

Diabetes mellitus: alpelisib

7296

PI3K: fosfatidylinositol 3-kinase
 HER: human epidermal growth factor receptor
 CGM: continuous glucose monitoring
 HR: hormoonreceptor
 IM: intramusculair
 DM: diabetes mellitus
 GLUT: glucose transporter

Datum literatuursearch: 31/05/2022

CONCLUSIE

Alpelisib kan ernstige hyperglykemie veroorzaken. De invloed van PI3K-remming op het insuline pathway wordt gemedieerd door PI3K α . Copanlisib remt zowel PI3K α als PI3K δ , terwijl alpelisib alleen PI3K α remt. Dit leidt tot hyperglykemie, wat is beschreven in meerdere klinische studies bij patiënten die behandeld worden met copanlisib en alpelisib. Één klinische studie liet zien dat (ernstige) hyperglykemie vaker voorkomt bij DM-patiënten ten opzichte van patiënten zonder DM. Het strikt monitoren van de glucosespiegel bij patiënten met (pre)diabetes vindt geprotocolleerd plaats. Vanwege de grote mate van zelfcontrole bij diabetes mellitus, is een signaal bij alpelisib gewenst (copanlisib niet in de handel in Nederland).

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Onder de PI3K-remmers vallen idelalisib, alpelisib, duvelisib en copanlisib. De PI3K-pathways zijn belangrijk voor veel verschillende cellulaire functies, waaronder celdeling en proliferatie. Het speelt echter ook een rol in de metabole pathways van insuline. Insuline bindt aan de insulinerceptor en activeert PI3K door middel van een aantal fosforyleringsstappen. Dit leidt tot glucoseopname in de skeletspieren en vetcellen d.m.v. GLUT4. In de lever zorgt het PI3K-pathway voor glycogeensynthese, en remt het de gluconeogenese. Er zijn 4 isovormen van PI3K (α , β , γ en δ). PI3K α is voornamelijk verantwoordelijk voor de metabole routes. Remming van PI3K α is de voornamelijke oorzaak van hyperinsulinemie en hyperglykemie bij PI3K-remming. [Bass 2020]

Er is alleen literatuur gevonden over alpelisib en copanlisib. Dit is te verklaren aan de hand van het werkingsmechanisme. Alpelisib remt PI3K α , copanlisib remt zowel PI3K α als PI3K δ . Idelalisib remt PI3K δ , duvelisib remt PI3K δ en PI3K γ . Zowel idelalisib als duvelisib hebben geen invloed op PI3K α en daarmee dus ook niet op het glucosemetabolisme. [SPC's]
 Copanlisib is in Nederland en België niet geregistreerd.

Er zijn meerdere case-reports die ketoacidose beschrijven bij het gebruik van alpelisib bij patiënten zonder DM. Deze case-reports en een aantal fase I/II klinische studies zonder DM-patiënten zijn niet opgenomen in dit rapport. Ook studies waar hyperglykemie werd gezien bij patiënten zonder DM zijn niet meegenomen in dit rapport.

PICO

P(atient)	Patiënt met diabetes mellitus
I(ntervention)	PI3K-remmers
C(omparison / Control)	Placebo (of patiënten zonder aandoening)
O(utcome)	Ontregeling diabetes mellitus, toename micro- of macrovasculaire complicaties*

* Verandering in glucosespiegel of HbA1c, wijziging in diabetesmedicatie, toename hyper- of hypoglykemieën

Zoektermen:

PUBMED: diabetes mellitus OR hypoglycemia OR hyperglycemia AND idelalisib OR alpelisib OR duvelisib OR copanlisib

Filters applied: Case Reports, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review.

