

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

inavolisib

ITOVEBI 3 mg et 9 mg,

comprimé pelliculé

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 14 janvier 2026

- Cancer du sein localement avancé ou métastatique
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans l'indication : « ITOVEBI, en association avec le palbociclib et le fulvestrant, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, à récepteurs aux œstrogènes (RE) positifs, HER2 négatif et présentant une mutation du gène PIK3CA, en récurrence pendant ou dans les 12 mois suivant la fin d'une hormonothérapie adjuvante.

Les patients précédemment traités par un inhibiteur de CDK 4/6 en situation (néo)adjuvante doivent respecter un intervalle de temps d'au moins 12 mois entre l'arrêt du traitement par l'inhibiteur de CDK 4/6 et la survenue d'une récurrence.

Chez les femmes en pré/périménopause et chez les hommes, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH). »

Place dans la stratégie thérapeutique	ITOVEBI (inavolisib) est un traitement de première ligne du cancer du sein à un stade avancé (localement avancé ou métastatique), RH+/HER2- avec une mutation PIK3CA, et après une progression précoce pendant ou dans les 12 mois suivant la fin d'une hormonothérapie adjuvante. Les patients précédemment traités par un inhibiteur de CDK 4/6 en situation (néo)adjuvante doivent respecter un intervalle de temps d'au moins 12 mois entre l'arrêt du traitement par l'inhibiteur de CDK 4/6 et la survenue d'une récurrence.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Un progrès thérapeutique par rapport à l'association palbociclib/fulvestrant. Prenant en compte : – la démonstration d'une supériorité dans une étude randomisée en double aveugle de l'ajout ITOVEBI à une bithérapie par fulvestrant/palbociclib versus cette bithérapie seule notamment en survie sans progression (HR=0,43 ;

IC95% = [0,32 ; 0,59] avec une médiane de 15,0 mois versus 7,3 mois dans le groupe comparateur) et en survie globale (HR=0,67 ; IC95% = [0,48 ; 0,94] avec une médiane de 34 mois vs 27 mois dans le groupe comparateur),

- le choix du palbociclib dans le groupe comparateur est aujourd’hui discutable du fait d’un niveau de démonstration non optimal à cette ligne de traitement par rapport aux autres antiCDK 4/6 disponibles : le ribociclib et l’abemaciclib, qui avaient démontré un gain en survie globale,
- l’absence de gain démontré sur la qualité de vie,
- le surcroît de toxicité portant notamment sur les événements indésirables graves plus fréquents dans le groupe Inavo+Palbo+Fulv par rapport au groupe Pbo+Palbo+Fulv (27,3% vs 13,5%) et la survenue d’hyperglycémie notée chez un patient sur deux avec la nécessité de mettre en route un traitement antidiabétique et l’intégration de cette toxicité dans le PGR du produit comme risque important identifié,

la Commission considère qu’ITOVEBI (inavolisib) en association au palbociclib/fulvestrant apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la bithérapie par palbociclib/fulvestrant, dans le traitement des patients adultes atteints d’un cancer du sein localement avancé ou métastatique, à récepteurs aux œstrogènes (RE) positifs, HER2 négatif et ayant une mutation du gène PIK3CA, en récurrence pendant ou dans les 12 mois suivant la fin d’une hormonothérapie adjuvante.

Population cible	La population cible est estimée à un maximum de 1450 patients par an.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Etude INAVO120	9
3.2.2 Comparaison indirecte	15
3.3 Profil de tolérance	16
3.4 Modification du parcours de soins	17
3.5 Programme d'études	18
4. Discussion	18
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	20
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	20
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	20
5.3 Service Médical Rendu	20
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	21
5.5 Population cible	21
5.6 Autres recommandations de la Commission	22

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Janvier 2026

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « ITOVEBI, en association avec le palbociclib et le fulvestrant, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, à récepteurs aux œstrogènes (RE) positifs, HER2 négatif et présentant une mutation du gène PIK3CA, en récurrence pendant ou dans les 12 mois suivant la fin d'une hormonothérapie adjuvante (voir rubrique 5.1). Les patients précédemment traités par un inhibiteur de CDK 4/6 en situation (néo)adjuvante doivent respecter un intervalle de temps d'au moins 12 mois entre l'arrêt du traitement par l'inhibiteur de CDK 4/6 et la survenue d'une récurrence. Chez les femmes en pré/périménopause et chez les hommes, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH). »
DCI (code ATC) Présentations concernées	Inavolisib (L01EM06) ITOVEBI 3 mg, comprimé pelliculé – Boîte de 28 comprimés (CIP : 34009 303 209 8 3) ITOVEBI 9 mg, comprimé pelliculé – Boîte de 28 comprimés (CIP : 34009 303 209 9 0)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	ROCHE SAS
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 18 juillet 2025 L'AMM s'accompagne d'un PGR.
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament soumis à prescription hospitalière – Prescription réservée aux spécialistes en oncologie et aux médecins compétents en cancérologie. – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Posologie dans l'indication évaluée	« La dose recommandée d'ITOVEBI est de 9 mg pris par voie orale, une fois par jour, au cours ou en dehors des repas. ITOVEBI doit être administré en association avec le palbociclib et le fulvestrant. La dose recommandée de palbociclib est de 125 mg, prise par voie orale une fois par jour pendant 21 jours consécutifs, suivis de 7 jours sans traitement, ce qui constitue un cycle complet de 28 jours. La dose recommandée de fulvestrant est de 500 mg, administrée par voie intramusculaire les jours 1, 15 et 29, puis une fois par mois. Veuillez-vous référer aux RCP du palbociclib et du fulvestrant pour plus d'informations. Le traitement par ITOVEBI des femmes en pré/périménopause et des hommes doit également inclure un agoniste de la LHRH conformément à la pratique clinique locale. » Pour plus de précision, se référer au RCP.

Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur de la phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase (PI3K).
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : Pour l'Europe : ITOVEBI (inavolisib) est en cours d'évaluation au Royaume-Uni, en Allemagne, aux Pays-Bas, en Belgique, en Espagne et en Italie. Pour les Etats-Unis : Le 10/05/2024, la Food and Drug Administration (FDA) a désigné ITOVEBI (inavolisib) comme une thérapie innovante (Breakthrough therapy designation) L'agence américaine FDA a délivré le 10/10/2024 une autorisation de mise sur le marché dans un libellé d'indication différent de celui de l'EMA : « <i>in combination with palbociclib and fulvestrant for the treatment of adults with endocrine-resistant, PIK3CA-mutated, hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth-factor receptor 2 (HER2)-negative, locally advanced or metastatic breast cancer, as detected by an FDA-approved test, following recurrence on or after completing adjuvant endocrine therapy</i> »
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 26 novembre 2025. • Date d'adoption : 10 décembre 2025. • Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 14 janvier 2025 – Contributions de parties prenantes : non – Expertise externe : non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le cancer du sein est une tumeur maligne des cellules des canaux galactophoriques et des lobules de la glande mammaire. Dans la majorité des cas (95%), la tumeur se développe à partir des cellules épithéliales (adénocarcinome). Il existe différents sous-types de cancers du sein se distinguant en gravité et en prise en charge : le cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs (RH+) et négatif du facteur de croissance épidermique humain (HER2-) est le type le plus courant puisqu'il représente plus de 76 % de l'ensemble des cancers du sein^{1,2}.

Les mutations du gène PIK3CA surviennent chez environ 35 à 40 % des patients atteints de cancer du sein RH+ et ont été considérées comme des marqueurs de mauvais pronostic^{3,4}.

