

**“Optimizando el
tratamiento de las
pacientes con
mutacion en PIK3CA,
con la primera
terapia dirigida a la
mutación: Piqray
(Alpelisib)”**

SALVA BLANCH TORMO

ADJUNTO MÉDICO

IVO

ES2305318014





BLOQUE 2

1. Principales efectos adversos de alpelisib: hiperglucemia y rash.
2. Resultados del estudio METALLICA. Manejo de la hiperglucemia inducida por alpelisib.
3. De la evidencia a la práctica clínica: caso clínico de una paciente tratada con alpelisib.
4. Discusión y Q&A.



BLOQUE 2

- 1. Principales efectos adversos de alpelisib: hiperglucemia y rash.**
2. Resultados del estudio METALLICA. Manejo de la hiperglucemia inducida por alpelisib.
3. De la evidencia a la práctica clínica: caso clínico de una paciente tratada con alpelisib.
4. Discusión y Q&A.

INTRODUCCIÓN

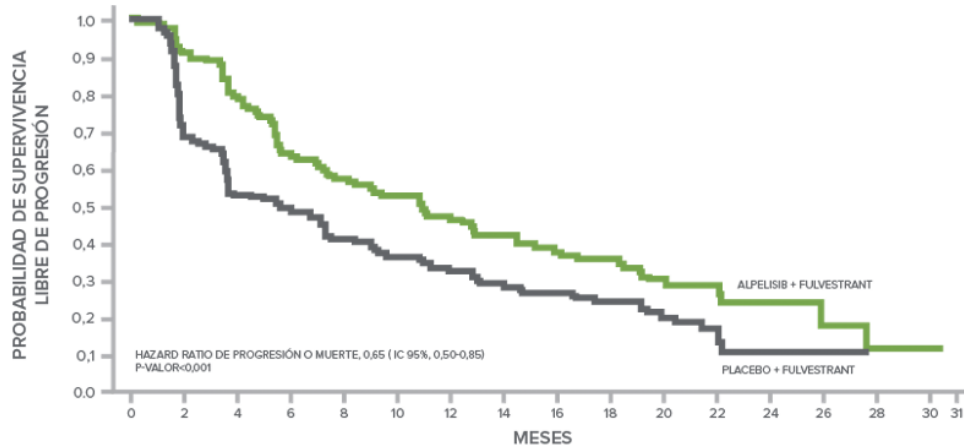
40%

≈40% de los pacientes con cáncer de mama metastásico HR+/HER2- presentan mutaciones somáticas en *PIK3CA*, 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 fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K α)³.

EFICACIA DE ALPELISIB³



Nº EN RIESGO

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	31															
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.

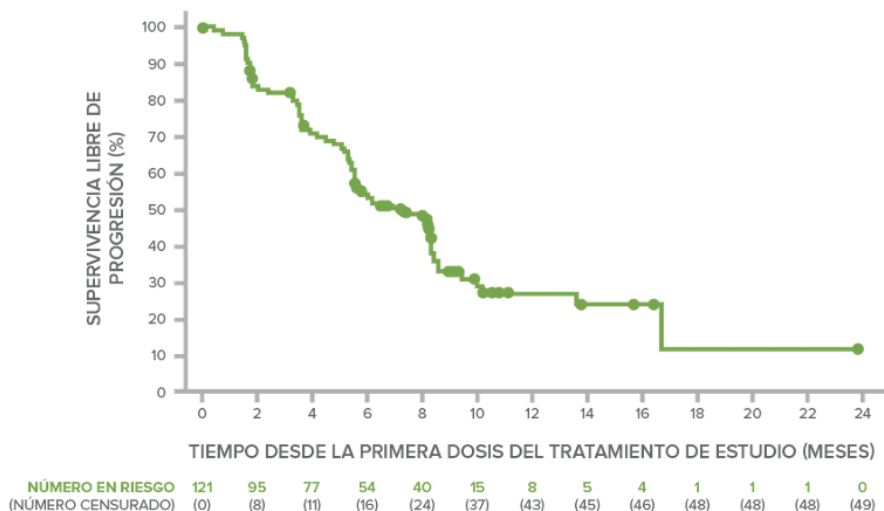
En el ensayo pivotal SOLAR-1 se estudió la eficacia y seguridad de alpelisib + fulvestrant (ALP + FUL) vs. placebo + fulvestrant (PBO + FUL) en mujeres y hombres con cáncer de mama metastásico HR+/HER2- y *PIK3CA* mutado que habían progresado a un régimen basado en un inhibidor de aromatasa (IA) solo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

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.



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).

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).

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 *ESR1*¹³⁻¹⁵.

