

1. TÍTULO

Informe de evaluación de Inavolisib (Itovebi®), en combinación con fulvestrant y palbociclib, en su indicación para el tratamiento del cáncer de mama metastásico o localmente avanzado irresecable, con receptores hormonales positivos (RH+) y HER2-negativo y alteraciones en la vía de PIK3CA

2. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de evaluación de Itovebi®(Inavolisib) en combinación con palbociclib y fulvestrant, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, con mutación en PIK3CA, receptor de estrógeno positivo (ER), HER2 negativo, tras recurrencia durante o en los 12 meses siguientes tras completar tratamiento endocrino adyuvante .

Los pacientes tratados previamente con un inhibidor CDK4/6 en el entorno (neo)adyuvante deberán haber tenido un intervalo de al menos 12 meses entre la finalización del tratamiento con el inhibidor CDK4/6 y la detección de la recurrencia.

En mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas y en hombres, el tratamiento endocrino se debe combinar con un agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH).

La dosis recomendada de Itovebi es de 9 mg administrados vía oral una vez al día. Se debe administrar en combinación con Palbociclib y fulvestrant. La dosis recomendada de Palbociclib es de 125 mg vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos seguidos de 7 días sin tratamiento para completar un ciclo de 28 días. La dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrados vía intramuscular los días 1, 15, 29 y posteriormente cada 28 días.

El estado de mutación en PIK3CA se determinó de manera prospectiva mediante un análisis del ADN tumoral circulante (ADNtc) derivado del plasma, con un ensayo de secuenciación de nueva generación (NGS) (ensayo FoundationOne® Liquid CDx o PredicineCARE™) realizado en un laboratorio central (87,4 %), o en los laboratorios locales (12,6 %), con diversos ensayos validados de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o NGS en tejido tumoral o plasma.

Las siguientes mutaciones en *PIK3CA* en las posiciones de aminoácidos indicadas fueron elegibles para la inclusión: H1047D/I/L/N/P/Q/R/T/Y, G1049A/C/D/R/S, E545A/D/G/K/L/Q/R/V, E453A/D/G/K/Q/V, E542A/D/G/K/Q/R/V, K111N/R/E, Q546E/H/K/L/P/R, G106A/D/R/S/V, N345D/H/I/K/S/T/Y, G118D, C420R, R88Q y M1043I/T/V.

Se identificó al menos una mutación PIK3CA elegible en al menos una de esas posiciones de aminoácidos en cada una de las muestras de los pacientes incluidos.

Itovebi® fue aprobado por FDA el 10 de Octubre de 2024

Itovebi® fue aprobado por EMA el 22 mayo 2025 (EMA/CHMP/122122/2025) y con una valoración de 3 en la escala de beneficio terapéutico

3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME

Diciembre 2025

4. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama tiene una incidencia en España de más de 36.000 nuevos casos y causa unas 6700 muertes anuales. Es una enfermedad muy heterogénea, siendo más del 70% de los casos tumores luminales. La enfermedad avanzada está constituida por los tumores metastásicos de novo (6-10% de las pacientes) y las recaídas en un tumor inicialmente localizado (20-30% de recaídas a distancia). Los objetivos del tratamiento son mejorar la supervivencia con una calidad de vida adecuada y debe priorizarse el control de síntomas y minimizar la toxicidad. A día de hoy sigue teniendo consideración de enfermedad incurable.

El tratamiento de elección es la hormonoterapia a asociado o no a terapia diana, salvo en las situaciones de crisis visceral que está indicada la quimioterapia. Se usa de manera secuencial hasta la hormonoresistencia y posteriormente quimioterapia.

Actualmente el tratamiento de elección de primera línea es la hormonoterapia asociada a inhibidores de ciclinas 4/6(CDK4/6)

Aproximadamente 35-40% de los cánceres de mama RH positivo presentan mutaciones en la vía PI3K que les confiere un peor pronóstico en la enfermedad avanzada y los hace sensibles a inhibidores de PI3k. Son un mecanismo clave en de resistencia primaria y adquirida a terapias endocrinas y una de las vías oncogénicas mas relevantes en el subtipo luminal .

Hasta ahora las opciones dirigidas específicamente a la vía PI3K se habían limitado a escenarios posteriores, con eficacia moderada y perfiles de toxicidad restrictivos que impedían su uso temprano .

Inavolisib es un inhibidor de la subunidad catalítica de la isoforma α de la proteína fosfatidil inositol4,5-bisfosfato 3-cinasa(PI3K)(p110 α codificada por el gen *PIK3CA*). Además, promueve la degradación de la proteína p110 α mutada (degradador de la forma mutante).

La vía señalizada de PI3K suele estar desregulada en el cáncer de mama receptor hormonal positivo (RH+), a menudo debido a la presencia de mutaciones activadores en *PIK3CA*.

A través de su doble mecanismo de acción, inavolisib inhibe la actividad de las dianas posteriores de la vía de señalización de PI3K, incluida la AKT, lo que reduce la proliferación celular e induce la apoptosis en líneas celulares de cáncer de mama con mutación en PIK3CA.

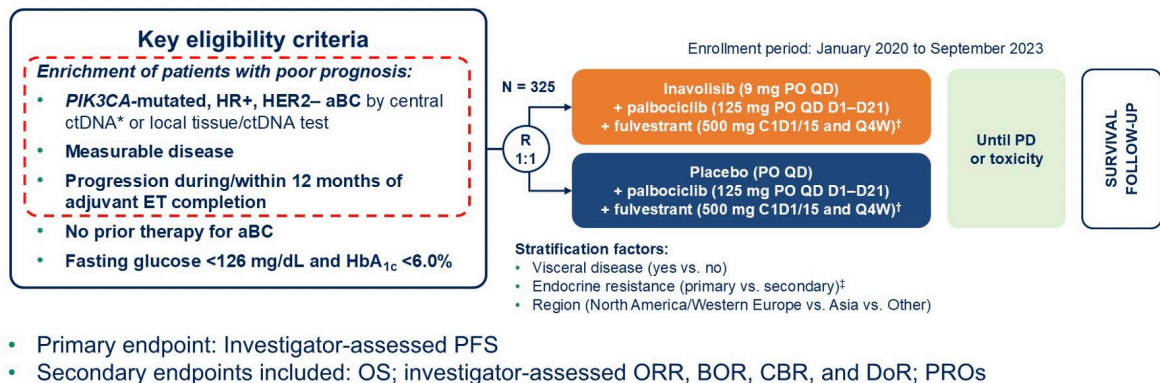
La incorporación de Inavolisb en primera línea responde a una necesidad no cubierta, ofrecer a las pacientes con tumores RH positivo Her2 negativo y mutación PI3K en recaída precoz, un tratamiento dirigido que actúe desde el inicio sobre la vía que impulsa su resistencia, retrasando de forma significativa la progresión y maximizando la eficacia de la base endocrina. Inavolisib se diferencia de las generaciones previas de inhibidores de PI3K en su alta especificidad de la isoforma α , minimizando la inhibición de otras isoformas lo que reduce los