¹ Howlader N, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. J Natl Cancer Inst. 28 avr 2014

² Vaz-Luis I, et al. UNICANCER: French prospective cohort study of treatment-related chronic toxicity in women with localised breast cancer (CANTO). ESMO Open. 1 janv 2019

³ EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report of ITOVEBI. 22 May 2025.

⁴ 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.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Plusieurs facteurs pronostiques défavorables, augmentant le risque de rechute ont été identifiés : l'envahissement ganglionnaire, le grade histologique de la tumeur initiale et la taille de la tumeur primaire^{5,6,7,8}. Ces rechutes interviennent pour la plupart dans les cinq premières années suivant le traitement curatif initial, avec un pic observé la deuxième année. Environ 20 à 30 % des patients rechutent soit à distance sous forme de métastases (45 à 70 % des cas), soit sous forme de rechute locale. La médiane de survie globale dans le cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique est de 2,5 à 4 ans. En plus de la létalité de cette pathologie, il existe de nombreux impacts psychologiques et physiques sur la vie quotidienne, vie sociale, vie professionnelle et vie affective et sexuelle.

Épidémiologie

Avec une incidence estimée à 61 214 nouveaux cas par an en 2023⁹, le cancer du sein est la maladie tumorale la plus fréquente chez la femme (33 %). Avec 12 146 décès estimés en 2018¹⁰, le cancer du sein reste la première cause de décès par cancer chez la femme.

2.2 Prise en charge actuelle

Si au stade localisé, l'objectif du traitement est curatif, au stade localement avancé ou métastatique et malgré les traitements disponibles, la prise en charge doit avoir pour objectif de prolonger la survie globale avec un maintien ou une amélioration de la qualité de vie.

Selon les dernières recommandations de l'ESMO de 2021¹¹ (European Society for Medical Oncology) et du NCCN (National Comprehensive Cancer Network) de 2024¹² ainsi qu'au regard des précédents avis de la CT, la prise en charge des cancers du sein RH+/HER2- localement avancés ou métastatiques dépend principalement des traitements antérieurement reçus et de leur tolérance, du site des localisations métastatiques, du délai de rechute, du statut ménopausique et de l'engagement ou non du pronostic vital.

En cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, le traitement repose directement sur la chimiothérapie.

➔ En première ligne, chez les femmes ménopausées

Pour les femmes ménopausées ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2-, en l'absence de métastases viscérales symptomatiques menaçant le pronostic vital à

⁵ Pan H, Gray R, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. N Engl J Med. 9 nov 2017;

⁶ Ioni M, et al. Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. J Clin Oncol. 20 mars 2016;

⁷ Lafourcade A, et al. Factors associated with breast cancer recurrences or mortality and dynamic prediction of death using history of cancer recurrences: the French E3N cohort. BMC Cancer. déc 2018;18(1):171

⁸ Stuart-Harris R., et al. Recurrence in early breast cancer: Analysis of data from 3,765 Australian women treated between 1997 and 2015. the Breast. April 2019;44:153-159

⁹ Panorama des cancers en France. Edition 2023. Institut National du Cancer (INCa)

¹⁰ Defossez, G., et al., Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim Volume 1 - Tumeurs solides - Synthèse. 2019, Institut National du Cancer (INCa)

¹¹ Gennari, et al. « ESMO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Staging and Treatment of Patients with Metastatic Breast Cancer ». Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology 32, no 12 (décembre 2021)

¹² NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer, Version 1.2024

court terme, **le traitement standard en première ligne repose sur l'hormonothérapie en association aux inhibiteurs des CDK 4/6 (ribociclib ou palbociclib ou abémaciclib)**. En l'absence de comparaisons robustes entre les inhibiteurs de CDK 4/6, il est difficile de les hiérarchiser^{11,12}. Même si le choix de l'inhibiteur de CDK 4/6 est laissé à l'appréciation du médecin en fonction notamment du profil du patient et des problématiques de tolérance, le niveau de preuve est différent entre les médicaments de cette classe.

L'association des inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens (anastrozole ou létrozole) aux inhibiteurs des CDK4/6 peut être utilisée si aucun traitement adjuvant par inhibiteur de l'aromatase n'a été administré dans les 12 mois précédents (**patients naïfs de toute hormonothérapie** ou en **progression tardive** survenant plus de 12 mois après la fin du traitement adjuvant). A noter que le ribociclib est le seul des inhibiteurs de CDK 4/6 ayant démontré à ce jour un impact sur la survie globale en association au létrozole.

En cas de rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante (en cours de traitement ou moins de 12 mois après l'arrêt d'un inhibiteur de l'aromatase), l'association fulvestrant à un inhibiteur de CDK4/6 est à privilégier en 1^{ère} ligne métastatique. A noter que seuls VERZENIOS (abémaciclib) et KISQALI (ribociclib) ont démontré un impact sur la survie globale en association au fulvestrant en 1^{ère} ligne d'une rechute précoce.

Selon l'ESMO (2025)¹³, l'association inavolisib + palbociclib + fulvestrant est un traitement de première ligne du cas de cancer du sein métastatique RH+ en rechute précoce et en présence de la mutation du gène PIK3CA.

→ En 2ème ligne

Le capivasertib (TRUQAP), bien que disposant d'un libellé d'AMM large en présence des mutations PIK3CA/AKT1/PTEN, il est positionné à partir de 2ème ligne de traitement par les recommandations (NCCN 2025) et compte tenu des données cliniques disponibles évaluées dans l'avis CT du 25 juin 2025.

A noter que l'alpélisib (PIQRAY) disposant d'une AMM en cas de mutation PIK3CA n'a pas de place établie dans la stratégie thérapeutique (SMR insuffisant attribué par la CT, avis du 20/01/2021).

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs cliniquement pertinents des spécialités ITOVEBI (inavolisib) en association à IBRANCE (palbociclib) et au fulvestrant sont les traitements recommandés de 1^{ère} ligne chez les patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/ HER2-, ayant progressé pendant ou dans les 12 mois suivant une hormonothérapie adjuvante (rechute précoce). A ce jour, aucun traitement spécifique n'est disponible chez les patients ayant une mutation du gène PIK3CA en première ligne. Ainsi, les traitements recommandés à cette place sont les inhibiteurs des CDK4/6 associés au fulvestrant.

¹³ D. Trapani, D. Martins-Branco, G. Curigliano, A. Gennari, G. Pentheroudakis, N. Harbeck. Updated treatment recommendations for systemic treatment: from the ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guideline, Annals of Oncology, Vol 36 (11) ;2025, 1414-18

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Inhibiteurs CDK 4/6				
IBRANCE (palbociclib) en association au fulvestrant Pfizer	IBRANCE est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2- : [...] – en association avec le fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie. Chez les femmes en pré/péri-ménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LH-RH).	Réévaluation (18/10/2023) Inscription (03/05/2017)	IMPORTANT en association au fulvestrant chez les femmes ménopausées pré-traitées par hormonothérapie (au stade avancé ou lors d'un traitement adjuvant pour les progressions précoces) et en l'absence atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme INSUFFISANT chez les patients non ménopausés et/ ou avec atteintes viscérales symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.	ASMR V par rapport au fulvestrant seul.
KISQALI (ribociclib) en association au fulvestrant Novartis Pharma	KISQALI est indiqué chez les femmes [ménopausées ou non] dans le traitement du cancer du sein au stade localement avancé ou métastatique, RH+ et récepteurs HER2- en association [...] avec le fulvestrant [...] chez les femmes traitées antérieurement par hormonothérapie. Chez les femmes en pré/péri-ménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LH-RH).	Réévaluation (26/03/2025) Extension d'indication (10/07/2019)	IMPORTANT en association au fulvestrant chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, comme traitement initial à base d'hormonothérapie ou après traitement antérieur par hormonothérapie. INSUFFISANT chez les patients non ménopausés (absence de données).	ASMR III versus fulvestrant seul dans la prise en charge en 1 ^{ère} ou 2 ^{ème} ligne d'hormonothérapie du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2- chez les femmes ménopausées, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.
VERZENIOS (abémaciclib) en association au fulvestrant Lilly	Traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, avec récepteurs hormonaux positifs, et HER2 négatifs en association [...] avec le fulvestrant [...] chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie.	Réévaluation (26/03/2025) Inscription (12/12/2018)	IMPORTANT en association au fulvestrant, chez les femmes ménopausées sans atteintes viscérales symptomatique menaçant le pronostic vital : – en première ligne métastatique chez les femmes en rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante – en deuxième ligne métastatique après une première ligne d'hormonothérapie.	ASMR III versus fulvestrant seul dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2- chez les femmes ménopausées, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, en 1 ^{ère} ligne métastatique chez les femmes en rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante ainsi qu'en 2 ^{ème} ligne métastatique après une première ligne d'hormonothérapie.

