



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Piqray

Modifica dell'autorizzazione nel carcinoma mammario avanzato
HR-positivo/HER2-negativo

Autore: Giulia Russo

Revisore: Nunzia Balzano

Agosto 2026

Il 23 luglio 2026 il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) di EMA ha adottato un parere positivo, raccomandando una modifica dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Piqray (alpelisib). In particolare, il farmaco, somministrato in associazione con fulvestrant, è ora indicato per il trattamento delle donne in post-menopausa, e degli uomini, affetti da carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico positivo ai recettori ormonali (*hormone receptor-positive*, HR), negativo al recettore del fattore umano di crescita epidermico di tipo 2 (*human epidermal growth factor receptor 2*, HER2-negativo), con mutazione di *PIK3CA*, dopo progressione di malattia successiva a un regime a base di terapia endocrina.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Piqray contiene alpelisib, un inibitore orale selettivo dell'isoforma α della fosfatidilinositolo-3-chinasi (PI3K). La subunità catalitica p110 α della PI3K è codificata dal gene *PIK3CA*. Le mutazioni attivanti di tale gene determinano un'attivazione costitutiva della via di segnalazione PI3K/AKT/mTOR, coinvolta nei processi di proliferazione, sopravvivenza e diffusione delle cellule neoplastiche. Attraverso l'inibizione selettiva di PI3K α , alpelisib riduce la trasduzione dei segnali proliferativi e di sopravvivenza sostenuti dalla mutazione di *PIK3CA* [1].

Alpelisib viene somministrato in associazione con fulvestrant, un antagonista del recettore estrogenico che si lega al recettore, ne promuove la degradazione e inibisce la trasduzione del segnale estrogenico. La combinazione consente, pertanto, di agire simultaneamente su due vie biologiche rilevanti nella progressione del carcinoma mammario HR-positivo: la segnalazione mediata dal recettore estrogenico e la via PI3K/AKT/mTOR [1].

Piqray era già autorizzato, sempre in associazione con fulvestrant, per il trattamento di pazienti con le medesime caratteristiche cliniche e molecolari, ma esclusivamente dopo progressione della malattia successiva alla terapia endocrina somministrata in monoterapia. La nuova indicazione comprende quindi anche i pazienti la cui malattia sia progredita dopo un trattamento combinato [2].

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

Il carcinoma mammario HR-positivo/HER2-negativo è caratterizzato dall'espressione dei recettori ormonali e dall'assenza di sovraespressione o amplificazione di HER2. Nella malattia localmente avanzata non suscettibile di trattamento radicale o metastatica, l'obiettivo terapeutico è prolungare il controllo della malattia, preservare la qualità di vita e ritardare, quando possibile, il ricorso alla chemioterapia. Nonostante la sensibilità iniziale alla terapia endocrina, la comparsa di resistenza primaria o acquisita rappresenta un evento frequente nel decorso clinico.

Le mutazioni di *PIK3CA* costituiscono una delle alterazioni molecolari più comuni e clinicamente rilevanti nel carcinoma mammario HR-positivo/HER2-negativo e identificano una popolazione potenzialmente sensibile all'inibizione della via PI3K. Per questo motivo, la caratterizzazione molecolare del tumore o del DNA tumorale circolante assume un ruolo centrale nella scelta delle terapie successive [3].

Nella pratica clinica contemporanea, il trattamento di prima linea della maggior parte dei pazienti con malattia endocrino-sensibile si basa sull'associazione di terapia endocrina, per esempio un inibitore dell'aromatasi, come letrozolo o anastrozolo, oppure fulvestrant, e inibitore di CDK4/6, come ribociclib, abemaciclib o palbociclib. In caso di progressione, la sequenza terapeutica viene definita sulla base dei trattamenti già ricevuti, della durata della risposta, della sede e dell'aggressività della malattia e delle alterazioni molecolari rilevate. In particolare, nei pazienti con mutazione di *PIK3CA* precedentemente trattati è indicato inavolisib in associazione a palbociclib e fulvestrant, mentre in presenza di una o più alterazioni di *PIK3CA/AKT1/PTEN* è possibile utilizzare capivasertib in associazione a fulvestrant. Nelle linee successive possono, inoltre, essere impiegati anticorpi farmaco-coniugati, come sacituzumab govitecan, o regimi chemioterapici [3].