efectos secundarios metabólicos, cutáneos y gastrointestinales que limitaban su uso temprano. Por tanto, consigue una inhibición más sostenida del gen mutado, una sinergia más consistente con la terapia endocrina y una disminución del riesgo de toxicidad limitante lo que permite mantener la intensidad de dosis y prolongar el beneficio terapéutico.

La evidencia biológica muestra que las alteraciones de PI3k no solo emergen como mecanismos de resistencia adquirida, sino que actúan como impulsores iniciales del fenotipo luminal resistente. Su bloqueo temprano de esta vía evita la expansión de subclones resistentes dependientes de PI3k, evita así mismo el desarrollo acelerado de resistencia a CDK4/6 y retrasa la progresión al tratamiento con quimioterapia

5. EFICACIA

La eficacia de Itovebi en combinación con palbociclib y fulvestrant se evaluó en un estudio Fase III (Inavo 120), aleatorizado con doble enmascaramiento y comparativo con placebo en pacientes adultos con cáncer de mama RH+ Her2- localmente avanzado o metastásico con mutación en PIK3CA y progresión de la enfermedad durante o en los 12 meses siguientes tras completar un tratamiento endocrino adyuvante. Pacientes endocrinoresistentes que no habían recibido tratamiento sistémico previo para el cáncer localmente avanzado o metastásico (primera línea).



Se incluyeron pacientes con habían recibido tratamiento (neo)adyuvante previo, incluyendo inhibidores de CDK4/6, si la progresión se produjo >12 meses después de finalizar la parte de tratamiento (neo)adyuvante con un inhibidor CDK4/6 y si la HBA1c del paciente era <6% y la glucosa en sangre en ayunas <126 mg/dl.

No se incluyeron pacientes con diabetes tipo I o diabetes tipo II que precisaban de tratamiento antihiper glucemiante en curso al inicio del tratamiento del estudio, pacientes que habían recibido tratamiento previo con fulvestrant, excepto si formaba parte de un tratamiento neoayuvante con una duración del mismo < 6 meses, ni pacientes conocidas y o tratadas o metástasis activas en SNC (progresivas que precisaban de tratamiento con anticonvulsivantes o corticosteroides para el control sintomático).

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*			
Characteristic	Inavolisib (N=161)	Placebo (N=164)	All Patients (N=325)
Median age (range) — yr	53.0 (27–77)	54.5 (29–79)	54.0 (27–79)
Female sex — no. (%)	156 (96.9)	163 (99.4)	319 (98.2)
Race — no. (%)†			
Asian	61 (37.9)	63 (38.4)	124 (38.2)
Black or African American	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
White	94 (58.4)	97 (59.1)	191 (58.8)
ECOG performance-status score — no. (%)‡			
0	100 (62.1)	106 (64.6)	206 (63.4)
1	60 (37.3)	58 (35.4)	118 (36.3)
Menopausal status at randomization — no. (%)			
Premenopausal	65 (40.4)	59 (36.0)	124 (38.2)
Postmenopausal	91 (56.5)	104 (63.4)	195 (60.0)
Median weight (range) — kg	62.5 (39–124)	64.0 (38–111)	63.0 (38–124)
Body-mass index — no. (%)§			
<18.5	8 (5.0)	10 (6.1)	18 (5.5)
≥18.5 to <25.0	78 (48.4)	75 (45.7)	153 (47.1)
≥25.0 to <30.0	44 (27.3)	50 (30.5)	94 (28.9)
≥30.0	29 (18.0)	28 (17.1)	57 (17.5)
Missing data	2 (1.2)	1 (0.6)	3 (0.9)
No. of organs with metastases — no. (%)			
1	21 (13.0)	32 (19.5)	53 (16.3)
2	59 (36.6)	46 (28.0)	105 (32.3)
≥3	81 (50.3)	86 (52.4)	167 (51.4)
Site of metastases — no. (%)			
Viscera¶	132 (82.0)	128 (78.0)	260 (80.0)
Liver	77 (47.8)	91 (55.5)	168 (51.7)
Lung	66 (41.0)	66 (40.2)	132 (40.6)
Bone only	5 (3.1)	6 (3.7)	11 (3.4)
Hormone-receptor status — no. (%)**			
ER-positive, PR-positive	113 (70.2)	113 (68.9)	226 (69.5)
ER-positive, PR-negative	45 (28.0)	45 (27.4)	90 (27.7)
Other	3 (1.9)	6 (3.7)	9 (2.8)
Resistance to endocrine therapy — no. (%)††			
Primary resistance	53 (32.9)	58 (35.4)	111 (34.2)
Secondary resistance	108 (67.1)	105 (64.0)	213 (65.5)
Missing data	0	1 (0.6)	1 (0.3)

Se incluyeron 325 pacientes con una mediana de edad de 54 años (27-79), la mayoría mujeres (99%) 59% caucásicas y 38% asiáticas. El PS mayoritario 0.

El 33% de las pacientes presentaban resistencia primaria y 67% secundaria, bien balanceadas en ambos grupos. 80% presentaban enfermedad visceral y >50% presentaban 3 o más localizaciones metastásicas

La mayoría de los casos son enfermedad recurrente tras tratamiento previo. Mas del 80% habían recibido quimioterapia y/o terapia endocrina en el contexto (neo)adyuvante.

