localizado, etc.).

Diversos estudios han concluido que la realización de mamografías periódicas en mujeres de 50 a 69 años conduce a una disminución del riesgo de morir por cáncer de mama. En mujeres más jóvenes, se aconseja un análisis personalizado, ya que la diferente densidad mamaria dificulta el diagnóstico mediante mamografía, con un notable aumento de falsos positivos, que hacen necesarias exploraciones complementarias con ecografía y/o resonancia magnética, sin que ninguna de ellas se considere un patrón óptimo.

En los estadios que pueden tratarse quirúrgicamente con éxito, los **factores pronósticos** marcan el riesgo que tiene una paciente de tener una recaída de la enfermedad tras completar el tratamiento ablativo; la mayoría depende de las características anatómopatológicas del tumor, pero algunas

dependen del propio paciente. Los más importantes son:

• Dependientes del tumor:

Estadio clínico: tamaño tumoral y afectación ganglionar axilar. Ambos siguen considerándose como el factor más importante, fundamentalmente la afectación axilar. En el estadio I (localizado), la supervivencia a 5 años es del 99% y, en cambio, en los estadios III-IV (avanzado distalmente o metastásico), desciende hasta el 29%.

Grado de diferenciación celular: cuanto menor sea, el tumor es de peor pronóstico.

Receptores hormonales: las pacientes con tumores dependientes de hormonas (HR+) se consideran de mejor pronóstico. Además, son sensibles al tratamiento hormonal, lo que amplía el arsenal terapéutico. Representan en torno al 60-65% de los tumores de mama diagnosticados cada año.

Expresión de HER-2: HER-2 es un receptor transmembrana, con actividad tirosina cinasa intrínseca, que está sobreexpresado en un 20-25% de los nuevos carcinomas de mama. Las pacientes con tumores HER-2 positivos tienen peor pronóstico: alto riesgo de recurrencia y muerte. Solo el 15-18% de los nuevos tumores son triple negativo.

• Dependientes del paciente:

Edad: tener menos de 35 años es un factor de pronóstico pobre.

Perfil genético tumoral: los perfiles de expresión génica buscan definir patrones que permitan predecir la evolución clínica que tendrán grupos de pacientes muy bien definidos (actualmente desarrollado solo para tumores luminales: HR+ y HER2-).

Los tumores de mama positivos para el receptor de hormonas (HR+) y negativos para el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2-) dependen de los estrógenos

2 El BRCA1 es un gen localizado en el cromosoma 17q21, supresor de tumor, involucrado en la regulación del ciclo celular, la reparación del ADN dañado, el mantenimiento de la estabilidad genómica y la regulación de la transcripción. Existen indicaciones precisas para la búsqueda intencionada del gen BRCA en pacientes con historia familiar o personal de cáncer de mama y ovario.

para la supervivencia y el crecimiento. Los efectos sobre la proliferación involucran la estimulación de la progresión a través de la fase G1 del ciclo celular, donde el eje de señalización formado por la ciclina D1, la cinasa dependiente de ciclina (CDK) 4/6 y el retinoblastoma (pRB) es de importancia crucial.

Se acepta que los tumores metastásicos HR+/HER2- tienen mejor pronóstico que el conjunto de cánceres de mama metastásicos, siendo la mediana de supervivencia global en este subgrupo de entre 2,5-4 años. Aproximadamente un tercio de las pacientes actualmente con cáncer de mama metastásico RH+/HER2- están vivas más allá de los 5 años.

TRATAMIENTO

El **tratamiento** del cáncer de mama es **multidisciplinar** y precisa la combinación de diversas modalidades terapéuticas para conseguir un control eficaz de la enfermedad: la cirugía, la radioterapia (RT), la quimioterapia (QT), la hormonoterapia (HT) y la terapia biomolecular (TB).

Las dos primeras –**cirugía y radioterapia**– actúan a nivel local, es decir, sobre la enfermedad en la mama y los ganglios linfáticos, y constituyen el tratamiento de **elección en la enfermedad localizada no metastásica**. Las restantes (QT, HT y TB) actúan tanto a nivel local como general de todo el organismo, en lo que se denomina **tratamiento sistémico**, y se utilizan de forma complementaria al tratamiento local con cirugía y/o RT, o como tratamiento de primera elección en la enfermedad metastásica o diseminada.

Las modalidades de aplicación de la QT en los pacientes con cáncer de mama se pueden clasificar en neoadyuvante, adyuvante y enfermedad metastásica o paliativa.

Se considera **quimioterapia neoadyuvante** a la que se administra **antes de la cirugía**. Está indicada en los

tumores localmente avanzados y en aquellos que midan más de 2 cm o que tengan adenopatías axilares. Los fármacos más utilizados son fundamentalmente las **antraciclinas** y los **taxanos**, en combinación con otros agentes (**ciclofosfamida**, **5-fluorouracilo**, **carboplatino**, etc.). El objetivo de la neoadyuvancia es principalmente la disminución del tamaño tumoral para practicar una cirugía conservadora con márgenes libres de enfermedad, en los tumores localmente avanzados e inflamatorios, además de la valoración de la respuesta a la QT para posteriores tratamientos. Tiene tres grandes ventajas: a) permite una tasa más elevada de conservación de la mama (68% vs. 60% con QT adyuvante); b) reduce la tasa de recaída ipsilateral (7,6% vs. 10,7% con QT adyuvante); y c) la posibilidad de evaluar la respuesta tumoral mediante muestras del tumor y de ganglios axilares, que permite tomar decisiones terapéuticas oportunamente (por ejemplo, ante resistencia a fármacos). Por todo ello, la QT neoadyuvante se ha convertido en una estrategia cada vez más utilizada en el tratamiento del cáncer de mama y constituye, incluso, un marcador pronóstico de respuesta y un criterio de selección en el tratamiento posterior locorregional y/o sistémico del cáncer de mama localmente avanzado. Varios ensayos clínicos han indicado que la ausencia de tumor residual en la mama y en los ganglios linfáticos después de la QT neoadyuvante se asocia a un excelente pronóstico a largo plazo.

