

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO  
 IPT-437/V1/10032026

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de inavolisib (Itovebi®) en combinación con palbociclib y fulvestrant, en 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

Fecha de publicación: 10 de marzo de 2026

En el momento actual, este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

## Índice

Introducción.....	1
Inavolisib (Itovebi®) (20).....	3
Farmacología (4, 20).....	4
Eficacia (4,21).....	4
Seguridad (4,21).....	9
Discusión.....	10
Conclusión.....	14
Grupo de expertos.....	16
Anexo.....	17
Referencias.....	22

## Introducción

A nivel epidemiológico, entre las mujeres, el cáncer de mama se mantuvo como el tipo más común entre 1995 y 2022, representando casi el 30 % de todos los nuevos cánceres diagnósticos (1). Según el estadio de la enfermedad en el momento de diagnóstico, la enfermedad puede clasificarse en cáncer de mama precoz, localmente avanzado o metastásico que a su vez tienen pronósticos muy diferentes. Las tasas de supervivencia neta a 5 años son del 96,6 % en pacientes cuyo tumor se diagnosticó en estadio I y de alrededor del 30 % en mujeres con tumores en estadio IV metastásico (2-4).

En 2020, según el informe de GLOBOCAN (5), se estimaron aproximadamente 2,3 millones de nuevos casos de cáncer de mama en mujeres a nivel mundial, consolidándose como el cáncer más diagnosticado en mujeres. El subtipo de



tumor más frecuente es el RH+/HER2- que se estima que representa un 70% de los casos de cáncer de mama invasivos (4).

La Red Española de Registros de Cáncer (6) estima que en 2024 se diagnosticaron 36.395 nuevos casos de cáncer de mama en mujeres en España. Esta cifra refleja una tendencia al alza, con un incremento anual del 0,9% en la incidencia de este tipo de cáncer.

En cuanto a la mortalidad, en 2023 se registraron 6.518 muertes por cáncer de mama en España (7). Este dato subraya la importancia de las estrategias de prevención y detección precoz para reducir la carga de esta enfermedad.

Entre los factores de riesgo se encuentran el sexo femenino (la enfermedad en varones es considerada infrecuente) y la edad. También son importantes factores de riesgo hormonales y reproductivos, de este modo la menarquia temprana, la menopausia tardía y la nuliparidad incrementan el riesgo de cáncer de mama (8). Por otro lado, otros factores ambientales y comorbilidades han demostrado ser factores de riesgo como la obesidad y el consumo de alcohol (9).

A nivel molecular, el cáncer de mama constituye una enfermedad neoplásica marcada por una notable heterogeneidad biológica y genética. Su clasificación se establece principalmente a partir del perfil inmunohistoquímico, que evalúa la expresión de los receptores de progesterona (RP), de estrógenos (RE) y la sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). En función de estos biomarcadores se distinguen cuatro subtipos principales: luminal A y luminal B (ambos con positividad para receptores hormonales), subtipo enriquecido en HER2 (con sobreexpresión de HER2) y el subtipo triple negativo (ausencia de receptores hormonales y de HER2). Estos grupos no solo difieren en la expresión de marcadores moleculares, sino también en su comportamiento clínico y en el pronóstico asociado. Los tumores luminales se consideran hormonodependientes, siendo los luminales A los de mejor pronóstico. En contraste, los tumores triple negativos carecen de expresión de todos estos receptores y se asocian con la evolución más desfavorable (1).

Además de estos biomarcadores, existen otros de importancia clínica que pueden ser evaluados en el cáncer de mama, entre ellos PIK3CA, ESRI, NTRK, MSI-H/dMMR, TMB-H, RET, BRCA1/2, PALB2 y PD-L1. En particular, el biomarcador PIK3CA codifica la subunidad catalítica de la fosfatidilinositol 3-quinasa, implicada en la vía de señalización PI3K/AKT/PTEN. Esta vía regula procesos clave como la proliferación, supervivencia, metabolismo y expresión génica en distintos tipos de tumores (sólidos y hematológicos). En el caso del cáncer de mama, las alteraciones de esta vía se producen principalmente a través de la señalización aberrante de AKT, la cual puede deberse a mutaciones activadoras en PIK3CA, mutaciones inactivadoras en PTEN o a mecanismos no genómicos, como la reducción en la expresión de la proteína PTEN o la activación aumentada de receptores tirosina quinasa. Las mutaciones activadoras en PIK3CA se presentan en aproximadamente el 35 a 40% de los cánceres de mama con receptores hormonales positivos. La presencia de estas alteraciones en PIK3CA son un mecanismo clave de resistencia primaria y adquirida a las terapias endocrinas y una de las vías oncogénicas más relevantes en el subtipo luminal. Tanto la presencia de resistencia a los tratamientos endocrinos previos como la presencia de alteraciones en PIK3CA se asocia a un peor pronóstico de la enfermedad luminal metastásica, impactando notablemente en la supervivencia global (SG) frente a aquellos pacientes que no presenten ninguna de estas dos condiciones, tal y como se ha evidenciado a través de diferentes estudios.

En este contexto, PIK3CA emerge no sólo como un marcador pronóstico adverso, sino también como un biomarcador predictivo clave para seleccionar a las pacientes candidatas al tratamiento con inhibidores de PI3K. La vía de señalización PI3K se encuentra estrechamente interconectada con las quinasas dependientes de ciclinas (CDK) y con la vía de señalización del receptor de estrógenos (RE), estableciendo complejos mecanismos de retroalimentación que favorecen la adaptación tumoral al tratamiento farmacológico y el desarrollo de resistencias. Diversos estudios preclínicos y clínicos han demostrado que el bloqueo simultáneo de estas tres vías oncogénicas en modelos de cáncer de mama con mutaciones en PIK3CA ejerce un efecto sinérgico, capaz de potenciar la supresión tumoral y retrasar o incluso revertir la resistencia a los tratamientos endocrinos (10-17).



Ante un diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado irreseccable o metastásico la primera decisión se toma en base a la presencia o no de crisis visceral. En caso de que exista crisis visceral se prefiere tratamiento con quimioterapia si el paciente es candidato. Si no existe crisis visceral, las terapias endocrinas secuenciales (con inhibidores de la aromatasas, tamoxifeno o fulvestrant), ya sea en monoterapia o combinadas con terapias dirigidas, son la opción preferida como tratamiento inicial del cáncer de mama localmente avanzado irreseccable o metastásico RH+/HER2-. En mujeres pre o perimenopáusicas este tratamiento debe combinarse con un agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH). El tratamiento de primera línea se considera para pacientes sin terapia endocrina previa o para aquellas que progresan al menos 12 meses después de completar el tratamiento adyuvante (escenario de sensibilidad endocrina). Las principales opciones terapéuticas (hasta la fecha de elaboración de este informe) en el tratamiento del cáncer de mama RH+/HER2- metastático tras recurrencia durante o en los 12 meses siguientes a completar el tratamiento adyuvante se encuentran recogidas en la tabla A1 del anexo. La terapia endocrina en combinación con inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas (CDK) 4/6 (iCDK4/6), como abemaciclib, ribociclib o palbociclib, se ha convertido en el estándar de tratamiento de primera línea. En pacientes que presentan progresión durante el tratamiento con inhibidores de aromatasas o dentro del primer año tras completar la terapia endocrina adyuvante, se recomienda la combinación de inhibidores de CDK4/6 (abemaciclib, ribociclib o palbociclib) con fulvestrant. Dentro de este contexto, de tras recaída precoz durante o en los 12 meses siguientes desde la finalización del tratamiento endocrino adyuvante también se ha aprobado recientemente inavolisib, en combinación con fulvestrant y palbociclib, en pacientes que tienen mutación en PIK3CA. El presente informe se centra en la evaluación de esta triple combinación dentro de este escenario terapéutico de primera línea tras recaída precoz durante o en los 12 meses siguientes desde la finalización de la terapia endocrina (18, 19).

## Inavolisib (Itovebi®) (20)

Inavolisib, en combinación con palbociclib y fulvestrant, está indicado 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 de 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).

Esta indicación se trata de una primera autorización estándar y el fármaco, en la fecha de redacción de este informe, carece de otras indicaciones. Itovebi® (inavolisib) está disponible como comprimidos recubiertos con película de dosis 3 mg y 9 mg.

La dosis recomendada de inavolisib es de 9 mg administrados por vía oral una vez al día, con o sin alimentos. Inavolisib se debe administrar en combinación con palbociclib y fulvestrant. La dosis recomendada de palbociclib es de 125 mg por 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 administrado por vía intramuscular los días 1, 15, 29 y, posteriormente, una vez al mes.

La dosis inicial recomendada de Itovebi para pacientes con insuficiencia renal moderada (TFGe de 30 a < 60 ml/min con base en la ecuación de CKD-EPI) es de 6 mg por vía oral una vez al día. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (TFGe de 60 a < 90 ml/min). No se ha establecido la seguridad y eficacia de Itovebi en pacientes con insuficiencia renal grave.

El tratamiento no tiene una duración definida y debe continuar hasta que la enfermedad progrese o se produzca una toxicidad inaceptable.

El tratamiento con inavolisib debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el uso de medicamentos oncológicos. Es importante destacar que, para su prescripción, se debe seleccionar los pacientes con cáncer de mama avanzado RE positivo y HER2 negativo basándose en la presencia de una o más alteraciones PIK3CA que deberán ser evaluadas mediante un dispositivo de diagnóstico *in vitro* (IVD, por sus siglas en inglés) con marcado CE aceptado para ese uso. Si el IVD con el marcado CE no estuviera disponible, se deberá utilizar un test validado alternativo.

## Farmacología (4, 20)

Inavolisib es un inhibidor selectivo de la subunidad catalítica correspondiente a la isoforma  $\alpha$  de la fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato-3-cinasa (PI3K) (p110 $\alpha$ ; codificada por el gen *PIK3CA*). Adicionalmente, este fármaco induce la degradación de la proteína p110 $\alpha$  mutada, actuando como degradador específico de su forma alterada. La vía de señalización PI3K se encuentra con frecuencia desregulada en el cáncer de mama con receptor hormonal positivo (RH+), principalmente debido a mutaciones activadoras 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*.

## Eficacia (4,21)

La eficacia de inavolisib en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, con mutación en *PIK3CA*, receptor de ER positivo), HER2 negativo, tras recurrencia durante o en los 12 meses siguientes tras completar tratamiento endocrino adyuvante se basa en los resultados del estudio pivotal fase III, multicéntrico, aleatorizado y controlado WO41554 (INAVO120) (4, 20).

