

SOLAR 1

Добавление алпелисиба к гормонотерапии фулвестрантом в рамках применения у пациенток с метастатическим HR+HER2- раком молочной железы (PMЖ) с PIK3CA - мутацией приводит к значимому улучшению беспрогрессивной выживаемости и нумерическому, но статистически не значимому влиянию на риск смерти среди данной группы пациенток. [1-2]

Основные моменты

- 341 пациентки с метастатическим раком HR+HER2- PMЖ с PIK3CA - мутацией, прогрессирующим на фоне гормонотерапии (ингибиторы ароматазы - анастрозол/летрозолом), были рандомизированы (1 к 1) для лекарственного лечения по схеме:

- алпелисиб + фулвестрант ЛИБО
- фулвестрант + плацебо [1-2]

49,9% пациенток, включенных в исследование, имели метастазы в легких и печени. У 22,6 % пациенток было только метастатическое поражение костей.

Почти 90% пациенток столкнулись с гормонорезистентностью.

Почти половина пациенток получала алпелисиб в первой линии, другая половина - во второй.

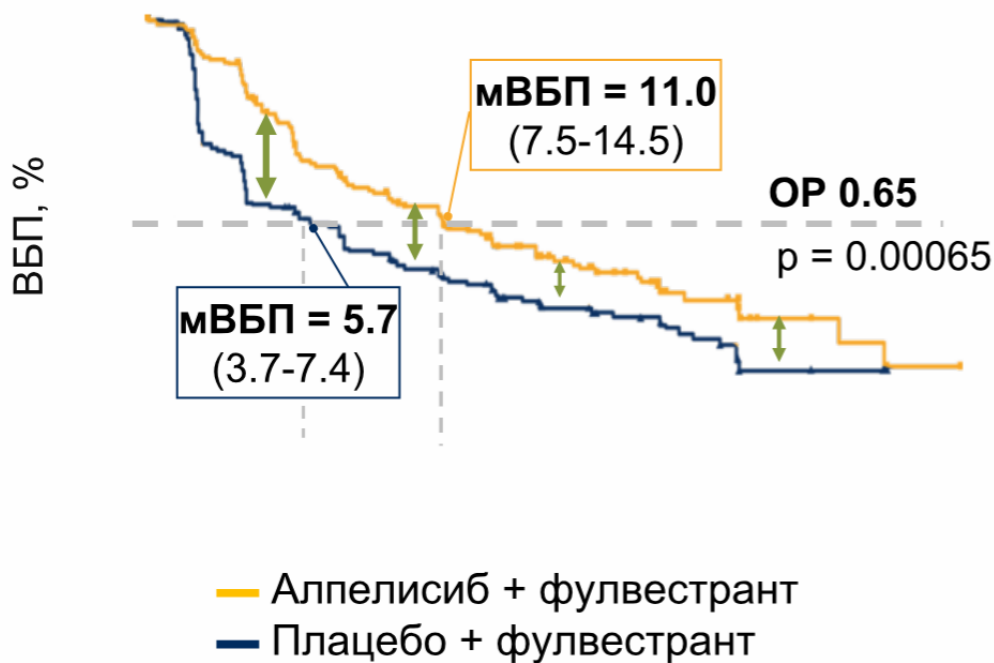
В исследование включались пациентки с мутациями гена PIK3CA в 7,9 либо 20 экзонах: E542K, E545K, H1047X [1]

- Дизайн исследования: многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое и плацебо - контролируемое исследование III 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 20,0 месяцев, добавление алпелисиба к фулвестранту в когорте пациенток с PIK3CA - мутацией приводило:

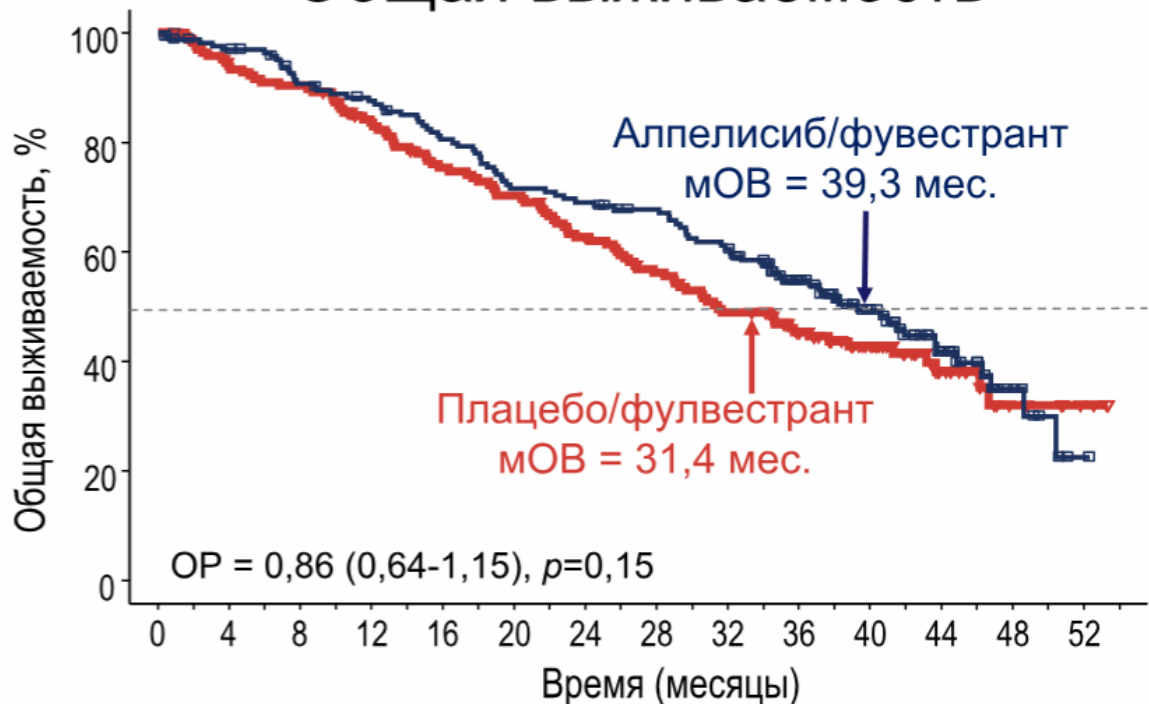
- к улучшению выживаемости без прогрессирования: **11 месяцев** в группе алпелисиб + фулвестрант, в группе плацебо + фулвестрант– **5,7 месяцев** (HR = hazard ratio в отношении прогрессирования и смерти = **0.65; 95% ДИ, 0.50 - 0.85; P<0.001**) [1]

Выживаемость без прогрессирования



- Часть пациенток (30%) достигали весьма длительного ответа (выживаемость без прогрессирования свыше 18 месяцев) на терапии алпелисибом [3].
- Однако, добавление алпелисиба к фулвестранту не помогло добиться статистически значимого улучшения общей выживаемости: **39.3 месяцев (34.1 - 44.9)** в группе алпелисиба и **31.4 месяц (26.8-41.3)** ($HR = 0.86$ (95% CI, 0.64 -1.15; $P = 0.15$). [2]

Общая выживаемость



Увеличение медианы ОВ на 7,9 мес. в группе апатиниба

Заранее заданная статистическая достоверность отличий не была достигнута ($P \leq 0.0161$)

- Частота объективного ответа в когорте PIK3CA - mut составляла [1]:
 - 35,7 % в группе апатиниба
 - 16,2 % в группе плацебо
- Наиболее частые нежелательные явления при применении апатиниба [1 - 2]:
 - гипергликемия - 63,7% (32,7% - 3 степени по CTCAE 4.0)*
 - кожная сыпь - 36,5% (9,9% - 3 степени по CTCAE 4.0)
 - диарея - 57,7% (6,7% - 3 степени по CTCAE 4.0)

*- в период проведения SOLAR - 1 было неизвестно о возможности и целесообразности профилактического применения метформина у пациенток высокого риска развития гипергликемии. Об этом стало известно позднее, после результатов исследования METALLICA и поданализах SOLAR - 1 и Bylieve