Por su parte, la **quimioterapia adyuvante** es la que se administra **después de la cirugía**. Su indicación depende de los factores pronósticos clásicos, que son la edad, el tamaño tumoral, la afectación ganglionar axilar, el grado de diferenciación celular (grado histológico) y los receptores hormonales presentes. La QT utilizada depende del riesgo de recaída, aunque en la actualidad se utilizan mayoritariamente (80%) **taxanos** y **antraciclinas**, obviando los taxanos en aquellos casos de tumores menores de 2 cm: grado I, sin afectación ganglionar y posmenopáusicas, ya que su utilización no ha

demostrado mejoría en la supervivencia libre de progresión (SLP).

Se ha demostrado que la QT adyuvante de 6 meses de duración con esquemas basados en antraciclinas, tales como FEC (5-fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida) y FAC (5-fluorouracilo, adriamicina y ciclofosfamida), reduce el riesgo anual de muerte por cáncer de mama en casi un 40% en las mujeres menores de 50 años y en casi el 20% en mujeres los 50 y los 69 años de edad, con independencia del uso de tamoxifeno, del estado de los receptores hormonales, de la afectación de los ganglios axilares o de otras características del tumor. En los casos con metástasis ganglionares, generalmente, la asociación de los taxanos (docetaxel o paclitaxel) a los esquemas de QT con antraciclinas mejora claramente la SLP y la supervivencia global (SG).

El **cáncer de mama metastásico** de inicio se observa en un 10% de los casos. En el seguimiento de las pacientes diagnosticadas previamente de enfermedad local, se observan metástasis en el 50%, siendo las localizaciones más frecuentes los pulmones, el hígado, los huesos y el cerebro. Dado su carácter incurable, los **objetivos del tratamiento** del cáncer metastásico son paliativos, o sea, lograr un **alivio sintomático y una atención emocional, social y psicológica para el enfermo y la familia**, utilizando un tratamiento oncoespecífico (QT, HT, RT) que haya demostrado en un análisis de riesgo-coste-beneficio previo la conveniencia de su empleo. Se estima que un 20-30% de las pacientes presentan recaídas a distancia tras haber recibido un tratamiento locorregional y sistémico adecuado.

La QT antitumoral ha mostrado beneficio en el incremento de la supervivencia y de la calidad de vida en las pacientes con cáncer de mama metastásico, pero no siempre está indicada. De hecho, en los **tumores hormonosenesibles** (que expresan receptor de hormonas, RH+) y **Her-2 negativos** de bajo riesgo, con afectación ósea o de partes blandas, y en pacientes asintomáticas

(enfermedad poco agresiva), suele plantearse el **tratamiento hormonal (TH)**, también conocida como **terapia endocrina**, que hasta hace poco era la única opción en los tumores avanzados. En la actualidad, se recomienda su uso en todas las líneas de tratamiento. En la selección del TH óptimo en primera línea influye el estado hormonal de la paciente, debiéndose realizar una adecuada diferenciación entre la paciente pre-menopáusica y la posmenopáusica. Se suelen emplear **inhibidores de la aromatasas** (exemestano, anastrozol o letrozol) o antagonistas de receptores estrogénicos (**fulvestrant** o, en menor medida, **tamoxifeno**). La duración media del tratamiento en este tipo de tumores está establecida en 1 año, con tasas de respuestas entre el 30% y el 50%. El control de la enfermedad se suele mantener durante meses o años: las medianas de SLP oscilan desde los 10 a los 20 meses en función de la carga de la enfermedad, la localización del tumor y su nivel de sensibilidad a hormonas.

Si bien los tumores avanzados con este fenotipo tienen mejor pronóstico que otros subtipos, siguen siendo responsables de la mayoría de las muertes relacionadas con el cáncer de mama debido a su alta prevalencia (> 60% de todos los casos), situándose la mediana de la SG en aproximadamente 42 meses. En torno al 40% de las pacientes son resistentes al TH desde el inicio y la práctica totalidad de las que presentan respuesta desarrollan con el tiempo resistencias adquiridas. Es por ello que aún se considera una necesidad médica no cubierta la disponibilidad de tratamientos eficaces y seguros para el cáncer de mama HR+ y HER-2 negativo.

Hay cierta controversia sobre la mejor estrategia de tratamiento en casos refractarios a una primera línea de

tratamiento, lo cual ha motivado la búsqueda de nuevas dianas en el ciclo celular. En el contexto de segunda línea, las guías de práctica clínica recomiendan la combinación de tratamiento hormonal (diferente al usado en primera línea) con tratamientos dirigidos, reservando la quimioterapia –con baja o moderada actividad clínica y habitualmente asociada a una toxicidad significativa– para los casos con crisis visceral.

Cabe destacar el desarrollo relativamente reciente de una nueva generación de fármacos **inhibidores de las cinasas dependientes de ciclinas** (CDK) 4 y 6, como **palbociclib**, **ribociclib** y **abemaciclib**³; fármacos que han demostrado actuar de forma sinérgica con los tratamientos hormonales habitualmente empleados (fulvestrant e inhibidores de aromatasas), incrementando significativamente la supervivencia de los pacientes –con una toxicidad importante pero clínicamente manejable– si se compara con el tratamiento hormonal en monoterapia. Así, las asociaciones de inhibidores de CDK y hormonoterapia se afianzaron rápidamente como opción preferente en 2ª línea (una suerte de escalón intermedio entre hormonoterapia y quimioterapia que alarga la fase de hormonosensibilidad y pospone la necesidad de citostáticos), y ya se están usando ampliamente en 1ª línea en mujeres con cáncer HR+ HER2-, con independencia de la edad, estado menopáusico o grado de diseminación metastásica.