El estudio WO41554 (INAVO120) es un estudio de fase III, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, aleatorizado y multicéntrico que evalúa la eficacia y seguridad de inavolisib + palbociclib + fulvestrant frente a placebo + palbociclib + fulvestrant en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, con mutación en *PIK3CA*, receptor de ER positivo, HER2 negativo, tras recurrencia durante o en los 12 meses siguientes tras completar tratamiento endocrino adyuvante. El estudio busca establecer diferencias significativas en supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador como objetivo primario y en supervivencia global (SG), tasa de respuesta objetiva (TRO), duración de respuesta (DR), y calidad de vida como objetivos secundarios. La aleatorización se realizó de forma estratificada según:

- Presencia de enfermedad visceral (sí vs. no)
- Localización geográfica
- Resistencia endocrina primaria (recaída a tratamiento endocrino durante los 2 primeros años de tratamiento adyuvante) o secundaria (recaída después de los 2 primeros años, o en los 12 meses posteriores tras haber completado el tratamiento endocrino adyuvante).

Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 a recibir uno de los siguientes tratamientos:

- Inavolisib a dosis de 9 mg por vía oral una vez al día en los días 1-28 de cada ciclo de 28 días, con palbociclib a dosis de 125 mg por vía oral una vez al día en los días 1-21 de cada ciclo de 28 días, con fulvestrant a dosis de 500 mg administrado mediante inyección intramuscular en los días 1 y 15 del ciclo 1, y luego el día 1 de cada ciclo subsiguiente de 28 días, o aproximadamente cada 4 semanas o,
- placebo en combinación con palbociclib y fulvestrant de igual forma que la descrita en el brazo de intervención.

Las participantes mujeres pre- o perimenopáusicas y los participantes masculinos también recibieron terapia con agonista de LHRH (p. ej., goserelina o leuprolida) comenzando al menos 2 semanas antes del día 1 del ciclo 1 y continuando durante toda la duración del tratamiento del estudio.

En este estudio se incluyeron pacientes con niveles de glucosa plasmática en ayunas de 126 mg/dl y HbA1c menor del 6%. Para aquellos pacientes con riesgo de desarrollar hiperglucemia (p. ej., prediabetes, índice de masa corporal >30 kg/m<sup>2</sup>, HbA1c >5,7%, >45 años de edad, antecedentes familiares de diabetes, antecedentes de diabetes gestacional y cualquier otro factor que pueda aumentar el riesgo de desarrollar hiperglucemia, incluidas ciertas etnias y un estilo de vida sedentario) podían iniciar tratamiento con metformina el día 1 del estudio, de acuerdo con las guías locales de tratamiento.

El tratamiento continuó hasta progresión, toxicidad inaceptable o retirada del consentimiento por parte de los participantes del estudio. La población incluida en el estudio fueron hombres o mujeres adultas pre y/o postmenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama RE+/HER2- localmente avanzado o metastásico en recaída o progresión al último tratamiento recibido (evidencia radiológica de enfermedad), que no era susceptible de tratamiento quirúrgico o radioterápico con intención curativa, y que hubiese sido diagnosticado durante el tratamiento endocrino adyuvante o dentro de los 12 meses posteriores a la finalización de la terapia endocrina adyuvante con un inhibidor de la aromatasas o tamoxifeno. Si las pacientes habían recibido un inhibidor de CDK4/6 (CDK4/6i) como parte de la terapia (neo)adyuvante, la progresión debía haber ocurrido >12 meses después de la finalización de la parte con CDK4/6i de la terapia (neo)adyuvante o adyuvante. Las pacientes debían tener mutación(es) confirmada(s) en PIK3CA mediante prueba central de sangre o prueba local de sangre o tejido tumoral.

En cuanto a los criterios de exclusión los principales fueron: metástasis conocidas y no tratadas, o metástasis activas del sistema nervioso central (SNC) (en progresión o que requieran anticonvulsivos o corticosteroides para control sintomático); diabetes tipo 2 que requiera tratamiento sistémico continuo al momento de la inclusión en el estudio; cualquier antecedente de diabetes tipo 1; estar recibiendo, en el momento de la inclusión en el estudio, una dosis diaria de tratamiento crónico con corticosteroides superior a 10 mg de prednisona o corticosteroides antiinflamatorios equivalentes, o inmunosupresores para una enfermedad crónica.

Los tratamientos previos también fueron tenidos en cuenta para la exclusión de pacientes, de forma que los siguientes fueron excluidos:

- Pacientes que hubiesen recibido cualquier tratamiento sistémico previo para cáncer de mama metastásico.
- Tratamiento previo con fulvestrant o cualquier degradador selectivo del receptor de estrógeno (SERD), excepto en pacientes que lo hubiesen recibido únicamente como parte del tratamiento neoadyuvante y con una duración del tratamiento no superior a 6 meses.
- Tratamiento previo con cualquier inhibidor de PI3K, AKT o mTOR, o cualquier fármaco cuyo mecanismo de acción fuese inhibir la vía PI3K-AKT-mTOR.

La variable principal del estudio fue la SLP evaluada por el investigador. Como variables secundarias se evaluaron: SG, TRO, 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 (RC), parcial (RP) o enfermedad estable (EE) que la mantenían sin necesidad de tratamiento a las 24 semanas o más desde la aleatorización)), y resultados informados por los pacientes (PRO, del inglés "patient reported outcome"), en base al tiempo hasta el deterioro confirmado en términos de dolor, función física, funcionalidad, y calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL, por sus siglas en inglés).

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) para la variable principal (SLP).

Las pruebas se realizaron inicialmente cada 8 semanas ( $\pm 7$  días) durante los primeros 2 años del tratamiento del estudio, y posteriormente cada 12 semanas ( $\pm 7$  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.

También es importante reseñar que 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  $\alpha$  de Lan-DeMets (O'Brien Fleming), con un nivel de significación global del 5%.

Se realizó un ajuste por multiplicidad para evitar errores de tipo I en el análisis de las variables secundarias. De esta forma, el análisis estadístico se planificó para efectuarse de manera jerárquica, dividiendo y reciclando la alfa: primero se evaluaría la SLP y, en caso de ser estadísticamente significativa, se analizarían posteriormente las variables secundarias utilizando un procedimiento de prueba de secuencia fija, en el que cada criterio de valoración se evaluaría formalmente con un nivel de significación bilateral de 0,05, y sólo si todas las hipótesis evaluadas previamente eran estadísticamente significativas. Las variables secundarias controladas por el error de Tipo I debían evaluarse de manera jerárquica según el siguiente orden preespecificado y fijo de criterios de valoración, únicamente si la variable principal, la SLP, resultaba estadísticamente significativa en el análisis principal: SG; TRO, tasa de mejor respuesta global, tasa de beneficio clínico, tiempo hasta el deterioro confirmado en términos de dolor, función física, funcionalidad, y calidad de vida relacionada con la salud-HRQoL.

El análisis se realizó en la población por intención de tratar (ITT). Además, el protocolo de estudio tuvo 8 enmiendas, siendo la más relevante la última, en la que se redujo el tamaño muestral debido a un reclutamiento más lento de lo esperado por la pandemia de la COVID-19. Para dicho ajuste, se redujo el número de eventos de SLP esperados de 227 a 194, lo que resultó en un cambio en la potencia estadística del 90% al 85%, si bien se siguió considerando adecuado para el análisis de la variable principal.

De 590 pacientes que pasaron el screening, un total de 325 pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento con inavolisib + palbociclib + fulvestrant ( $n = 161$ ) o placebo + palbociclib + fulvestrant ( $n = 164$ ). En el brazo experimental un total de 160 pacientes recibieron el tratamiento asignado, siendo este número de 162 en el brazo control. La razón principal para abandonar el tratamiento fue el fallecimiento (44,1% en el brazo de inavolisib, frente a 48,2% en el brazo de placebo). La proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento por EA fue comparable en los dos brazos (0,6% en el brazo de inavolisib, frente a 0% en el de placebo). En el momento del análisis final de la SG (15 de noviembre de 2024), la mediana de duración del seguimiento fue de 34,2 meses (rango 30,2–38,0) en el brazo de inavolisib, frente a 32,3 meses (rango 26,7–36,8) en el brazo de placebo. En el estudio se produjeron desviaciones mayores del protocolo en un 28,3% de los pacientes, si bien la mayoría fueron relacionadas con procedimientos del estudio que no impactaron la seguridad de los pacientes ni la valoración de los resultados de eficacia.

Las características demográficas y basales de los pacientes incluidos, en general, son comparables entre los grupos y se reflejan en la figura A1 del anexo. La población global del estudio tenía una mediana de edad de 54 años, e incluía un 18,2% de pacientes mayores de 65 años, aunque de ellos sólo un 3,7% tenía 75 o más años. La mayoría de los pacientes eran mujeres (98,2%), de raza blanca (58,8%) y asiática (38,2%). La mayoría de los pacientes (63,4%) se encontraban con un ECOG de 0, y se encontraban en estado postmenopáusico (60%). El estado metastásico de la enfermedad fue predominante (99,1%), siendo con mayor frecuencia metástasis óseas (61,8%), hepáticas (51,7%) y pulmonares (40,6%). Un 77,8% de los pacientes presentaba enfermedad visceral, y la mayoría de los pacientes (64,3%) presentaba resistencia endocrina secundaria.

En cuanto a los tratamientos previos, el 82,8% de los pacientes recibió quimioterapia neoadyuvante y el 99,4% recibió tratamiento endocrino. De estos, el 47,7% había recibido tamoxifeno, el 40,3% inhibidores de la aromatasa, el 11,4% tanto

tamoxifeno como inhibidores de la aromatasa, y solo el 1,2% había recibido previamente un inhibidor de CDK4/6. Las terapias recibidas tras la finalización de los esquemas estudiados en este ensayo se resumen en la tabla A2 del anexo. La mayor parte recibieron quimioterapia, terapia endocrina o terapias dirigidas.