Menos de 2% habían recibido tratamiento previo con un inhibidor de CDK4/6

Table 1. (Continued.)			
Characteristic	Inavolisib (N= 161)	Placebo (N= 164)	All Patients (N= 325)
Previous neoadjuvant or adjuvant chemotherapy — no. (%)	132 (82.0)	137 (83.5)	269 (82.8)
Previous neoadjuvant or adjuvant endocrine therapy — no. (%)			
Overall	160 (99.4)	163 (99.4)	323 (99.4)
Aromatase inhibitor only	60 (37.3)	71 (43.3)	131 (40.3)
Tamoxifen only	82 (50.9)	73 (44.5)	155 (47.7)
Aromatase inhibitor and tamoxifen	18 (11.2)	19 (11.6)	37 (11.4)
Previous neoadjuvant or adjuvant CDK4/6 inhibitor — no. (%)	3 (1.9)	1 (0.6)	4 (1.2)

La positividad para la mutación PIK3CA se determinó mediante pruebas locales de tejido tumoral o ADN tumoral circulante (ADNtc) en un laboratorio certificado según las Enmiendas para la Mejora de los Laboratorios Clínicos (CLIA) o una norma equivalente, o mediante pruebas centrales de ADNtc en un laboratorio designado por el patrocinador. Las pruebas locales se realizaron con una prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) debidamente validada o una prueba de secuenciación de nueva generación. Las pruebas centrales se realizaron principalmente con el ensayo de secuenciación de nueva generación FoundationOne Liquid CDx (Foundation Medicine); en China, se utilizó el ensayo de secuenciación de nueva generación PredicineCARE (Huidu).

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 para recibir inavolisib (a una dosis de 9 mg, administrado por vía oral, una vez al día durante los días 1 a 28 de cada ciclo de 28 días) o placebo (una vez al día), ambos administrados con palbociclib (a una dosis de 125 mg, administrado por vía oral, una vez al día durante los días 1 a 21 de cada ciclo de 28 días) y fulvestrant (a una dosis de 500 mg, administrado por vía intramuscular, los días 1 y 15 del ciclo 1 y aproximadamente cada 28 días posteriormente).

La aleatorización se realizó mediante un método de bloques permutados. Las mujeres premenopáusicas o perimenopáusicas y los hombres recibieron un agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante para la supresión hormonal durante la duración de la intervención del ensayo. La administración de los fármacos del ensayo continuó hasta la progresión de la enfermedad, la aparición de efectos tóxicos inaceptables, la retirada del consentimiento o el fallecimiento.

El objetivo principal fue la supervivencia libre de progresión, definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera aparición de progresión de la enfermedad (según la evaluación del investigador de acuerdo con los criterios RECIST, versión 1.1) o la muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero.

Los datos de los pacientes sin progresión de la enfermedad ni muerte por cualquier causa se censuraron en el momento de la última evaluación tumoral (o en el momento de la aleatorización si no se realizó ninguna evaluación tumoral después de la visita basal). Los criterios de valoración secundarios incluyeron la supervivencia global, la respuesta objetiva confirmada, la mejor respuesta global, el beneficio clínico y la duración de la respuesta, según la evaluación del investigador de acuerdo con los criterios RECIST, versión 1.1 y los resultados notificados por los pacientes.

También se evaluaron la seguridad, los efectos secundarios inaceptables y la farmacocinética.

La gravedad de los eventos adversos se clasificó según los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer.

La variable principal del estudio fue la SLP evaluada por el investigador. Como variables secundarias se evaluaron: Supervivencia global, Tasa de respuesta objetiva, tasa de mejor respuesta global, duración de respuesta (DoR por sus siglas en inglés), tasa de beneficio clínico ((CBR por sus siglas en inglés; definida como el porcentaje de pacientes con respuesta completa 176 (RC), parcial (RP) o enfermedad estable (EE) que la mantenían sin necesidad de tratamiento a las 24 semanas o más 177 desde la aleatorización)), y resultados informados por los pacientes, en base al tiempo hasta el deterioro confirmado en términos de dolor, función física, funcionalidad, y calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL).

Las pruebas de imagen fueron realizadas por el investigador a nivel local, aunque también se realizó un análisis de sensibilidad con una revisión independiente (BICR: Blinded Independent Central Review).

Las pruebas se realizaron inicialmente cada 8 semanas (± 7 días) durante los primeros 2 años del tratamiento del estudio, y posteriormente cada 12 semanas (± 7 días). Se censuraron a aquellos pacientes que no tenían pruebas de imagen basales antes de su inclusión en el estudio.

Así mismo, los pacientes que omitieron dos o más evaluaciones programadas inmediatamente antes de la fecha de progresión de la enfermedad fueron censurados en la última evaluación tumoral realizada antes de las visitas no realizadas.

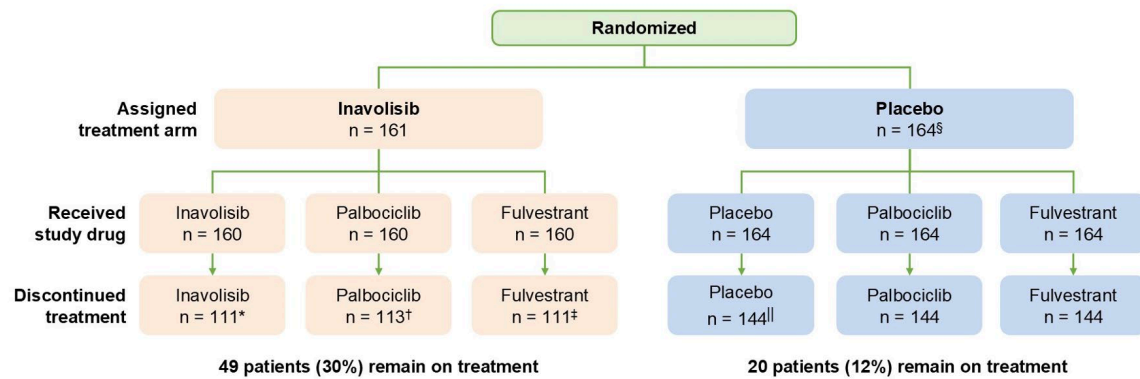
Se planificó un análisis intermedio de futilidad para la variable principal después de observarse 75 eventos de SLP (33% de la información). El límite de futilidad no era vinculante.

También se planificó un análisis intermedio de la SG en el momento del análisis primario de la SLP. La probabilidad de error tipo I se controló utilizando una función de gasto α de Lan-DeMets (O'Brien Fleming), con un nivel de significación global del 5%.