También tiene aprobado su uso en la UE en cáncer de mama avanzado RH+ y HER2- el inhibidor de mTOR **everolimus**, en combinación con exemestano y tras progresión a inhibidores de aromatasas. No se dispone de comparaciones directas de esta

combinación con las que incluyen inhibidores de ciclinas, pero everolimus más exemestano no ha mostrado beneficio en SG, y tiene un perfil de toxicidad diferente.

Por otro lado, ante tumores con receptores hormonales negativos, enfermedad visceral, intervalo de recaída corto desde la cirugía o sintomatología relacionada con la recaída o la metástasis, o en pacientes HER-2 positivas se suele pautar QT de primera línea. La tasa de respuesta en estos casos varía entre el 25% y el 60% según las series, alcanzado las mejores tasas cuando se utiliza la poli-QT; aunque ésta únicamente se emplea cuando se busca un rápido control de síntomas o una disminución rápida de la carga tumoral, ya que se ha demostrado que la SG no se modifica si se utiliza mono- o poli-QT, aumentando en esta última modalidad los efectos secundarios.

Las pacientes con sobreexpresión HER-2 son candidatas para recibir tratamiento anti-HER-2, asociado a la QT. Hoy en día hay disponibles 4 **fármacos anti-HER-2**: el **trastuzumab**, un anticuerpo monoclonal frente a este receptor; **pertuzumab**, anticuerpo monoclonal que inhibe la dimerización HER-2; **trastuzumab emtansina**, un conjugado del anticuerpo y el agente citotóxico antimicrotúbulos DM1, unidos mediante un enlace estable; y el **lapatinib**, que inhibe su actividad tirosina cinasa.

Actualmente, la investigación va dirigida a otras dianas, con la idea de pausar un tratamiento que actúe no solo en las distintas fases de la replicación celular, sino en un aspecto crucial para los tumores como es la angiogénesis. Se han estudiado inhibidores de la tirosina cinasa del receptor del

3 Palbociclib aumentó la supervivencia libre de progresión una media de 6,6 meses en pacientes que no respondieron a tratamiento hormonal previo y de 10,3 meses en pacientes previamente no tratados. Por su parte, ribociclib incrementó la SLP una media de 9,3 meses en general y de 11,4 meses entre aquellos pacientes con metástasis hepáticas y/o pulmonares. Abemaciclib también indujo una eficacia similar sobre la SLP: aumento de > 7 meses coadministrado con fulvestrant en pacientes que habían fracasado a hormonoterapia previa y de > 13 meses en pacientes naïve en combinación con un inhibidor de aromatasas (Fernández-Moriano, 2019). No se dispone por ahora de ninguna comparación aleatorizada entre los tres inhibidores de ciclinas: la selección de uno u otro depende de criterios de eficiencia.

factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el anticuerpo monoclonal contra el VEGF (bevacizumab). En el cáncer de mama estadio IV, se han ensayado en estudios fase 3 sunitinib, sorafenib y bevacizumab, aunque

solo este último ha demostrado que, en combinación con QT (paclitaxel, docetaxel y capecitabina), mejora las tasas de respuesta y aumenta el tiempo hasta la progresión tumoral, por lo que ha sido autorizado como primea

línea de tratamiento de la enfermedad avanzada (Martínez *et al.*, 2017).

Acción y mecanismo

Alpelisib es un nuevo fármaco anti-neoplásico que actúa como inhibidor selectivo de la fosfatidilinositol-3-cinasa, α -específico, de clase I (PI3K α). Al inhibir dicha enzima bloquea al menos parcialmente la señalización bioquímica a través de la ruta PI3K/AKT/mTOR, que –igual que la ruta de la ciclina D-4/6 y la proteína de retinoblastoma– tiene un papel relevante en la proliferación y supervivencia de las células tumorales de los cánceres de mama HR+ HER2-. En base a ello, el medicamento ha sido autorizado para el tratamiento en combinación con fulvestrant del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico en mujeres posmenopáusicas y hombres, con receptor hormonal (HR) positivo, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo y con una mutación de del gen PIK3CA, tras progresión de la enfermedad después de terapia endocrina en monoterapia.

Las fosfatidilinositol-3-cinasas (PI3Ks) son una familia de cinasas importantes en el control de las rutas de señalización involucradas en los procesos de proliferación, motilidad, apoptosis e invasión celular, así como en el metabolismo de la glucosa. Las enzimas de esta familia están formadas por una subunidad reguladora y por otra subunidad catalítica, esta última con actividad cinasa, que reciben el nombre (en cada uno de los tipos de PI3K) de p110 α , p110 β , p110 γ y p110 δ ; estas subunidades catalíticas definen las diferentes isoformas de PI3K: PI3K α , PI3K β , PI3K γ y PI3K δ .

Las mutaciones de ganancia funcional en el gen que codifica para la

subunidad catalítica alfa de la proteína (PIK3CA), que se reportan en aproximadamente el 36% del total de tumores de mama y en hasta el 45% de aquellos RH+ y HER2-, llevan a la activación constitutiva de la señalización a través de PI3K α y AKT (proteína cinasa B). En modelos *in vitro* e *in vivo* se ha demostrado su participación en la transformación celular y la generación de tumores de diversos tipos, motivada por el desequilibrio entre oncogenes y genes supresores de tumores. También se produce una inducción aberrante de la actividad de PI3K con alteraciones genéticas de otros receptores de tirosina cinasa o por mutaciones de pérdida de función de genes supresores de tumores (como PTEN). En general, las mutaciones en PIK3CA se han descrito como un factor pronóstico negativo independiente, y se asocian con resistencia a la terapia endocrina.