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 hiperglucemia 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:

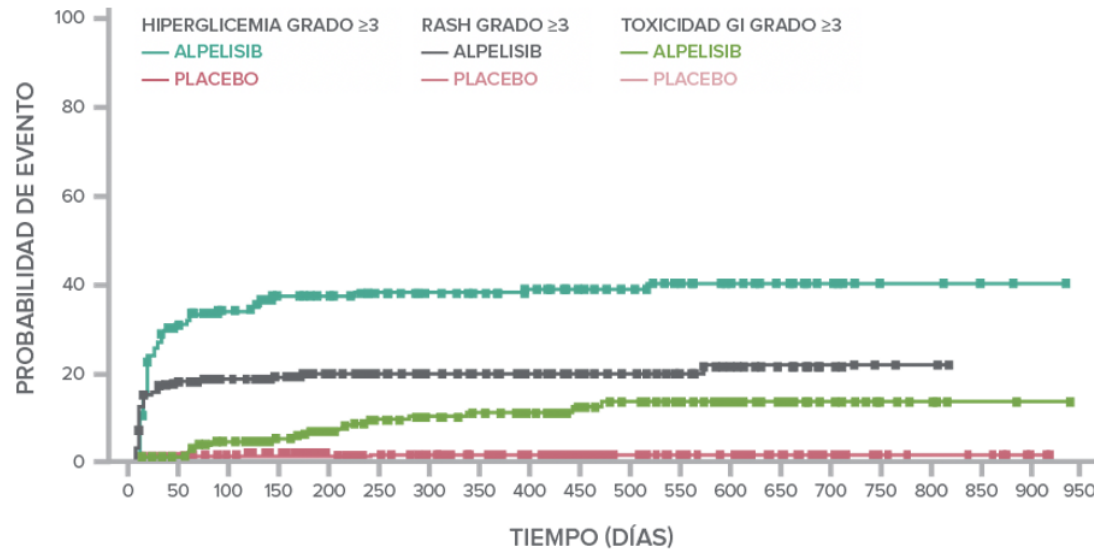
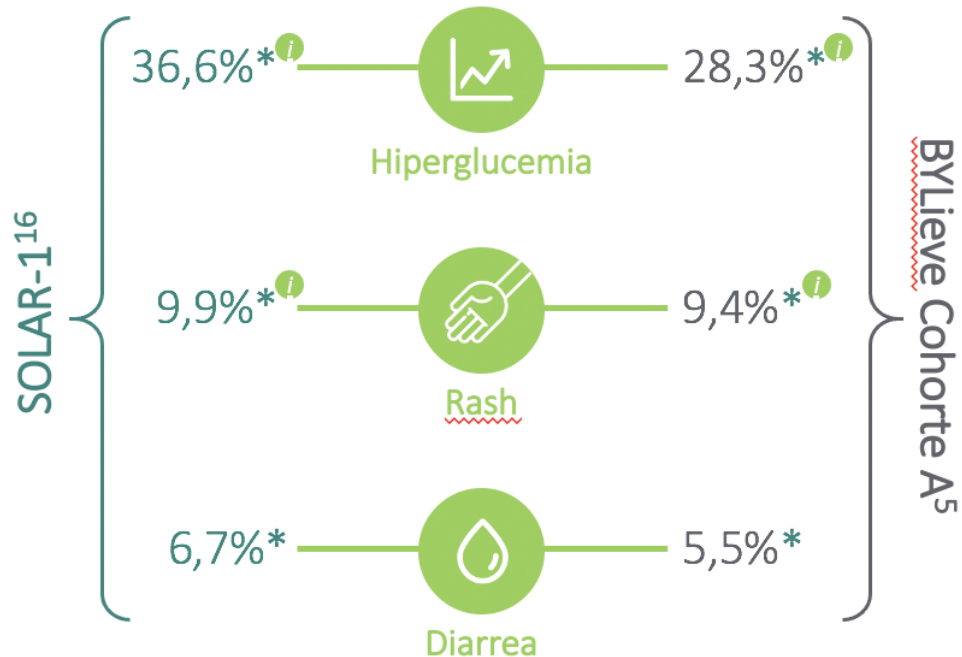


FIGURA 4. Probabilidad de la primera aparición de acontecimiento adverso de especial interés de grado ≥ 3 . Hiperglucemia grado ≥ 3 ^a; Rash grado ≥ 3 ^b; Toxicidad GI grado ≥ 3 ^{b,c}.

^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.

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.

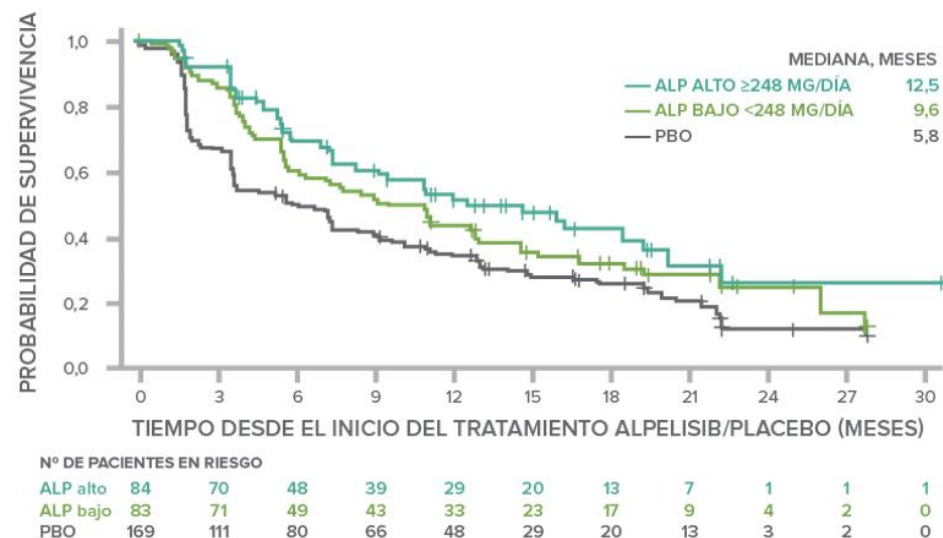


FIGURA 6. Supervivencia libre de progresión (SLP) por intensidad de dosis mediana en la cohorte de *PIK3CA* mutado (ensayo SOLAR-1)¹⁶.