Se planificó el análisis del objetivo principal después de que ocurrieran aproximadamente 194 eventos, lo que proporcionaría al ensayo una potencia del 85% para detectar un cociente de riesgos instantáneos para la progresión de la enfermedad o la muerte de 0,65 (inavolisib frente a placebo), lo que corresponde a un aumento de 5,9 meses en la mediana de supervivencia libre de progresión, utilizando una prueba de log-rank bilateral con un nivel de significación del 5%, cocientes de riesgos instantáneos y sus correspondientes intervalos de confianza del 95%.

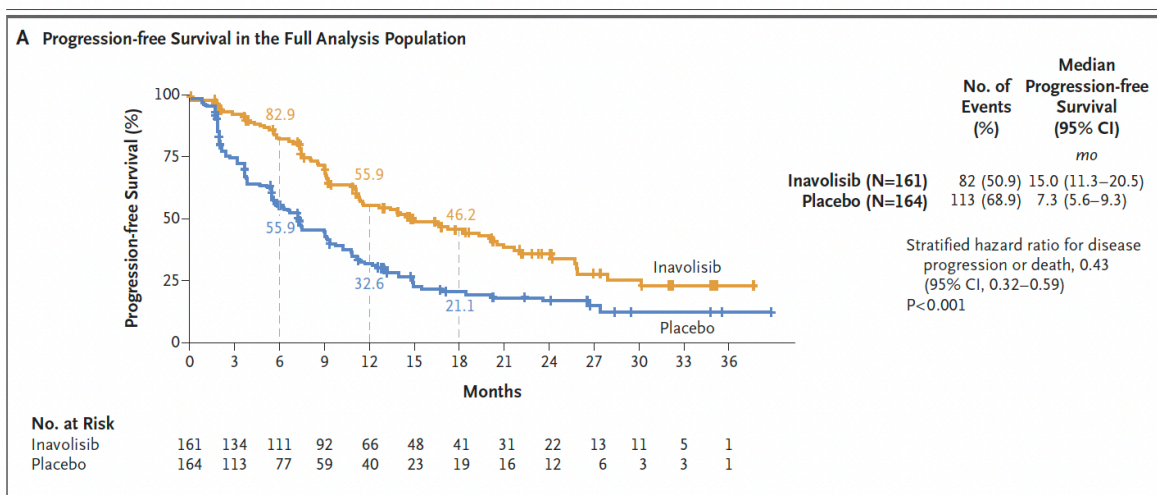
El análisis se realizó en la población por intención de tratar. El protocolo tuvo 8 enmiendas siendo la más importante la 8ª en la que se redujo el tamaño muestral debido a las dificultades de reclutamiento debido a la pandemia Covid19.

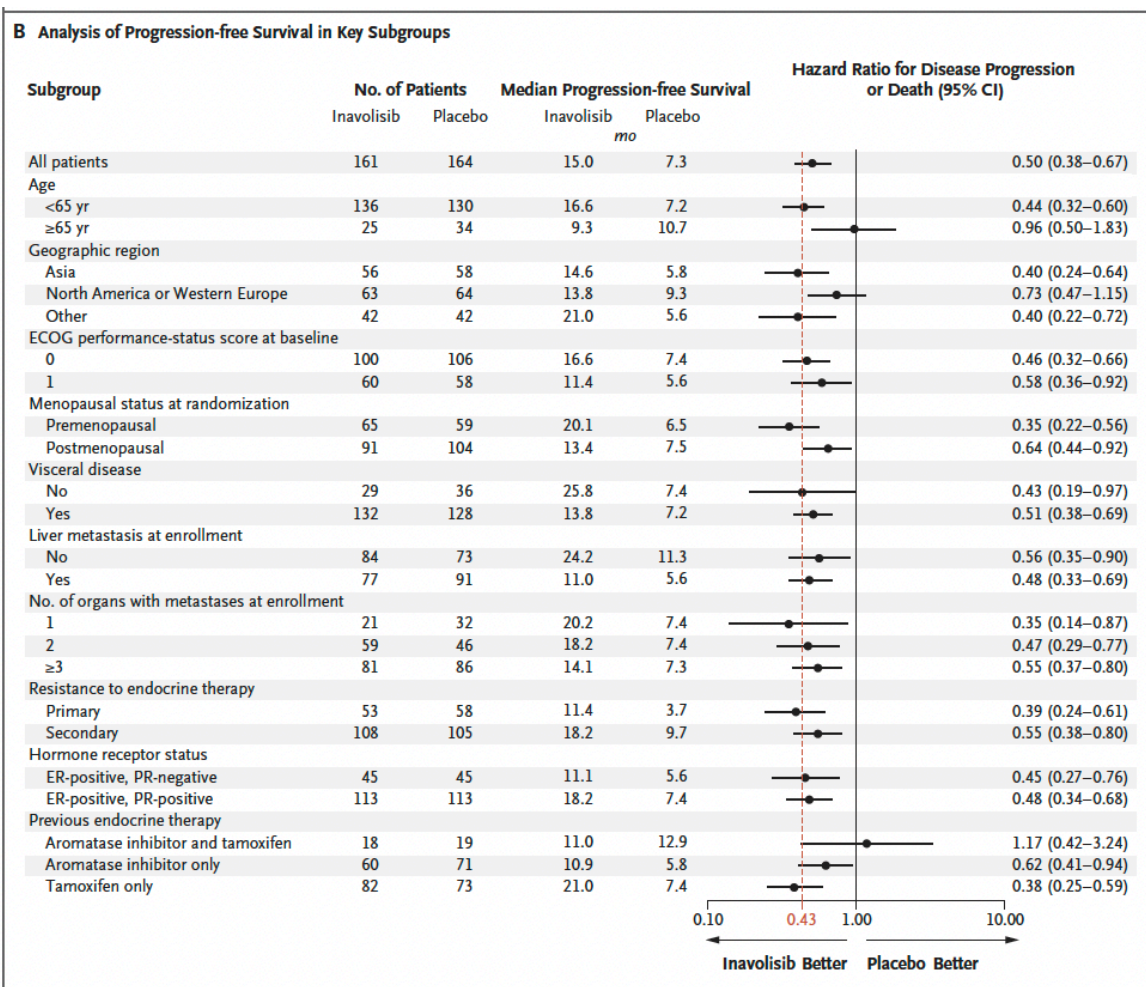
Se incluyeron un total de 325 pacientes, 160 en el brazo experimental y 162 en el brazo control. La principal causa de discontinuación del tratamiento fue progresión de enfermedad.