En líneas celulares de cáncer de mama, se ha probado que alpelisib inhibe la fosforilación de las dianas de la cascada de señalización de PI3K, incluyendo AKT: previene la fosforilación del fosfatidilinositol, que es un segundo mensajero lipídico clave para la posterior fosforilación de AKT. El fármaco demostró actividad en líneas celulares portadoras de mutación en PIK3CA. En modelos *in vivo*, también inhibió la vía de señalización PI3K/AKT reduciendo el crecimiento del cáncer en animales con xenoinjertos tumorales, incluidos de mama; el efecto antitumoral de su combinación con fulvestrant fue superior al que se observaba con cualquiera de los fármacos por separado. Adicionalmente, se ha probado que la inhibición de PI3K por alpelisib induce un aumento

de la transcripción del receptor de estrógenos en células de cáncer de mama (AEMPS, 2020; EMA, 2020).

El perfil de selectividad enzimática que el fármaco manifestó en estudios bioquímicos indica que es capaz de inhibir p110 α y la mayoría de sus mutaciones somáticas H1047R y E545K (CI50= 4,6 nM, 4,8 nM y 4 nM, respectivamente), con mayor potencia que el efecto inhibitorio que ejerce sobre las isoformas p110 δ (CI50= 290 nM), p110 γ (CI50= 250 nM) y p110 β (CI50= 1,16 nM). Tiene una actividad mucho menor frente a las cinasas de lípidos PIK4 β (CI50= 581 nM) y cABL (CI50= 2.000 nM), y carece de efecto inhibitorio frente a los miembros de clase III de la familia de PI3K, como mTOR, entre otras (CI50 > 9.100 nM).

El resultado de la inhibición por alpelisib del proceso mediado por PI3K es la inducción de la apoptosis y la inhibición de la proliferación de las células tumorales. El nuevo fármaco comparte efecto farmacológico con el ya comercializado **idelalisib**, con un mecanismo de acción muy similar –inhibición en su caso de la PI3K δ (hiperactiva en las neoplasias malignas de linfocitos B)– y que está autorizado para tratar pacientes con leucemia linfocítica crónica y linfoma folicular.

Aspectos moleculares

Alpelisib tiene como nombre químico el (2S)-N1-{4-metil-5-[2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-4-il]-1,3-tiazol-2-il}pirrolidina-1,2-dicarboxamida, que se corresponde con la fórmula molecular $C_{19}H_{22}F_3N_5O_2S$ y el peso molecular relativo de 441,47 g/mol. El fármaco se presenta como un polvo cristalino de color blanco, ligeramente higroscópico, que tiene una solubilidad dependiente de pH: es una base débil insoluble en medios acuosos con un pH > 2 y ligeramente soluble en ácido clorhídrico a pH= 1. La molécula exhibe estereoisomería debido a la presencia de un centro quiral y solo se ha identificado un polimorfo: la forma A (EMA, 2020).

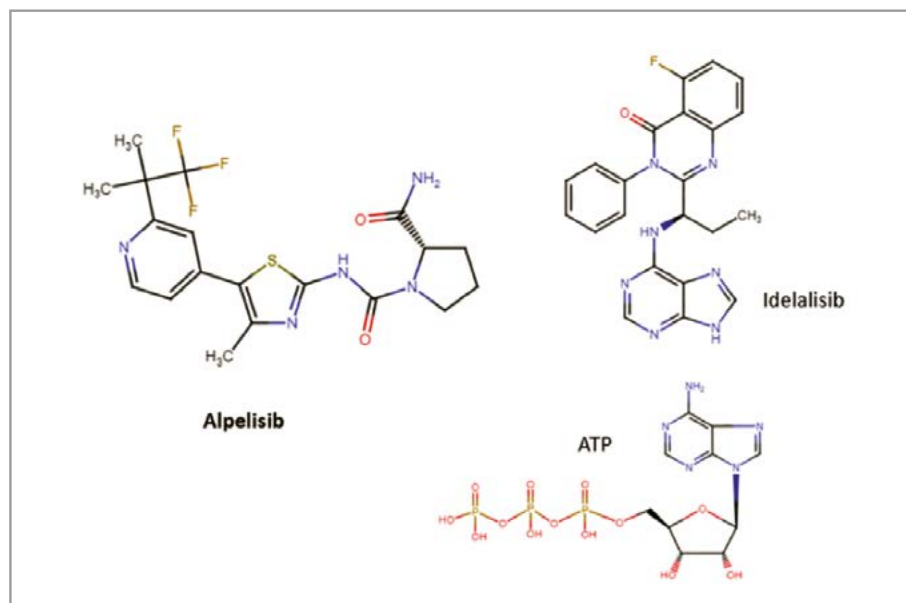
Alpelisib se enmarca dentro del amplio grupo de los inhibidores de proteínas cinasas, que se inauguró a partir de la optimización funcional mediante modelización molecular de una serie de 2-fenilaminopirimidinas, de donde surgió en primer lugar el imatinib como cabeza de serie del grupo. Todos ellos guardan –en mayor o menor grado– una familiaridad química con la molécula de ATP (o, en su caso, con la de GTP, como sucede en las cinasas MAPK), con la que compiten para provocar el bloqueo de la cinasa correspondiente. Se han desarrollado modelos moleculares de relación estructura-actividad para este grupo

de sustancias y, en todos los casos, las interacciones estéricas y electrostáticas han demostrado ser las más determinantes para el efecto inhibitorio sobre las cinasas.