Se plantearon tres análisis: un análisis primario para evaluar la SLP en las dos poblaciones el 29 de septiembre de 2023 con una madurez de los datos del 60% (n=195 eventos), y dos análisis intermedios para SG: un análisis intermedio en el momento del análisis primario de la SLP, y el análisis final, con fecha de cierre de base datos a fecha de 15 de noviembre de 2024, para evaluar la SG con un 47,4% de madurez (n=154 eventos). El análisis de SLP se realizó cuando hubo 195 eventos (180 progresiones y 15 muertes). Aunque en el European Public Assessment Report (EPAR) no se describen el número de censuras y su motivo, sí que se indica en la sección de discusión de la eficacia clínica que durante el procedimiento se presentaron las razones para la censura en el análisis primario de SLP y en el análisis de SG, y no parecía que dichas censuras afectasen a la interpretación de los resultados de dichas variables. En la tabla A3 del anexo se recogen los resultados para la variable principal (SLP evaluada por el investigador). La mediana de SLP fue de 15 meses en el brazo de inavolisib frente a 7,3 meses en el brazo de placebo (HR= 0,43; IC95% 0,32-0,59; p <0,0001). Los resultados actualizados de SLP, a fecha de 15 de noviembre de 2024, cuando se realizó el análisis final de SG, mostraron una mediana de SLP de 17,2 meses (IC95% 11,6-22,2) y de 7,3 meses (IC95% 5,9-9,2) en los brazos de inavolisib y placebo, respectivamente, con un HR de 0,42 (IC95% 0,32-0,55). En la figura A2 del anexo se pueden ver las curvas de Kaplan-Meier para la SLP en el análisis primario.

La mediana de SG fue de 34,0 meses (IC95% 28,4-44,8) en el brazo de inavolisib y de 27,0 meses (IC 95%: 22,8-38,7) en el brazo de placebo, con una probabilidad de disminución del riesgo de muerte de un 33%, un HR de 0,67 (IC 95% 0,48-0,94) y un valor de p bilateral de 0,0190, cruzando el límite de significación estadística pre-especificado para la SG de p<0.0469, con una diferencia absoluta de 7 meses. La tasa global de madurez de SG fue del 47,4% (n=154 eventos). En la figura A3 del anexo se pueden ver las curvas KM del análisis final de SG.

En cuanto al resto de variables secundarias, la TRO fue estadísticamente significativa y clínicamente relevante (diferencia absoluta del 34,7% (IC95% 24,5-44,8), p-valor: <0.0001). También fue significativa la tasa de mejor respuesta global (diferencia absoluta del 35,4% (IC95% 25,2-45,6), p-valor: <0.0001), y la tasa de beneficio clínico (diferencia absoluta del 29,5% (IC95% 19,8-39,3), p-valor: <0.0001). En la tabla A3 del anexo se muestran los resultados de las principales variables secundarias.

De acuerdo con el sistema de evaluación jerárquica según orden pre-especificado y fijo para ajuste del error de tipo I, después del análisis de SG; TRO, tasa de mejor respuesta global y tasa de beneficio clínico, las siguientes variables en ser analizadas serían los 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. El tiempo hasta el deterioro confirmado en dolor no fue estadísticamente significativo (HR=0,74, IC95% 0,49, 1,10; p-valor 0,1296), por lo que el resto de variables secundarias sólo fue analizada de manera descriptiva sin evaluar formalmente la significación estadística. La duración de la respuesta mostró una mediana de 19,2 meses (IC95% 14,7-28,3) y de 11,1 meses (IC95% 8,5-20,2) en los brazos de inavolisib y de placebo respectivamente. Se realizaron 4 análisis de sensibilidad:

- SLP evaluada por revisión central independiente ciega.
- SLP evaluada por el investigador según análisis no estratificado, para evaluar el impacto de la estratificación.
- SLP evaluada por el investigador en pacientes con estado positivo para mutación PIK3CA según la prueba central.
- Manejo del sesgo de desgaste y de evaluaciones tumorales programadas faltantes: los pacientes que no se realizaron 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 perdidas.

Se planificaron dos análisis complementarios basados en distintas estrategias para el manejo de los eventos intercurrentes:

- SLP evaluada por el investigador según el uso de cualquier tratamiento oncológico no establecido en el protocolo antes de la progresión de la enfermedad: según esta estrategia, los pacientes que iniciaron cualquier tratamiento oncológico no establecido en el protocolo antes de la progresión de la enfermedad fueron censurados en el momento de la última evaluación del estado de la enfermedad, antes del inicio de dicho tratamiento.
- Evaluación de la SLP, considerando el uso de cualquier tratamiento oncológico no establecido en el protocolo como un evento de progresión.

El beneficio de inavolisib se observó, en general, en todos los análisis de sensibilidad (19), si bien en el EPAR no se describen los resultados específicos de cada análisis (4), y en la publicación sólo se describen los resultados de SLP evaluada por revisión central independiente ciega, que fueron concordantes con los de la SLP evaluada por el investigador (HR: 0,50; IC 95 %: 0,36-0,68; p-valor < 0,001) (21). Por otra parte, se realizaron varios análisis de subgrupos considerando factores pronósticos como la edad, sexo, etnia, raza, presencia de enfermedad visceral, presencia de metástasis hepáticas, número de órganos afectados, región, resistencia endocrina, estado menopáusico al momento de la aleatorización, ECOG, estado de receptores hormonales, tratamiento previo en el contexto adyuvante/neoadyuvante. En este análisis se observa que el efecto es consistente en los diferentes subgrupos pre-especificados.

En la discusión de los resultados de eficacia del EPAR se enfatizan dos análisis de subgrupos, según regiones geográficas y en edad <65 años vs. ≥65 años, basados en estimaciones puntuales. En cuanto al análisis de subgrupos por regiones geográficas, se observó un efecto menor sobre la SLP en la región “Norteamérica/Europa Occidental” (HR 0,73 [IC 95%: 0,47-1,15]) en comparación con la región “Asia”, que presentó un efecto relativamente mayor (HR 0,40 [IC 95%: 0,24-0,64]). Esta diferencia numérica se mantuvo en el análisis de subgrupos para SG. No obstante, dado que estos análisis de subgrupos son exploratorios, con intervalos de confianza amplios y tamaños de muestra limitados, los resultados deben interpretarse con cautela y no permiten conclusiones definitivas sobre eficacia en estas subpoblaciones.

En el análisis final de OS, con fecha de corte de los datos de 15 de noviembre de 2024, con 34,2 meses de seguimiento, el beneficio en OS fue consistente en todos los subgrupos clave (22). La probabilidad de supervivencia a los 6, 12, 18, 24 y 30 meses fue del 96,8%, 87,0%, 74,3%, 65,8% y 56,5% en el brazo de inavolisib, y del 90,1%, 76,7%, 67,2%, 56,3% y 46,3% en el brazo comparador. La mediana actualizada de la SLP evaluada por el investigador fue de 17,2 meses (IC 95% = 11,6-22,2) en el brazo de inavolisib frente a 7,3 meses (IC 95% = 5,9-9,2) en el brazo comparador (HR: 0,42; IC 95% = 0,32-0,55), con análisis por hitos temporales (landmark analyses) que respaldan un beneficio duradero. La TRO fue del 62,7% (IC 95% = 54,8-70,2) y del 28,0% (IC 95% = 21,3-35,6), respectivamente (p < 0,0001).

La mediana de tiempo hasta el primer tratamiento quimioterápico posterior fue de 35,6 meses (IC 95% = 25,4-no alcanzada) en el brazo de inavolisib y de 12,6 meses (IC 95% = 10,4-16,1) en el brazo comparador (HR: 0,43; IC 95% = 0,30-0,60). La mediana de tiempo hasta el fin del tratamiento de la siguiente línea (calculado como estimador indirecto de SLP2) fue de 24 meses en el brazo de inavolisib, y de 14,5 meses en el brazo comparador (HR: 0,51; IC 95% = 0,38-0,68). Tras la interrupción del tratamiento, el porcentaje de pacientes que recibieron quimioterapia en segunda línea fue inferior en el grupo de inavolisib en comparación con el grupo placebo (46 de 83 pacientes [55 %] frente a 79 de 109 [72 %]). Del mismo modo, el porcentaje de pacientes que recibieron conjugados fármaco-anticuerpo (ADC) en tercera línea o líneas posteriores fue menor en el grupo de inavolisib que en el de placebo (8 de 48 pacientes [17 %] frente a 20 de 56 [36 %]).

## Seguridad (4,21)

La duración media del tratamiento fue más prolongada en el grupo de inavolisib en comparación con el grupo de placebo (inavolisib/placebo [9,2 meses vs. 5,6 meses respectivamente], palbociclib [9,1 meses vs. 5,6 meses] y fulvestrant [8,6 meses vs. 5,6 meses]).

La exposición fue mayor en el grupo de inavolisib que en el de placebo (5,42 meses vs. 3,58). La mediana de intensidad de dosis relativa fue alta y similar en ambos grupos (palbociclib [87,3% vs. 88,4% meses] y fulvestrant [100% en ambos grupos]). El grupo de inavolisib tuvo una mayor proporción de pacientes con EA posiblemente atribuibles al tratamiento, con respecto al grupo de placebo (97,5% vs. 94,4%, respectivamente).

Los EA de grado 3 o superior también fueron más frecuentes en el grupo de inavolisib (88,3% vs. 82,1%; diferencia de 6,2%). También hubo diferencias en los EA graves (SAE, por sus siglas en inglés). En el grupo de inavolisib hubo un 24,1% de SAE y un 10,5% en el grupo de placebo. También hubo 6 muertes en el brazo de inavolisib y 2 en placebo, sin que ninguna de las muertes fuera relacionada con el tratamiento. Otro aspecto relevante de la seguridad es el número de discontinuaciones debidas a EA, con una diferencia de más del 6,2% (6,8% en el grupo de inavolisib frente al 0,6% en el grupo de placebo).

Los EA más comunes ( $\geq 10\%$ ) fueron de neutropenia (54,3% vs. 54,9%), hiperglicemia (53,7% vs. 7,4%), diarrea (48,1% vs. 16%), disminución del recuento de neutrófilos (38,9% vs. 39,5%), anemia (36,4% en ambos grupos), estomatitis (32,7% vs. 16,7%) y náuseas (27,8% vs. 16,7%). Los EA de grado 3 o superior fueron neutropenia (47,5% vs. 48,1%), disminución del recuento de neutrófilos (se reportó como un EA aparte; 34,6% vs. 32,7%), disminución del recuento de glóbulos blancos (14,2% vs. 10,5%), plaquetopenia (9,3% vs. 2,5%), leucopenia (se reportó como un EA aparte; 6,8% vs. 10,5%), anemia (6,2% vs. 1,9%), hiperglicemia (5,6% vs. 0%), trombocitopenia (4,9% vs. 1,9%), incremento de alanín amino transferasa (3,7% vs. 1,2%), diarrea (3,7% vs. 0%), incremento de peso (3,7% vs. 0%), estomatitis (3,1% vs. 0%), neutropenia febril (2,5% vs. 0,6%), hipokalemia (2,5% vs. 0%).