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert. Néanmoins, il persiste un besoin à disposer d'alternatives, bien tolérées qui améliorent la survie globale et la qualité de vie de ces patientes.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de la demande de remboursement d'ITOVEBI (inavolisib) repose sur une étude de phase III (**INAVO120**, NCT04191499), comparative versus placebo, randomisée en double aveugle, multicentrique, réalisée chez 325 patients, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de l'inavolisib + palbociclib + fulvestrant par rapport au placebo + palbociclib + fulvestrant en termes de survie sans progression (SSP) évalué par les investigateurs, chez les patients atteints d'un cancer du sein avancé ou métastatique RH+/HER2-, avec une mutation du gène PIK3CA, et ayant progressé pendant ou dans les 12 mois suivant une hormonothérapie adjuvante.

Le laboratoire a également fourni une méta-analyse en réseau pour comparer cette nouvelle association aux autres CCP disponibles (ribociclib + fulvestrant, abémaciclib + fulvestrant, palbociclib + fulvestrant).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude INAVO120

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité d'ITOVEBI (inavolisib) en association au palbociclib et au fulvestrant par rapport à l'association palbociclib plus fulvestrant en termes de survie sans progression évaluée par les investigateurs, chez des patients adultes atteints d'un cancer du sein avancé ou métastatique RH+/HER2-, avec une mutation du gène PIK3CA, et ayant progressé pendant ou dans les 12 mois suivant une hormonothérapie adjuvante.

Dates de recrutement (1^{ère} patient inclus - dernier patient inclus) : 29/01/2020 – 14/09/2023.

Date de l'extraction des données pour **l'analyse principale de la survie sans progression** : 29/09/2023.

Date de l'extraction des données pour **l'analyse finale de la survie globale** : 15/11/2024.

Critères d'inclusion

- patients âgés de plus de 18 ans,
- femmes en pré/périménopause et hommes ayant débuté un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH) au moins 2 semaines avant le début du traitement de l'étude et se poursuivant durant l'étude,

- patients ayant un adénocarcinome du sein, confirmé histologiquement ou cytologiquement, à un stade localement avancé ou métastatique et non éligible à une chirurgie ou radiothérapie curative,
- patients ayant un cancer du sein RH+/HER2- avec une mutation du gène PIK3CA validée, ayant progressé pendant ou dans les 12 mois suivant une hormonothérapie adjuvante (à base d'inhibiteur de l'aromatase ou de tamoxifène). Si un inhibiteur des CDK4/6 était inclus dans le traitement néoadjuvant ou adjuvant, la progression devait avoir eu lieu dans un délai > 12 mois suivant la fin de traitement par un inhibiteur des CDK4/6¹⁴,
- patients ayant une fonction hématologique et des organes adéquate durant les 14 jours précédant l'initiation du traitement, incluant : un taux de glucose plasmatique à jeun < 126 mg/dL (<7,0 mmol/L) et un taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) < 6,0 %.

Critères de non-inclusion

- avoir précédemment reçu un traitement systémique pour le cancer du sein métastatique,
- avoir un diagnostic établi de diabète de type I ou un diabète de type II non contrôlé nécessitant de suivre un traitement systémique,

Traitements reçus

Un total de 325 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :

- **Groupe inavolisib + palbociclib + fulvestrant (n = 161) :**
 - inavolisib à la dose de 9 mg, une fois par jour, par voie orale,
 - palbociclib à la dose quotidienne de 125 mg, par voie orale aux J1-J21 de chaque cycle de 28 jours, suivis par 7 jours sans traitement,
 - fulvestrant à la dose de 500 mg aux J1 et J15 du cycle 1, puis aux J1 de chaque cycle de 28 jours (ou toutes les 4 semaines), administré par voie intra-musculaire.
- **Groupe placebo + palbociclib + fulvestrant (n = 164) :**
 - placebo administré par voie orale une fois par jour,
 - palbociclib à la dose quotidienne de 125 mg, administré par voie orale aux J1-J21 de chaque cycle de 28 jours, suivis par 7 jours sans traitement,
 - fulvestrant à la dose de 500 mg aux J1 et J15 du cycle 1, puis aux J1 de chaque cycle de 28 jours (ou toutes les 4 semaines), administré par voie intra-musculaire.

Les patients recevaient le traitement de l'étude jusqu'à progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable, le décès ou l'arrêt du traitement à l'étude quelle qu'en soit sa cause (retrait du consentement, perte de vue, fin de l'étude).

Des ajustements de doses étaient prévus pour les patients ne tolérant pas les doses prévues au protocole pour l'inavolisib et le palbociclib. Aucun ajustement de dose n'était possible pour le fulvestrant.

La randomisation (1:1) était stratifiée sur les 3 critères suivants :

- la présence d'atteintes viscérales (oui/non) ;

¹⁴ A noter qu'il était recommandé par les recommandations internationales de recevoir un traitement avec une thérapie hormonale (e.g. palbociclib et fulvestrant) lors du début des inclusions.

- la résistance à l'hormonothérapie (primaire vs secondaire¹⁵) ;
- la région géographique des patients inclus (Amérique du nord/ Europe de l'ouest/ Asie/ Autre).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la **survie sans progression (SSP)**, évaluée par l'investigateur, définie par le délai entre la date de randomisation et la date d'observation d'une progression de la maladie évaluée par les investigateurs (selon les critères RECIST 1.1) ou du décès du patient (toutes causes confondues).

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés étaient :

1. **la survie globale (SG)**, définie par le délai entre la date de randomisation et la date de décès du patient (toutes causes confondues),
2. **le taux de réponse objective (TRO)**, évalué par l'investigateur (critères RECIST 1.1), défini par le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse complète (RC) ou partielle (RP) confirmée au cours d'au moins deux visites consécutives à au moins 4 semaines d'intervalle,
3. **le meilleur taux de réponse globale** évalué par l'investigateur (critères RECIST 1.1), défini par le pourcentage de patients ayant obtenu une RC ou une RP,
4. **le taux de bénéfice clinique (TBC)**, évalué par les investigateurs (critère RECIST 1.1), défini par le pourcentage de patients ayant obtenu une RC, une RP ayant ou une maladie stable pendant au moins 24 semaines,
5. le délai jusqu'à la détérioration de la douleur, évalué par le patient et défini par le délai jusqu'à une diminution ≥ 2 points par rapport à l'inclusion sur l'item « pire douleur » du questionnaire BPI-SF,
6. le délai jusqu'à la détérioration du fonctionnement physique, évalué par le patient et défini par le délai jusqu'à une diminution ≥ 10 points par rapport à l'inclusion sur l'échelle de fonctionnement physique (items 1 à 5) du questionnaire EORTC-QLQ-C30,
7. le délai jusqu'à la détérioration du fonctionnement de rôle, évalué par le patient, défini par le délai jusqu'à une diminution ≥ 10 points par rapport à l'inclusion sur l'échelle de fonctionnement de rôle (items 6 et 7) du questionnaire EORTC-QLQ-C30,
8. le délai jusqu'à la détérioration de la qualité de vie, évalué par le patient, défini par le délai jusqu'à une diminution ≥ 10 points par rapport à l'inclusion sur l'échelle EORTC-QLQ-C30 GHS/HRQoL (items 29 et 30).