La estructura química del nuevo fármaco (**Figura 2**) dista de la estructura del otro inhibidor de fosfatidilinositol-3-cinasas idelalisib, la cual recuerda abiertamente al núcleo purínico del ATP (y justifica su acción sobre la PI3Kδ por competición con el ATP para unirse al dominio catalítico del enzima). Las particularidades estructurales del dominio catalítico de

cada una de las isoformas de PI3K ha permitido el desarrollo de moléculas capaces de actuar de forma selectiva sobre determinadas isoformas. La molécula de alpelisib es policíclica, e incluye varios ciclos nitrogenados entre los que sobresalen un dominio de piridina y un anillo de tiazol separado de una pirrolidina por un enlace de carboxamida. La ubicación de los átomos de nitrógenos sí puede recordar parcialmente a la estructura de idelalisib (y, por extensión, a la del ATP), así como la presencia de flúor en la molécula (3 átomos en el caso de alpelisib).

Figura 2. Estructuras químicas de alpelisib e idelalisib.



Eficacia y seguridad clínicas

La eficacia y la seguridad clínicas de **alpelisib** por **vía oral** han sido adecuadamente contrastadas en la indicación y dosis (300 mg/día) autorizadas mediante un único ensayo pivotal de fase 3 –estudio SOLAR-1– con un diseño aleatorizado (1:1), multicéntrico e internacional (197 hospitales en

31 países), doble ciego y controlado. Dicho estudio evaluó el nuevo fármaco frente a un placebo equivalente, ambos en combinación con fulvestrant intramuscular (500 mg los días 1 y 15 del ciclo 1 y el día 1 de ciclos de 28 días), en un total de 572 pacientes –mujeres posmenopáusicas y hombres⁴– con

cáncer de mama loco-regional avanzado o metastásico, positivo para el receptor de hormonas (HR+) y negativo para HER2 (HER2-). Se excluyeron pacientes con un estado funcional más deteriorado (ECOG ≥ 2), pretratadas con quimioterapia o radioterapia durante el mes previo, con crisis visceral

⁴ Solo se incluyó un hombre en la cohorte con mutación de *PIK3CA*, que fue tratado con alpelisib y fulvestrant.

sintomática o no candidatas a hormonoterapia, pacientes con diabetes no controlada o con metástasis en el SNC.

Las pacientes, que debían haber progresado o recaído tras un tratamiento con un inhibidor de la aromatasas (98%), asociado o no a un inhibidor de ciclinas (solo en 6%), se dividieron en dos cohortes: con tumores que presentan una mutación activadora⁵ de PIK3CA (COHORTE 1; N= 341) y sin ella (COHORTE 2; N= 231). Las características basales demográficas y clínicas estuvieron bien balanceadas entre los brazos de estudio, destacando las siguientes: mediana de edad de 63 años (rango 25-92 años), el 66% eran de raza blanca y el 22% asiáticos, el 66% con estado funcional ECOG= 0 y 33% con ECOG= 1; el 68% de las pacientes había recibido tratamiento hormonal como último tratamiento antes del estudio (sobre todo, con letrozol y anastrozol), el 64% había recibido quimioterapia previa y el 57% estaba afectado por metástasis viscerales (el 22% por metástasis exclusivamente óseas). Además, se había observado resistencia al tratamiento hormonal en

el 86% de los pacientes: 13% *de novo* o primaria y 72% adquirida o secundaria tras respuesta inicial.

Los resultados del estudio revelan que la superioridad de la asociación de alpelisib a fulvestrant se corroboró exclusivamente en la COHORTE 1, en pacientes con mutación de PIK3CA (André *et al.*, 2019). Mantenido el tratamiento hasta muerte, progresión, toxicidad inaceptable o abandono del estudio, con una mediana de seguimiento de 20,2 meses (232 eventos), se observó que en esa cohorte se producía una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia libre de progresión –variable primaria, evaluada radiológicamente por el investigador⁶ y validada por un comité central independiente– en los pacientes que recibieron alpelisib más fulvestrant en comparación con los que recibieron placebo más fulvestrant (**Tabla 1**). Los resultados del análisis del comité central no difirieron de la evaluación realizada por los investigadores. De manera interesante, la ventaja en SLP con alpelisib revelada en el análisis primario se mantenía en niveles prácticamente idénticos en un

segundo análisis intermedio (fecha de corte de 30/9/2019), y era independiente de la presencia de metástasis viscerales, del estado de resistencia a hormonoterapia y del uso previo de inhibidores de ciclinas.

Sin embargo, los pacientes de la COHORTE 2 con tumores sin mutación de PIK3CA no experimentaron ningún beneficio significativo con el uso del nuevo fármaco (mediana de SLP de 7,4 meses en el brazo experimental vs. 5,6 meses en el grupo control; HR= 0,85), por lo que han sido excluidas de la indicación.

Entre las variables secundarias consideradas, la tasa global de respuestas objetivas aumentó desde el 16,2% en el grupo control hasta el 35,7% en el grupo experimental y se observó un retraso en el inicio de la primera quimioterapia posterior en el brazo de alpelisib frente al de placebo (mediana de 8,5 meses). En línea con lo reflejado en la **Tabla 1**, un análisis más reciente de la SG (André *et al.*, 2021), con 31 meses de mediana de seguimiento, tampoco mostró un beneficio estadísticamente significativo (HR= 0,86; IC_{95%} 0,64-1,15).

Tabla 1. Resumen de los resultados de eficacia del estudio SOLAR-1 relativos a la COHORTE 1 de pacientes con mutación activadora de PIK3CA (N= 341). Datos del análisis primario con fecha de corte de 12/6/2018.