En cuanto a la hiperglucemia, la mayoría de los eventos fueron de grado 1 o de grado 2. Los eventos de hiperglucemia de grado 3 solo se reportaron en el grupo inavolisib (9 pacientes [5,6 %]). No se reportaron eventos de hiperglucemia de grado 4 o 5 en ninguno de los grupos, ni casos graves de hiperglucemia. Tampoco se reportaron casos de cetoacidosis diabética. La tasa de aparición de nueva hiperglucemia fue más alta durante los dos primeros meses de tratamiento, con un tiempo medio hasta la primera aparición de 7 días (rango: de 2 a 955 días) en los pacientes tratados con inavolisib. Los eventos de hiperglucemia llevaron a la retirada de inavolisib en 1 paciente (0,6 %), reducción de la dosis de inavolisib en 4 pacientes (2,5 %) y suspensión temporal de la dosis de inavolisib en 44 pacientes (27,2 %). Entre los pacientes que presentaron al menos un evento de hiperglucemia, todos los eventos de hiperglucemia se habían resuelto en 67 de 95 pacientes (70,5 %) en el momento del análisis de la variable principal (29 de septiembre de 2023). De los 97 pacientes que experimentaron al menos 1 evento de hiperglucemia, 72 (74,2 %) recibieron metformina y/u otros tratamientos antidiabéticos, ya sea como profilaxis de la hiperglucemia o como tratamiento de la hiperglucemia. De ellos 11 (11,3%) recibieron insulina. La hiperglucemia (de cualquier grado) presentó una diferencia absoluta de riesgos del 46,7 % (IC95%: 38,1–55,4), lo que se traduce en un NNH de 2 (IC95%: 2–3) (NNH, del inglés “number needed to harm”).

Otro EA que puede afectar a la calidad de vida de los pacientes es la estomatitis. En general hubo un mayor número de casos de estomatitis en el brazo de inavolisib (51,2% vs. 26,5%). La mayoría fueron eventos de grados 1-2. Los eventos de grado 3 sólo se reportaron en el brazo de inavolisib en 5 pacientes (3,1%). Los eventos de estomatitis llevaron a la retirada de inavolisib en 1 paciente (0,6 %), a la reducción de la dosis de inavolisib en el 3,7 % de los pacientes y a la interrupción de la dosis de inavolisib en el 9,9 % de los pacientes. Por su parte, la estomatitis presentó una diferencia absoluta del 16,5% (IC95%: 7,2–25,7), correspondiente a un NNH de 6 (IC95%: 4–14).

Por otra parte, en el brazo de inavolisib hubo una mayor proporción de diarrea (48,1% vs. 16%), aunque la mayoría de los episodios de diarrea fueron de grado 1 y 2 y los eventos de grado 3 fueron del 3,7% (correspondiente a 6 pacientes). Si

bien ningún evento de diarrea llevó a la retirada de ningún fármaco del estudio en ninguno de los grupos, estos eventos provocaron la reducción de la dosis de inavolisib en 2 pacientes (1,2 %) y la interrupción de la dosis en 11 pacientes (6,8 %). No se reportaron eventos de grado 4 o 5 en ninguno de los brazos del estudio. La diarrea mostró una diferencia absoluta de riesgos del 32,6 % (IC95%: 23,1–42,1), con un NNH de 3 (IC95%: 2–4).

Finalmente, en el grupo de inavolisib hubo 6 EA con resultado de muerte, y estuvieron relacionados con hemorragia cerebral, accidente cerebrovascular, hemorragia gastrointestinal, síndrome coronario agudo y COVID-19. Ninguno de estos EA se relacionó por los investigadores con los fármacos del estudio.

En general, las incidencias de SAE y de EA que llevaron a la modificación o interrupción de la dosis de cualquier tratamiento del estudio fueron numéricamente mayores en los pacientes de edad avanzada (es decir, en los grupos de 65-74 años y  $\geq 75$  años en comparación con el grupo de  $< 65$  años), lo que podría deberse a una mayor prevalencia de comorbilidades en los pacientes mayores y/o a una reducción de la capacidad funcional de los órganos en general. Asimismo, el análisis de la seguridad de inavolisib, al comparar a los pacientes  $\geq 65$  años (14,8%) con los pacientes más jóvenes (85,2%), mostró una incidencia numéricamente mayor de modificaciones o interrupciones de la dosis de inavolisib (79,2% frente a 68,1%). Sin embargo, es importante tener en cuenta que solo se incluyeron 24 pacientes mayores de 65 años en el brazo de inavolisib (5 de ellos con 85 años o más) y 34 en el brazo control (ninguno con 85 años o más). Por lo tanto, al tratarse de un análisis de subgrupos con un tamaño de muestra limitado no pueden extraerse conclusiones sólidas a partir de estos resultados.

Por último, los análisis exploratorios de la hiperglucemia según los factores de riesgo basales indicaron que los factores de riesgo de glucosa en ayunas  $\geq 100$  mg/dL al inicio y un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> al inicio contribuyeron a una mayor incidencia de hiperglucemia.

## Discusión

Los datos de eficacia y seguridad proporcionados por el ensayo pivotal INAVO120 demuestran para inavolisib un beneficio estadísticamente significativo y clínicamente relevante en la variable principal SLP evaluada por el investigador, con una mediana de SLP de 15,0 meses en el brazo de inavolisib frente a 7,3 meses en el brazo de placebo (HR=0,43; IC95% 0,32-0,59;  $<0,0001$ ). También se observó un beneficio significativo y clínicamente relevante en términos de SG, con una mediana de 34,0 meses (IC95% 28,4-44,8) en el brazo de inavolisib y de 27,0 meses (IC 95% 22,8-38,7) en el brazo de placebo, con un HR=0,67 (IC 95% 0,48-0,94) en el análisis final, y una diferencia absoluta de 7 meses. Estos resultados de eficacia se pueden considerar clínicamente relevantes.

El diseño del ensayo fue el adecuado y esperable para la autorización de un nuevo medicamento antineoplásico. Los factores de interés estaban pre-especificados y el análisis se estratificó en función de estos. Se trataba de subgrupos relevantes puesto que respondían a preguntas importantes para los clínicos, como son la presencia de enfermedad visceral, o la resistencia endocrina. Así mismo, las variables de estudio se consideraron adecuadas y clínicamente relevantes, especialmente la SG.

El análisis primario de SLP se complementó con análisis suplementarios de SLP utilizando estrategias de estimandos hipotéticos, así como con análisis de sensibilidad basados en la evaluación por comité radiológico independiente, en pacientes con mutación PIK3CA positiva determinada únicamente por pruebas centrales, y para evaluar el impacto de los datos faltantes, dando robustez al diseño del estudio.

Así mismo, dado que la interpretación clínica del HR generalmente no es directa, se proporcionaron, a solicitud, las diferencias en el “mean restricted survival time” (el tiempo medio de supervivencia hasta un punto temporal específico y fijo, que representa el área bajo la curva de supervivencia hasta ese momento) a los 18 y 24 meses, respectivamente, como medidas adicionales del efecto. La ganancia estimada en términos de SLP fue de 4 meses (IC 95% 2,6–5,4) a los 18 meses y de 5,3 meses (IC 95% 3,3–7,3) a los 24 meses, dando consistencia al beneficio en SLP observado.

Los demás objetivos secundarios se evaluaron de manera jerárquica, y tanto la TRO, la mejor respuesta objetiva (BOR) como la tasa de beneficio clínico (CBR) fueron estadísticamente significativas y clínicamente relevantes a favor del brazo de inavolisib. La TRO en la fecha del análisis final de la supervivencia global fue del 62,7% (IC 95%: 54,8–70,2) en el brazo de inavolisib, frente al 28,0% (IC 95%: 21,3–35,6) en el brazo de placebo. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las variables de calidad de vida, evaluadas mediante resultados reportados por los pacientes (PRO).

Por otra parte, aunque no se especifica el número de censuras ni sus motivos en la descripción de los resultados del EPAR (4), sí se indica, en la sección de discusión sobre eficacia clínica, que el número de pacientes con eventos intercurrentes, según lo descrito en la definición de los estimandos, se proporcionó durante el procedimiento de evaluación del dossier. De acuerdo con el EPAR, no se considera que esto afecte el resultado del estudio. Asimismo, cinco pacientes (1,5%) se perdieron durante el seguimiento, y tampoco se consideró que esto afectara los resultados del estudio.

En general, la población del estudio reflejaba la indicación prevista, y los grupos del estudio estaban bien equilibrados en cuanto a las características demográficas y de la enfermedad al inicio, si bien es cierto que los participantes en el brazo de inavolisib eran algo más jóvenes (84,5% <65 años) y, en consecuencia, algo más pre/perimenopáusicas (40,4%) que en el brazo de placebo (79,3% <65 años, 36,0% no posmenopáusicas). Globalmente la mediana de edad de los pacientes en el estudio fue de 54 años. Esta mediana de edad está en línea con la mediana de edad observada en los estudios pivotaes de los regímenes de tratamiento estándar actualmente en el contexto de recaída precoz tras tratamiento endocrino adyuvante (57 años en PALOMA 3, 63 años en MONALEESA 3 y 59 años en MONARCH 2) (23-25), y también se objetiva en estudios con otros regímenes de tratamiento que incluyen poblaciones de pacientes con unas características similares a las de INAVO120 en cuanto a la biología y carga tumoral en el contexto de la enfermedad luminal (estudios E-2100 e IMELDA) (26, 27).

En el estudio INAVO120, solo el 18% de los pacientes incluidos tenían una edad  $\geq 65$  años (25 en el brazo de inavolisib (5 de ellos con  $\geq 85$  años) y 34 en el brazo placebo). En este subgrupo pequeño de pacientes de  $\geq 65$  años, el resultado en el análisis de subgrupos de SLP (variable principal del estudio) parece no mostrar un efecto adicional de inavolisib (HR=0,96 [IC 95% 0,50–1,83]). Además, el análisis post hoc de SG en subgrupos, realizado en el momento del análisis final de SG, favoreció al brazo de placebo frente al de inavolisib (HR=1,65 [IC 95% 0,77–3,15]). Es importante tener en cuenta que la edad no fue un factor de estratificación preespecificado en el protocolo y que el tamaño de los subgrupos de edad es demasiado pequeño para una interpretación significativa. La amplitud y superposición en los intervalos de confianza, así como el tamaño de muestra limitado sugieren una falta de diferencia estadísticamente significativa en términos de beneficio entre los diferentes grupos etarios. La edad cronológica, por sí sola, no actúa como un modificador del efecto, aunque puede correlacionarse con la eficacia y la seguridad debido a su asociación con una menor condición física, peor estado funcional, alteración de la función orgánica y la mayor frecuencia de comorbilidades observadas en pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, los pacientes más frágiles —más que simplemente de mayor edad— podrían tener una menor capacidad para beneficiarse de los efectos antitumorales debido a una menor tolerabilidad. Esto concuerda con la mayor incidencia numérica de EA y SAE que llevaron a modificaciones de dosis de cualquiera de los tratamientos del estudio en los pacientes de  $\geq 65$  años. No obstante, el reducido número de pacientes de esta franja de edad y de eventos observados (13 entre los 25 pacientes  $>65$  años en el brazo de inavolisib frente a 14 en el brazo placebo) limita la posibilidad de extraer conclusiones firmes. Sí puede concluirse que la extrapolación de la eficacia y de la seguridad del fármaco a la práctica clínica real en pacientes de mayor edad o con comorbilidades resulta más limitada. En consecuencia, se acordó reflejar en la sección 4.2 de la ficha técnica que existen datos limitados en pacientes de  $\geq 65$  años de edad.

