

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 415, cod (L01EM03): DCI ALPELISIB

I. Indicația terapeutică: (face obiectul unui contract cost volum)

Alpelisib este indicat în asociere cu fulvestrant pentru tratarea femeilor aflate în postmenopauză și a bărbaților cu cancer mamar local avansat sau metastatic, cu receptori hormonali (HR) pozitivi, fără receptor 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2), cu mutație PIK3CA, după progresia bolii în urma administrării unui tratament endocrin în monoterapie.

II. Criterii de includere:

Pacienții cu cancer mamar, în stadiu avansat, cu HR pozitivi, fără HER2, trebuie selectați pentru terapia cu Alpelisib în funcție de prezența unei mutații PIK3CA la nivelul probelor tumorale sau plasmatiche, detectată prin utilizarea unui test validat.

- Prezența unei mutații PIK3CA.
- Paciente în postmenopauză.
- Progresie în timpul terapiei endocrine (neo)adjuvante sau în timpul terapiei adjuvante cu inhibitori CDK4/6 și/sau tratament endocrin sau în decurs de 12 luni de la finalizarea terapiei endocrine (neo)adjuvante, fără tratament pentru boala metastatică.
- Progresie în timpul tratamentului cu inhibitori CDK4/6 și/sau tratament endocrin pentru boala metastatică.
- ECOG 0 sau 1.

III. Criterii de excludere:

- Absența mutației PIK3CA.
- Carcinom mamar HER2 pozitiv.
- Boală viscerală simptomatică.
- Diabet zaharat de tip I sau de tip II necontrolat terapeutic.
- Antecedente de pancreatită acută în ultimile 12 luni sau antecedente medicale de pancreatită cronică.
- Progresie la mai mult de 12 luni de la finalizarea terapiei endocrine (neo)adjuvante, fără tratament pentru boala metastatică.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

IV. Doze și mod de administrare:

Doza recomandată este de 300 mg Alpelisib (2 x 150 mg comprimate filmate), administrată o dată pe zi, în mod continuu.

Alpelisib trebuie administrat imediat după masă, la aproximativ aceeași oră din zi.

Comprimatele trebuie înghițite întregi. Acestea nu trebuie mestecate, sfărâmate sau rupte înainte de a fi înghițite. Comprimatele care sunt rupte, crăpate sau care nu sunt intacte nu trebuie înghițite.

Dacă se omite o doză de alpelisib, aceasta poate fi administrată imediat după consumul de alimente și în maximum 9 ore de la ora la care se administrează de obicei.

După un interval de timp mai mare de 9 ore, doza din ziua respectivă trebuie omisă. În ziua următoare, Alpelisib trebuie administrat la ora obișnuită.

Dacă pacientul vomită după administrarea dozei de Alpelisib, acesta nu trebuie să ia o doză suplimentară în ziua respectivă și trebuie să reia schema de administrare în ziua următoare, la ora obișnuită.

Alpelisib trebuie administrat în asociere cu fulvestrant. Doza recomandată de fulvestrant este de 500 mg, administrată intramuscular în zilele 1, 15 și 29, și, ulterior, o dată pe lună.

Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficiu clinic sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Pot fi necesare modificări ale dozei pentru îmbunătățirea tolerabilității.

V. Modificările dozei:

Abordarea reacțiilor adverse grave sau intolerabile poate necesita întreruperea temporară a terapiei, reducerea temporară a dozei și/sau întreruperea definitivă a tratamentului cu Alpelisib. Dacă este necesară reducerea dozei, recomandările privind reducerea dozei din cauza reacțiilor adverse sunt enumerate în Tabelul 1.

Se recomandă reducerea dozei de maximum 2 ori, după care pacientul trebuie să întrerupă definitiv tratamentul cu Alpelisib.

Reducerea dozei trebuie să se facă pe baza celei mai severe toxicități precedente.

Tabelul 1. Recomandări privind reducerea dozei pentru reacțiile adverse asociate Alpelisib¹:

Nivelul de dozare al Alpelisib	Doză și regim de administrare	Numărul și concentrația comprimatelor
Doza inițială	300 mg/zi continuu	2 x comprimate 150 mg
Prima reducere a dozei	250 mg/zi continuu	1 x comprimat 200 mg și 1 x comprimat 50 mg
A doua reducere a dozei	200 mg/zi continuu	1 x comprimat 200 mg
¹ În cazul pancreatitei, este permisă numai o reducere a dozei.		

Hiperglicemie

La pacienții tratați cu Alpelisib a fost raportată hiperglicemie severă, inclusiv cetoacidoză. Toți pacienții trebuie informați cu privire la modificările stilului de viață care pot scădea hiperglicemia (de exemplu, restricții alimentare).

Pacienții trebuie informați cu privire la semnele și simptomele hiperglicemiei (de exemplu, sete excesivă, urinare mai frecventă decât de obicei sau eliminarea unui volum mai mare de urină decât de obicei, apetit alimentar crescut, însoțit de pierdere în greutate).

Tabelul 2. Schemă de monitorizare a glicemiei à jeun:

	Schema recomandată pentru monitorizarea valorilor glicemiei à jeun și HbA1c la toți pacienții tratați cu Alpelisib	Schema recomandată pentru monitorizarea valorilor glicemiei à jeun și HbA1c la pacienți cu diabet, pre-diabet, IMC ≥30 sau vârsta ≥75 ani tratați cu Alpelisib
La screening, înainte de inițierea tratamentului cu Alpelisib	Test pentru glucoza plasmatică à jeun (FPG), HbA1c și optimizarea valorilor glucozei sanguine a pacientului (vezi Tabelul 3).	
După inițierea tratamentului cu Alpelisib	Se monitorizează FPG în săptămânile 1, 2, 4, 6 și 8 de la începerea tratamentului și, ulterior, lunar.	
	- Se monitorizează/automonitorizează regulat glicemia à jeun, mai frecvent în primele 4 săptămâni și mai ales în primele 2 săptămâni de tratament, conform instrucțiunilor unui profesionist din domeniul sănătății*.	- Se monitorizează/automonitorizează glicemia à jeun, zilnic, în primele 2 săptămâni de tratament. Apoi, se continuă monitorizarea glicemiei à jeun, cu frecvența necesară monitorizării hiperglicemiei, conform instrucțiunilor unui profesionist din domeniul sănătății*.
	HbA1c trebuie monitorizată după 4 săptămâni de tratament și, ulterior, la intervale de 3 luni.	
Dacă apare hiperglicemia după inițierea tratamentului cu Alpelisib	Se monitorizează glicemia à jeun, conform protocoalelor locale și cel puțin până când valorile glicemiei à jeun ajung la valori normale.	
	Pe durata tratamentului cu medicamente antidiabetice, se continuă monitorizarea glicemiei à jeun minimum o dată pe săptămână, timp de 8 săptămâni, apoi la interval de 2 săptămâni, și se monitorizează glicemia à jeun conform instrucțiunilor unui profesionist din domeniul sănătății cu experiență în tratarea hiperglicemiei.	
* Întreaga monitorizare a glicemiei trebuie efectuată la latitudinea medicului, după cum este clinic indicat.		

Tabelul 3. Modificarea dozei și abordarea hiperglicemiei¹:

Valori ale glicemiei à jeun¹	Recomandare
Scăderea dozei trebuie făcută numai pe baza valorilor glicemiei à jeun (plasmă/sânge).	
	- Trebuie avută în vedere consultarea unui profesionist din domeniul sănătății, cu experiență în tratarea hiperglicemiei. - Se recomandă pacienților cu pre-diabet sau celor cu valori ale glicemiei à jeun (FG) >250 mg/dl sau 13,9 mmol/l, indice de masă corporală (IMC) ≥ 30 sau vârstă ≥ 75 ani. - Pacienții cu diabet trebuie întotdeauna să se adreseze unui medic diabetolog sau unui profesionist în domeniul sănătății cu experiență în tratamentul hiperglicemiei. - Toți pacienții trebuie informați cu privire la modificările stilului de viață care pot reduce hiperglicemia (de exemplu, restricții alimentare și activitate fizică).
>LNS-160 mg/dl sau >LNS-8,9 mmol/l	- Nu este necesară ajustarea dozei de Alpelisib. - Se inițiază sau se intensifică tratamentul cu antidiabetice orale².
>160-250 mg/dl sau >8,9-13,9 mmol/l	- Nu este necesară ajustarea dozei de Alpelisib. - Se inițiază sau se intensifică tratamentul cu antidiabetice orale². - Dacă FG nu scade până la ≤ 160 mg/dl sau 8,9 mmol/l în 21 zile de la administrarea tratamentului adecvat cu antidiabetice orale^{2,3}, se reduce doza de Alpelisib cu 1 nivel de dozare și se urmează recomandările specifice valorii corespunzătoare a FG.
>250-500 mg/dl sau >13,9-27,8 mmol/l	- Se întrerupe administrarea Alpelisib. - Se inițiază sau se intensifică tratamentul cu antidiabetice orale² și se are în vedere administrarea de medicamente antidiabetice suplimentare (cum este insulina³), timp de 1-2 zile, până la rezolvarea hiperglicemiei. - Se instituie hidratarea intravenoasă și se are în vedere administrarea unui tratament adecvat (de exemplu, intervenție pentru dezechilibre electrolitice/cetoacidoză/dezechilibre hiperosmolare). - Dacă FG scade până la ≤ 160 mg/dl sau 8,9 mmol/l în decurs de 3 până la 5 zile sub tratament

	antidiabetic adecvat, se reia administrarea Alpelisib la următorul nivel inferior de dozare. - Dacă FG nu scade până la ≤ 160 mg/dl sau 8,9 mmol/l în decurs de 3 până la 5 zile sub tratament antidiabetic adecvat, se recomandă consultarea unui profesionist din domeniul sănătății cu experiență în tratarea hiperglicemiei. - Dacă FG nu scade până la ≤ 160 mg/dl sau 8,9 mmol/l în 21 zile de administrare a tratamentului antidiabetic adecvat^{2,3}, se întrerupe definitiv tratamentul cu Alpelisib.
>500 mg/dl sau $\geq 27,8$ mmol/l	- Se întrerupe administrarea Alpelisib. - Se inițiază sau se intensifică tratamentul antidiabetic adecvat^{2,3} (se instituie hidratarea intravenoasă și se are în vedere administrarea unui tratament adecvat [de exemplu, intervenție pentru dezechilibre electrolitice/cetoacidoză/dezechilibre hiperosmolare]), se verifică din nou la 24 ore și după cum este clinic indicat. - Dacă FG scade până la ≤ 500 mg/dl sau $\leq 27,8$ mmol/l, se urmează recomandările care corespund valorilor FG pentru < 500 mg/dl. - Dacă FG este confirmată la > 500 mg/dl sau $\geq 27,8$ mmol/l după 24 ore, se întrerupe definitiv administrarea Alpelisib.

¹ Valorile glicemiei à jeun reflectă gradul hiperglicemiei, conform CTCAE versiunea 4.03 CTCAE = Criterii comune de terminologie pentru reacții adverse.

² Trebuie inițiat tratament adecvat cu medicamente antidiabetice și trebuie revizuite informațiile de prescriere respective pentru recomandări privind schema terapeutică și modificarea dozei, inclusiv recomandări locale privind tratamentul diabetic. Metformina a fost recomandată în cadrul unui studiu clinic de fază III, cu următoarea precizare: tratamentul cu metformină trebuie inițiat cu doza de 500 mg o dată pe zi. În funcție de tolerabilitate, doza de metformină poate fi crescută la 500 mg de două ori pe zi, urmată de administrarea unei doze de 500 mg împreună cu micul dejun și unei doze de 1000 mg împreună cu masa de seară, urmată de o altă creștere a dozei până la 1000 mg de două ori pe zi, dacă este necesar.

³ Conform recomandărilor din studiul clinic de fază III, insulina poate fi utilizată timp de 1-2 zile până la rezolvarea hiperglicemiei. Totuși, aceasta poate să nu fie necesară în cele mai multe cazuri de hiperglicemie indusă de alpelisib, dat fiind timpul de înjumătățire scurt al alpelisib, ținând cont și de anticiparea că valorile glucozei se vor normaliza după întreruperea administrării Alpelisib.

Erupții cutanate tranzitorii

Poate fi avută în vedere administrarea profilactică a antihistaminicelor orale la momentul inițierii tratamentului cu Alpelisib. Suplimentar, antihistaminicele sunt recomandate pentru abordarea terapeutică a simptomelor erupției cutanate tranzitorii. Trebuie inițiat tratament topic cu corticosteroizi la primele semne de erupție cutanată tranzitorie și trebuie avută în vedere administrarea orală de corticosteroizi pentru tratarea erupțiilor cutanate tranzitorii moderate până la severe.

Au fost raportate reacții cutanate severe la administrarea Alpelisib. Tratamentul cu Alpelisib nu trebuie inițiat la pacienții cu antecedente de reacții cutanate severe. Pacienții trebuie informați cu privire la semnele și simptomele reacțiilor cutanate severe (de exemplu, simptom prodromal de febră, simptome similare gripei, leziuni la nivelul mucoaselor sau erupții cutanate tranzitorii progresive). Dacă sunt prezente semnele sau simptomele reacțiilor cutanate severe, administrarea Alpelisib trebuie întreruptă până la identificarea cauzei reacției. Se recomandă consultarea unui medic dermatolog.

Dacă se confirmă o reacție cutanată severă, administrarea Alpelisib trebuie întreruptă definitiv. Administrarea Alpelisib nu trebuie reluată la pacienții care au prezentat anterior reacții cutanate severe.

În funcție de severitatea erupțiilor cutanate tranzitorii, poate fi necesară întreruperea administrării dozei, reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului cu Alpelisib, conform Tabelului 4.

Tabelul 4. Modificarea dozei și abordarea erupțiilor cutanate tranzitorii¹:

Grad	Recomandare
Toate gradele	- Trebuie avută întotdeauna în vedere consultarea unui medic dermatolog.
Grad 1 (<10% suprafața corporală [SC] cu toxicitate dermică activă)	- Nu este necesară ajustarea dozei de Alpelisib. - Se inițiază tratament topic cu corticosteroizi. - Se are în vedere adăugarea unui tratament cu administrare orală de antihistaminic pentru abordarea simptomelor.
Grad 2 (10-30% SC cu toxicitate dermică activă)	- Nu este necesară ajustarea dozei de Alpelisib. - Se inițiază sau se intensifică tratamentul topic cu corticosteroizi și administrarea orală de antihistaminic. - Se va avea în vedere administrarea orală a unui tratament cu corticosteroizi în doză mică.
Grad 3 (de exemplu, erupții cutanate tranzitorii severe, care nu răspund la tratament medicamentos) (>30% SC cu toxicitate dermică activă)	- Se întrerupe tratamentul cu Alpelisib până când erupțiile cutanate tranzitorii sunt de grad ≤1. - Se inițiază sau se intensifică tratamentul cu administrare topică/orală de corticosteroizi și tratamentul antihistaminic. - Odată obținută ameliorarea până la gradul ≤1, se reia administrarea Alpelisib la același nivel de dozare cu cel utilizat la prima apariție a erupțiilor cutanate tranzitorii și la nivelul inferior următor în cazul celei de-a doua apariții.
Grad 4 (de exemplu, afecțiuni cutanate severe cu vezicule buloase sau exfoliere) (orice % SC, asociat cu suprainfectare extensivă, cu indicație de tratament intravenos cu antibiotic; consecințe cu potențial letal)	- Se întrerupe definitiv administrarea Alpelisib.

¹ Conform CTCAE Versiunea 5.0.

Diaree

Pacienților trebuie să li se recomande inițierea tratamentului antidiareic, creșterea administrării orale de lichide și notificarea medicului dacă prezintă diaree în timpul administrării Alpelisib.

Tabelul 5. Modificarea dozei și abordarea diareei:

Grad ¹	Recomandare
Grad 1	- Nu este necesară ajustarea dozei de Alpelisib. - Se inițiază tratament medical adecvat și se monitorizează după cum este indicat clinic.
Grad 2	- Se inițiază sau se intensifică tratamentul medical adecvat și se monitorizează după cum este indicat clinic. - Se întrerupe tratamentul cu Alpelisib până la ameliorare la grad ≤1, apoi se reia administrarea la același nivel de dozare.
Grad 3 sau 4 ²	- Se inițiază sau se intensifică tratamentul medical adecvat și se monitorizează după cum este indicat clinic. - Se întrerupe tratamentul cu Alpelisib până la ameliorare la grad ≤1, apoi se reia administrarea la nivelul următor inferior de dozare.

¹ Conform CTCAE Versiunea 5.0.

² În plus, pacienții trebuie tratați conform protocoalelor terapeutice locale, inclusiv monitorizare electrolică, administrare de antiemetice și administrare de antidiareice și/sau substituție volemică și suplimentare electrolică, după cum este indicat clinic.

Alte toxicități

Pneumonită

La pacienții tratați cu Alpelisib în studii clinice a fost raportată pneumonită, inclusiv cazuri grave de pneumonită/boală pulmonară interstițială acută. Pacienții trebuie informați că este necesar să raporteze prompt orice simptome respiratorii noi sau agravate.

La pacienții care prezintă simptome respiratorii noi sau agravate sau care sunt suspectați că au dezvoltat pneumonită, tratamentul cu Alpelisib trebuie întrerupt imediat și pacientul trebuie evaluat pentru pneumonită.

Trebuie avut în vedere un diagnostic de pneumonită neinfecțioasă la pacienții care prezintă semne și simptome respiratorii nespecifice, cum sunt hipoxie, tuse, dispnee sau infiltrat interstițial la examenul radiologic și la care au fost excluse cauzele infecțioase, neoplazice sau alte cauze prin investigații adecvate.

Administrarea Alpelisib trebuie întreruptă definitiv la toți pacienții cu pneumonită confirmată.

Osteonecroză maxilară

Trebuie luate măsuri de precauție la administrarea concomitentă sau succesivă a Alpelisib cu bifosfonați sau denosumab.

Tratamentul cu Alpelisib nu trebuie inițiat la pacienții cu osteonecroză maxilară curentă, determinată de tratamentul anterior sau concomitent cu bifosfonați/denosumab.

Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze prompt orice simptome noi sau agravate la nivelul cavității bucale (cum sunt mobilitate dentară, durere sau tumefiere, leziuni sau secreții la nivelul cavității orale care nu se vindecă) în timpul tratamentului cu Alpelisib.

La pacienții care dezvoltă osteonecroză a maxilarului, trebuie inițiat protocolul medical standard.

Tabelul 6. Modificarea dozei și abordarea altor toxicități (exclusiv hiperglicemie, erupții cutanate tranzitorii și diaree)¹:

Grad	Recomandare
Grad 1 sau 2	- Nu este necesară ajustarea dozei de Alpelisib. - Se inițiază terapie adecvată și se monitorizează după cum este clinic indicat ^{2,3} .
Grad 3	- Se întrerupe administrarea dozei de Alpelisib până la ameliorarea la grad ≤ 1 , apoi se reia administrarea Alpelisib la nivelul inferior următor de dozare ² .
Grad 4	- Se întrerupe definitiv administrarea Alpelisib ³ .

¹ Conform CTCAE versiunea 5.0
² Pentru pancreatită de grad 2 și 3, se întrerupe administrarea dozei de Alpelisib până la revenirea la grad ≤ 1 și se reia la nivelul următor inferior de dozare. Este permisă o singură reducere a dozei. Dacă reapare toxicitate, se întrerupe definitiv tratamentul cu Alpelisib.
³ Pentru creșterea bilirubinemiei totale la grad 2, se întrerupe tratamentul cu Alpelisib până la ameliorarea la grad ≤ 1 și se reia la aceeași doză, dacă se remite în mai puțin de 14 zile sau se reia la nivelul de dozare imediat inferior dacă se remite în mai mult de 14 zile.

Grupe speciale de pacienți:

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea schemei terapeutice la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste această vârstă. Există date limitate la pacienții cu vârsta de ≥ 75 ani și, mai ales, la cei cu vârsta de ≥ 85 ani.

Insuficiență renală

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Trebuie procedat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece nu există experiență privind administrarea Alpelisib la această categorie de pacienți.

Insuficiență hepatică

Pe baza unui studiu privind insuficiența hepatică, efectuat la subiecți fără cancer cu disfuncție hepatică, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (clasa Child-Pugh A, B sau C).

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:

Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii, deces sau până la apariția toxicității inacceptabile.

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice)
- Toxicitate inacceptabilă
- Decizia medicului sau a pacientului

VII. Prescriptori:

Medici cu specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale și de către medicii de familie desemnați.”