Brazo de tratamiento	Alpelisib + fulvestrant	Placebo + fulvestrant
Número de pacientes	169	172
SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN (SLP)		
Valoración radiológica del investigador (N= 341)		
Mediana en meses (IC _{95%})	11,0 meses (7,5-14,5)	5,7 meses (3,7-7,4)
Hazard ratio (IC _{95%})	0,65 (0,50-0,85) p= 0,00065	
Valoración por un comité de revisión independiente y ciego* (N= 173)		
Mediana en meses (IC _{95%})	11,1 meses (7,3-16,8)	3,7 meses (2,1-5,6)
Hazard ratio (IC _{95%})	0,48 (0,32-0,71)	
SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG)		
Mediana en meses (IC _{95%})	40,6 meses (32,2-No estimado)	31,2 meses (26,8-No estimado)
Hazard ratio (IC _{95%})	0,77 (0,56-1,06) p= 0,06	

* Basado en la evaluación de un subconjunto del 50% de pacientes seleccionados al azar.

* El cruzamiento entre brazos no estaba permitido.

5 El estudio mutacional de PIK3CA se limitó a los exones 7, 9 y 20 en la muestra de tumor o de plasma.

6 La variable principal del ensayo fue la SLP en pacientes con mutación de PIK3CA mediante los criterios RECIST v1.1. ("Response Evaluation Criteria in Solid Tumors") internacionalmente aceptados.

Con respecto a la **seguridad**, se dispone de datos de más de 800 pacientes que recibieron el fármaco durante su desarrollo clínico, si bien su perfil toxicológico en la indicación se ha definido fundamentalmente por los datos de los 284 pacientes del estudio pivotal tratados –en combinación fulvestrant– durante una mediana de 8,2 meses. La gran mayoría de los pacientes reportó algún evento adverso relacionado con el tratamiento (93% vs. 63% con placebo), identificándose eventos de grado 3-4 en dos tercios de los pacientes (66% vs. 11%), lo cual determinó una tasa de interrupción por motivos de toxicidad relativamente alta (25% vs. 5%).

Las reacciones adversas más frecuentes (> 30%) con alpelisib fueron: hiperglucemia (79% vs. 11% con placebo), aumento de creatinina (68%), diarrea (59% vs. 16%), aumento de transaminasas hepáticas (53%), erupción (52% vs. 9%), linfopenia (55%), náuseas (47%

vs. 22%), anemia (44%), fatiga (43%), aumento de lipasa (43%), disminución del apetito (36%) y estomatitis (30%). Otro efecto adverso a tener en cuenta es la osteonecrosis de mandíbula, poco frecuente (5,6% vs. 1,7%), pero importante –capaz de ocasionar secuelas permanentes– entre mujeres en co-tratamiento con bifosfonatos o denosumab, fármacos frecuentemente prescritos a pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas. Entre los eventos adversos graves sobresalieron la hiperglucemia (38% vs. 1% con placebo), erupción (19% vs. 1%), aumento de gamma-glutamilttransferasa (12%), linfopenia (9%), diarrea (7% vs. 0%), aumento de lipasa (7%), hipopotasemia (6%), fatiga (6%) y disminución de peso (5%). La hiperglucemia (6,3%), la erupción (4,2%), la diarrea (2,8%) y la fatiga (2,5%) fueron las principales causas de interrupción por eventos adversos. No se observó un exceso de mortalidad con el nuevo tratamiento.

Mención especial merece el riesgo de elevación de la glucosa plasmática con alpelisib, esperable desde el punto de vista de mecanismo de acción (inhibición de PI3K), dado que la vía de señalización PI3K/AKT es también responsable de la homeostasis de la glucosa. La mayoría de los casos graves se dieron en pacientes diabéticas (83% del total), en mayor medida que en las pre-diabéticas, siendo causa de retirada del estudio en una proporción importante (24% y 11%, respectivamente); en ambos subgrupos creció sustancialmente el uso de antidiabéticos orales e insulina. La incidencia de la hiperglucemia aumentó con la edad: se notificaron casos graves con más frecuencia en pacientes de ≥ 65 años y de ≥ 75 años (45% y 56%, respectivamente). En general, los niveles de glucemia volvían a valores basales cuando se retiraba el tratamiento (AEMPS, 2022).

Aspectos innovadores

Alpelisib es un nuevo agente antineoplásico que inhibe selectivamente la subunidad alfa de la fosfatidilinositol-3-cinasa de clase I (PI3K α), isoenzima perteneciente a una familia de proteínas involucradas en los procesos de proliferación, motilidad, apoptosis e invasión celular, así como en el metabolismo de la glucosa. Al inhibir dicho enzima, impide la fosforilación de ciertas dianas y bloquea la señalización bioquímica a través de la ruta PI3K/AKT/mTOR, que tiene un papel relevante en la transformación, proliferación y supervivencia de las células del cáncer de mama HR+ HER2-: el resultado es la inducción de la apoptosis y la inhibición de la proliferación de las células tumorales, con un efecto sinérgico con hormonoterapia.

Por ello, el medicamento ha sido autorizado para el tratamiento por vía oral en combinación con fulvestrant del cáncer

de mama localmente avanzado o metastásico en mujeres posmenopáusicas y hombres, con receptor hormonal (HR) positivo, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo y con una mutación⁷ del gen PIK3CA (codificante para PI3K α), tras progresión de la enfermedad después de terapia endocrina en monoterapia. El subgrupo de pacientes con tumores HR+ y HER2- es el más abundante entre los cánceres de mama avanzados (un 60-70%), y las mutaciones de ganancia funcional del gen PIK3CA se reportan en casi la mitad de ellos (45%), asociadas a una mala respuesta a otras terapias y peor pronóstico.

Su aprobación se sustentó en un ensayo pivotal de fase 3 (SOLAR-1; N= 527) con un diseño –multinacional, aleatorizado, doble ciego y controlado– considerado aceptable por la Agencia

Europea de Medicamentos. Si bien la supervivencia global sería el parámetro óptimo de valoración de eficacia (ya que el cáncer de mama es incurable en la mayoría de los casos), la selección de la supervivencia libre de progresión como variable principal se considera aceptable y, además, la población de pacientes incluida es representativa de la recogida en la indicación.