Population d'analyse

L'analyse principale de la SSP a été prévue au protocole après la survenue d'environ 194 événements (réalisée le 29/09/2023).

Une analyse intermédiaire de la SG a été prévue au protocole (amendement 7 du 8 mars 2023) lors de la réalisation de l'analyse principale de la SSP (après la survenue d'environ 105 événements). L'analyse finale de la SG était prévue au protocole après la survenue d'environ 153 événements (analyse du 15/11/2024).

¹⁵ Primaire : rechute durant les 2 premières années d'une hormonothérapie adjuvante ; Secondaire : Rechute durant ≥ 2 ans d'une hormonothérapie adjuvante ou rechute dans les 12 mois après avoir terminé l'hormonothérapie adjuvante (ESMO ABC4, Cardoso et al. 2018).

Population de l'étude

Au total, 325 patients ont été randomisés (population ITT) : 161 patients dans le groupe inavolisib + palbociclib + fulvestrant (Inavo+Palbo+Fulv) et 164 patients dans le groupe placebo + palbociclib + fulvestrant (Pbo+Palbo+Fulv).

Les principales caractéristiques des patients étaient comparables entre les 2 groupes. L'âge médian des patients était de 54 ans (min-max : 27 – 79) et 18,2 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus. Les patients inclus étaient majoritairement de sexe féminin (98,2 %). Le pourcentage de patientes ménopausées était de 56,5 % dans le groupe Inavo+Palbo+Fulv et de 63,4 % dans le groupe Pbo+Palbo+Fulv. La quasi-totalité des patients avaient un cancer au stade métastatique (99,1 %).

Le statut mutationnel PIK3CA des patients a été déterminé avant l'inclusion des patients, conformément aux critères d'inclusion. A noter que le résultat du test provenait d'un laboratoire central chez 87,4 % des patients et d'un laboratoire local chez 12,6 % des patients.

La majorité des patients a reçu antérieurement une hormonothérapie (néo)adjuvante (99,4 %). Le pourcentage de patients ayant reçu antérieurement un inhibiteur CDK 4/6 a été de 1,2 %.

Résultats sur le critère de jugement principal – survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur

Après un suivi médian de 21,3 mois, la supériorité de l'association Inavo+Palbo+Fulv sur Pbo+Palbo+Fulv a été démontrée sur la SSP avec un HR=0,43 ; IC95% = [0,32 ; 0,59] ; $p < 0,0001$ avec une médiane de SSP de 15,0 mois versus 7,3 mois (analyse principale de la SSP du 29/09/2023).

A 12 et 18 mois, les taux de survie sans progression ont été estimés, respectivement, à 55,9 % et 46,2 % dans le groupe Inavo+Palbo+Fulv et à 32,6 % et 21,1 % dans le groupe comparateur.

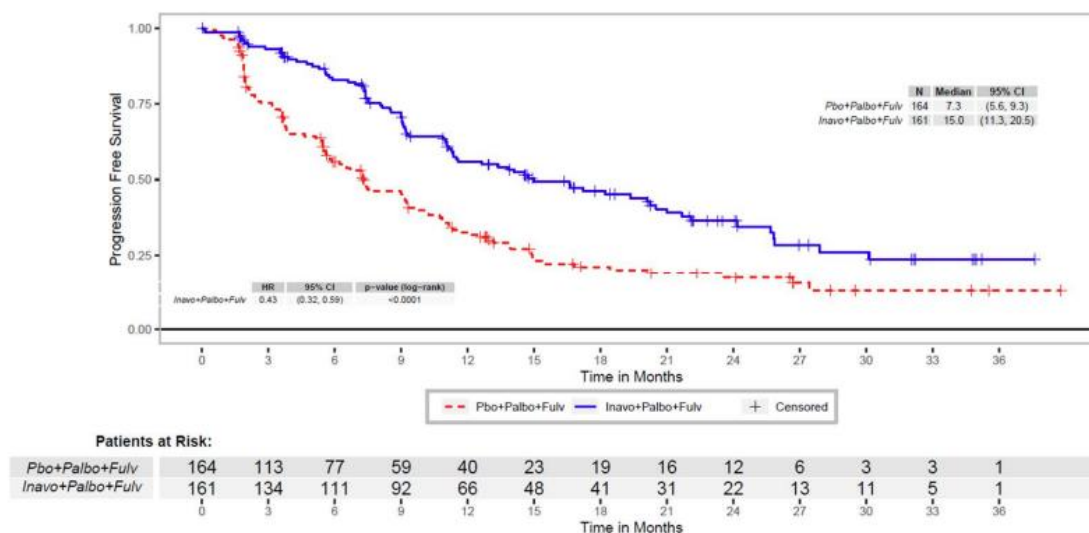


Figure 1: Courbe de Kaplan-Meier concernant la SSP (population ITT) - analyse principale du 29/09/2023 – étude INAVO120

Analyse de sensibilité

Une analyse de sensibilité de la SSP évaluée par un comité de revue indépendant (CRI) était prévue au protocole. Les résultats ont été cohérents avec ceux de l'analyse principale (HR=0,50 ; IC95% [0,36 ; 0,68]).

Analyse de suivi

Une analyse de suivi de la SSP a été réalisée lors de l’analyse finale de la survie globale (le 15/11/2024). A cette date, 103 (64 %) événements ont été observés dans le groupe Inavo+Palbo+Fulv et 141 (86 %) dans le groupe Pbo+Palbo+Fulv.

A 18 et 24 mois, les taux de SSP ont été estimés, respectivement, à 49,6 % et 41,8 % et dans le groupe Inavo+Palbo+Fulv et à 20,7 % et 16,7 % dans le groupe Pbo+Palbo+Fulv.

Résultats sur les critères de jugement secondaire hiérarchisés

1. Survie globale (SG)

Une analyse intermédiaire de la SG a été prévue au protocole lors de l’analyse principale de la SSP (29/09/2023). A cette date, aucune différence significative n’a été mise en évidence sur la SG entre les deux groupes.

A la date de l’analyse finale de la SG (analyse du 15/11/2024), 154 événements ont été observés : 72 (44,7 %) décès dans le groupe Inavo+Palbo+Fulv et 82 (50 %) décès dans le groupe Pbo+Palbo+Fulv. L’association Inavo+Palbo+Fulv a montré sa supériorité par rapport à l’association Pbo+Palbo+Fulv, sur la SG : **HR=0,67 ; IC_{95%} = [0,48 ; 0,94] ; p=0,019**¹⁶.

La médiane de SG a été de 34,0 mois dans le groupe Inavo+Palbo+Fulv versus de 27,0 mois dans le groupe Pbo+Palbo+Fulv.

Le taux de survie à 12 mois et à 18 mois sont respectivement de 86,98% et 74,33% dans le groupe Inavo+Palbo+fulv et de 76,71% et 67,18% dans le groupe Pbo+Palbo+Fulv.