EMBASE:

diabetes mellitus OR hypoglycemia OR hyperglycemia AND idelalisib OR alpelisib OR duvelisib OR copanlisib

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Lenz G, Hawkes E, Verhoef G, Haioun C, Thye Lim S, Seog Heo D, Ardeshtna K, Chong G, Haaber J, Shi W, Gorbachevsky I, Lippert S, Hiemeyer F, Piraino P, Beckmann G, Peña C, Buvaylo V, Childs BH, Salles G. Single-agent activity of phosphatidylinositol 3-kinase inhibition with copanlisib in patients with molecularly defined relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. <i>Leukemia</i>. 2020 Aug;34(8):2184-2197. doi: 10.1038/s41375-020-0743-y. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32060403; PMCID: PMC7387311. Fase II klinische studie	N=11	Resultaten - Patiënten (n=67) met diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) werden geïnccludeerd. Ze kregen copanlisib 60 mg als 1-uur durend infuus op dag 1, 8 en 15 van een 28-dagen cyclus. Bij toxiciteit kon de dosering worden verlaagd naar 45 mg. - Ernstige hyperglykemie (graad 3 en 4) werd gemeld bij 21 patiënten (31,3%). - De prevalentie van hyperglykemie was het hoogst na de eerste cyclus, en werd minder in opvolgende cycli. - Hyperglykemie werd vaker gemeld bij de 11 patiënten met een bevestigde diagnose van diabetes. De diabetici hadden in 63,6% (7 van de 11) van de gevallen graad 3 hyperglykemie, terwijl dit 21,4% (12/56) bij patiënten zonder diabetes. Voor graad 4 was dit resp. 27,3% t.o.v. 5,4%. - De stijging in HbA1c was hoger in patiënten met DM (+1,50 (n=8) t.o.v. zonder DM (+0,49 (n=41)). - Één patiënt is gestopt met copanlisib vanwege hyperglykemie. Opmerkingen auteurs - Copanlisib remt PI3Kα en PI3Kδ. - Hyperglykemie werd over het algemeen als controleerbaar beschouwd. Opmerkingen SHB - Weinig patiënten geïnccludeerd met DM
Matasar MJ, Capra M, Özcan M, Lv F, Li W, Yañez E, Sapunarova K, Lin T, Jin J, Jurczak W, Hamed A, Wang MC, Baker R, Bondarenko I, Zhang Q, Feng J, Geissler K, Lazaroïu M, Saydam G, Szomor Á, Bouabdallah K, Galiulin R, Uchida T, Soler LM, Cao A, Hiemeyer F, Mehra A, Childs BH, Shi Y, Zinzani PL. Copanlisib plus rituximab versus placebo plus rituximab in patients with relapsed indolent non-Hodgkin	N=45	Resultaten - Copanlisib + rituximab (n=307, waarvan 45 DM (15%) werd vergeleken met placebo + rituximab (n=151, waarvan 22 DM (15%)). - Copanlisib werd als IV-infusie gegeven (60 mg, over 1 uur) op dag 1, 8 en 15 in een 28-dagen cyclus. De placebo werd op dezelfde manier gegeven. - Graad 3-4 hyperglykemie werd gemeld bij 56% van de patiënten in de copanlisibgroep, t.o.v. 8% bij de controlegroep. - De patiënten met hyperglykemie werden behandeld met insuline of een andere bloedglucoseverlager. 7% van de hyperglykemie was ernstig. Opmerkingen SHB - De patiënten met DM zijn niet onderling vergeleken.

lymphoma (CHRONOS-3): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021 May;22(5):678-689. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00145-5. Epub 2021 Apr 10. Erratum in: Lancet Oncol. 2021 Jun;22(6):e239. PMID: 33848462. Fase 3 RCT	Het is niet bekend of hyperglykemie meer optrad bij patiënten met diabetes mellitus
--	---