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

150 g

150 g

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

1ª reducción de dosis

200 g

50 g

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

2ª reducción de dosis

200 g

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

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

 NOVARTIS



ES2305318014

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%**.

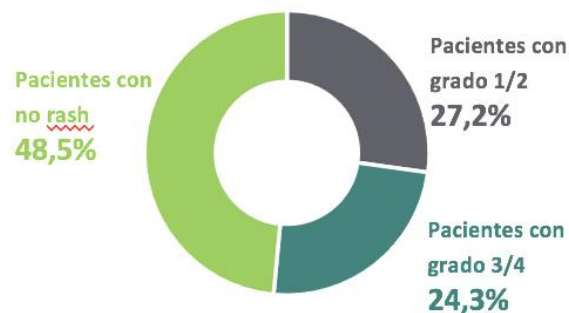
En los pacientes tratados con ALP, el uso de medicación profiláctica* se asoció con una menor frecuencia de reacciones cutáneas:

- 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)

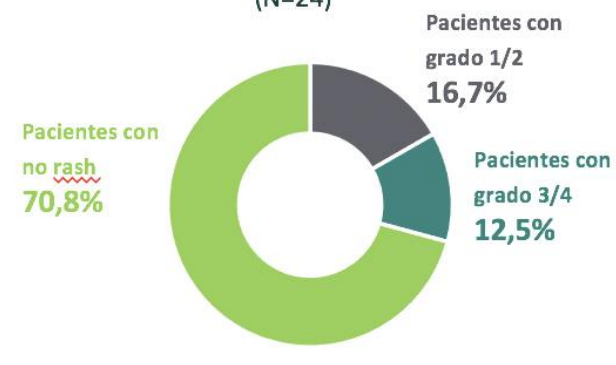


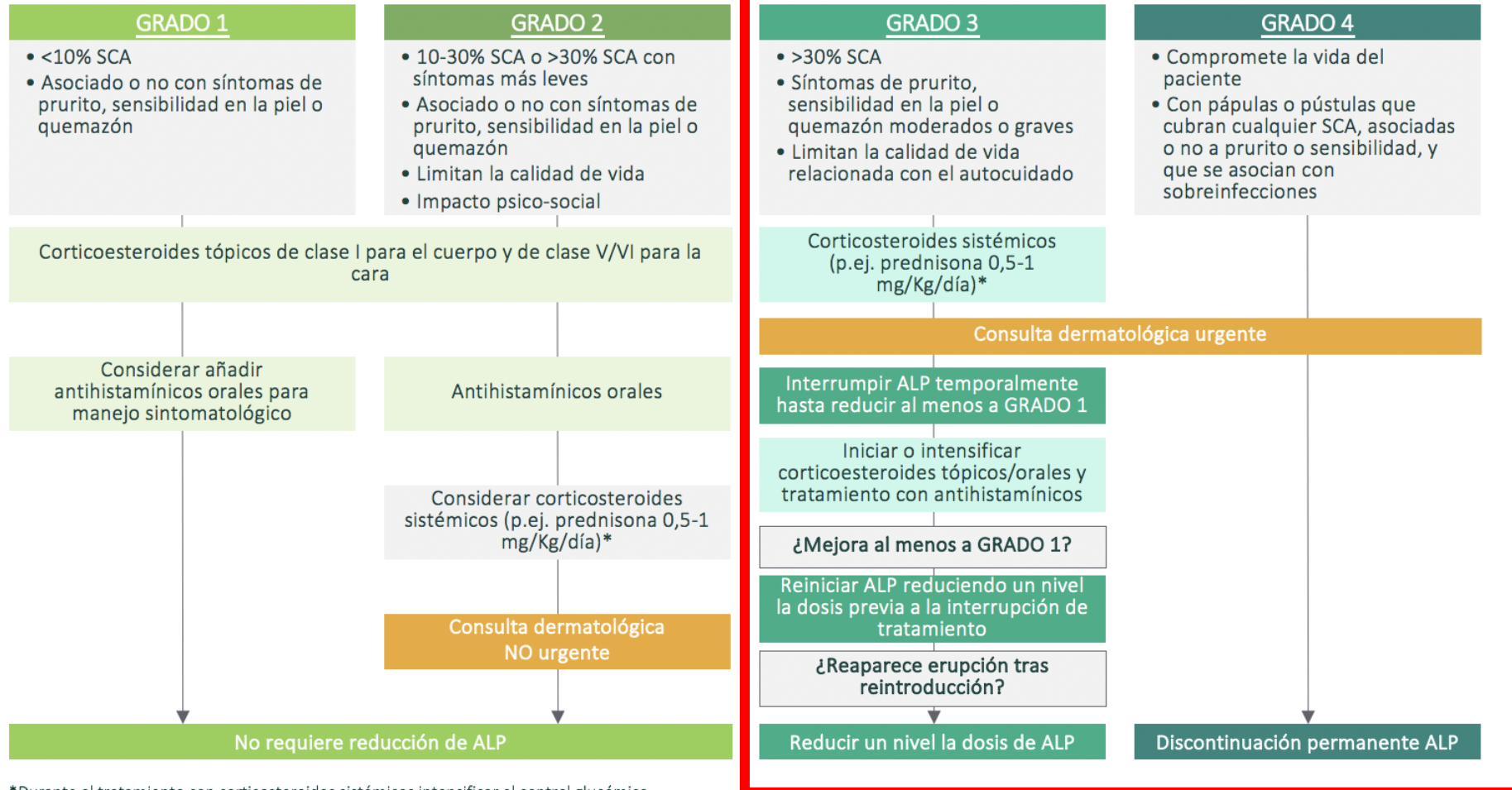
FIGURA 8. Frecuencia de eventos de erupción (rash) en pacientes con y sin antihistamínicos profilácticos en la cohorte A⁶.

[Volver a diapositiva anterior](#)



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 tratamiento**²⁴.

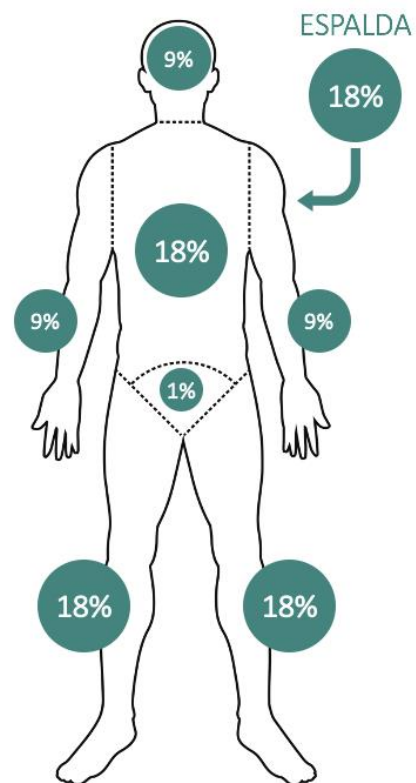


FIGURA 9. Esquema de la regla del 9²⁵ para estimar la superficie total de rash a tratar y elegir el tipo recomendado de formulación de los fármacos a aplicar.

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

[Volver a diapositiva anterior](#)

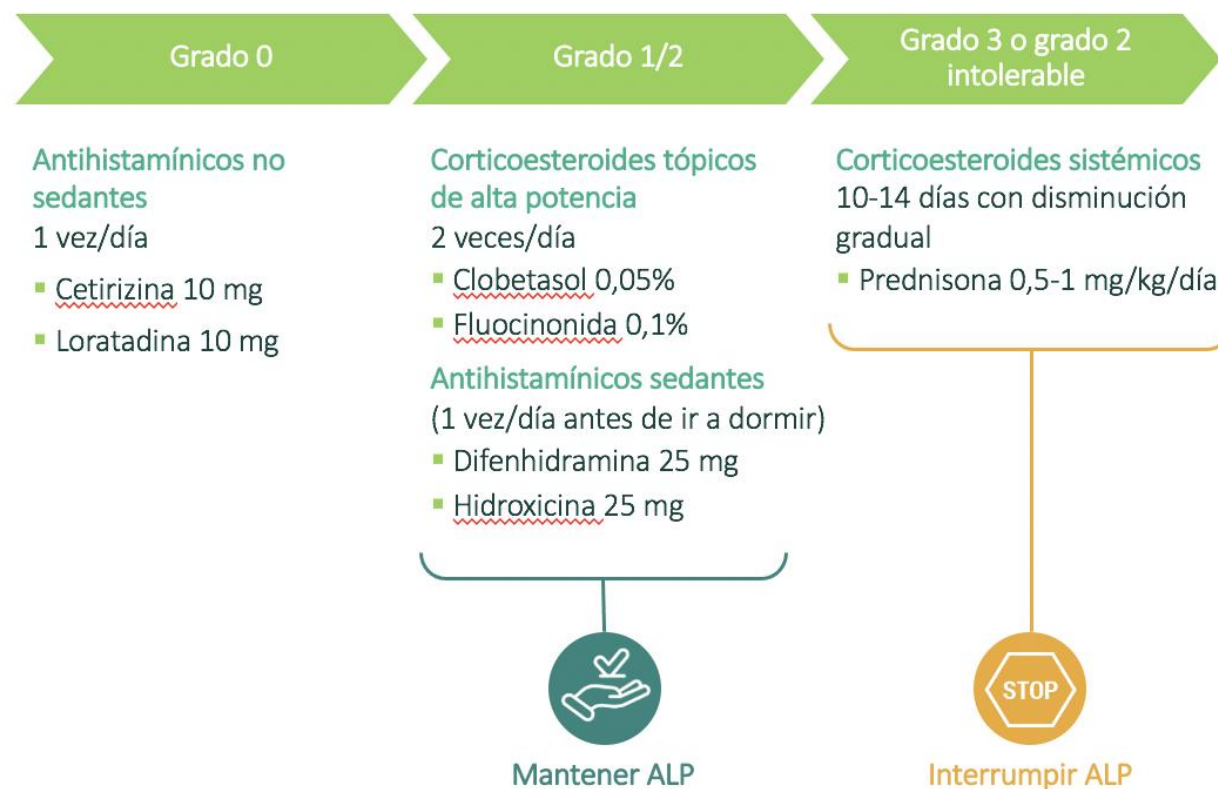


FIGURA 10. Modificaciones de la dosis de ALP relacionadas con los AA cutáneos²⁴.

HIPERGLUCEMIA



Haga clic para agregar texto

ALPELISIB E HIPERGLUCEMIA

RMP

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>

El efecto hiperglucemiante 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 hiperglucemia 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 hiperglucemia 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.

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

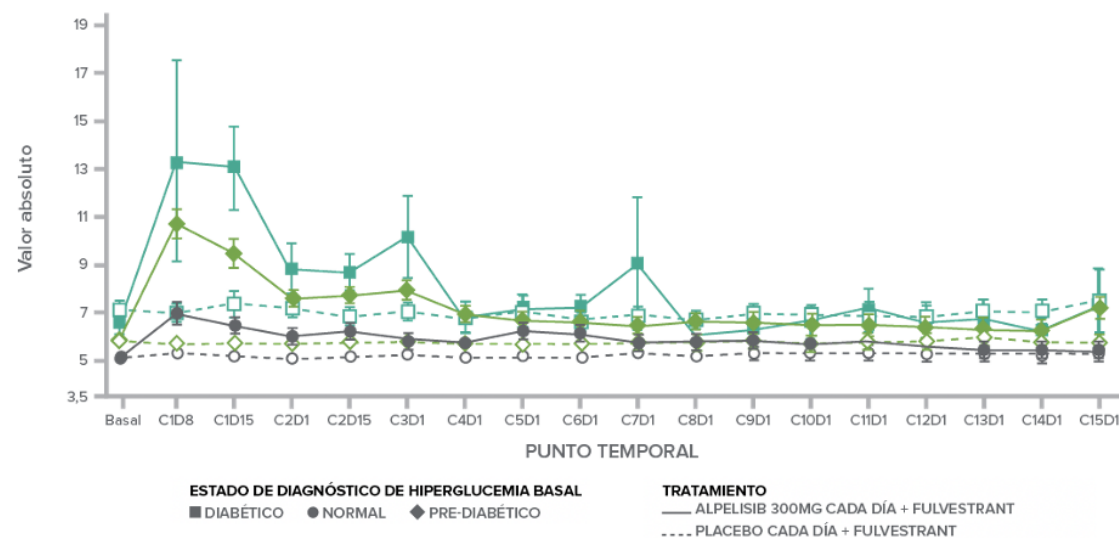


FIGURA 7. Promedio de glucosa plasmática en ayunas (GPA) a lo largo del tiempo, según el estado metabólico inicial en el brazo de ALP + FUL¹⁶.

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 ALP²⁰

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 sobre²⁰:



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](#)).

Para más información sobre la monitorización ver [ANEXO 1](#).

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.

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>



BLOQUE 2

1. Principales efectos adversos de alpelisib: hiperglucemia y rash.
- 2. Resultados del estudio METALLICA. Manejo de la hiperglucemia inducida por alpelisib.**
3. De la evidencia a la práctica clínica: caso clínico de una paciente tratada con alpelisib.
4. Discusión y Q&A.

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

A. Lombart-Cussac^{1,2}, JM Pérez-García^{2,3}, M. Ruiz Borrego⁴, P. Tolosa⁵, S. Blanch⁶, A. Fernández⁷, A. Urruticoechea⁸, I. Blancas⁹, C. Saura¹⁰, B Rojas¹¹, B. Bermejo¹², J. Ponce Lorenzo¹³, M. Glón Cortez¹⁴,
E. Llabres¹⁵, E. Galve¹⁶, J.F. Cueva¹⁷, A. López¹⁸, J.L. Alonso-Romero¹⁹, S. González-Santiago²⁰, E. Martínez De Dueñas²¹, E. Ciruelos²², G. Martrat², D. Alcalá², M. Sanpayo², F. Gomez Peralta²³, J. Cortés^{2,3,23}

¹ Amau de Vilanova Hospital; Universidad Católica de Valencia, Spain; ² Medica Scientia Innovation Research (MedSIR), Barcelona, Spain and Ridgewood, New Jersey, US; ³ International Breast Cancer Center (IBCC), Pangaea Oncology, Qitron Group, Barcelona, Spain; ⁴ University Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, Spain; ⁵ University Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain;

⁶ Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, Spain; ⁷ Catalan Institute of Oncology, Hospitalet, Spain; ⁸ Gipuzkoa Cancer Unit, OSIO-Oncologika, San Sebastián, Spain; ⁹ Hospital Universitario Clínico San Cecilio de Granada, Spain; ¹⁰ Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain; ¹¹ Hospital Universitario HM Sanchinarro, Madrid, Spain; ¹² Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, Spain;

¹³ University General Hospital of Alicante, Alicante, Spain; ¹⁴ Hospital Ruber Internacional, Madrid, Spain; ¹⁵ Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Spain; ¹⁶ Hospital Universitario de Basurto, Bilbao, Spain; ¹⁷ Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela Spain; ¹⁸ University Hospital of León, León, Spain; ¹⁹ Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, IMIB-Arrixaca, Murcia, Spain

²⁰ Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, Spain, Spain; ²¹ Consorcio Hospitalario Provincial of Castellón, Castellón de la Plana, Spain; ²² Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain; ²³ Hospital General de Segovia, Segovia, Spain; ²⁴ Universidad Europea de Madrid, faculty of Biomedical and Health Sciences, Department of Medicine, Madrid, Spain



Justification

- In this context, hyperglycemia represents a mayor concern for physicians in two different ways:
 - As basal hyperglycemia is a strong predictive factor, patients with HbA1c levels superior to 5,6 (even if not diagnosed as diabetics) should be excluded from this treatment option. That accounts for almost 20% of MBC patients.
 - About 70% of patients treated with the combination will still present an hyperglycemic event within the first 2 cycles. For about 35% of them it will classify as Grade 3 or 4, and for close to 10% of them it will be considered as a SAE leading to treatment interruption

- Prophylactic and/or proactive measures may help to reduce the side effects related to the combination therapy. A clear example of a similar approach is the SWISH trial for the prevention of Everolimus/Exemestane induced stomatitis with a corticoid oral mouthwash (Rugo H, et al. JCO 2016)

- Metformin is prescribed for the treatment of type 2 diabetes. Numerous reports have suggested potential anti-cancerous and cancer preventive properties

OBJECTIVE

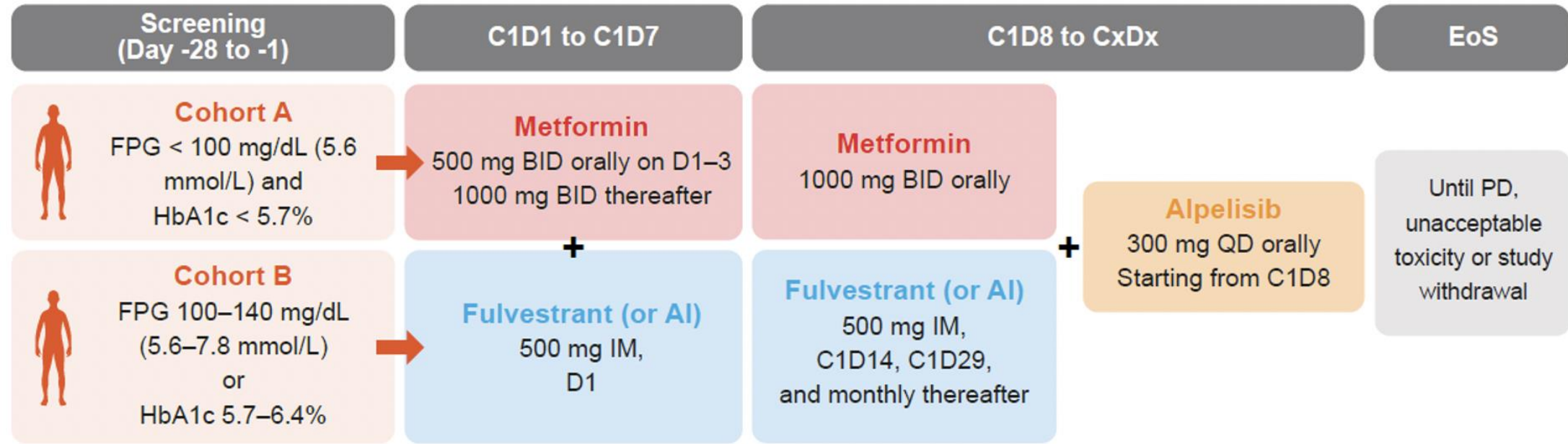
- **METALLICA** [NCT04300790] is a prospective, multicenter, open-label, two-cohort, Simon's two-stage design, phase II trial of ALP in combination with fulvestrant (or AI) plus MET as a treatment for preventing HG in pts with PIK3CA-mutated, HR[+]/HER2[-] ABC.

METHODS

Main inclusion criteria

- Male or female patients ≥ 18 years of age.
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status 0/1.
- ER[+] and/or progesterone receptor PgR[+] and HER2[-] ABC not amenable to curative treatment.
- Presence of PIK3CA mutation on tissue or circulating tumor ctDNA.
- Measurable or evaluable disease as per RECIST v.1.1.
- ≥ 1 prior line of endocrine therapy for ABC, or progression on, or ≤ 12 months from completion of a (neo)adjuvant AI-based regimen.
- ≤ 1 prior chemotherapy-containing regimen for ABC.
- Adequate organ function

STUDY DESIGN



Primary Endpoint

Incidence rate of G3–4 HG by CTCAE criteria 4.03 over the first two cycles of treatment with ALP (8 weeks).

Secondary Endpoints

Rate of any grade and G3–4 HG, rate of treatment-emergent adverse events (TEAEs) by CTCAE criteria 4.03, rate of treatment discontinuations, objective response rate (ORR), duration of response (DoR) for responders, clinical benefit rate (CBR), and PFS defined per RECIST 1.1.

PATIENT DISPOSITION

- Between August 13, 2020, and March 10, 2022, 68 pts were enrolled at 18 sites (48 cohort A, 20 cohort B).
- At data cutoff (May 25, 2022), 28 (41.2%) pts were continuing treatment. The reasons for discontinuation included progression disease (48.5%), TEAEs (4.4%), physical deterioration (2.9%), consent withdrawal (1.5%), and lost of follow-up (1.5%).
- Median follow-up was 6.8 months (range, 1.4–18.6) for all patients; 5.6 months (range, 1.4–18.6) for cohort A; and 8.0 months (range, 1.6–14.9) for cohort B.

Table 1. Summary of patient characteristics.

Baseline characteristics	Cohort A n (%) N = 48	Cohort B n (%) N = 20	All patients n (%) N = 68
Age; median (min; max), years	52.0 (29; 79)	55.0 (42; 79)	55.0 (29; 79)
Sex, female	48 (100)	20 (100)	68 (100)
ECOG Performance status			
0	30 (62.5)	10 (50.0)	40 (58.8)
1	18 (37.5)	10 (50.0)	28 (41.2)
Body mass index, median (min; max)	25.4 (18.1; 42.1)	25.1 (19.1; 35.0)	26.8 (18.1; 42.1)
Body mass index; n (%)			
< 25 kg/m ²	23 (47.9)	7 (35.0)	30 (44.1)
≥25 kg/m ² to <30 kg/m ²	4 (8.3)	6 (30.0)	10 (14.7)
≥ 30 kg/m ²	21 (43.8)	7 (35.0)	28 (41.2)
FPG mg/dL; median (min; max)	89.5 (85; 99)	102 (79; 133.5)	91 (85; 133.5)
HbA1c (%) median (min; max)	5.3 (4.8; 5.8)	5.8 (5; 6.4)	5.4 (4.8; 6.4)
Measurable disease at baseline	31 (64.6)	10 (50.0)	41 (60.3)
Visceral disease	28 (58.3)	12 (60.0)	40 (58.8)
Number of metastatic organ sites			
1	15 (31.3)	7 (35.0)	22 (32.4)
2	25 (52.1)	5 (25.0)	30 (44.1)
≥3	8 (16.7)	8 (40.0)	16 (23.5)
Menopausal status			
Premenopausal	14 (29.2)	2 (10.0)	16 (23.5)
Postmenopausal	34 (70.8)	18 (90.0)	52 (76.5)
HER2 status by IHC			
0	25 (52.1)	12 (60.0)	37 (54.4)
1+	10 (20.8)	6 (30.0)	16 (23.5)
2+ (FISH-negative)	13 (27.1)	2 (10.0)	15 (22.1)
Prior CDK4/6 inhibitors at any time			
No	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (2.9)
Yes	48 (100)	18 (90.0)	66 (97.1)
1	27 (56.3)	9 (45.0)	36 (52.9)
2	16 (33.3)	9 (45.0)	25 (36.8)
3	5 (10.4)	2 (10.0)	7 (10.3)
Previous systematic therapy for advanced/metastatic disease			
Endocrine therapy	48 (100)	20 (100)	68 (100)
Aromatase inhibitors	43 (89.6)	16 (80.0)	59 (86.8)
LHRH	10 (20.8)	4 (20.0)	14 (20.6)
SERD	6 (12.5)	3 (15.0)	9 (13.2)
Tamoxifen	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (2.9)
Chemotherapy	10 (20.8)	3 (15.0)	13 (19.1)
Endocrine therapy received with alpelisib			
Fulvestrant	45 (93.8)	18 (90.0)	63 (92.6)
Exemestane	3 (6.3)	1 (5.0%)	4 (5.9)
Letrozole	0	1 (5.0%)	1 (1.5)

HbA1c, glycated hemoglobin A1C, FISH: fluorescent in situ hybridization, FPG: fasting plasma glucose; IHC: immunohistochemistry; LHRH: luteinizing hormone-releasing hormone; SERD: selective oestrogen receptor modulators. Percentages may not total 100% due to rounding.

RESULTS

Safety

Primary endpoint: Rate of G3–4 HG over the first two cycles of treatment (8 weeks)

- **Cohort A:** meets the primary endpoint with **2.1% of pts** (1 of 48 pts; 95% CI, 0.5–11.1; $p < 0.001$) experienced **G3-4 HG over the 2 first cycles.**
- **Cohort B:** meets the primary endpoint with **15% of pts** (3 of 20 pts; 95% CI; 5.6 – 37.8; $p = 0.016$) experienced **G3-4 HG over the 2 first cycles.**

Table 2. Summary of HG adverse events by grade and cohort over the first two cycles of treatment (8 weeks)

Patients with TEAEs, n (%)	Cohort A n (%) N = 48	Cohort B n (%) N = 20	All patients n (%) N = 68
No HG	38 (79.2)	9 (45)	47 (69.1)
Grade 1 HG	7 (14.6)	3 (15)	10 (14.7)
Grade 2 HG	2 (4.2)	5 (25)	7 (10.3)
Grade 3 HG	1 (2.1)	2 (10)	3 (4.4)
Grade 4 HG	0 (0)	1 (5)	1 (1.5)
Primary endpoint Grade ≥3 HG	1 (2.1)	3 (15.0)	4 (5.9)

HG, Hyperglycemia.

RESULTS

Table 3. TEAEs occurring in >10% of patients or grade 4 (N=68)

Patients with TEAEs, n (%)	Any grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
ANY	67 (98.5)	30 (44.1)	3 (4.4)
HEMATOLOGICAL	8 (11.8)	0 (0)	0 (0)
Anaemia	7 (10.3)	0 (0)	0 (0)
NON-HEMATOLOGICAL	67 (98.5)	30 (44.1)	3 (4.4)
Diarrhoea	46 (67.6)	9 (13.2)	0 (0)
Nausea	46 (67.6)	0 (0)	0 (0)
Fatigue	31 (45.6)	2 (2.9)	0 (0)
Hyperglycemia	29 (42.6)	3 (4.4)	1 (1.5)
Rash	27 (39.7)	12 (17.7)	0 (0)
Vomiting	23 (33.8)	1 (1.5)	0 (0)
Stomatitis	19 (27.9)	1 (1.5)	0 (0)
Decreased appetite	15 (22.1)	1 (1.5)	0 (0)
Increased ALT	9 (13.2)	1 (1.5)	0 (0)
Increased AST	9 (13.2)	1 (1.5)	0 (0)
Pruritus	8 (11.8)	0 (0)	0 (0)
Arthralgia	7 (10.3)	0 (0)	0 (0)
Hypokalaemia	2 (2.9)	0 (0)	1 (1.5)
Hypovolaemic shock	1 (1.5)	0 (0)	1 (1.5)

For pts treated with fulvestrant (N= 63), G3-4 HG rates were **2.2%** (1 of 45 pts) and **16.7%** (3 of 18 pts) for cohorts A and B.