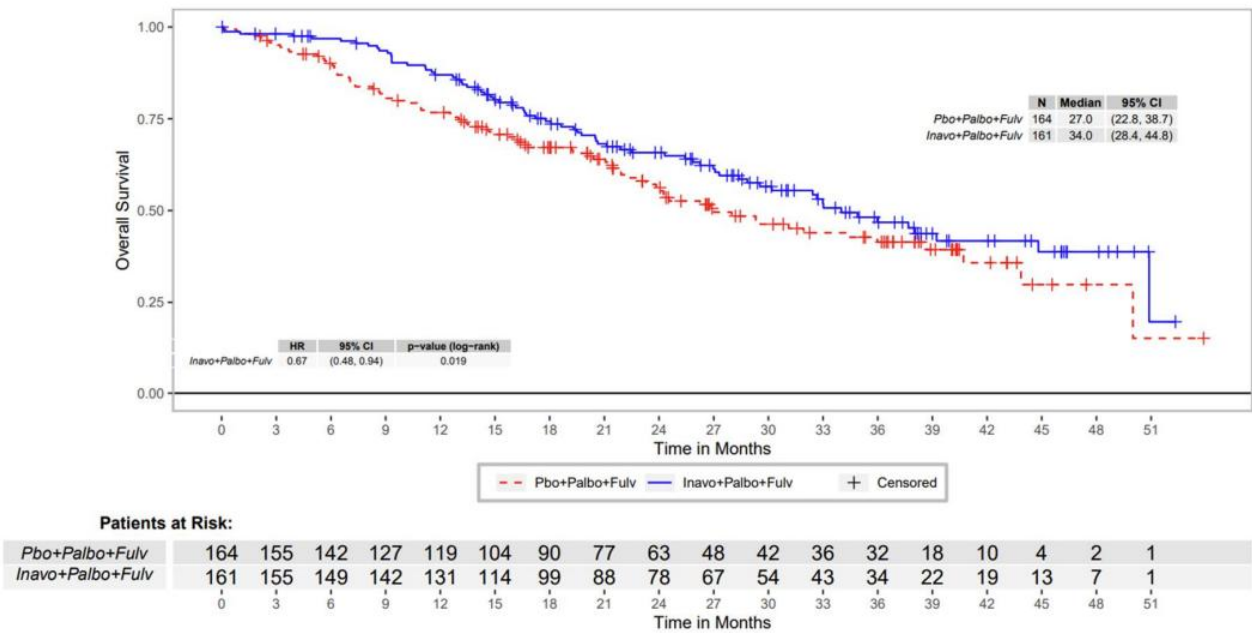


Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier concernant la SG (population ITT) - analyse finale du 15/11/2024 – étude INAVO120

¹⁶ P inférieur au seuil prédéfini de 0,0469.

2. Autres critères de jugement secondaires hiérarchisés

L'association Inavolisib + palbociclib + fulvétrant a été supérieure au palbociclib + fulvétrant sur 3 autres critères de jugement secondaires hiérarchisés : le taux de réponse objective (TRO) ; le meilleur taux de réponse globale évalué par l'investigateur et le taux de bénéfice clinique (TBC), évalué par l'investigateur (critères RECIST 1.1) (cf. Tableau 2).

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence concernant le 5^e critère de jugement hiérarchisé, évaluant la qualité de vie, ce qui a interrompu les analyses suivantes. Par conséquent, les critères en aval ne seront pas décrits.

Tableau 2 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude INAVO120

Critère de jugement	Inavo+Palbo+Fulv (N=161)	Pbo+Palbo+Fulv (N = 164)
Critère n°1 : survie globale		
Nombre de décès, n (%)	72 (44,7)	82 (50,0)
Médiane [IC95%], mois	34,0 [28,4 ; 44,8]	27,0 [22,8 ; 38,7]
HR ; [IC95%] ; p	0,67 ; [0,48 ; 0,94] ; p= 0,019	
Critère n°2 : taux de réponse objective, évalué par l'investigateur		
Taux de réponse objective (%), [IC95%]	62,7 [54,8 ; 70,2]	28,0 [21,3 ; 35,6]
– Taux de réponse complète, % [IC95%]	3,7 [1,38 ; 7,93]	0,6 [0,02 ; 3,35]
– Taux de réponse partielle, % [IC95%]	59,0 [50,99 ; 66,68]	27,4 [20,77 ; 34,94]
Différence de taux de réponse objective (%) ; [IC95%] ; p	34,7 ; [24,5 ; 44,8] ; p<0,0001	
Critère n°3 : meilleur taux de réponse globale, évalué par l'investigateur		
% répondeurs avec une meilleure réponse ; [IC95%]	67,7 [59,9 ; 74,8]	32,3 [25,2 ; 40,1]
– Réponse complète, % [IC95%]	3,7 [1,38 ; 7,93]	0,6 [0,02 ; 3,35]
– Réponse partielle, % [IC95%]	64,0 [56,05 ; 71,38]	31,7 [24,67 ; 39,42]
– Maladie stable, % [IC95%]	22,4 [16,18 ; 29,59]	45,1 [37,35 ; 53,07]
– Progression de la maladie, % [IC95%]	5,6 [2,59 ; 10,35]	21,3 [15,34 ; 28,41]
– Inconnue, % [IC95%]	4,3 [1,77 ; 8,75]	1,2 [0,15 ; 4,34]
Différence de taux de réponse (%) ; [IC95%] ; p	35,4 ; [25,2 ; 45,6] ; p<0,0001	
Critère n° 4 : taux de bénéfice clinique, évalué par l'investigateur		
Taux de bénéfice clinique (%), [IC95%]	81,4 [74,5 ; 87,1]	51,8 [43,9 ; 59,7]
Différence de taux de réponse (%) ; [IC95%] ; p	29,5 ; [19,8 ; 39,3] ; p<0,0001	
Critère n° 5 : le délai jusqu'à la détérioration de la douleur, évalué par le patient		
% de patients avec un évènement	32,3 %	32,3 %
Délai médian jusqu'à détérioration, mois [IC95%]	NA [20,3 ; NA]	19,6 [15,0 ; NA]
HR ; [IC95%] ; p	0,74 ; [0,49 ; 1,10] ; p = 0,1296 (NS)	

A la date de l'analyse finale du 15/11/2024 (suivi médian 34,2 mois), le pourcentage de patients ayant arrêté l'étude a été respectivement de 53,4 % et de 60,4 %. La principale raison d'arrêt de l'étude a été le décès (respectivement, 44,1 % et 48,2 %).

Traitements ultérieurs

A la date de l'analyse finale (15/11/2024), plus de la moitié des patients ont reçu au moins une ligne de traitement ultérieur après progression : 51,6 % des patients du groupe Inavo+Palbo+Fulv et 66,5 % des patients du groupe Pbo+Palbo+Fulv ont reçu une 2ème ligne de traitement, plus fréquemment par : chimiothérapie (respectivement, 55,4 % et 72,5 %), hormonothérapie (respectivement, 31,3 % et 28,4 %), inhibiteur de PI3K (respectivement, 6 % et 10,1 %) et inhibiteur CDK 4/6 (respectivement, 9,6 % et 4,6 %).

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude INAVO120 dans des analyses hiérarchisées à l'aide des items à partir des questionnaires BPI-SF et EORTC-QLQ-C30

Aucune différence n'a été observée sur le délai jusqu'à la détérioration de la douleur du questionnaire BPI-SF, évalué par le patient [HR = 0,74 ; IC_{95%} = [0,49 ; 1,10] ; p = 0,1296 (NS)], ce qui a interrompu l'analyse des critères hiérarchisés suivants, notamment les items du questionnaire EORTC-QLQ-C30.