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van PI3K-remmers op het ontstaan van diabetes mellitus.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Thomas K, Germain M, Loch MM. S.U.G.A.R: A Case to Outline Tactics for the Prevention of Alpelisib-Induced Hyperglycemia. J Invest Med High Impact Case Rep. 2022 Jan-Dec;10:23247096221105249. doi: 10.1177/23247096221105249. PMID: 35712858. Case-report	Resultaten 76-jarige vrouw met DM2 en borstkanker werd behandeld met alpelisib 300 mg/dag. - Haar HbA1c was 8% met leefstijlinterventies voor start alpelisib. Vanwege het risico op hyperglykemie kreeg ze een glucosemeter. - De eerste week waren haar glucosespiegels nog acceptabel (tussen de 89-145 mg/dl). De tweede week stegen haar spiegels naar 110-162 mg/dl. - Na 14 dagen waren haar spiegels constant boven de 400 mg/dl. Na een aantal dagen presenteerde ze zich in het ziekenhuis met een diabetische ketoacidose. Alpelisib werd gestopt. Opmerkingen auteurs - Alpelisib moet niet gestart worden bij een nuchter bloedglucose >140 mg/dl, of een HbA1c boven de 6,4%. - Als er hyperglykemie optreedt moet er meteen behandeld worden met antidiabetica.
Bass IR, Tiersten A, Trlica K, Ryncarz A, Adler B, Gallagher EJ. Novel breast cancer treatment leads to hyperglycaemia. Diabet Med. 2020 May;37(5):893-894. doi: 10.1111/dme.14281. Epub 2020 Mar 10. PMID: 32096251. Case-report	Resultaten 66-jarige vrouw met pre-diabetes en HR+ en HER2- borstkanker startte met fulvestrant en alpelisib. - De vrouw werd gemonitord met CGM vanwege het verwachte risico op hyperglykemie. - De CGM-data liet het snelle ontstaan van nachtelijke hyperglykemie zien in de eerste 2 weken van behandeling met alpelisib. - De hyperglykemie ontstaat 6 uur na elke gift (ze nam het om 18:00). Na 2 weken was de gemiddelde glucosespiegel 3 keer zo hoog t.o.v. baseline (van 4,8 mmol/l op dag 1, naar 15,2 mmol/l op dag 14). Opmerkingen SHB - Dosering van alpelisib wordt niet genoemd. - Onbekend op fulvestrant al eerder was gestart, of tegelijkertijd.
Pla Peris B, Arranz Martin A, Ballesteros García A, Sebastián-Valles F, Marazuela Azpiroz M.	Resultaten 68-jarige vrouw met borstkanker had remissie met haar endocriene therapie en chemo.

Alpelisib-Induced Diabetes Mellitus: Case Report, Pharmacodynamics and Management Considerations. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Jan 31;13:802612. doi: 10.3389/fendo.2022.802612. PMID: 35178031; PMCID: PMC8843667. Case-report	• Voor start van alpelisib was haar HbA1c 5,8%, en haar plasmaglucose 103 mg/dl. Ze werd gediagnosticeerd met prediabetes en kreeg daarom glucosemonitoring. • Op de eerste dag van de behandeling werd al hyperglykemie geconstateerd, en behandeling met metformine 850 mg per dag werd gestart. • Op dag 6 werden alogliptin 25 mg 1dd en pioglitazon 30 mg 1dd toegevoegd aan de therapie. Op dag 8 werd ook insuline toegevoegd. • Haar gemiddelde glucosespiegel over de eerste 7 dagen was 178 mg/dl (=9,88 mmol/l), over de eerste 14 dagen 158 mg/dl (=8,77 mmol/l). • Na 4 maanden was haar HbA1c 8% en werd alpelisib gestaakt. De glucosecontrole verbeterde binnen 24 uur. • 1 maand later werd alpelisib herstart. Ondanks de hyperglykemie werd de behandeling goed verdragen. Er werd besloten om door te gaan met de therapie ondanks de verhoogde HbA1c (8,1%). Opmerkingen auteurs • De auteurs raden strikte glucosemonitoring aan bij patiënten met DM.
---	---