En cuanto a la seguridad, los datos de seguridad observados en el ensayo pivotal INAVO120 están en línea con los perfiles de seguridad conocidos de los inhibidores de PI3K y CDK4/6. Aunque se ha observado una posible menor toxicidad de inavolisib respecto a otros inhibidores de PI3K, es importante destacar que no hay comparaciones directas ni indirectas

entre inhibidores de PI3K. El hecho de la inhibición selectiva de PI3K con degradación de la proteína mutada podría justificar, a nivel biológico, esa menor toxicidad.

Por otra parte, aunque una mayor proporción de pacientes discontinuó el tratamiento por EA en el brazo experimental, con respecto al brazo de placebo (11 pacientes [6,8%] vs. 1 paciente [0,6%]), la intensidad de dosis se mantuvo y alrededor del 80 % de los pacientes resolvió los eventos con medicación concomitante. Comparando con terapias aprobadas en poblaciones similares la tasa de discontinuación del tratamiento por EA fue más alta que en el estudio PALOMA (2,6%), pero más baja que en los estudios MONALEESA 3 (8,5%) y MONARCH 29 (15,9%) (23-25). Dentro del perfil de seguridad destaca la hiperglucemia, una toxicidad esperada relacionada con el mecanismo de acción de los inhibidores de PI3K, y que constituye el evento de seguridad más frecuente asociado al uso de inhibidores de PI3K. El riesgo de hiperglucemia se consideró el principal problema de seguridad durante este tratamiento (4). En el ensayo pivotal INAVO120 se excluyeron los pacientes con diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2 que requerían tratamiento sistémico continuo, así como aquellos con glucosa en ayunas >126 mg/dL (>7,0 mmol/L) y HbA1c >6,0% (>42 mmol/mol). Si bien es cierto que dicha exclusión está justificada por la interacción entre la administración de insulina y los inhibidores de PI3K —que conlleva una disminución de su eficacia y un aumento de su toxicidad—, la exclusión supone en sí misma una limitación del estudio. Esto se debe a la falta de datos de seguridad en esta población la cual, dado el riesgo de hiperglucemia asociado a inavolisib, podría estar más expuesta a desarrollar complicaciones graves o descompensaciones de su enfermedad de base. Se han notificado con frecuencia casos de hiperglucemia en pacientes tratados con Itovebi. Se han producido casos graves de hiperglucemia, incluida cetoacidosis con desenlace mortal (20). La ausencia de datos de seguridad y eficacia en pacientes con diabetes tipo-1 o tipo-2 que requieren tratamiento sistémico limita la caracterización del riesgo en estas poblaciones. Por tanto, en este grupo de pacientes se debería ser cauteloso al extrapolar los resultados, tanto de eficacia como de seguridad, ya que las descompensaciones de la diabetes podrían dar lugar a EA potenciales y a abandonos del tratamiento, con un posible impacto negativo en la supervivencia.

Como limitación de cómo se evaluó la seguridad durante el estudio INAVO120, algunos EA se registraron con diferentes términos MedDRA (del inglés “preferred terms” (PTs)), como neutropenia y disminución del número de neutrófilos, o plaquetopenia y disminución del recuento plaquetario. En estos casos, la estimación de la incidencia podría haber sido mayor si los EA se hubieran agrupado adecuadamente bajo un único PT.

Por otra parte, según los criterios de inclusión del estudio, se permitía el tratamiento previo con inhibidores de CDK4/6 en el contexto (neo)adyuvante únicamente si el evento de progresión (y la posterior inclusión en el estudio) ocurría más de 12 meses después de haber completado la fase de tratamiento con CDK4/6i. En el estudio INAVO120, solo se incluyeron tres pacientes con tratamiento previo con inhibidores de CDK4/6. La aprobación EMA para el tratamiento adyuvante con cáncer de mama luminal con inhibidores de CDK4/6, ocurrió durante o fuera del período de implementación del estudio INAVO120 (enero de 2020 a septiembre de 2023), lo que justifica temporalmente por qué tan pocos pacientes (1,2%) en el estudio habían recibido CDK4/6i previamente.

Abemaciclib y ribociclib están aprobados para el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama precoz HR+/HER2-, ganglios positivos y alto riesgo de recaída, habiendo demostrado abemaciclib un beneficio en términos de SLP y SG (46). La mayoría de los pacientes diagnosticados con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico ER positivo y HER2 negativo recibirán estos fármacos en el entorno adyuvante, de manera que la población incluida y evaluada en el estudio INAVO120 no refleja la población real de la futura práctica clínica, en la que es esperable que la mayoría de los pacientes habrá recibido previamente un inhibidor de CDK4/6. Por tanto, no conocemos el perfil de eficacia y seguridad que la combinación inavolisib + palbociclib + fulvestrant tendrá en el mundo real en pacientes que hayan progresado tras tratamiento endocrino con inhibidor de CDK4/6 en adyuvancia, de igual manera que ocurre con el uso de inhibidores de CDK4/6 + fulvestrant.

En cuanto al comparador utilizado en el estudio, estaría en línea con las guías clínicas actuales.

Por otra parte, de acuerdo con las guías clínicas actuales, aunque hay pocos datos sobre el uso de inhibidores de CDK4/6 tras la progresión con inhibidores de CDK4/6 previos, el re-tratamiento con estos fármacos puede ser posible después de un intervalo sin tratamiento superior a 12 meses. Datos procedentes del análisis traslacional de diversos estudios demuestran que progresar tras recibir un tratamiento con CDKi no significa que ese tumor haya desarrollado una resistencia al CDKi (28-30). Por tanto, tras un primer tratamiento con un inhibidor de CDK4/6, el re-tratamiento en segunda línea, en combinación con fulvestrant, podría ser una opción terapéutica. Además, nuevos datos emergentes de, por ejemplo, los estudios MAINTAIN (31), postMONARCH (32) y EMBER-3 (33) respaldan el re-tratamiento con un inhibidor de CDK4/6 (preferiblemente diferente) mientras se cambia la terapia endocrina al demostrar proporcionar un beneficio clínico. Sin embargo, es preciso remarcar que actualmente no existen datos específicos que respalden el re-tratamiento con palbociclib tras la exposición a abemaciclib o ribociclib (4). Por otra parte, la indicación finalmente adoptada fue “inavolisib, en combinación con palbociclib y fulvestrant, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, HER2 negativo, receptor de estrógeno (ER) positivo y mutación PIK3CA, tras la recurrencia durante o dentro de los 12 meses posteriores a la finalización del tratamiento endocrino adyuvante. Los pacientes previamente tratados con un inhibidor de CDK 4/6 en el contexto (neo)adyuvante deben haber tenido un intervalo de al menos 12 meses entre la finalización del tratamiento con inhibidor de CDK 4/6 y la detección de la recurrencia”. El perfil de los pacientes candidatos a tratamiento con inavolisib en combinación con palbociclib y fulvestrant que más se ajusta a lo que hemos comentado a lo largo de este informe, y de acuerdo a la población estudiada en el estudio INAVO120, serían pacientes que recurren durante la adyuvancia o dentro de los 12 primeros meses tras su finalización y no han recibido ninguna línea de tratamiento en el contexto de la enfermedad avanzada. Es importante recordar que se consideran limitaciones del ensayo la baja proporción de pacientes con tratamiento previo con inhibidores de CDK4/6 y de pacientes de 65 o más años y con comorbilidades, así como la exclusión de pacientes con diabetes de tipos 1 o 2, limitaciones que restringen la extrapolabilidad de los resultados a la población general de pacientes que serían candidatas a recibir inavolisib en combinación con palbociclib y fulvestrant según la indicación aprobada, si bien es cierto que la EMA ha considerado que la magnitud del beneficio clínico en términos de SLP,SG, tasa de respuesta y retraso del tiempo a una línea posterior de tratamiento con quimioterapia es lo suficientemente relevante como para no excluir estos grupos de la indicación aprobada. Según el plan de minimización de riesgos (RMP) acordado en la autorización, el titular realizará: (i) un estudio de seguridad post-autorización prospectivo (GO45322) en pacientes con DM2 tratados con antihiper glucemiantes no insulínicos y cáncer de mama RH+/HER2- con mutación PIK3CA candidatas a inavolisib + fulvestrant ( $\pm$  palbociclib) (n=40), con seguridad como objetivo primario y eficacia (ORR, BoR, DOR, PFS, OS) como objetivos secundarios; y (ii) un estudio postautorización no intervencional en bases de datos que incluya pacientes con DM1 o DM2 en tratamiento con insulina tratados con inavolisib + fulvestrant ( $\pm$  iCDK4/6), para caracterizar la seguridad en práctica clínica real en estas poblaciones infrarepresentadas.

Por otro lado, en el escenario de recurrencia precoz durante la adyuvancia, el estándar de tratamiento alternativo a la combinación de inavolisib, palbociclib y fulvestrant sería la dupla de un inhibidor de CDK4/6 más fulvestrant.

En este contexto, el triplete con inavolisib ha demostrado superioridad frente a palbociclib y fulvestrant en términos de supervivencia libre de progresión (SLP) y, como variable secundaria, en supervivencia global (SG). Sin embargo, no se han identificado comparaciones indirectas ni metaanálisis en red que incluyan el ensayo INAVO120 y comparen esta nueva combinación frente a otros inhibidores de CDK4/6, como ribociclib o abemaciclib.