Место в клинических рекомендациях и гайдлайнах

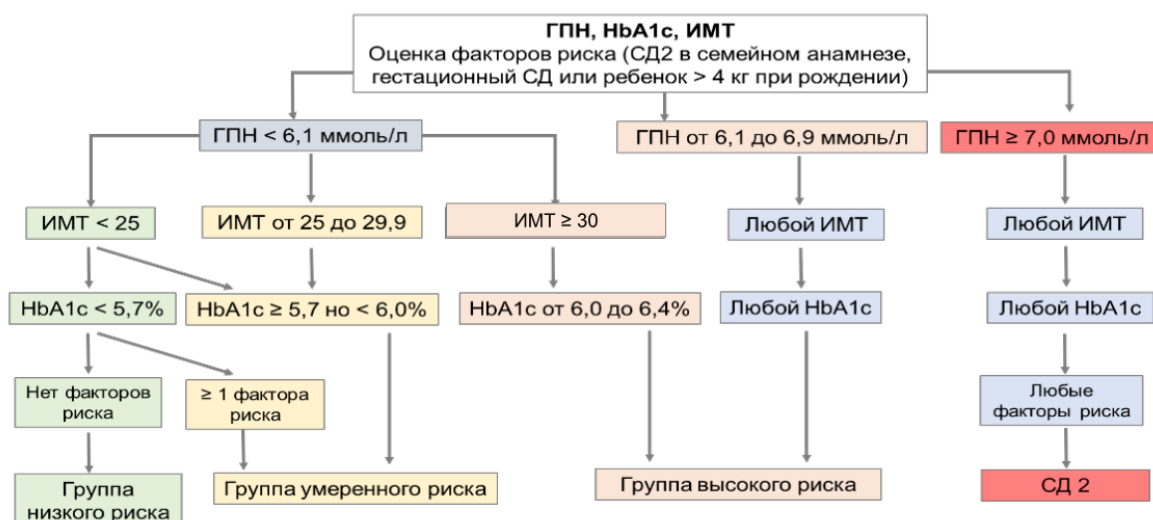
- Результаты SOLAR - 1 стали основанием для вхождения комбинации алпелисиб + фулвестрант в зарубежные гайдлайны ([NCCN](#), [ESMO](#), [ASCO](#)), а также в российские рекомендации ([AOP](#), [RUSSCO](#)) как варианта терапии пациенток с HR+HER2 - метастатическим раком молочной железы как в первой линии, так и при прогрессировании заболевания на фоне гормонотерапии [4-8] при наличии мутации PIK3CA
- Результаты ByLieve свидетельствуют о возможности применения алпелисиба с фулвестрантом после прогрессирования на CDK4/6 - ингибиторах [9-10]



1. Rugo H. et al. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 1006). 2. Turner S. et al. ESMO 2020. Presentation # 309P – E-poster

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

- Подтвержденный гистологически и прогрессирующий метастатический гормоночувствительный HER2 - негативный рак молочной железы с PIK3CA - мутацией, по поводу которого проведена гормонотерапия ингибиторами ароматазы, вне зависимости от применения CDK4/6 - ингибиторов
- 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:



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

1. [André F et al SOLAR-1 Study Group. Alpelisib for *PIK3CA*-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2019](#)
2. [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. 2021](#)
3. [Juric, Dejan & Andre, Fabrice & Panwar, et al. \(2021\). Long-term \(LT\) disease control in patients \(pts\) with hormone receptor-positive \(HR+\), *PIK3CA* -altered advanced breast cancer \(ABC\) treated with alpelisib \(ALP\) + fulvestrant \(FUL\).. Journal of Clinical Oncology. 39. 1054-1054. 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1054.](#)
4. [NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology \(NCCN Guidelines®\) Breast Cancer Version 4.2023 — March 23, 2023](#)

5. [2019 ASCO Annual Meeting Highlights for the Advanced Practitioner: Breast Cancer. J Adv Pract Oncol. 2019](#)
6. [Gennari A et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2021](#)
7. [Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации по лечению рака молочной железы. 2021.](#)
8. [Тюляндин С. А., Артамонова Е.В., Жукова Л.Г., Кислов Н.В., Королева И.А., Пароконная А.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022](#)
9. [1. Rugo H. et al. J Clin Oncol 38: 2020 \(suppl; abstr 1006\). 2. Turner S. et al. ESMO 2020. Presentation # 309P – E-poster](#)
10. [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](#)
11. [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.](#)
12. [Borrego et al. Metformin \(MET\) for the prevention of alpelisib \(ALP\)-related hyperglycemia \(HG\) in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive \(HR\[+\]\) HER2-negative \(HER2\[-\]\) advanced breast cancer \(ABC\): The METALLICA study. SABCS Dec 6-10, 2022. PD8-02](#)