3.2.2 Comparaison indirecte

Une méta-analyse en réseau (NMA) dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+, HER2- en première ligne de traitement réalisée sur les critères de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) a été soumise dans le dossier.

Cette étude se base sur les données d'efficacité des essais INAVO 120, MONARCH-2, MONARCH plus (Cohorte B), FLIPPER, PALOMA-3, CAPItello-291 et MONALEESA-3

On dispose des résultats de méta-analyses en réseau ayant évalué l'association inavolisib + palbociclib + fulvestrant en termes de PFS et OS par rapport à la plupart des comparateurs pertinents, quel que soit le statut ménopausique, mais seule la comparaison avec le fulvestrant suggère une signification statistique. Ces conclusions sont de faible niveau de preuve du fait des limites suivantes entravant leur interprétation :

- l'absence d'analyse détaillée de la géométrie des réseaux, sur lequel portent ces analyses (et notamment le détail des nœuds et arêtes) : il s'agit ici toujours de réseaux en étoile centrés sur le fulvestrant + placebo, sans aucune comparaison directe, fragilisant les comparaisons indirectes, d'autant que l'information apportée par chaque essai diffère en volume, ce qui aurait pu être résumé par des métriques (Tonin 2019).
- l'absence de vérification et même de discussion des hypothèses sous-jacentes à ces méta analyses en réseau, alors que certaines apparaissent vraisemblablement mises en défaut du fait de populations différentes entre essais, exigeant une homogénéité adéquate entre les études (similitude des patients, des interventions, des comparateurs et des résultats dans toutes les études incluses, alors que a minima les diverses périodes d'inclusion aient pu modifier les comparateurs, les modificateurs d'effet et l'histoire « naturelle » de la maladie), une transitivité stipulant que tout malade aurait pu être inclus dans n'importe quel essai (contredite par la mutation du gène PIK3CA uniquement exigée dans l'essai de l'association inavolisib + palbociclib + fulvestrant, mais également par l'ECOG (0-1 ou 0-2), et le nombre de lignes (les malades de seconde ligne pouvant être inclus dans 5 des 6 essais évaluant les comparateurs), la qualité des

essais inclus (dont l'évaluation n'a pas été retrouvée), etc. De ce fait, en absence de validation de leurs hypothèses, leurs résultats ne peuvent être recevables.

3.3 Profil de tolérance

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 8,7% des patients du groupe inavolisib et 0,6% patients du groupe comparateur.

L'incidence des EI de grades 3-4 a été de 90,7% dans le groupe Inavo+Palbo+Fulv et de 84,7% dans le groupe Pbo+Palbo+Fulv.

Les événements indésirables graves (EIG) ont été notés chez 27,3% des patients du groupe Inavo+Palbo+Fulv et 13,5% des patients du groupe comparateur.

Les événements indésirables conduisant au décès ont été rapportés chez respectivement 6 (3,7%) et 2 (1,2%) patients des groupes Inavo+Palbo+Fulv et Pbo+Palbo+Fulv, dont aucun n'a été jugé lié aux traitements selon l'investigateur.

Description d'effets indésirables d'intérêt particulier (RCP)

→ Hyperglycémie

Dans l'étude INAVO120, une hyperglycémie de tout grade a été rapportée chez 59,9 % des patients traités par ITOVEBI en association avec le palbociclib et le fulvestrant ; des événements de grade 2 et de grade 3 ont été rapportés, respectivement, chez 38,3 % et 5,6 % des patients (sur la base de la version 5.0 des critères CTCAE). Parmi les patients ayant présenté une hyperglycémie, le taux de nouveaux événements d'hyperglycémie a été plus élevé au cours des deux premiers mois de traitement, avec un délai médian jusqu'à la première apparition de 7 jours (étendue : 2 à 955 jours).

Parmi les 97 patients ayant reçu ITOVEBI en association avec le palbociclib et le fulvestrant et ayant eu une hyperglycémie, 74,2 % (72/97) ont reçu des médicaments antihyperglycémiant, dont des inhibiteurs de SGLT2, des thiazolidinediones et des inhibiteurs de la DPP-4 pour la prophylaxie ou le traitement de l'hyperglycémie. Tous les patients ayant reçu des médicaments antihyperglycémiant ont reçu de la metformine, soit en monothérapie soit en association avec d'autres médicaments antihyperglycémiant (c'est-à-dire insuline, inhibiteurs de la DPP-4 et sulfonyleurées) ; et 11,3 % (11/97) ont reçu de l'insuline. L'hyperglycémie a conduit à l'interruption temporaire d'ITOVEBI chez 27,8 % des patients, à une réduction de la dose d'ITOVEBI chez 2,5 % des patients et à l'arrêt d'ITOVEBI chez 1,2 % des patients.

→ Stomatite

Une stomatite a été rapportée chez 51,2 % des patients traités par ITOVEBI en association avec le palbociclib et le fulvestrant. Des événements de grade 1 ont été rapportés chez 32,1 % des patients, des événements de grade 2 chez 13,6 % des patients et des événements de grade 3 chez 5,6 % des patients. Parmi les patients ayant présenté une stomatite, le délai médian de survenue du premier événement a été de 13 jours (intervalle : 1 à 610 jours).

La stomatite a conduit à l'interruption temporaire d'ITOVEBI chez 9,9 % des patients, à une réduction de la dose d'ITOVEBI chez 3,7 % des patients et à l'arrêt d'ITOVEBI chez 0,6 % des patients.

Chez les patients ayant reçu ITOVEBI en association avec le palbociclib et le fulvestrant, 24,1 % ont utilisé un bain de bouche contenant de la dexaméthasone pour la prise en charge des stomatites.

→ Diarrhées

Des diarrhées ont été rapportées chez 48,1 % des patients traités par ITOVEBI en association avec le palbociclib et le fulvestrant. Des événements de grade 1 ont été rapportés chez 27,8% des patients, des événements de grade 2 chez 16,7 % des patients et des événements de grade 3 chez 3,7 % des patients. Parmi les patients ayant présenté des diarrhées, le délai médian de survenue du premier événement a été de 15 jours (intervalle : 2 à 602 jours).

Les diarrhées ont conduit à l'interruption temporaire d'ITOVEBI chez 6,8 % des patients, à une réduction de la dose d'ITOVEBI chez 1,2 % des patients, et n'a conduit à l'arrêt d'ITOVEBI chez aucun des patients.

Des médicaments antidiarrhéiques (par exemple, lopéramide) ont été utilisés chez 28,4 % des patients ayant reçu ITOVEBI en association avec le palbociclib et le fulvestrant pour la prise en charge des symptômes.

Le résumé des risques du PGR d'ITOVEBI (inavolisib) (version 1.3 du 22/05/2025) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2. Plan de Gestion des Risques européen d'ITOVEBI

Risques importants identifiés	– Hyperglycémie et complications associées (incluant l'acidocétose diabétique)
Risques importants potentiels	– NA
Informations manquantes	– Tolérance chez les patients avec un diabète de type 2 (nécessitant un traitement anti-hyperglycémique sans insuline) – Tolérance chez les patients avec un diabète de type 1 ou de type 2 (nécessitant un traitement par insuline)

En plus de la pharmacovigilance de routine, le plan comprend des activités additionnelles avec les essais cliniques suivants :

- Etude GO45322 dont l'objectif est l'évaluation de la sécurité d'emploi de l'inavolisib et de l'hyperglycémie liée à inavolisib chez les patients diabétiques de type 2 (nécessitant un traitement anti-hyperglycémique sans insuline) traités par inavolisib (étude prospective de tolérance post-autorisation (PASS) planifiée).
- Etude non interventionnelle dont l'objectif est l'évaluation de la sécurité d'emploi de l'inavolisib et de l'hyperglycémie liée à inavolisib chez les patients diabétiques de type 1 ou de type 2 (nécessitant un traitement à l'insuline) traités par inavolisib (PASS planifiée).