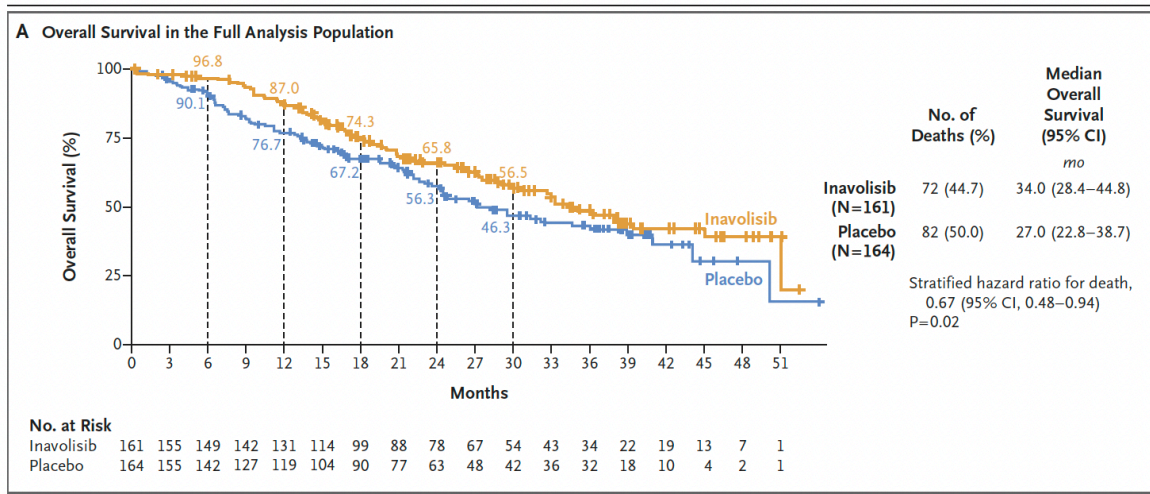
La población total analizada incluyó a 161 pacientes en el grupo de inavolisib y 164 pacientes en el grupo de placebo, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 15,0 meses y 7,3 meses, respectivamente (HR 0,43; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,32 a 0,59; $p < 0,001$). La probabilidad de supervivencia libre de progresión fue del 82,9% a los 6 meses, del 55,9% a los 12 meses y del 46,2% a los 18 meses en el grupo de inavolisib y del 55,9%, el 32,6% y el 21,1%, respectivamente, en el grupo de placebo.

El análisis de la supervivencia libre de progresión mostró un efecto del tratamiento generalmente consistente en todos los subgrupos clave, aunque el número de pacientes en algunos subgrupos fue pequeño (>65 años y tratamiento previo con inhibidor de aromatasa y tamoxifeno). La supervivencia libre de progresión también se evaluó mediante una revisión central independiente y ciega como análisis de sensibilidad; los resultados fueron consistentes.

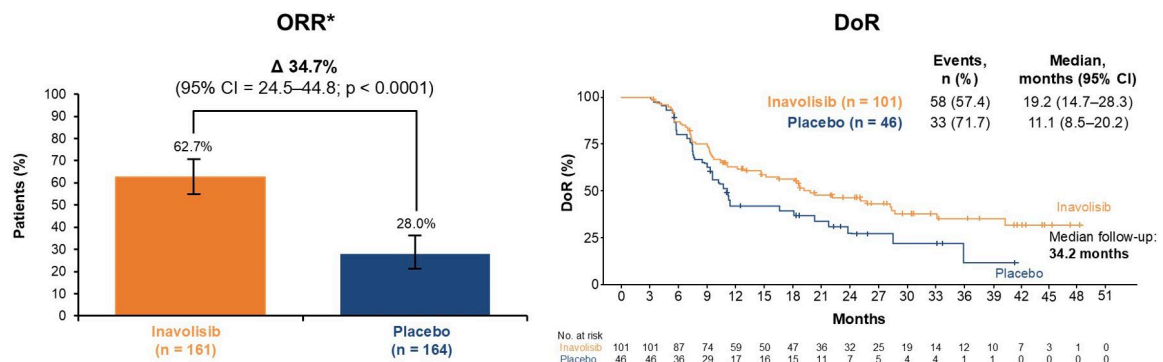




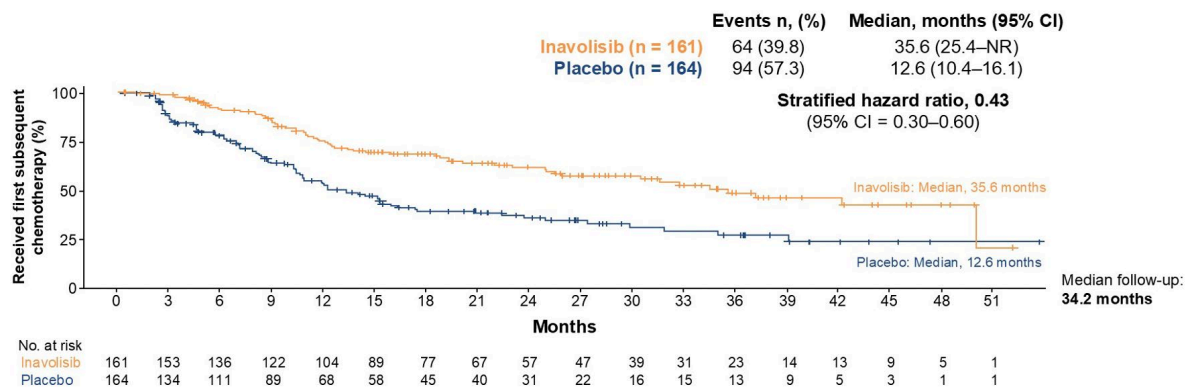
En la población global, la mediana de supervivencia global fue de 34,0 meses (intervalo de confianza [IC] del 95 %, 28,4 a 44,8) en el grupo de inavolisib y de 27,0 meses (IC del 95 %, 22,8 a 38,7) en el grupo de placebo(HR 0,67;IC del 95 %, 0,48 a 0,94; p = 0,02) La probabilidad de supervivencia fue del 96,8 % a los 6 meses, del 87,0 % a los 12 meses, del 74,3 % a los 18 meses y del 65,8 % a los 24 meses. meses, y 56,5 % a los 30 meses en el grupo de inavolisib y 90,1 %, 76,7 %, 67,2 %, 56,3 % y 46,3 %, respectivamente, en el grupo de placebo.



Como objetivo secundario se analizó la respuestas objetivas y globales, demostrándose un incremento de la respuesta en el brazo experimental, 62,7% vs 28% , asi como un incremento de 8 meses en la duración de la misma, 19,2 vs 11,1 meses.



El brazo experimental prolonga el tiempo al inicio de quimioterapia en cerca de 24 meses



Se analizaron los tratamientos postprogresión. El 75% de las pacientes de ambos brazos recibieron tratamiento de segunda línea

Patients, n (%)	Inavolisib		Placebo	
	Second line	Third line or greater	Second line	Third line or greater
Discontinued treatment	111/161 (68.9)		144/164 (87.8)	
No subsequent therapy – death	17/161 (10.6)		22/164 (13.4)	
Received subsequent therapy*	83/111 (74.8)	48/111 (43.2)	109/144 (75.7) [†]	56/144 (38.9)
Chemotherapy (any)	46/83 (55.4)	41/48 (85.4)	79/109 (72.5)	49/56 (87.5)
Capecitabine	26/83 (31.3)	14/48 (29.2)	37/109 (33.9)	24/56 (42.9)
Paclitaxel	12/83 (14.5)	17/48 (35.4)	20/109 (18.3)	16/56 (28.6)
Eribulin	1/83 (1.2)	11/48 (22.9)	6/109 (5.5)	17/56 (30.4)
Antibody–drug conjugate (any)	1/83 (1.2)	8/48 (16.7)	1/109 (0.9)	20/56 (35.7)
Trastuzumab deruxtecan	0	6/48 (12.5)	1/109 (0.9)	16/56 (28.6)
Sacituzumab govitecan	0	2/48 (4.2)	0	8/56 (14.3)
PI3K inhibitor (any)	5/83 (6.0)	2/48 (4.2)	11/109 (10.1)	3/56 (5.4)
Alpelisib	5/83 (6.0)	2/48 (4.2)	9/109 (8.3)	2/56 (3.6)
mTOR kinase inhibitor (everolimus)	8/83 (9.6)	4/48 (8.3)	10/109 (9.2)	9/56 (16.1)
CDK4/6 inhibitor (any)	8/83 (9.6)	3/48 (6.2)	5/109 (4.6)	3/56 (5.4)
Ribociclib	1/83 (1.2)	1/48 (2.1)	5/109 (4.6)	0
Abemaciclib	2/83 (2.4)	2/48 (4.2)	0	2/56 (3.6)
Other (any)	6/83 (7.2)	0	3/109 (2.8)	5/56 (8.9)

6. SEGURIDAD

La duración media del tratamiento fue mayor en el brazo experimental (9,2 meses vs 5,6 meses).

En la población analizada para el análisis de seguridad, se observó al menos un evento adverso (EA) en el 98,8 % de los pacientes del grupo de inavolisib y en el 100 % de los del grupo de placebo. Los EA grado III o superior fue mayor en el grupo de Inavolisib 88,3% vs 82,1%.

Se produjeron 6 muertes en el brazo experimental y 2 en el control, sin que ninguna fuera puesta en relación con el tratamiento EA de cualquier grado que se presentaron en al menos el 20% de los pacientes de cualquiera de los grupos de estudio incluyeron:

- Neutropenia en el 88,9 % de los pacientes del grupo de inavolisib y en el 90,7 % de los del grupo de placebo
- Estomatitis en el 51,2 % y el 26,5 %, respectivamente.
- Hiperglucemia en el 58,6 % y el 8,6 %
- Diarrea en el 48,1 % y el 16,0 %
- Erupción cutánea en el 25,3 % y el 17,3 %

La duración de tratamiento fue mayor en el brazo experimental 9,2 meses vs 5,6, así como la exposición a los fármacos.

No se ha estudiado adecuadamente Inavolisib en la población diabética tipo I y II que precisen tratamiento antihiper glucemiante continuo. Antes de iniciar el tratamiento se recomienda optimizar la glucemia en ayunas, medir la HbA1c y un control exhaustivo.

La metformina es el fármaco preferido en primera línea para control de la hiperglucemia inducida. Puede usarse insulina de acción rápida para normalizar las cifras de glucemia, pero debe retirarse lo antes posible, pues puede disminuir la eficacia de los inhibidores de PI3K.

En el manejo de la estomatitis se recomiendan enjuagues de esteroides sin alcohol y evitar los de peróxido

Patients, n (%) with at least one:	Inavolisib (n = 161)	Placebo (n = 163)
Any-grade AE	161 (100)	163 (100)
Grade 3–4 AE	146 (90.7)	138 (84.7)
Grade 5 AE*	6 (3.7)	2 (1.2)
Serious AE	44 (27.3)	22 (13.5)
AE leading to discontinuation of treatment		
Inavolisib/placebo	11 (6.8)	1 (0.6)
Palbociclib	10 (6.2)	0
Fulvestrant	6 (3.7)	0
AE leading to dose reduction of treatment		
Inavolisib/placebo	24 (14.9)	6 (3.7)
Palbociclib	65 (40.4)	56 (34.4)

	Inavolisib (n = 161)		Placebo (n = 163)	
Patients, n (%)	Any grade	Grade 3 or 4	Any grade	Grade 3 or 4
Neutropenia	147 (91.3)	133 (82.6)	148 (90.8)	131 (80.4)
Thrombocytopenia	80 (49.7)	22 (13.7)	75 (46.0)	8 (4.9)
Stomatitis or mucosal inflammation	89 (55.3)	9 (5.6)	47 (28.8)	0
Anemia	64 (39.8)	11 (6.8)	62 (38.0)	3 (1.8)
Hyperglycemia	102 (63.4)	11 (6.8)	22 (13.5)	0
Diarrhea[†]	84 (52.2)	6 (3.7)	26 (16.0)	0
Nausea	47 (29.2)	0	32 (19.6)	0
Rash	43 (26.7)	0	32 (19.6)	1 (0.6)
Ocular toxicities[‡]	47 (29.2)	1 (0.6)	26 (16.0)	0
Aspartate transaminase/ alanine transaminase increase	34 (21.1)	7 (4.3)	37 (22.7)	4 (2.5)
Vomiting	26 (16.1)	2 (1.2)	10 (6.1)	2 (1.2)
Lymphopenia	6 (3.7)	1 (0.6)	15 (9.2)	3 (1.8)
Pneumonitis [§]	5 (3.1)	1 (0.6)	2 (1.2)	0

No se recomienda ajuste por edad basándose en farmacocinética, pero los pacientes mayores de 65 años tuvieron más modificaciones /interrupciones de dosis (79.2% vs 68.1% en < 65 años), aunque la población > 65 en el ensayo fue limitada (15%).

La función renal influye en la dosis administrada, así en Insuficiencia leve(FG 60-90 ml/min) no se requiere ajuste de dosis; en moderada (FG 30->60) iniciar con dosis de 6 mg y no hay datos de seguridad en situación de I renal grave con FG menor de 30ml/min.

En caso de insuficiencia hepática leve no requiere ajuste dosis, en caso moderado o grave no hay datos.

Neutropenia:

Se produjo en el 91 % de los casos del brazo experimental vs 90%, siendo grado III-IV en 80% de los casos, Esta toxicidad está fundamentalmente en relacion con el inhibidor de CDK4/6, siendo muy infrecuentes las neutropenias febriles.

Hiperglucemia:

Se observó en el 59,9% de los pacientes en combinación, siendo grado II en 38,3% de los casos y grado III en el 5,6%. El tiempo medio de aparición tuvo una mediana de 7 días tras el inicio del tratamiento (2-955 días). Llevó a la interrupción de dosis en el 27,8% de los pacientes y reducción en el 2,5% de los casos. NO se reportaron grado IV ni casos de cetoacidosis. La tasa fue mayor durante los dos primeros meses de tratamiento. Tenian más riesgo de hiperglucemia aquellos con glucemia basal en ayunas > 100 mg/dl y las que tenían un Índice de masa corporal (IMC) > 30 Kg/m².

Estomatitis:

Se observó en el 51,2% del brazo experimental, siendo grado I 32%, grado II 13,6% y grado III 5,6%. Tiene una mediana de tiempo de aparición de 13 días (1-620 días). Llevó a la interrupción de inavolisib en 9,9% de los pacientes y reducción de dosis en el 3,7%.

Se usaron enjuagues bucales con corticosteroides, dexametasona en el 19,1%.

Diarrea:

Se observó en el 48,1% de los casos en el brazo experimental, siendo grado III el 3,7% de los casos. El tiempo medio de aparición tuvo una mediana de 15 días (2-902). El 28,4% de los pacientes usaron loperamida en su manejo. Produjo la interrupción de dosis en el 6,8% de los pacientes y la reducción en el 1,2%

Miscelánea:

Alteraciones de laboratorio: aumento de creatinina, alteraciones electrolíticas, fatiga, rash, alteraciones oculares....

7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:

La FDA y la EMA le dieron una opinión positiva a Inavolisib basado a los resultados del ensayo Inavo 120 en base a:

- Supervivencia libre de progresión (objetivo principal): Mediana de 15 meses vs 7,3 en el control, con un hazard ratio (HR) para progresión o muerte de 0,43 (IC95% 0,32-0,59, $p < 0,00001$)
- Supervivencia global (objetivo secundario): Mediana de 34 meses en el brazo de inavolisib vs 27 meses en el control, con una diferencia absoluta de 7 meses. Con una HR de 0.64 (IC 95% 0,43-0,97). Lo que aporta una reducción del riesgo de muerte del 36% que se juzgó como clinicamente relevante.

Para un fármaco dirigido por biomarcador mejorar la PFS de 7 a 15 meses y prolongar la supervivencia más de 7 meses se considera clinicamente relevante y probablemente indicador de cambio de práctica clínica en esta población.

Respecto al balance beneficio/riesgo, pese a las toxicidades relevantes se entiende que el beneficio en supervivencia y control de enfermedad compensa los riesgos en esta población seleccionada si se aplica la monitorización y manejo recomendados.

La NNT (Number needed to treat) a los 12 meses es de 10, es decir tratar a 10 pacientes con Inavolisib evitaría una muerte a los 12 meses que de otro modo ocurriría en el tratamiento estándar.

Se ha incluido como alternativa recomendada en guías internacionales:

NCCN



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 5.2025

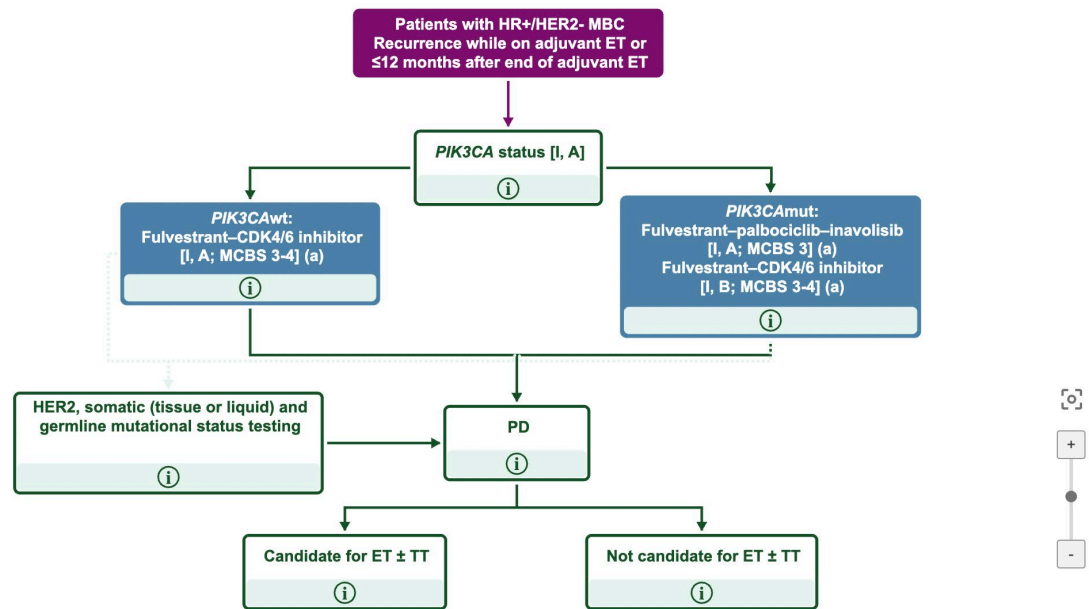
Invasive Breast Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