Asimismo, ante la falta de estudios aleatorizados que comparen directamente los distintos inhibidores de CDK4/6 entre sí, resulta complejo establecer jerarquías. Si bien ribociclib, abemaciclib y palbociclib han demostrado beneficios en SLP, sólo los dos primeros han evidenciado un beneficio consistente en SG (34-38). No obstante, debido a la ausencia de comparaciones directas y a que las poblaciones de los estudios no son completamente intercambiables, los datos actuales no permiten establecer la superioridad de un inhibidor sobre otro. Tras la progresión a tratamiento con inavolisib, palbociclib y fulvestrant, o con fulvestrant más un inhibidor de CDK4/6, entraríamos en opciones de

tratamiento de segunda línea, como alpelisib (39) con fulvestrant si existe mutación en PIK3CA y se ha realizado un tratamiento con terapia endocrina en monoterapia, capivasertib-fulvestrant en pacientes con una o más mutaciones en PIK3CA/AKT1/PTEN, o si no existe ninguna de estas mutaciones everólimus junto con exemestano (18, 19). Por tanto, en primera línea tras recurrencia a tratamiento adyuvante, teniendo en cuenta estos resultados, y los previos de otros estudios y especialmente los del estudio INAVO120, parece que la combinación de inavolisib con fulvestrant y palbociclib ofrecería un mayor beneficio clínico en términos tanto de SLP como de SG, con respecto a la combinación fulvestrant + palbociclib. Debe señalarse que el beneficio de inavolisib se circunscribe a un nicho de pacientes con mutación en PI3K y "recaída precoz" (progreso durante o en los 12 meses posteriores a la adyuvancia), una población con una biología más agresiva donde el estándar previo (doble de inhibidores de CDK4/6 + terapia endocrina) ofrece resultados subóptimos.

La racionalidad biológica del bloqueo de la vía PI3K descansa en su papel dual: no sólo como mecanismo de resistencia adquirida bajo presión selectiva, sino como un impulsor oncológico intrínseco en el fenotipo luminal de mal pronóstico. Los datos del estudio INAVO120 sugieren que el bloqueo temprano de la isoforma alfa podría prevenir la expansión de subclones resistentes y, secundariamente, retrasar el agotamiento de la sensibilidad a los inhibidores de CDK4/6. En este subgrupo de pacientes de alto riesgo, el fármaco no solo busca maximizar la eficacia del eje endocrino, sino alterar la historia natural de la enfermedad retrasando la transición a líneas no hormonales. Este enfoque se ve respaldado por el retraso observado en el tiempo hasta la quimioterapia (TTC) en INAVO120, lo que sugiere un diferimiento clínicamente relevante de la necesidad de tratamiento citotóxico. No obstante, estos resultados deben interpretarse con cautela, dado que el TTC no mide SLP2 y su validez como indicador del beneficio post-progresión es limitada, dado que está altamente influido por las decisiones terapéuticas y los tratamientos recibidos tras la progresión. Aunque inavolisib presenta un perfil de selectividad superior a los inhibidores de PI3K de primera generación —como alpelisib (estudio SOLAR-1 (40)—, lo que teóricamente minimiza la toxicidad *off-target*, su integración en un triplete con palbociclib y fulvestrant incrementa la complejidad del manejo clínico. La optimización de la intensidad de dosis resulta crítica; la aparición de eventos adversos específicos como hiperglucemia, rash o diarrea, a pesar de mostrar una menor incidencia relativa que con sus predecesores, exige una monitorización estrecha y proactiva, especialmente en poblaciones infrarrepresentadas en el ensayo clínico INAVO120, de las que tenemos menos información, como pacientes ancianos frágiles o pacientes con diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2. Este control es indispensable para evitar interrupciones prematuras del tratamiento que puedan comprometer el beneficio terapéutico observado en el ensayo clínico.

En la actualización de las guías de la ESMO de 2025 (18) recomiendan la combinación inavolisib + palbociclib + fulvestrant en pacientes con mutación en PIK3CA tras la recurrencia de la terapia adyuvante, siempre que la recurrencia sea durante la adyuvancia o en los 12 primeros meses tras finalizarla, con un nivel de recomendación 1A.

En cuanto al beneficio clínico, la escala ESMO-MCBS v2.0 otorgó al fármaco basándose en los resultados del ensayo pivotal, según el formulario 2b, una puntuación de 3, en una escala del 1 al 5 (41, 42). Comparativamente, según la escala ESMO-MCBS v2.0, la magnitud del beneficio clínico asignado fulvestrant-abemaciclib es de 3 y de 4 para fulvestrant-ribociclib y fulvestrant-palbociclib (41).

## Conclusión

Inavolisib, en combinación con palbociclib y fulvestrant, ha obtenido autorización 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.

El estudio pivotal WO41554 (INAVO120) que es un estudio de fase III, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, aleatorizado y multicéntrico evaluó la eficacia y seguridad de inavolisib + palbociclib + fulvestrant frente a placebo + palbociclib + fulvestrant en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, con mutación en PIK3CA, receptor de ER positivo, HER2 negativo, tras recurrencia durante o en los 12

meses siguientes tras completar tratamiento endocrino adyuvante. La combinación inavolisib + palbociclib + fulvestrant ha demostrado ser superior a placebo en combinación con palbociclib y fulvestrant para la variable principal de SLP, con una diferencia de 7,7 meses (HR =0,43; IC95%; 0,32-0,59;  $p < 0,0001$ ), y la variable secundaria de SG, con una diferencia de 7 meses (HR=0,67; IC95%; 0,48-0,94;  $p = 0,0190$ ), mostrando diferencias estadísticamente significativas y clínicamente relevantes.

El perfil de toxicidad fue, en general, peor que el del comparador con un mayor porcentaje de EA y SAE. Sin embargo, el perfil de EA está en línea con los perfiles de seguridad conocidos de los inhibidores de PI3K y CDK4/6, y la mayor parte de estos eventos fueron manejables médicamente. Los más frecuentes fueron neutropenia, hiperglicemia, diarrea, anemia, estomatitis y náuseas. La hiperglucemia es especialmente importante, sobre todo en pacientes diabéticos.

Es importante recordar que se consideran limitaciones del ensayo la baja proporción de pacientes con tratamiento previo con inhibidores de CDK4/6 y de pacientes de 65 o más años y con comorbilidades, así como la exclusión de pacientes con diabetes tipo 1 o 2, limitaciones que restringen la extrapolabilidad de los resultados a la población general de pacientes que serían candidatas a recibir inavolisib en combinación con palbociclib y fulvestrant según la indicación aprobada. A pesar de estas limitaciones, se ha considerado que la magnitud del beneficio clínico en términos de SLP, SG, tasa de respuesta y retraso del tiempo a una línea posterior de tratamiento con quimioterapia es lo suficientemente relevante como para no excluir estos grupos de la indicación aprobada.

Será preciso seleccionar el tratamiento teniendo en cuenta el perfil de toxicidad de cada opción terapéutica disponible teniendo especial cuidado en pacientes diabéticos, así como en pacientes con comorbilidades importantes o edad avanzada, que podrían tener una mayor susceptibilidad a presentar toxicidad y que cuentan con datos limitados.

Por tanto, y considerando las limitaciones en la población del ensayo pivotal y teniendo en cuenta la ausencia de comparaciones directas o indirectas de inavolisib, palbociclib y fulvestrant frente a las combinaciones de fulvestrant con otros inhibidores de CDK4/6, como ribociclib o abemaciclib, la combinación de inavolisib, palbociclib y fulvestrant se posiciona como una opción de tratamiento preferente frente a la combinación de fulvestrant con inhibidores de CDK4/6 en pacientes tras recurrencia durante o en los 12 meses siguientes desde la finalización del tratamiento adyuvante. Esta consideración se sustenta en los beneficios significativos alcanzados en SLP y SG, siendo hasta la fecha la única combinación con beneficio clínicamente relevante en supervivencia global para este escenario específico.

## Grupo de expertos

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

**Joaquín Sáez Peñataro.** Servicio de Farmacología Clínica, Área del Medicamento, Programa Clínic de Farmacovigilancia, Hospital Clínic de Barcelona.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los Laboratorios Titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), la Sociedad Española de Senología y patología Mamaria (SESPM), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), la Federación Española de Cáncer de Mama (FECMA), la Asociación de pacientes de cáncer de mama, ginecológico y hereditario (AMOH) y la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

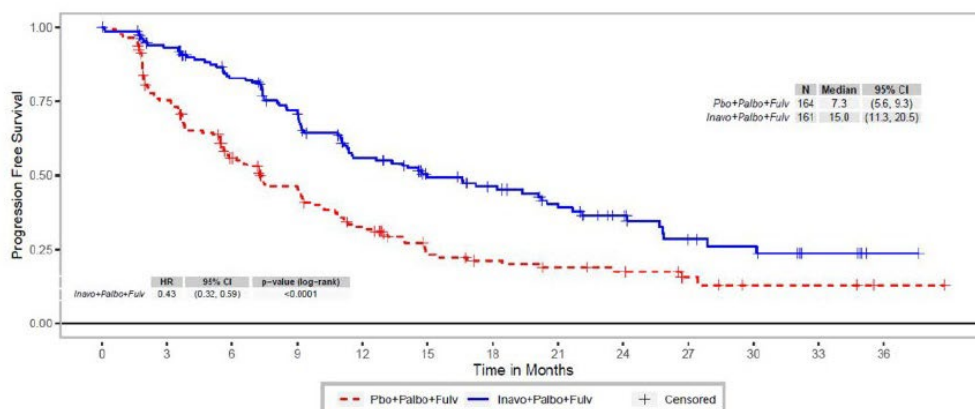
## Anexo

**Figura A1.** Características basales de la población de estudio (19)

**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)

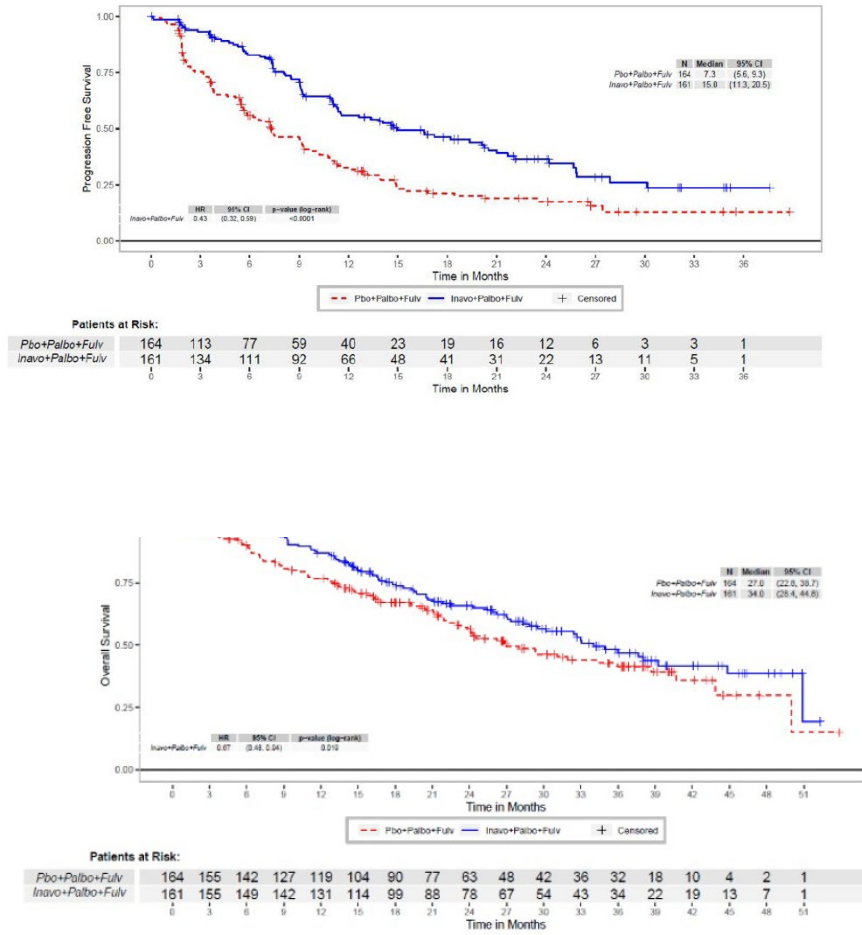
**Figura A2.** Curvas de KM para la variable principal (SLP) (4)