3.4 Modification du parcours de soins

L'hyperglycémie a été fréquemment rapportée chez les patients traités par ITOVEBI (inavolisib). Des cas sévères d'hyperglycémie, incluant des cas d'acidocétose associés à des complications d'issue fatale, ont été rapportés.

Avant l'instauration du traitement par ITOVEBI (inavolisib), les patients doivent être informés des signes et symptômes de l'hyperglycémie (par exemple, soif excessive, mictions plus fréquentes, vision trouble, confusion mentale, difficultés à respirer ou augmentation de l'appétit avec perte de poids) et de la nécessité de contacter immédiatement un professionnel de santé si ces symptômes surviennent. Une hydratation optimale doit être maintenue avant et pendant le traitement.

La glycémie à jeun (glycémie plasmatique à jeun ou GAJ) et le taux d'HbA1C doivent être évalués chez les patients avant le traitement par ITOVEBI (inavolisib) et à intervalles réguliers pendant le traitement (voir tableau 5 du RCP). La mise en place d'une surveillance de la glycémie à jeun à domicile doit être envisagée pour les patients présentant des facteurs de risque d'hyperglycémie ou présentant une hyperglycémie. Une prémédication par metformine peut être envisagée chez les patients présentant des facteurs de risque d'hyperglycémie. Tous les patients doivent être informés des changements de mode de vie qui peuvent avoir une influence sur la glycémie (par exemple, modifications du régime alimentaire, activité physique).

Ces données du RCP sont en faveur d'un alourdissement du parcours de soins des patients lié à cet effet indésirable.

3.5 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ Dans l'indication évaluée

En plus de la pharmacovigilance de routine, le plan comprend des activités additionnelles avec les essais cliniques suivants :

- Étude GO45322 dont l'objectif est l'évaluation de la sécurité d'emploi de l'inavolisib et de l'hyperglycémie liée à inavolisib chez les patients diabétiques de type 2 (nécessitant un traitement anti-hyperglycémique sans insuline) traités par inavolisib (étude prospective de tolérance post-autorisation (PASS) planifiée).
- Etude non interventionnelle dont l'objectif est l'évaluation de la sécurité d'emploi de l'inavolisib et de l'hyperglycémie liée à inavolisib chez les patients diabétiques de type 1 ou de type 2 (nécessitant un traitement à l'insuline) traités par inavolisib (PASS planifiée).

→ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans le cancer du sein RH+/HER2-, avec mutation PIK3CA, en première ou 2^{ème} ligne.

4. Discussion

L'évaluation de la demande de remboursement d'ITOVEBI (inavolisib) repose sur une étude de phase III (INAVO120, NCT04191499), comparative versus placebo, randomisée en double aveugle, réalisée chez 325 patients, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de l'inavolisib + palbociclib + fulvestrant par rapport au placebo + palbociclib + fulvestrant en termes de survie sans progression (SSP) évaluée par les investigateurs, chez 325 patients atteints d'un cancer du sein avancé ou métastatique RH+/HER2-, avec une mutation du gène PIK3CA, et ayant progressé pendant ou dans les 12 mois suivant une hormonothérapie adjuvante.

Les principales caractéristiques des patients étaient comparables entre les 2 groupes. L'âge médian des patients était de 54 ans et 18,2 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus. Les patients inclus étaient majoritairement de sexe féminin (98,2 %). Le pourcentage de patientes ménopausées était de 56,5 % dans le groupe Inavo+Palbo+Fulv et de 63,4 % dans le groupe Pbo+Palbo+Fulv. La quasi-totalité des patients avaient un cancer au stade métastatique (99,1 %).

La majorité des patients a reçu antérieurement une hormonothérapie néoadjuvante (99,4 %). Le pourcentage de patients ayant reçu antérieurement un inhibiteur CDK 4/6 a été de 1,2 %.

Après un suivi médian de 21,3 mois, une supériorité a été établie sur l'ajout de l'inavolisib à l'association Palbo+Fulv versus cette même association seule en termes de SSP (critère de jugement principal) avec un HR=0,43 ; IC95% = [0,32 ; 0,59] ; $p < 0,0001$ et une médiane de SSP de 15,0 mois versus 7,3 mois (analyse principale de la SSP du 29/09/2023).

La supériorité de l'ajout de l'inavolisib à l'association palbociclib/fulvestrant a également été démontrée sur les critères hiérarchisés suivants :

- survie globale avec un HR=0,67 ; IC95% = [0,48 ; 0,94] et des médianes de 34 mois vs 27 mois,
- taux de réponse objective (TRO) : 62,7 % vs 28 %,
- meilleur taux de réponse globale évalué par l'investigateur : 67,7 % vs 32,3 %, porté principalement par des réponses partielles (62,7 % vs 28 %),
- taux de bénéfice clinique (TBC), évalués par l'investigateur : 81,4 % vs 51,8 %.

Cependant, aucun gain n'a été démontré sur le délai jusqu'à la détérioration de la douleur, évalué par le patient : HR = 0,74 ; [0,49 ; 1,10] ; $p = 0,1296$ (NS).

Sur le plan tolérance, les événements indésirables (EI) d'intensité sévère (grade 3 à 4), graves, conduisant à l'arrêt du traitement ou au décès ont été plus fréquents dans le groupe Inavo+Palbo+Fulv comparé au groupe Pbo+Palbo+Fulv, avec :

- des EI conduisant à l'arrêt de traitements, rapportés plus fréquemment chez les patients du groupe Inavo+Palbo+Fulv comparé au Pbo+Palbo+Fulv (8,7 % vs 0,6 %) ;
- les EI graves plus fréquents dans le groupe Inavo+Palbo+Fulv par rapport au groupe Pbo+Palbo+Fulv (27,3 % vs 13,5 %) ;
- les EI conduisant aux décès plus fréquemment rapportés chez les patients du groupe Inavo+Palbo+Fulv comparé au Pbo+Palbo+Fulv (3,7 % vs 1,2 %) mais dont aucun n'a été jugé lié au traitement.

Au total, l'inavolisib a démontré sa supériorité par rapport au placebo dans le cadre de son association palbociclib/fulvestrant notamment en survie sans progression et en survie globale dans une étude randomisée, en double aveugle menée chez des patients atteints d'un cancer du sein avancé ou métastatique RH+/HER2-, avec une mutation du gène PIK3CA, et ayant progressé pendant ou dans les 12 mois suivant une hormonothérapie adjuvante.

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- le choix du palbociclib dans le groupe comparateur est discutable du fait d'un niveau de démonstration non optimal à cette ligne de traitement par rapport aux autres antiCDK 4/6 disponibles : le ribociclib et l'abemaciclib, qui avaient démontré un gain en survie globale, soulevant ainsi un questionnement sur la transposabilité des résultats dans la stratégie actuelle ;
- l'absence de gain démontré sur la qualité de vie ;
- le profil de tolérance marqué par un surcroît de toxicité notamment l'hyperglycémie ayant nécessité la mise en route d'un traitement antidiabétique dans certains cas (72 patients du groupe Inavo+Palbo+Fulv soit 44,7%) et l'intégration de cette toxicité dans le PGR du produit comme risque important identifié. Par ailleurs, la stomatite a été rapportée chez un patient sur deux dans l'étude et a conduit à l'interruption temporaire d'inavolisib chez 9,9 % des patients.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il est attendu un impact supplémentaire d'ITOVEBI (inavolisib) sur la morbi-mortalité uniquement dans le contexte du comparateur de l'étude. L'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

ITOVEBI (inavolisib) est un traitement de première ligne du cancer du sein à un stade avancé (localement avancé ou métastatique), RH+/HER2- avec une mutation PIK3CA, et après une progression précoce pendant ou dans les 12 mois suivant la fin d'une hormonothérapie adjuvante.