TARGETED THERAPIES AND ASSOCIATED BIOMARKER TESTING

FOR RECURRENT UNRESECTABLE (LOCAL OR REGIONAL) OR STAGE IV (M1) DISEASE

Biomarkers Associated with FDA-Approved Therapies					
Breast Cancer Subtype	Biomarker	Detection [†]	FDA-Approved Agents	NCCN Category of Evidence	NCCN Category of Preference
HR-positive, HER2-negative	PIK3CA activating mutation	NGS, PCR	Inavolisib + palbociclib + fulvestrant ^U	Category 1	Useful in certain circumstances first-line therapy



ESMO le da una calificación de 3 en la escala de beneficio terapeutico

Column view ☒ Table view ☐ Table with visualisation

Tested Agent(s)	Combined Agent(s)	Control Arm	Tumour Type	Tumour Sub-type	Tumour Sub-group	Trial Name	Ref.	Score
Inavolisib	Palbociclib + fulvestrant	Placebo + palbociclib + fulvestrant	Breast cancers	Breast cancer	HR+, HER2-, PIK3CA-mut	INAVO120		3

Un "3" en esta escala indica que el tratamiento ofrece un beneficio clínico considerable y clínicamente relevante para el paciente.

8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN.

Los resultados del estudio fase III del uso de Inavolisib en primera línea consiguen su objetivo primario SLP y también beneficio en el objetivo secundario de OS predefinido. El diseño del estudio es adecuado, los criterios de inclusión están bien definidos para una población de especial mal pronóstico, presencia de mutaciones PI3K y progresión durante el tratamiento hormonal adyuvante, los brazos están bien balanceados en cuanto a características demográficas y de enfermedad, si bien la población mayor de 65 años es minoritaria, lo que podría condicionar una población con menos comorbididades, pudiendo implicar una menor frecuencia de reacciones adversas e interacciones medicamentosas. Una de las limitaciones del estudio puede deberse al inhibidor de CDK4/6 empleado, (palbociclib), ya hay en marcha estudios similares con el uso de otros inhibidores de ciclina comercializados.

Así mismo otra limitación es la escasa población que ha recibido previamente inhibidores de ciclina en el entorno adyuvante (1,2%), condicionado por el tiempo de desarrollo del estudio, en el que su uso en población de alto riesgo no estaba establecido ni generalizado. Considero que esa población merece un estudio especial posterior para definir claramente los resultados en este escenario que claramente está infrarrepresentada en el INAVO 120.

La toxicidad del triplete es superior a la reportada en los estudios de primera línea con inhibidores de ciclina, si bien es cierto que la toxicidad es manejable.

La toxicidad producida por Inavolisib, es significativamente inferior a la comunicada con el uso de otros inhibidores de PI3K. El hecho de la inhibición selectiva de PI3k con degradación de la proteína mutada justifica esa menor toxicidad

Así mismo el triplete mostró tasas de respuesta objetiva mayores que la doble terapia lo que conlleva una mejoría de la sintomatología y un retraso en la necesidad de tratamiento con quimioterapia.

La demostración de un beneficio en supervivencia global, no solo en PFS es el mayor argumento a favor de la incorporación del triplete en primera línea, pues produce un impacto clínico real llevando a la consideración de en esta población modificar la terapéutica de primera línea.

Al retrasar el tiempo libre de quimioterapia preserva calidad de vida, siendo éste uno de los objetivos principales del tratamiento en enfermedad avanzada .

Se trata de una alternativa terapéutica dirigida y personalizada, guiada por la presencia de la mutación PI3K, en la que hay datos preclínicos y clínicos que apoyan la sinergia entre la inhibición de PI3K y el bloqueo del eje CDK4/6 impidiendo mecanismos de resistencia.

Se considera una combinación terapéutica indicada en primera línea para pacientes hormono-resistentes con mutación PI3k por encima de la primera línea estándar de hormonoterapia e inhibidor de ciclinas.

9. BIBLIOGRAFÍA

1.Las Cifras del Cáncer en España 2025. SEOM

http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESP_2025.pdf.

2. REDECAN. Red Española de Registros del cáncer . <http://redecan.org>

3. Finn RS, et al. Palbociclib and Letrozole in advanced breast cancer . N Engl J Med 2016 Nov 17; 375(20): 1925-1936.

4.Hortobagyi GN, et al. Ribociclib as first line therapy for HR positive advanced breast cancer . N Engl J Med 2016 Nov 3; 375(18):1738-1748

5.Goetz Mp, et al .Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer (MONARCH-3). J Clin Oncol 2017 Nov 10;35(32):3638-3646

6. Hanan EJ, et al . Discovery of GDC-0077(inavolisib), a highly selective inhibitor and degrader of mutant PI3k. J Med Chem 2022 Dec 22;65(24):16589-16621.

7.Song K-W et al.RTK-dependent inducible degradation of mutant PI3K drives GDC-0077 efficacy. Cancer Discovery 2022. Jan ;12(1)204-219.

8. 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. febrero de 2021;32(2):208-17.

9. André F, et al. Alpelisib for *PIK3CA* - Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 16 de mayo de 2019;380(20):1929-40.

10. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/itovedi>

11. FDA . Itovebi. Prescribing Information. FDA 2024

12. Hou et al. Innavo 120 Clinical Safety Results 2024.

13. ESMO open / reserchGate. Innavolisib : extended Safety Review. 2024-2025

14. Tuner et al. Inavolisib-Based Therapy in PIK3CA-Mutated Advanced Breast Cancer N Engl J Med 2024;391:1584-96

10. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

El autor de este informe ha participado en eventos educativos promovidos por Roche, BMS, MSD, Pfizer, Astra Zeneca, Lilly, Daiichy Sankyo, Novartis, Gilead

Ha participado como consultor para Gilead, Pfizer, Lilly, Daiichy Sankyo