Dati di efficacia e sicurezza a supporto della modifica dell'indicazione

La raccomandazione di EMA si basa principalmente sui risultati dello studio di fase III EPIK-B5, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo. Lo studio ha incluso 188 pazienti, uomini e donne in post-menopausa, con carcinoma mammario avanzato HR-positivo/HER2-negativo, con mutazione di *PIK3CA*, la cui malattia era progredita o recidivata durante o dopo un precedente trattamento con un inibitore dell'aromatasi associato a un inibitore di CDK4/6. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere alpelisib più fulvestrant oppure placebo più fulvestrant [4]. L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*, PFS). Dopo un *follow-up* mediano di 17,7 mesi, la PFS mediana è risultata pari a 7,4 mesi nel gruppo trattato con alpelisib più fulvestrant, rispetto a 2,8 mesi nel gruppo placebo più fulvestrant. Il trattamento con alpelisib è stato associato a una riduzione del 48% del rischio di progressione della malattia o di morte (*hazard ratio*, HR: 0,52; intervallo di confidenza al 95%, IC 95%: 0,37–0,72; $p < 0,0001$). Nei pazienti con malattia misurabile, il tasso di risposta obiettiva è stato del 24,7% nel gruppo alpelisib più fulvestrant e del 4,4% nel gruppo di controllo [4].

All'analisi aggiornata, condotta dopo un *follow-up* mediano di 23,5 mesi, la sopravvivenza globale mediana è stata di 29,5 mesi nel gruppo alpelisib più fulvestrant e di 23,8 mesi nel gruppo placebo più fulvestrant, con una riduzione del 36% del rischio di morte (HR: 0,64; IC 95%: 0,41–0,99; $p = 0,021$).

Il profilo di sicurezza è risultato coerente con quello già noto di alpelisib e non sono emersi nuovi segnali di sicurezza. Le reazioni avverse più frequenti hanno incluso iperglicemia (72,8%), diarrea (51,1%), nausea (44,6%), riduzione dell'appetito (30,4%) e rash (30,4%). Le sospensioni definitive del trattamento dovute a eventi avversi sono risultate più frequenti nel gruppo trattato con alpelisib più fulvestrant rispetto al gruppo di controllo [4].

Sulla base dei dati disponibili, il CHMP ha espresso parere favorevole alla modifica dell'indicazione di Piqray, raccomandandone l'utilizzo in combinazione con fulvestrant per il trattamento delle donne in post-menopausa e degli uomini affetti da carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico HR-positivo, HER2-negativo, con mutazione di *PIK3CA*, dopo progressione di malattia successiva a un regime a base di terapia endocrina [2].

Bibliografia

1. [European Medicines Agency. Piqray — EPAR, medicine overview.](#)
2. [European Medicines Agency. Piqray — opinion on variation to marketing authorisation.](#)
3. Azambuja de E, Barrios CH, Bartsch R, Curigliano G, Dent R, Gennari A, Loi S, Paluch-Shimon S, Pistilli B, Saura C, Schmid P, Spanic T, Toi M, Tolaney SM, Harbeck N; ESMO Guidelines Committee. Metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2026 May 29;S0923-7534(26)00902-6. doi: 10.1016/j.annonc.2026.05.707. Online ahead of print. PMID: 42217581.
4. M. De Laurentiis, A. M. Ferreira, J. Gligorov, E. Dobi, L. Costa, M. Vidal, A. S. Knop, T. Bachelot, E. Senkus, M. Colleoni, P. Schmid, A. Santoro, G. Zhebantov, J. Foglietta, M. Miller, P. Serra, A. Henriquez, P. Chaudhary, R. Haidinger, S. Kuemmel. Alpelisib plus fulvestrant for *PIK3CA*-mutated, HR-positive, HER2-negative advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (EPIK-B5): Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study [abstract]. In: *Proceedings of the San Antonio Breast Cancer Symposium 2025*; 2025 Dec 9-12; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Clin Cancer Res 2026;32(4 Suppl):Abstract nr RF7-02.