Tras una mediana de seguimiento de unos 20 meses, el tratamiento combinado de alpelisib con fulvestrant se mostró significativamente superior a la monoterapia hormonal (es decir, placebo con fulvestrant) en términos de SLP en la cohorte de pacientes con mutación activadora de PIK3CA. Así, prolongó –casi duplicó– la mediana en más de 5 meses (11,0 vs. 5,7 meses en el grupo control) reduciendo el riesgo de progresión o muerte por la enfermedad

⁷ Los pacientes deben seleccionarse en función de la presencia de una mutación de PIK3CA en muestras de tumor o de plasma, utilizando una prueba validada.

en un 35% (HR= 0,65; $p= 0,00065$). El beneficio fue independiente de la presencia de metástasis viscerales, del estado basal de resistencia a hormonoterapia y del uso previo de inhibidores de ciclinas, y se vio respaldado por los resultados de algunas variables secundarias: la tasa de respuestas objetivas creció hasta el 36% (vs. 16% en el grupo control) y la necesidad de iniciar quimioterapia posteriormente se retrasó en algo más de 8 meses. Sin embargo, un análisis reciente con 31 meses de seguimiento ha permitido descartar un beneficio significativo en supervivencia global, a pesar de una tendencia favorable (mediana de 40,6 meses vs. 31,2 meses; HR= 0,86; $p > 0,05$). Tampoco se demostró una mejora estadísticamente significativa de la SLP en pacientes con tumores sin mutación de PIK3CA (mediana de 7,4 meses vs. 5,6 meses con placebo; HR= 0,85), por lo que han sido excluidos de la indicación.

Por otra parte, se ha caracterizado su perfil toxicológico: aunque clínicamente manejable con medicación apropiada, la asociación de alpelisib y fulvestrant es sustancialmente más tóxica que la monoterapia con fulvestrant: casi todos los pacientes reportaron un evento adverso relacionado con el nuevo tratamiento (93% vs. 63% con placebo), graves en dos de cada tres, lo cual conduce a una tasa de interrupción elevada (25% vs. 5%). Las reacciones adversas más frecuentes con alpelisib –también frente a placebo– fueron: hipergucemia⁸ (79%, grave en el 38%), diarrea (59%, grave en el 7%), linfopenia (55%, grave en el 9%), erupción cutánea (52%, grave en el 19%), náuseas (47%) y fatiga (43%, grave en el 6%). Además de los riesgos de la hiperglucemia, que puede alcanzar niveles de gravedad aun siendo asintomática, otro efecto adverso a tener en cuenta en su uso en *vida real* será el riesgo de osteonecrosis de mandíbula (6%), más probable en mujeres con uso concomitante de

bifosfonatos o denosumab, en quienes deberá usarse con precaución.

El IPT de la AEMPS diferencia 3 supuestos clínicos en las pacientes con cáncer de mama avanzado RH+ y HER2-. En base a lo hasta ahora investigado, conviene destacar lo siguiente:

- El fármaco no debe ser empleado en pacientes no pre-tratadas para enfermedad avanzada, sino solo en aquellas que recaen tras un tratamiento hormonal adyuvante (y hasta 1 año después).
- El grupo de pacientes con mutaciones en PIK3CA que han progresado a ≥ 1 línea de hormonoterapia es la diana fundamental de su uso. En ese contexto en que se requiere adicionar un fármaco a la hormonoterapia, alpelisib compete directamente con los inhibidores de ciclinas (abemaciclib, palbociclib y ribociclib), y también con el inhibidor de mTOR (everolimus). No se dispone de comparaciones directas entre las alternativas, pero las comparaciones indirectas –de escasa robustez inherente– serían probablemente desfavorables para el nuevo fármaco, a la vista de su perfil de seguridad más complejo⁹, su limitación de uso en pacientes diabéticas mal controladas y en aquellas sin demostración de mutaciones en PIK3CA, y de los positivos resultados de supervivencia divulgados para los inhibidores de ciclinas.
- El grupo de pacientes –cada vez más numeroso– que progresan tras la asociación de hormonoterapia e inhibidores de ciclinas podría ser el que más se beneficie con alpelisib, el cual se sumaría a las opciones disponibles (cambio de tratamiento hormonal o de inhibidor de ciclinas, o everolimus) para alargar el periodo de hormonoterapia y retrasar la quimioterapia. En el estudio pivotal no

se concluyó al respecto por el bajo número de pacientes pretratadas con inhibidores de ciclinas (< 3%) y por el uso de fulvestrant como comparador, pues en la práctica clínica el tratamiento usual es el cruce a quimioterapia. No obstante, un reciente estudio de fase 2 no comparativo (Rugo *et al.*, 2021) ha revelado eficacia de alpelisib junto con tratamiento hormonal tras el uso de inhibidores de ciclinas y hormonoterapia en primera línea. Así, la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) indica que sería la mejor opción en pacientes con mutaciones en PIK3CA, a pesar de tratarse de un uso fuera de ficha técnica.

En definitiva, alpelisib inaugura una vía terapéutica en la indicación y aporta novedad en el plano mecanístico, si bien comparte parcialmente mecanismo de acción con idelalisib (inhibidor de la isoenzima PI3K δ), ya autorizado en el tratamiento de patologías distintas, como la leucemia linfocítica crónica y el linfoma folicular. Es preciso subrayar que la determinación de las mutaciones en el gen PIK3CA no se realiza rutinariamente en el diagnóstico molecular de los cánceres de mama ni está al alcance de muchos hospitales. Incluso si aparecen test comerciales que faciliten su determinación, es previsible que los costes y el tiempo de análisis interfieran con el uso de alpelisib, lo cual representa una gran desventaja frente a los inhibidores de ciclinas, que se pueden usar en todas las pacientes con independencia del análisis genómico previo. De hecho, el nuevo medicamento ha sido financiado solo en pacientes en quienes existan razones objetivas para no usar inhibidores de ciclinas y cuando no haya indicación clínica de uso de quimioterapia citostásica (crisis visceral). Por todo lo comentado, no parece que alpelisib vaya a suponer un cambio sustancial de la terapéutica estándar del cáncer de mama avanzado.