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Risicominimalisatie-materiaal over de risico's van alpelisib voor zorgverleners met betrekking tot hyperglykemie. Novartis 02/09/2021.	<i>Controles en aanbevelingen vóór het starten van de behandeling</i> • Alpelisib is geassocieerd met een verhoogd risico op hyperglykemie. • Patiënten met een verhoogd risico op hyperglykemie moeten overleg hebben met een zorgverlener met ervaring in de behandeling van hyperglykemie. • Een eventuele huidige antidiabetische behandeling van de patiënt zou beïnvloed kunnen worden door de behandeling met alpelisib door interactie met orale antidiabetica die gemetaboliseerd worden door CYP2C9 en CYP2C8. • Test op Nuchtere Plasma Glucose (NPG) en HbA1c en optimaliseer de bloedglucosespiegel van de patiënt vóór het starten van behandeling met alpelisib. • Adviseer patiënten over het risico op hyperglykemie, de noodzaak voor leefstijlveranderingen, klachten en verschijnselen van hyperglykemie en het belang om een zorgverlener te raadplegen als verschijnselen zich voordoen. <i>Controles tijdens de behandeling</i> • Test op nuchtere glucose (NG) en HbA1c volgens het schema voor alle patiënten die behandeld worden met alpelisib. • Patiënten met een verhoogd risico op hyperglykemie dienen extra gecontroleerd te worden. • Patiënten waarbij hyperglykemie optreedt tijdens de behandeling met alpelisib dienen extra gecontroleerd te worden. <i>Dosisaanpassingen van alpelisib en behandeling indien hyperglykemie optreedt</i> • Volg in het geval van hyperglykemie de tabel voor hyperglykemie-gerelateerde dosisaanpassing en behandeling. • Bij het initiëren van antidiabetische medicatie dient rekening gehouden te worden met interacties met andere geneesmiddelen.

Plaatsbepaling richtlijncommissie: opties voor behandeling van het HR-positief mammacarcinoom. NVMO-commissie BOM 10/2020.	Kanttekeningen Enkele kanttekeningen bij de combinatiebehandeling van alpelisib-fulvestrant in de SOLAR-1-studie zijn van belang. De studie heeft alleen patiënten geïnccludeerd met een WHO-performancesstatus van 0 (66 procent) of 1, zonder diabetes mellitus type 1 of slecht geregleerde diabetes mellitus type 2. In de studie is verder slechts 1 mannelijke patiënt geïnccludeerd. Verder was de meerderheid van de patiënten niet behandeld met een CDK4/6-remmer (94 procent) of met eerdere therapie voor gemetastaseerde ziekte (52 procent). Alpelisib geeft beduidend meer toxiciteit dan alleen endocriene therapie, met een toxiciteit van graad 3 in de vorm van hyperglykemie (32,7 procent), diarree (6,7 procent) en huiduitslag (9,9 procent). De behandeling werd wegens bijwerkingen permanent gestaakt bij een kwart van de patiënten in de alpelisib-groep en bij 4,2 procent van de patiënten in de placebogroep.
--	---

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC alpelisib 27/07/2020	Hyperglykemie Overleg met een professionele zorgverlener met ervaring in de behandeling van hyperglykemie dient altijd te worden overwogen en wordt aanbevolen voor patiënten die prediabetisch zijn of degenen met nuchtere glucose (NG) > 250 mg/dl of 13,9 mmol/l, een body mass index (BMI) ≥ 30 of een leeftijd ≥ 75 jaar. <u>Voor patiënten met diabetes dient altijd overleg plaats te vinden met een diabetoloog of een professionele zorgverlener met ervaring in de behandeling van hyperglykemie.</u>
SPC idelalisib 30/04/2019 SPC duvelisib 19/05/2021	Geen relevante informatie

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja	Ja (alpelisib)	20 oktober 2022
Beslissing	Nee	Nee (idelalisib en duvelisib)	20 oktober 2022