TEAEs affecting at least 10% of pts or G4 are summarized in Table 3.

No study discontinuations were caused by hyperglycemia.
No treatment-related deaths were reported.

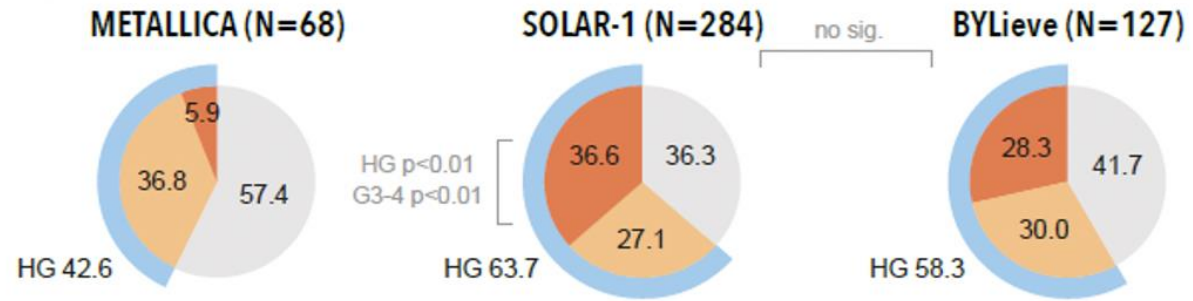
n (%), number of patients (percentage based on N); N, Number of patients in the FAS population; TEAE: Treatment-emergent adverse event.

TEAEs from pts during all study treatment until cut-of date are reported. Only TEAEs affecting at least 10% of pts or grade 4 are displayed. TEAEs of special interest (AESIs) are shown in bold.

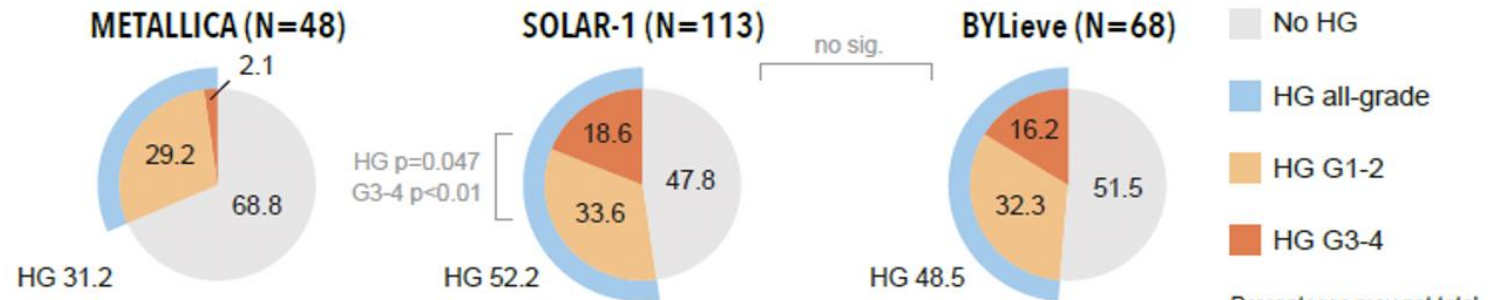
RESULTS

Figure 1. Rate of HG reported in METALLICA, SOLAR-1, and BYLieve (Cohort A) (%)

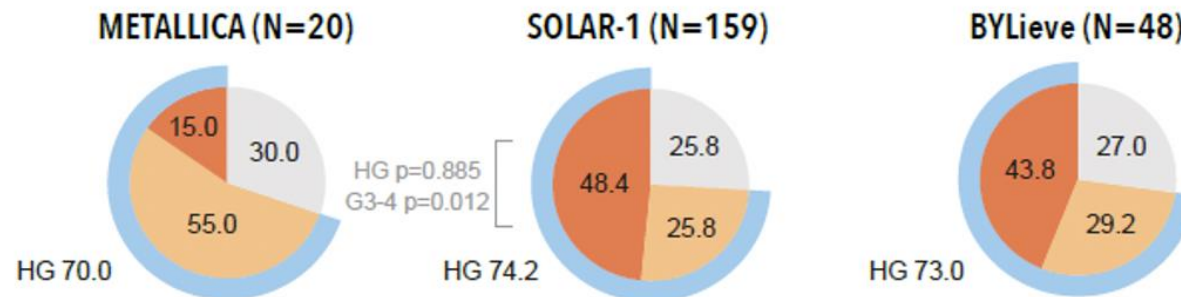
A) All patients



B) Cohort A: Patient with normal blood glucose at baseline



C) Cohort B: Prediabetics at baseline



No HG
 HG all-grade
 HG G1-2
 HG G3-4

Percentages may not total 100% due to rounding.
 For METALLICA study, HGs until cut-of date are displayed here.

CONCLUSIONS

- METALLICA phase 2 study, met its primary endpoint and showed that MET prevents and/or reduces the incidence and severity of all-grade ALP induced hyperglycemia.
- Safety profile and efficacy of ALP in combination with MET is comparable to those reported in the SOLAR-1 and BYLieve trials.