Patients at Risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Pbo+Palbo+Fulv	164	113	77	59	40	23	19	16	12	6	3	3	1
Inavo+Palbo+Fulv	161	134	111	92	66	48	41	31	22	13	11	5	1

**Figura A3.** Curvas de KM para SG (4)



**Tabla A1.** Comparadores de inavolisib disponibles en cáncer de mama RH+/HER2- metastático tras recurrencia durante o en los 12 meses siguientes a completar el tratamiento adyuvante

Nombre	Inavolisib (4) + palbociclib (32) + fulvestrant (33)	Inhibidores CDK4/6 (32, 34, 35) + fulvestrant (33)
Presentación	comprimidos recubiertos con película	Comprimidos o cápsulas según el fármaco
Posología	<b>Inavolisib:</b> 9 mg/24h <b>Palbociclib:</b> 125 mg/24h durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento para completar un ciclo de 28 días <b>Fulvestrant:</b> 500 mg los días 1, 15, 29 y, posteriormente, una vez al mes	<b>Abemaciclib:</b> 150 mg/12h de forma continua. <b>Palbociclib:</b> 125 mg/24h durante 21 días y 7 días de descanso. <b>Ribociclib:</b> 600 mg/24h durante 21 días y 7 días de descanso. <b>Fulvestrant:</b> 500 mg/mes con una dosis adicional administrada 2 semanas después de la inicial
Indicación aprobada en FT o no	Cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, con mutación en PIK3CA, RE+, 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.	Cáncer de mama localmente avanzado o metastásico RH+, HER2-, en combinación con fulvestrant en mujeres que hayan recibido hormonoterapia previa. En mujeres pre o perimenopáusicas la hormonoterapia se debe combinar con un agonista LHRH.
Efectos adversos	<b>Muy frecuentes:</b> Neutropenia (54,3%), hiperglicemia (53,7%), diarrea (48,1%), anemia (36,4%), estomatitis (32,7%) y náuseas (27,8%). <b>Abandonos de tratamiento debido a EA:</b> 6,8%	<b>Muy frecuentes:</b> Diarrea, neutropenia, fatiga, náuseas. <b>EA característicos:</b> Ribociclib prolonga el intervalo QTc. Inhibidores de CDK4/6 (efecto de clase): eventos tromboembólicos <b>Abandonos de tratamiento debido a EA:</b> 4% palbociclib, 11,9% abemaciclib y 7% ribociclib
Conveniencia	Tratamiento oral, excepto fulvestrant, que es administrado vía IM.	Tratamiento oral, excepto fulvestrant, que es administrado vía IM.
Otras características diferenciales	Indicado en hombres y mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas Tratamiento continuo (inavolisib, fulvestrant). Tratamiento discontinuo (palbociclib)	Indicado en pacientes de cáncer de mama Tratamiento discontinuo (ribociclib y palbociclib) Tratamiento continuo (abemaciclib)

**Tabla A2.** Tratamientos recibidos post-discontinuación en ambos brazos.

N (%)	Inavolisib + palbociclib + fulvestrant (n=161)		placebo + palbociclib + fulvestrant (n=164)	
	2da línea	3ª o posteriores líneas	2da línea	3ª o posteriores líneas
Número total de pacientes	83 (51,6%)	48 (29,8%)	109 (66,5%)	56 (34,1%)
Capecitabina	26 (31,3%)	14 (29,2%)	37 (33,9%)	24 (42,9%)
Inhibidores de la aromatasa	16 (19,3%)	10 (20,8%)	20 (18,3%)	14 (25%)
Terapias dirigidas (conjugado anticuerpo-fármaco)	1 (1,2%)	8 (16,7%)	1 (0,9%)	20 (35,7%)
Alpelisib	5 (6%)	2 (4,2%)	9 (8,3%)	2 (3,6%)
Everolimus	8 (9,6%)	4 (8,3%)	10 (9,2%)	8 (14,3%)

<b>Abemaciclib</b>	2 (2,4%)	2 (4,2%)	0 (0%)	2 (3,6%)
<b>Ribociclib</b>	1 (1,2%)	1 (2,1%)	5 (4,6%)	0 (0%)
<b>Palbociclib</b>	5 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,8%)

**Tabla A3.** Resultados para las variables del estudio INAVO120

Variable principal (SLP)				
Supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador	Inavolisib + palbociclib + fulvestrant (n=161)	placebo + palbociclib + fulvestrant (n=164)	Medida de asociación / efecto (IC 95%)	p-valor
Eventos (progresión o muerte)	82 (50,9%)	113 (68,9%)	NA	NA
Progresión	75 (91,5%)	105 (92,9%)	NA	NA
Muerte	7 (8,5%)	8 (7,1%)	NA	NA
Duración SLP (meses)	Inavolisib + palbociclib + fulvestrant (n=161)	placebo + palbociclib + fulvestrant (n=164)	Medida de asociación / efecto (IC 95%)	p-valor
Mediana de meses (IC 95%)	15,0 (11,3, 20,5)	7,3 (5,6, 9,3)	HR=0,43 (0,32, 0,59)	<0,0001 (bilateral, log-rank)
Tasa de SLP	Inavolisib + palbociclib + fulvestrant (n=161)	placebo + palbociclib + fulvestrant (n=164)	Medida de asociación / efecto (IC 95%)	p-valor
Proporción de pacientes libres de evento (IC 95%) a los 6 meses	82,93% (75,50, 88,23)	55,92 (47,55, 63,48)	RAR (IC 95%): 27,01 (16,87, 37,15)	<0,0001 (Z-test)
Proporción de pacientes libres de evento (IC 95%) a los 12 meses	55,89 (46,87, 63,98)	32,61 (24,86, 40,57)	RAR (IC 95%): 23,28 (11,59, 34,97)	<0,0001 (Z-test)
Proporción de pacientes libres de evento (IC 95%) a los 18 meses	46,24 (37,07, 54,90)	21,10 (14,26, 28,84)	RAR (IC 95%): 25,14 (13,52, 36,76)	<0,0001 (Z-test)
Variables secundarias*				
Supervivencia global (SG)	Mediana tratamiento estudiado	Mediana tratamiento control	HR (IC 95%)	p-valor

Mediana del tiempo de supervivencia (meses)	34.0 (28.4, 44.8)	27.0 (22.8, 38.7)	0.67 (0.48, 0.94)	-bilateral (log-rank): 0.0190 (umbral: p < 0.0469)
<b>Tasa de respuestas objetivas (TRO)</b>	<b>Tratamiento estudiado</b>	<b>Tratamiento control</b>	<b>RAR (IC 95%)</b>	<b>p-valor</b>
Respondedores n (%) (95% IC, Clopper-Pearson)	101 (62.7%)  (54.8, 70.2)	46 (28.0%)  (21.3, 35.6)	34,7%  24.5, 44.8	<0.0001 (CMH)
<b>Tasa de mejor respuesta global (BOR)</b>	<b>Tratamiento estudiado</b>	<b>Tratamiento control</b>	<b>RAR (IC 95%)</b>	<b>p-valor</b>
Respondedores n (%) (95% IC, Clopper-Pearson)	109 (67.7%)  (59.9, 74.8)	53 (32.3%)  (25.2, 40.1)	35,4%  (25.2, 45,6)	<0.0001 (CMH)
<b>Tasa de beneficio clínico (CBR)</b>	<b>Tratamiento estudiado</b>	<b>Tratamiento control</b>	<b>RAR (IC 95%)</b>	<b>p-valor</b>
Respondedores n (%) (95% IC, Clopper-Pearson)	131 (81.4%)  (74.5, 87.1)	85 (51.8%)  (43.9, 59.7)	29,5%  (19.8, 39.3)	<0.0001 (CMH)

\* Las variables secundarias con control de error de tipo I debían analizarse de forma jerárquica según el siguiente orden preespecificado y fijo de criterios, solo si el criterio de valoración principal, la SLP (supervivencia libre de progresión), resultaba estadísticamente significativo en el análisis principal de SLP: SG; TRO; tasa de mejor respuesta objetiva; tasa de beneficio clínico; tiempo hasta el deterioro confirmado en términos de dolor, función física, funcionalidad, y calidad de vida relacionada con la salud-HRQoL.