Les patients précédemment traités par un inhibiteur de CDK 4/6 en situation (néo)adjuvante doivent respecter un intervalle de temps d'au moins 12 mois entre l'arrêt du traitement par l'inhibiteur de CDK 4/6 et la survenue d'une récurrence.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Cf. paragraphe comparateurs médicamenteux.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Le cancer du sein RH+/HER2-, au stade localement avancé ou métastatique, est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de première ligne regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - d'un impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité uniquement dans le contexte du comparateur de l'étude pivot d'ITOVEBI,
 - de l'absence d'impact supplémentaire sur la qualité de vie et l'organisation des soins,

ITOVEBI (inavolisib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ITOVEBI 3 mg et 9 mg (inavolisib), comprimés pelliculés, est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription d'ITOVEBI 3 mg et 9 mg (inavolisib), comprimés pelliculés, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM.

- ➔ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 100%**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la démonstration d'une supériorité dans une étude randomisée en double aveugle de l'ajout d'ITOVEBI à une bithérapie par fulvestrant/palbociclib versus cette bithérapie seule notamment en survie sans progression (HR=0,43 ; IC95% = [0,32 ; 0,59] avec une médiane de 15,0 mois versus 7,3 mois dans le groupe comparateur) et en survie globale (HR=0,67 ; IC95% = [0,48 ; 0,94] avec une médiane de 34 mois vs 27 mois dans le groupe comparateur),
- le choix du palbociclib dans le groupe comparateur est aujourd'hui discutable du fait d'un niveau de démonstration non optimal à cette ligne de traitement par rapport aux autres antiCDK 4/6 disponibles : le ribociclib et l'abemaciclib, qui avaient démontré un gain en survie globale,
- l'absence de gain démontré sur la qualité de vie,
- le surcroît de toxicité portant notamment sur les événements indésirables graves plus fréquents dans le groupe Inavo+Palbo+Fulv par rapport au groupe Pbo+Palbo+Fulv (27,3% vs 13,5%) et la survenue d'hyperglycémie notée chez un patient sur deux avec la nécessité de mettre en route un traitement antidiabétique et l'intégration de cette toxicité dans le PGR du produit comme risque important identifié,

la Commission considère qu'ITOVEBI (inavolisib) en association au palbociclib/fulvestrant apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la bithérapie par palbociclib/fulvestrant, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, à récepteurs aux œstrogènes (RE) positifs, HER2 négatif et ayant une mutation du gène PIK3CA, en récurrence pendant ou dans les 12 mois suivant la fin d'une hormonothérapie adjuvante.

5.5 Population cible

La population cible d'ITOVEBI correspond aux patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, à récepteurs aux œstrogènes (RE) positifs, HER2 négatif et ayant une mutation du gène PIK3CA, en récurrence pendant ou dans les 12 mois suivant la fin d'une hormonothérapie adjuvante. Elle est estimée à partir des données suivantes :

L'incidence du cancer du sein RH+/HER2- présentant une mutation PIK3CA chez les femmes a été estimée sur la base des données suivantes :

En l'absence de données fiables sur la prévalence du cancer du sein, l'estimation de la population cible est basée sur l'incidence. En 2023, le nombre de nouveaux cas de cancer du sein a été estimé à 61 214¹⁷.

En France, la majorité des patients sont diagnostiqués à un stade localisé (59% des cas dont 0,5% au stade local étendu), 29% des patients à un stade loco-régional et 12% à un stade métastatique^{17 18}.

¹⁷ Institut National du Cancer. Panorama des cancers en France, édition 2024. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-edition-2024>

¹⁸ Bouvier A-M, Trétarre B, Delafosse P, et al. Stade au diagnostic des cancers du sein, du côlon et du rectum : Etude réalisée à partir des registres des cancers du réseau Francim. Santé publique France, Avril 2018

Parmi les patients diagnostiqués à un stade local et loco-régional, 30% évolueront vers le stade métastatique¹⁹. Ainsi, on estime en France que 23 506 patients souffrent d'un cancer du sein au stade métastatique²⁰, dont 7 346 de novo et 16 160 en rechute²¹.

Entre 60 à 76% des tumeurs du sein sont RH+/HER2-^{22,23} soit entre 14 104 et 17 865 patients.

D'après le modèle construit avec le registre de la Côte d'Or (pour l'estimation de la population cible de l'évérolimus)²⁴, entre 2 917 et 3 403 patientes ménopausées et entre 729 et 851 patientes non ménopausées sont en récurrence précoce (durant un traitement adjuvant ou dans les 12 mois après l'arrêt d'un traitement adjuvant) d'un cancer localisé diagnostiqué depuis moins de 6 ans (diagnostic entre 2019 et 2023)^{25,26}.

Compte tenu du pourcentage de patientes sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme estimé au minimum à 85 %, entre 2 480 et 2 893 patientes ménopausées récidiveraient précocement sous traitement adjuvant par hormonothérapie et, entre 620 et 723 patientes non ménopausées récidiveraient précocement sous traitement adjuvant par hormonothérapie.

Parmi eux entre 30% et 40% des patients présentent des mutations du gène PIK3CA, soit entre 744 et 1 157 patientes ménopausées et entre 186 et 289 patientes non ménopausées.

Au vu du faible nombre d'hommes atteints d'un cancer du sein, reflété par le fait que seuls 6 hommes aient été inclus dans l'étude INAVO120 sur 325 patients, il est considéré que ces derniers auront un impact marginal sur la population cible et ils ne sont donc pas pris en compte dans les étapes du calcul de la population cible d'ITOVEBI.

Ainsi, la population cible d'ITOVEBI dans cette indication peut être estimée à un maximum de 1 450 patients par an en France.

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹⁹ Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, Delafosse P, Molinié F, Woronoff A.S, Bouvier A.M, Bossard N, Remontet L, Monnereau A. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Volume 1 - Tumeurs solides. Juillet 2019

²⁰ 202 (0,86%) affecteraient des hommes

²¹ Programme Epidémiologie-Stratégie Médico-Economique (ESME) – UNICANCER. 2023 Metastatic Breast Cancer database (2023). https://www.unicancer.fr/wp-content/uploads/2024/03/esme-csm_chiffres-cle-2023_vf.pdf

²² Vaz-Luis I, Cottu P, Mesleard C, et al. UNICANCER: French prospective cohort study of treatment-related chronic toxicity in women with localised breast cancer (CANTO). ESMO Open. 2019;4(5):e000562. Published 2019 Sep 8. doi:10.1136/esmoopen-2019-000562

²³ ESME Academic Real World Data Platform on Metastatic Breast Cancer Statistical outputs V 0.7- 22 Mars 2019

²⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à AFINITOR (évérolimus) dans le cancer du sein avancé en date du 18 décembre 2013 : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13308_AFINITOR_PIC_REEV_POP_CIBLE_Avis3_CT13308.pdf

²⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence pour la réévaluation de VERZENIOS (2025). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21011_VERZENIOS_PIC_REEV_AvisDef_CT21011&21012.pdf

²⁶ HAS. Avis de la Commission de la Transparence pour la réévaluation de KISQALI (2025). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20863_KISQALI_PIC_REEV_AvisDef_CT20863.pdf