8 La elevación de la glucemia es esperable desde el punto de vista del mecanismo de acción, pues la vía de señalización PI3K/AKT es responsable de la homeostasis de la glucosa. Afecta en mayor medida a pacientes diabéticas y pre-diabéticas, obligando a aumentar el consumo de antidiabéticos orales e insulina, y también aumenta con la edad, sobre todo a partir de los 65 años. Es reversible con la retirada del tratamiento.

9 Los inhibidores de ciclinas y la quimioterapia también son potencialmente tóxicos, pero sus efectos adversos son más comunes, como trastornos gastrointestinales o neutropenia, frecuentemente monitorizados en la práctica oncológica habitual o son percibidos como más leves por los propios pacientes.

Valoración

Alpelisib

▼ **Piqray®** (Novartis)

Grupo Terapéutico (ATC): L01EM03. Inhibidores de la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K).

Indicaciones autorizadas: Tratamiento en combinación con fulvestrant del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico en mujeres posmenopáusicas y hombres, con receptor hormonal (HR) positivo, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo, con una mutación PIK3CA, tras progresión de la enfermedad después de terapia endocrina en monoterapia.

INNOVACIÓN MODERADA (**)

Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

Fármacos relacionados registrados en España

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Idelalisib	Zydelig	Gilead	2014

Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Ficha técnica Piqray® (alpelisib). 2020. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1201455002/FT_1201455002.pdf.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Informe de posicionamiento terapéutico de alpelisib (Piqray®) en el tratamiento del cáncer de mama avanzado. IPT 64/2021. 2022. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_64-2021-Piqray.pdf?x62793.

André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS et al.

SOLAR-1 Study Group. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2019; 380(20): 1929-40. DOI: 10.1056/NEJMoa1813904.

André F, Ciruelos EM, Juric D, Loibl S, Campone M, Mayer IA 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. 2021; 32(2): 208-17. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.11.011.

European Medicines Agency (EMA). Piqray®. European Public

Assessment Report (EPAR). 2020. EMA/CHMP/321881/2020.

Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/piqray-epar-public-assessment-report_en.pdf.

Fernández Moriano C. Abemaciclib (Verzenio®) en cáncer de mama

avanzado o metastásico. Panorama Actual Med. 2019; 43(425): 768-77.

Martínez Jáñez N, Cortés Salgado A, Cortés Castán J, Carrato Mena A.

Terapéutica de los cánceres ginecológicos. En: Trastornos oncológicos. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2017. p. 301-43.

Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, Drullinsky P, Ruiz-Borrego M, Neven P 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(4): 489-98. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00034-6. Erratum in: Lancet Oncol. 2021; 22(5): e184.

Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer

en España – 2022. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf.

Jornada de Innovación Terapéutica y su aportación a la salud

26 Mayo 2022

El Beatriz Madrid Auditorio
José Ortega y Gasset, 29. Madrid

#JIT2022

Programa Preliminar*

09:30 a 10:00 h. Inauguración

Jesús Aguilar Santamaría
Presidente del Consejo General de Colegios de Farmacéuticos.
[@presidentecgcof](#)

M^a Jesús Lamas Díaz
Directora de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
[@aempsgob](#)

10:00 a 11:30 h.

Moderador: Jorge Vázquez Valcuende
Vocal Nacional de Farmacéuticos de Industria del Consejo General de Colegios Farmacéuticos.

Novedades y expectativas en terapia antiinfecciosa

Rafael Cantón Moreno
Jefe de Servicio de Microbiología del Hospital Ramón y Cajal de Madrid y Presidente de la Sociedad Española de Microbiología.
[@rafamcanton](#)

Nuevos horizontes en terapia cardiovascular

Luis Rodríguez Padial
Jefe de Servicio de Cardiología del Hospital Universitario de Toledo y Presidente de la Sociedad Española de Cardiología.
[@luisroadial](#)

Consideraciones sobre la innovación incremental y el reposicionamiento de medicamentos

Emili Esteve Sala
Director del Departamento Técnico de Farmaindustria.

12:00 a 13:00 h.

Moderador: Ana Herranz Alonso
Vocal Nacional de Farmacia Hospitalaria del Consejo General de Colegios Farmacéuticos.
[@aherranza](#)

Farmacovigilancia y la vida real de los medicamentos

Representante AEMPS.
Ponente pendiente de confirmación.

Nuevas reacciones paradójicas a los medicamentos biológicos

Lula María Nieto Benito
Médico Adjunto del servicio de Dermatología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

13:00 h. Conferencia Clausura

Medicamentos que salvan vidas. Experiencias en Covid-19.

Francisco Zaragoza García
Vocal Nacional de Docencia e Investigación del Consejo General de Colegios Farmacéuticos.
Catedrático de Farmacología. Universidad de Alcalá.

30€
IVA incluido

Inscríbete en:
www.farmaceticos.com

¡Accede directamente desde aquí a toda la información!



Patrocinadores:

AstraZeneca

ESTEVE
Advancing health together

REIG JOFRE

Vocalía Nacional de
Farmacia Hospitalaria

Vocalía Nacional de
Industria

Vocalía Nacional de
Investigación y Docencia



Farmacéuticos

Consejo General de Colegios Farmacéuticos

*Ponentes pendientes de confirmar