NA: no aplicable; RAR: reducción absoluta del riesgo; CMH: Cochran-Mantel-Haenzel test

## Referencias

1. Alcaide Lucena M, Rodríguez González CJ, de Reyes Lartategui S, Gallart Aragón T, Sánchez Barrón MT, García Rubio J, Torné Poyatos P. Clasificación actual del cáncer de mama. Implicación en el tratamiento y pronóstico de la enfermedad. *Cir Andal*. 2021;32(2):155-59.
2. Manzano A, Svedman C, Hofmarcher T, Wilking N. Comparator Report on Cancer in Europe 2025 - Disease Burden, Costs and Access to Medicines and Molecular Diagnostics. IHE REPORT 2025:2. IHE: Lund, Sweden
3. Baeyens-Fernández JA, Molina-Portillo E, Pollán M, Rodríguez-Barranco M, Del Moral R, Arribas-Mir L, Sánchez-Cantalejo Ramírez E, Sánchez MJ. Trends in incidence, mortality and survival in women with breast cancer from 1985 to 2012 in Granada, Spain: a population-based study. *BMC Cancer*. 2018 Aug 2;18(1):781
4. Itovebi, Public Assessment Report (EPAR). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/itovebi>. Último acceso: 21/09/2025
5. Globocan: Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249
6. REDECAN. Red Española de Registros de Cáncer. Disponible en: <https://www.redecan.org>. (Acceso 22/09/2025)
7. Las cifras del cáncer en España. SEOM. ISBN: 978-84-09-69154-8. Disponible en: [https://seom.org/images/LAS\\_CIFRAS\\_DMC2025.pdf](https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DMC2025.pdf). Último acceso: 01/02/2026
8. Gabrielson M, Chiesa F, Behmer C et, al. Association of reproductive history with breast tissue characteristics and receptor status in the normal breast. *Breast Cancer Res Treat* 2018; 170:487– 497.
9. Lope V, Martín M, Castelló A, et al. Physical activity and breast cancer risk by pathological subtype. *Gynecol Oncol*. 2017;144(3):577-585.
10. Lambertini M, Blondeaux E, Bisagni G, Mura S, De Placido S, De Laurentiis M, et al. Prognostic and clinical impact of the endocrine resistance/sensitivity classification according to international consensus guidelines for advanced breast cancer: an individual patient-level analysis from the Mammella InterGruppo (MIG) and Gruppo Italiano Mammella (GIM) studies. *EClinicalMedicine*. 2023 May 12;59:101931
11. Fillbrunn M, Signorovitch J, André F, Wang I, Lorenzo I, Ridolfi A, Park J, Dua A, Rugo HS. PIK3CA mutation status, progression and survival in advanced HR+/HER2- breast cancer: a meta-analysis of published clinical trials. *BMC Cancer*. 2022 Sep 21;22(1):1002
12. Khatpe AS, Adebayo AK, Herodotou CA, Kumar B, Nakshatri H. Nexus between PI3K/AKT and Estrogen Receptor Signaling in Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021 Jan 20;13(3):369.
13. Presti D, Quaquarini E. The PI3K/AKT/mTOR and CDK4/6 Pathways in Endocrine Resistant HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer: Biological Mechanisms and New Treatments. *Cancers (Basel)*. 2019 Aug 24;11(9):1242
14. Herrera-Abreu MT, Palafox M, Asghar U, Rivas MA, Cutts RJ, Garcia-Murillas I, Pearson A, Guzman M, Rodriguez O, Grueso J, Bellet M, Cortés J, Elliott R, Pancholi S, Baselga J, Dowsett M, Martin LA, Turner NC, Serra V. Early Adaptation and Acquired Resistance to CDK4/6 Inhibition in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Cancer Res*. 2016 Apr 15;76(8):2301-13
15. Vora SR, Juric D, Kim N, Mino-Kenudson M, Huynh T, Costa C, Lockerman EL, Pollack SF, Liu M, Li X, Lehar J, Wiesmann M, Wartmann M, Chen Y, Cao ZA, Pinzon-Ortiz M, Kim S, Schlegel R, Huang A,
16. Engelman JA. CDK 4/6 inhibitors sensitize PIK3CA mutant breast cancer to PI3K inhibitors. *Cancer Cell*. 2014 Jul 14;26(1):136-49

17. Song KW, Edgar KA, Hanan EJ, Hafner M, Oeh J, Merchant M, Sampath D, Nannini MA, Hong R, Phu L, Forrest WF, Stawiski E, Schmidt S, Endres N, Guan J, Wallin JJ, Cheong J, Plise EG, Lewis Phillips GD, Salphati L, Heffron TP, Olivero AG, Malek S, Staben ST, Kirkpatrick DS, Dey A, Friedman LS. RTK-Dependent Inducible Degradation of Mutant PI3K $\alpha$  Drives GDC-0077 (Inavolisib) Efficacy. *Cancer Discov.* 2022 Jan;12(1):204-219
18. Garcia-Saenz JA, Lopez-Barajas IB, Echavarria I, Gonzalez CH, Vila MM, Antón FM, Pernas S, Cajal TRY, Ribelles N, Ezquerria MB. SEOM-GEICAM-SOLTI clinical guidelines in advanced breast cancer (UPDATE 2025). *Clin Transl Oncol.* 2025 Nov 3
19. Trapani D, Martins-Branco D, Curigliano G, Gennari A, Pentheroudakis G, Harbeck N; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). Updated treatment recommendations for systemic treatment: from the ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guideline. *Ann Oncol.* 2025 Aug 12;S0923-7534(25)00914-7.
20. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica de Itovebi (inavolisib). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/es/documents/overview/itovebi-epar-medicine-overview\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/overview/itovebi-epar-medicine-overview_es.pdf). (Acceso: 25/09/2025)
21. Turner NC, Im SA, Saura C, Juric D, Loibl S, Kalinsky K, et al. Inavolisib-Based Therapy in PIK3CA-Mutated Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2024 Oct 31;391(17):1584-1596
22. Jhaveri KL, Im SA, Saura C, Loibl S, Kalinsky K, Schmid P, Loi S, Thanopoulou E, Shankar N, Jin Y, Stout TJ, Clark TD, Song C, Juric D, Turner NC. Overall Survival with Inavolisib in PIK3CA-Mutated Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2025;393(2):151-161
23. Turner NC, Ro J, André F, Loi S, Verma S, Iwata H, Harbeck N, Loibl S, Huang Bartlett C, Zhang K, Giorgetti C, Randolph S, Koehler M, Cristofanilli M; PALOMA3 Study Group. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Jul 16;373(3):209-19
24. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, Petrakova K, Bianchi GV, Esteva FJ, Martín M, Nusch A, Sonke GS, De la Cruz-Merino L, Beck JT, Pivot X, Vidam G, Wang Y, Rodriguez Lorenc K, Miller M, Taran T, Jerusalem G. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* 2018 Aug 20;36(24):2465-2472
25. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, Burdaeva O, Okera M, Masuda N, Kaufman PA, Koh H, Grischke EM, Frenzel M, Lin Y, Barriga S, Smith IC, Bourayou N, Llombart-Cussac A. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol.* 2017 Sep 1;35(25):2875-2884
26. Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, Shenkier T, Cella D, Davidson NE. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2007 Dec 27;357(26):2666-76
27. Gligorov J, Doval D, Bines J, et al. Maintenance capecitabine and bevacizumab versus bevacizumab alone after initial first-line bevacizumab and docetaxel for patients with HER2-negative metastatic breast cancer (IMELDA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2014 Nov;15(12):1351-1360
28. O'Leary B, Cutts RJ, Liu Y, Hrebien S, Huang X, Fenwick K, André F, Loibl S, Loi S, Garcia-Murillas I, Cristofanilli M, Huang Bartlett C, Turner NC. The Genetic Landscape and Clonal Evolution of Breast Cancer Resistance to Palbociclib plus Fulvestrant in the PALOMA-3 Trial. *Cancer Discov.* 2018 Nov;8(11):1390-1403
29. Wander SA, Cohen O, Gong X, Johnson GN, Buendia-Buendia JE, Lloyd MR, Kim D, Luo F, Mao P, Helvie K, Kowalski KJ, Nayar U, Waks AG, Parsons SH, Martinez R, Litchfield LM, Ye XS, Yu C, Jansen VM, Stille JR, Smith PS, Oakley GJ, Chu QS, Batist G, Hughes ME, Kremer JD, Garraway LA, Winer EP, Tolaney SM, Lin NU, Buchanan SG, Wagle N. The Genomic Landscape of Intrinsic and Acquired Resistance to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Patients with Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. *Cancer Discov.* 2020 Aug;10(8):1174-1193
30. Goetz MP, Cicin I, Testa L, Tolaney SM, Huober J, Guarneri V, Johnston SRD, Martin M, Rastogi P, Harbeck N, Shahir A, Wei R, André V, Rugo HS, O'Shaughnessy J. Impact of dose reductions on adjuvant abemaciclib efficacy for patients with high-risk early breast cancer: analyses from the monarchE study. *NPJ Breast Cancer.* 2024 Apr 26;10(1):34

31. Kalinsky K, Accordino MK, Chiuzan C, Mundi PS, Sakach E, Sathe C, et al. Randomized Phase II Trial of Endocrine Therapy With or Without Ribociclib After Progression on Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibition in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: MAINTAIN Trial. *J Clin Oncol*. 2023 Aug 20;41(24):4004-4013
32. Kalinsky K, Bianchini G, Hamilton E, Graff SL, Park KH, Jeselsohn R, et al. Abemaciclib Plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer After Progression on CDK4/6 Inhibition: Results From the Phase III postMONARCH Trial. *J Clin Oncol*. 2025 Mar 20;43(9):1101-1112
33. Jhaveri KL, Neven P, Casalnuovo ML, Kim SB, Tokunaga E, Aftimos P, et al. Imlunestrant with or without Abemaciclib in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2025 Mar 27;392(12):1189-1202
34. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Hart L, et al. Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2022;386:942-50
35. Lu YS, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Cardoso F, et al. Updated overall survival of ribociclib plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone in pre- and perimenopausal patients with HR+/HER2- advanced breast cancer in MONALEESA-7: a phase III randomized clinical trial. *Clin Cancer Res*. 2022;28(5):851-9
36. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018;36:2465-72
37. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptor-positive, ERBB2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy-MONARCH 2: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2020;6:116-24
38. Slamon DJ, Dieras V, Rugo HS, Harbeck N, Im SA, Gelmon KA, et al. Overall survival with palbociclib plus letrozole in advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2024;42:994-1000
39. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica de Piqray. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201455002/FT\\_1201455002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201455002/FT_1201455002.html). Última actualización: 01/02/2026
40. André F, Ciruelos EM, Juric D, Loibl S, Campone M, Mayer IA, Rubovszky G, Yamashita T, Kaufman B, Lu YS, Inoue K, Pápai Z, Takahashi M, Ghaznawi F, Mills D, Kaper M, Miller M, Conte PF, Iwata H, Rugo HS. 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*. 2021 Feb;32(2):208-217. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.011. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33246021.
41. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard JY, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol*. 2017 Oct 1;28(10):2340-2366. doi: 10.1093/annonc/mdx310. PMID: 28945867
42. European Society of Medical Oncology (ESMO). ESMO-MCBS scorecard: Inavolisib. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard=475> (Acceso: 03/02/2026)
43. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica de Ibrance. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161147003/FT\\_1161147003.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161147003/FT_1161147003.html) (Acceso: 13/10/2025)
44. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica de Faslodex. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/80910/80910\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/80910/80910_ft.pdf) (Acceso: 13/10/2025)
45. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica de Kisqali. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171221001/FT\\_1171221001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171221001/FT_1171221001.html) (Acceso: 13/10/2025)



46. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica de Verzenios. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181307013/FT\\_1181307013.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181307013/FT_1181307013.html) (Acceso: 13/10/2025)