

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'**CSE 13-17 aprile 2026****Medicinale: ITOVEBI (inavolisib)**

Indicazione autorizzata: *Itovebi, in associazione a palbociclib e fulvestrant, è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da cancro della mammella con mutazione di PIK3CA, positivo al recettore degli estrogeni (ER), HER2-negativo, localmente avanzato o metastatico, in seguito a recidiva durante o entro 12 mesi dal completamento del trattamento endocrino adiuvante (vedere paragrafo 5.1). I pazienti precedentemente trattati con un inibitore di CDK 4/6 nel setting (neo)adiuvante devono aver avuto un intervallo di almeno 12 mesi tra la cessazione del trattamento con inibitore di CDK 4/6 e il rilevamento della recidiva. Nelle donne in pre/peri-menopausa e negli uomini, la terapia endocrina deve essere combinata con un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH).*

Indicazione da ammettere alla rimborsabilità e oggetto della valutazione innovatività: *cfr indicazione autorizzata*

Bisogno Terapeutico		
Massimo	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia.	☐
Importante	Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica valutata sulla base di esiti clinici non rilevanti o non validati per la patologia in oggetto e/o con un profilo di sicurezza insoddisfacente.	☐
Moderato	Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica limitata valutata sulla base di esiti clinici rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	☒
Minore	Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica importante, valutata sulla base di esiti clinici rilevanti, e con un profilo di sicurezza soddisfacente	☐
Assente	Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	☐

Commento:

Circa il 35-40% delle pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico HR+/HER2- presenta una mutazione del gene PIK3CA e costituisce una sottopopolazione caratterizzata da prognosi peggiore, con una sopravvivenza globale mediana di circa 8,4 mesi inferiore rispetto ai tumori PIK3CA wild type quando trattati con regimi standard a base di terapia endocrina o chemioterapia. Poiché le mutazioni di PIK3CA rappresentano un biomarcatore predittivo di risposta agli inibitori di PI3Kα e AKT [André et al. 2019; Turner et al. 2023], negli ultimi

anni sono state sviluppate opzioni terapeutiche mirate a questa via [André et al. 2019; Turner et al. 2023]. In Italia, attualmente sono rimborsati alpelisib e capivasertib, che nello studio clinico hanno arruolato anche pazienti con indicazione sovrapponibile a inavolisib. In alternativa i trattamenti utilizzabili non sono mirati al gene PIK3CA e sono rappresentati da cicline in combinazione con fulvestrant, talazoparib nella pazienti BRCA mutate e trastuzumab deruxtecan se HER2-low.

Pertanto, poiché le alternative terapeutiche per la specifica indicazione hanno un impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti, il bisogno terapeutico è da considerarsi MODERATO.

Vantaggio Terapeutico Aggiunto		
Massimo	Maggiore efficacia statisticamente dimostrata e clinicamente rilevante rispetto alle migliori opzioni terapeutiche disponibili nella medesima indicazione terapeutica autorizzata e rimborsata. Il farmaco è in grado di determinare la guarigione o comunque di modificare significativamente la storia naturale di malattia.	☐
Importante	Maggiore efficacia statisticamente dimostrata su esiti clinicamente rilevanti in termini di capacità di ridurre il rischio di complicazioni letali o potenzialmente letali o migliore rapporto beneficio/rischio rispetto alle opzioni terapeutiche disponibili o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita relativamente alle dimensioni della capacità di movimento e di cura della persona derivante da un prolungamento dell'intervallo libero dalla malattia o da un rallentamento della progressione della malattia.	☐
Moderato	Maggiore efficacia statisticamente dimostrata ma di entità moderata o limitata ad alcune sottopopolazioni di pazienti o registrata su esiti surrogati e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di una migliore efficacia clinica e profilo beneficio/rischio più favorevole rispetto ad eventuali opzioni terapeutiche disponibili.	☐
Minore	Maggiore efficacia statisticamente dimostrata, sebbene sulla base di dati ancora immaturi o caratterizzati da un periodo di osservazione troppo breve, con una dimensione dell'effetto non clinicamente rilevante oppure registrata esclusivamente attraverso <i>endpoint</i> secondari.	☐
Assente	Nessuna maggiore efficacia statisticamente dimostrata e clinicamente rilevante rispetto ad altre opzioni terapeutiche disponibili nella medesima indicazione terapeutica autorizzata e rimborsata. Il farmaco non è in grado di determinare la guarigione o comunque di modificare significativamente la storia naturale di malattia.	☐
Non valutabile	Le evidenze di efficacia e sicurezza sono inappropriate o insufficienti a dimostrare un vantaggio terapeutico aggiunto rispetto alle alternative terapeutiche disponibili nell'indicazione oggetto di valutazione.	☒

Commento:

Lo studio clinico registrativo di inavolisib è lo studio INAVO120, studio di fase III, randomizzato 1:1, in doppio cieco, multicentrico, controllato con placebo che ha confrontato inavolisib + palbociclib + fulvestrant vs placebo + palbociclib + fulvestrant in pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico HR+/HER2- e PIK3CA-mutato. I pazienti sono stati assegnati in modo casuale in rapporto 1:1 a ricevere inavolisib + palbociclib + fulvestrant vs placebo + palbociclib + fulvestrant. I pazienti randomizzati sono stati stratificati in base ai seguenti fattori: presenza di malattia viscerale (sì o no), tipo di resistenza alla terapia endocrina (primaria o secondaria) e area geografica (Nord America ed Europa occidentale, Asia o altre regioni). L'endpoint primario era la PFS, gli endpoint secondari l'OS, ORR, DOR, PROs. Sono stati valutati per l'eleggibilità 590 pazienti, di cui 325 sono stati arruolati e randomizzati a uno dei due bracci di trattamento, inavolisib + palbociclib + fulvestrant (n = 161) o placebo + palbociclib + fulvestrant (n = 164), e sono stati inclusi nella popolazione ITT. Alla CCOD del 29/09/2023 lo studio ha raggiunto l'endpoint primario di efficacia, dimostrando un miglioramento statisticamente

significativo della PFS nel braccio inavalisib + palbociclib + fulvestrant (50,9%) rispetto al braccio placebo + palbociclib + fulvestrant (68,9%). L'HR stratificato era pari a 0,43 (IC 95%: 0,32; 0,59), corrispondente a una riduzione del rischio di progressione di malattia o morte del 57% a favore del braccio inavalisib + palbociclib + fulvestrant. La PFS mediana era 15,0 mesi (IC 95%: 11,3; 20,5) nel braccio inavalisib + palbociclib + fulvestrant e 7,3 mesi (IC 95%: 5,6; 9,3) nel braccio di controllo, con un incremento assoluto di +7,7 mesi. L'analisi descrittiva aggiornata alla CCOD del 15 novembre 2024 ha confermato la coerenza dei risultati, continuando a evidenziare un miglioramento sostanziale della PFS con inavalisib + palbociclib + fulvestrant rispetto a placebo + palbociclib + fulvestrant nella popolazione FAS (HR stratificato = 0,42; IC 95%: 0,32; 0,55). La PFS mediana era 17,2 mesi (IC 95%: 11,6; 22,2) nel braccio inavalisib + palbociclib + fulvestrant e 7,3 mesi (IC 95%: 5,9; 9,2) nel braccio placebo + palbociclib + fulvestrant.

Al momento dell'analisi finale per l'OS (CCOD del 15/11/2024), si erano verificati 154 decessi, di cui 72 nel braccio inavalisib + palbociclib + fulvestrant e 82 nel braccio placebo + palbociclib + fulvestrant (1 paziente non è stato incluso nell'analisi OS per data di decesso incompleta). Lo studio ha raggiunto l'endpoint secondario chiave di OS, con un beneficio clinicamente rilevante e statisticamente significativo a favore di inavalisib + palbociclib + fulvestrant rispetto a placebo + palbociclib + fulvestrant (HR = 0,67; IC 95%: 0,48; 0,94; $p = 0,0190$, superiore alla soglia predefinita per la significatività [0,0469]). L'OS mediana era 34,0 mesi (IC 95%: 28,4; 44,8) nel braccio inavalisib + palbociclib + fulvestrant e 27,0 mesi (IC 95%: 22,8; 38,7) nel braccio placebo + palbociclib + fulvestrant. Alla CCOD del 15/11/2024 l'ORR-INV ha mostrato un miglioramento statisticamente a favore del braccio inavalisib + palbociclib + fulvestrant. L'ORR nel braccio inavalisib + palbociclib + fulvestrant era del 62,7% VS 28% nel braccio placebo + palbociclib + fulvestrant (28,0%). Il profilo di tollerabilità di itovebi+palbociclib +fulvestrant è stato inevitabilmente peggiorativo rispetto al braccio di confronto, soprattutto per quanto riguarda diarrea e iperglicemia.

Nonostante il vantaggio in OS dimostrato VS il comparatore dello studio, si evidenzia che esso rappresenta solo una delle possibili opzioni utilizzabili nel setting terapeutico, pertanto rispetto a tutte le opzioni disponibili il vantaggio terapeutico aggiunto è da considerarsi NON VALUTABILE.

Qualità delle Prove			
Alta	☒	Moderata	☐
Bassa	☐	Molto bassa	☐
<i>Le evidenze cliniche a supporto derivano da un trial clinico randomizzato senza criteri di downgrading</i>			
GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA' <i>Non si può riconoscere l'innovatività a ITOVEBI in questa indicazione in considerazione del bisogno terapeutico moderato, del vantaggio terapeutico aggiunto non valutabile e della qualità delle prove alta.</i>			

Domanda: Inavalisib rispetto a placebo per per il trattamento di pazienti adulti affetti da cancro della mammella con mutazione di PIK3CA, positivo al recettore degli estrogeni (ER), HER2-negativo, localmente avanzato o metastatico, in seguito a recidiva durante o entro 12 mesi dal completamento del trattamento endocrino adiuvante

Setting: pazienti adulti affetti da cancro della mammella con mutazione di PIK3CA, positivo al recettore degli estrogeni (ER), HER2-negativo, localmente avanzato o metastatico, in seguito a recidiva durante o entro 12 mesi dal completamento del trattamento endocrino adiuvante

Bibliografia: EPAR EMA

Certainty assessment							Nº di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Inavalisib	placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Progression Free SURvival (follow up: mediana 21.3 mesi; valutato con: kaplan meier limit product estimate)

1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	82/161 (50.9%)	113/164 (68.9%)	HR 0.43 (0.32 a 0.59)	294 meno per 1,000 (da 377 meno a 191 meno)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
---	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	----------------	-----------------	--------------------------	--	--------------	---------

Overall SURvival (follow up: mediana 34.2 mesi; valutato con: Kaplan Meier Limit Product Estimate)

1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	72/161 (44.7%)	82/164 (50.0%)	HR 0.67 (0.48 a 0.94)	129 meno per 1,000 (da 217 meno a 21 meno)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
---	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	----------------	----------------	--------------------------	---	--------------	---------

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio