

# Examen en vue du remboursement dans le cadre de l'évaluation des technologies de la santé Modèle d'observations d'un groupe de cliniciens

## Observations d'un groupe de cliniciens

Nom générique du médicament (nom de marque) : inavolisib (ITOVEBI®)

Indication : l'inavolisib, administré en association avec le palbociclib et le fulvestrant, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique résistant à l'endocrinothérapie, avec récepteurs hormonaux positifs (RH positif), négatif pour le récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2 négatif) et avec mutation du gène PIK3CA, après une récidive survenue pendant ou après l'endocrinothérapie adjuvante.

Nom du groupe de cliniciens : Alliance REAL

Auteur de la présentation : Dr Jean-François Boileau, professeur agrégé de chirurgie, département de chirurgie et d'oncologie Gerald Bronfman, Université McGill; chirurgien oncologue et clinicien-rechercheur, Hôpital général juif de Montréal

### 1. À propos du groupe de cliniciens

L'**Alliance canadienne contre le cancer du sein REAL (Research Excellence Active Leadership)** est un comité formé d'un groupe multidisciplinaire d'oncologues experts en cancer du sein issus des milieux académiques canadiens en partenariat avec l'organisme de bienfaisance « Cancer du sein du Canada ». Reconnaissant le besoin d'un porte-parole à l'échelle nationale, l'Alliance REAL a été créée en décembre 2023 afin de veiller à ce que la prise en charge du cancer du sein soit équitable et appuyée sur des données probantes. L'Alliance REAL publie des recommandations nationales fondées sur un consensus clinique, régulièrement mises à jour, qui visent à orienter la prise de décisions relatives au financement et aux politiques en matière de santé et à faciliter l'application des connaissances dans la pratique clinique dans le but d'optimiser les résultats chez les patients atteints d'un cancer du sein dans l'ensemble des provinces et territoires du Canada.

Les cliniciens membres de l'alliance REAL assument leurs diverses fonctions de manière bénévole.

### 2. Collecte d'information

Nos membres ont tenu des discussions virtuelles et ont échangé des points de vue par courriel afin de formuler des recommandations cliniques sur l'emploi de l'inavolisib chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique RH+/HER2-, avec mutation du gène PIK3CA, et résistant à l'endocrinothérapie. Ces recommandations constituent une synthèse de notre expertise clinique, informée par une revue approfondie de la littérature médicale, les résultats d'études cliniques déterminantes et les plus récentes données présentées lors des congrès internationaux en oncologie.

Notre effort collectif vise à fournir une évaluation nuancée et fondée sur des données probantes sur laquelle l'INESSS et l'AMC pourront se baser pour évaluer la valeur thérapeutique de l'inavolisib dans le contexte élargi des besoins, des bienfaits et des valeurs des patients. Ces recommandations reflètent non seulement une rigueur scientifique, mais aussi notre volonté profonde d'améliorer le

pronostic de nos patients. Fort de décennies d'expérience combinée dans la prise en charge du cancer du sein, notre groupe apporte un point de vue global et humain à l'évaluation de nouveaux traitements comme l'inavolisib.

### 3. Traitements actuels et objectifs thérapeutiques

#### ***Cancer du sein avancé ou métastatique RH+/HER2- avec mutation du gène PIK3CA***

Le cancer du sein est le cancer le plus souvent diagnostiqués chez les femmes au Canada. Le type RH+/HER2-représente environ 70 % des cas [1,2] et 40 % d'entre eux présentent des mutations activatrices du gène *PIK3CA* qui entraînent une hyperactivation de la voie PI3K [3–5]. Les tumeurs porteuses de mutations *PIK3CA* sont associées à un diagnostic plus sombre dans le cas d'un cancer métastatique [6–8]. Ces mutations sont également associées à une résistance à l'endocrinothérapie [9,10].

Ainsi, la mutation *PIK3CA* est maintenant reconnue comme une cible importante sur laquelle il est possible d'agir et dont les répercussions pronostiques et thérapeutiques sont sans précédent.

Les traitements ciblés comme l'alpelisib et le capivasertib ont été conçus pour cibler la voie PI3K; les données actuelles appuient leur emploi essentiellement en association avec une endocrinothérapie en traitement de 2<sup>e</sup> intention, lorsque la maladie a progressé après un traitement de 1<sup>re</sup> intention par des inhibiteurs de CDK4/6 [8,11].

Le but des traitements systémiques pour le cancer du sein métastatique, à la fois pour les patients et les cliniciens, sont de prolonger la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG), tout en réduisant le plus possible les manifestations indésirables liées au traitement. De plus, la commodité d'un traitement oral pouvant être pris à la maison et la capacité de retarder l'initiation d'un traitement de chimiothérapie sont des avantages évidents. Ces facteurs contribuent à maintenir la qualité de vie des patients, sans compromettre l'efficacité du traitement.

### 4. Lacunes dans le traitement (besoins insatisfaits)

#### ***4.1. Compte tenu des objectifs thérapeutiques cités à la section 3, veuillez décrire les objectifs (besoins) qui ne sont pas satisfaits par les traitements actuellement disponibles.***

#### ***Les traitements standards actuels ont une efficacité médiocre chez les patients atteints d'un cancer du sein RH+/HER2- avec mutation du gène PIK3CA***

Malgré l'efficacité des traitements systémiques actuels, la prise en charge du cancer du sein avec mutation du gène *PIK3CA* demeure un véritable défi. Dans le cas du cancer du sein métastatique RH+/HER2-, la présence de la mutation *PIK3CA* est associée à un pronostic défavorable, malgré un traitement standard composé d'inhibiteurs de CDK4/6 et d'une endocrinothérapie [12]. Les mécanismes de résistance dans la voie de la phosphoinositide 3-kinase (PI3K) comportent plusieurs facettes et impliquent l'inhibition incomplète de la voie de signalisation, la réactivation de la signalisation en aval des mutations *PIK3CA* et l'activation de voies de contournement pour assurer la survie des cellules cancéreuses [13]. Extrêmement complexe, le réseau de signalisation PI3K est caractérisé par de nombreuses boucles de rétroaction et connexions avec d'autres voies de signalisation qui peuvent conférer une résistance aux inhibiteurs de PI3K [13]. Bien que l'association d'inhibiteurs de PI3K au fulvestrant ait montré certains bienfaits, la résistance aux inhibiteurs de PI3K persiste dans ce contexte.

De récentes études sur des lignées cellulaires résistantes ont montré que les inhibiteurs de CDK4/6 pouvaient agir comme de puissants sensibilisateurs, pouvant ainsi potentiellement contrer la résistance et améliorer l'efficacité thérapeutique lorsqu'asssociés aux inhibiteurs de PI3K [14,15]. Cette découverte supporte le concept d'ajouter les inhibiteurs de PI3K, tels que l'inavolisib, au traitement de 1<sup>re</sup> intention par inhibiteurs de CDK4/6 et endocrinothérapie afin d'améliorer la survie sans progression (SSP) chez les patients atteints d'un cancer du sein RH+/HER2- avec mutation du gène *PIK3CA* [15]. La Food and Drug Administration (FDA) a reconnu les bienfaits de cette association, ce qui a conduit à l'approbation par ORBIS de l'emploi de l'inavolisib avec le palbociclib et l'endocrinothérapie chez cette population de patients [16]. Cette approbation représente une avancée importante dans les stratégies de traitements personnalisés visant à améliorer le pronostic des patients confrontés au double défi d'une récidive rapide de la maladie

à RH+ et de la présence de variants *PIK3CA*. Du point de vue clinique, nous reconnaissons que l'inavolisib est prometteur pour cette population de patients avec un sous-type de cancer difficile à traiter car il offre une option de traitement ciblé.

## 5. Place dans le traitement

### 5.1. Comment le médicament faisant l'objet du présent examen s'inscrirait-il dans le paradigme thérapeutique actuel?

L'essai INAVO120 est la première étude de phase III randomisée visant à évaluer l'association de l'inavolisib, un agent ciblé pour le traitement des cancers avec mutation du gène *PIK3CA*, au palbociclib, un inhibiteur de CDK4/6, et à une endocrinothérapie dans le traitement de 1<sup>re</sup> intention du cancer du sein métastatique RH+/HER2-. Les critères d'éligibilité de l'étude sont : a) une résistance primaire à l'endocrinothérapie, définie comme étant une récidive survenant durant les 2 premières années de l'initiation de l'endocrinothérapie adjuvante; b) une résistance secondaire à l'endocrinothérapie, définie comme une récidive survenant pendant l'endocrinothérapie adjuvante après les 2 premières années OU comme une récidive survenant dans les 12 mois suivant la fin d'une endocrinothérapie adjuvante ( inhibiteur de l'aromatase ou tamoxifène). Dans tous les cas, il s'agissait d'un traitement de 1<sup>re</sup> intention pour une maladie de stade avancé [15].

L'élaboration de l'étude INAVO120 reposait sur de solides données précliniques ayant démontré l'efficacité potentielle de cette association. Les résultats de cette étude ont démontré un bénéfice significatif chez une population à haut risque avec pronostic défavorable disposant d'options de traitement limitées. Par conséquent, chez ce groupe de patients étudié, le régime d'inavolisib/palbociclib/fulvestrant remplacerait le traitement standard constitué uniquement de l'association de fulvestrant avec un inhibiteur de CDK4/6. Pendant l'étude, les patients traités par inavolisib/palbociclib/fulvestrant ont obtenu une amélioration significative de la SSP comparativement aux patients ayant reçu seulement un inhibiteur de CDK4/6 avec endocrinothérapie. À 21 mois, la SSP médiane était de 15,0 mois dans le groupe recevant l'association des 3 agents comparativement à 7,3 mois dans le groupe témoin (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,43; IC à 95 % : 0,32-0,59;  $p < 0,001$ ), soit un gain de 7,7 mois. Pour les patients dont la maladie évolue rapidement à cause de la mutation *PIK3CA*, cette amélioration est cliniquement importante. D'autres paramètres d'évaluation importants de l'étude incluaient la SSP2 (temps écoulé entre la randomisation et la fin ou l'arrêt du traitement subséquent ou le décès toutes causes confondues) et le temps écoulé entre la randomisation et la première chimiothérapie subséquente. La SSP2 médiane était de 24 mois dans le groupe expérimental comparativement à 15 mois dans le groupe contrôle (RRI = 0,54; IC à 95 % : 0,38-0,77). Le temps avant la première chimiothérapie subséquente n'était pas encore évaluables dans le groupe expérimental et était de 15 mois dans le groupe contrôle (RRI = 0,54; IC à 95 % : 0,37-0,78) [15]. Les résultats de la SSP2 montrent qu'après un traitement standard de 1<sup>re</sup> intention à base d'inhibiteur de CDK4/6 et d'endocrinothérapie, les thérapies subséquentes ne réussissent pas à « rattraper » la différence dans la SSP obtenue par la trithérapie.

En présence de cancer du sein RH+ métastatique, il est difficile de démontrer le bénéfice d'un nouveau traitement sur la SG. Dans ce contexte, la SSP constitue un paramètre d'évaluation reconnu internationalement pour la prise de décisions relatives au remboursement et à la réglementation, particulièrement lorsque l'ampleur du bénéfice est aussi marquée. Il est intéressant de noter que le fabricant de l'inavolisib a récemment annoncé, par voie de communiqué de presse, une amélioration statistiquement significative de la SG associée à la trithérapie [17]. Nous attendons avec impatience de voir l'ensemble des données sur la SG qui seront présentées lors d'un futur congrès afin de mieux évaluer leurs répercussions cliniques.

Les manifestations indésirables, notamment la neutropénie et l'hyperglycémie de grade 3 ou 4, sont survenues tôt après le début du traitement et ont pu être prises en charge; seulement 6,8 % des patients ont abandonné le traitement dans le groupe inavolisib. L'inavolisib n'a pas entraîné une fréquence élevée de diarrhée, souvent associée aux autres inhibiteurs de PI3K, et toutes les éruptions cutanées ont été traitées facilement, ce qui laisse supposer un profil d'innocuité acceptable qui est comparable aux traitements existants [15]. Les antihyperglycémants oraux standards, comme la metformine, ont été efficaces pour traiter la plupart des patients qui ont présenté une hyperglycémie de faible grade. Par ailleurs, les données positives sur la qualité de vie issues de l'étude INAVO120 ont montré que la gêne occasionnée par les manifestations indésirables associées au traitement était généralement modérée ou légère dans les deux groupes de traitement. Ainsi, l'inavolisib n'alourdit pas le fardeau thérapeutique des patients recevant cette trithérapie.

L'association de l'inavolisib à d'autres inhibiteurs de CDK4/6 plus puissants, comme le ribociclib et l'abémaciclib, pourrait théoriquement se révéler plus efficace, mais les essais cliniques sont toujours en cours à ce sujet. L'ajout de l'inavolisib à l'inhibiteur

CDK 4/6 palbociclib et à l'endocrinothérapie s'intègre bien à la pratique actuelle comme traitement de 1<sup>re</sup> intention : le palbociclib est moins susceptible d'entraîner une augmentation des toxicités hépatiques ou gastro-intestinales. L'étude INAVO120 a démontré un profil d'innocuité qui est prévisible et acceptable, nécessitant une gestion des effets secondaires typique de l'utilisation des inhibiteurs de PI3K, des inhibiteurs de CDK4/6 et de l'endocrinothérapie.

**À la lumière des résultats positifs obtenus dans l'étude INAVO120, nous recommandons que l'inavolisib, en association avec le palbociclib et une endocrinothérapie, soit offert en traitement de 1<sup>re</sup> intention aux patients atteints d'un cancer du sein avancé ou métastatique RH+/HER2- avec mutation du gène PIK3CA qui répondent aux critères d'éligibilité de l'étude. Cette recommandation est en accord avec l'approbation par ORBIS et met en évidence la capacité de l'inavolisib à améliorer le pronostic de cette population de patients difficiles à traiter, au-delà des résultats obtenus avec les inhibiteurs de CDK4/6 et l'endocrinothérapie.**

## **5.2. Quels patients seraient les meilleurs candidats pour recevoir le médicament faisant l'objet du présent examen? Quels patients seraient les moins appropriés pour recevoir le médicament faisant l'objet du présent examen?**

Nous recommandons l'association inavolisib, palbociclib et endocrinothérapie en traitement de 1<sup>re</sup> intention chez tous les patients atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2- avec mutation du gène PIK3CA à la suite d'une récidive dans l'un ou l'autre des scénarios cliniques suivants :

- a) résistance primaire à l'endocrinothérapie, définie comme une récidive survenant durant les 2 premières années de l'endocrinothérapie adjuvante;
- b) résistance secondaire à l'endocrinothérapie, définie comme une récidive survenant pendant l'endocrinothérapie adjuvante, mais après les 2 premières années OU récidive survenant dans les 12 mois suivant la fin de l'endocrinothérapie adjuvante par un inhibiteur de l'aromatase ou le tamoxifène;
- c) récidive dans les 12 à 18 mois suivant la fin de l'endocrinothérapie adjuvante, ce qui permet une certaine souplesse compte tenu des délais qui surviennent dans la pratique courante liés à l'accès aux tests diagnostics, à l'imagerie et la prise de rendez-vous avec les spécialistes.

Les patients ne présentant pas d'anomalies de la voie PI3KA, ceux chez lesquels il y a contre-indication à recevoir l'inavolisib (par exemple dans le cas d'un diabète mal contrôlé) ou tout autre médicament de la trithérapie et les personnes qui ne sont pas en mesure de se prêter à un suivi approprié pourraient ne pas être des candidats adéquats. Il est nécessaire d'exercer un suivi clinique étroit, en particulier dans les premiers mois du traitement, en effectuant régulièrement des analyses sanguines, des évaluations de l'observance thérapeutique et une prise en charge proactive des effets toxiques. Les manifestations indésirables peuvent être prises en charge efficacement par des interventions précoces, y compris des ajustements de la dose et des soins de soutien standards.

L'hyperglycémie, une manifestation indésirable fréquente des inhibiteurs de PI3K, était prévisible et a été prise en charge adéquatement par l'utilisation d'antihyperglycémiants oraux dans l'étude INAVO120 [15]. La sélection judicieuse des patients présentant des valeurs normales ou quasi normales des taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) devra et pourra devenir une pratique courante qui peut facilement être adoptée lors de la prescription d'un traitement par un inhibiteur de PI3K. **Les patients qui présentent un diabète de type 2 non contrôlé ou qui sont exposés à un risque d'intolérance au glucose** devraient être évalués individuellement avant le traitement par l'inavolisib et leur glycémie doit faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. **Les patients dont le diabète de type 2 est bien contrôlé** peuvent être de bons candidats au traitement, mais ils doivent faire l'objet de suivis et d'ajustements de traitement plus fréquents. Cette surveillance peut être intégrée aux modèles du système de santé actuels qui font appel, au besoin, aux pharmaciens, au personnel infirmier, aux dispositifs d'autosurveillance de la glycémie, sans imposer un fardeau supplémentaire au déroulement des tâches cliniques. Le traitement par l'inavolisib ne convient pas aux **patients présentant un diabète de type 1**.

## **5.3 Quels critères d'évaluation sont utilisés pour déterminer si un patient répond au traitement dans la pratique clinique? À quelle fréquence la réponse au traitement devrait-elle être évaluée?**

La réponse au traitement doit être mesurée par des évaluations cliniques (anamnèse, examen physique), des examens d'imagerie réalisés périodiquement pour vérifier la stadification, ainsi que des analyses sanguines effectuées à intervalles réguliers, mais plus

souvent en cas d'aggravation des symptômes. Comme les examens d'imagerie sont généralement réalisés environ tous les trois mois, le calendrier de l'étude INAVO120 n'augmente pas le nombre d'examens d'imagerie diagnostique requis.

#### **5.4 Quels facteurs doivent être pris en compte au moment de la décision d'arrêter le médicament faisant l'objet de l'examen?**

L'association inavolisib, palbociclib et endocrinothérapie doit être interrompue en cas de progression confirmée de la maladie selon les critères RECIST ou en présence d'effets toxiques persistants et réfractaires aux traitements malgré des modifications de la dose, telles que décrites dans la monographie du produit. Le traitement doit également être interrompu lors de la survenue de tout effet toxique de grade 4. S'il y a intolérance au traitement, une décision doit être prise de façon concertée avec le patient et son médecin.

#### **5.5 Quels sont les contextes appropriés pour l'administration du médicament faisant l'objet de l'examen? Un spécialiste est-il nécessaire pour diagnostiquer, traiter et surveiller les patients qui pourraient prendre le médicament faisant l'objet de l'examen?**

Des oncologues ayant de l'expérience dans le traitement des patients atteints d'un cancer du sein sont requis pour la recommandation initiale du traitement et l'amorce de la surveillance du traitement combiné d'inavolisib/palbociclib/ET. Les pharmaciens et le personnel infirmier peuvent apporter un soutien en ce qui concerne la prise d'agents oraux, y compris la vérification de l'observance au traitement, l'identification des effets indésirables et des interactions médicamenteuses, de même que la prise en charge des toxicités.

### **6. Renseignements supplémentaires**

À noter que l'étude INAVO120 comprenait un faible échantillon de patients de sexe masculin atteints d'un cancer du sein RH+/HER2-récidivant avec mutation du gène PIK3CA. Tous les patients, hommes ou femmes, devraient avoir accès à la trithérapie dans le cadre des soins courants de 1<sup>re</sup> intention [15]. Aucune preuve scientifique ne justifie l'exclusion des hommes.

### **Références**

1. Setiawan, V.W.; Monroe, K.R.; Wilkens, L.R.; Kolonel, L.N.; Pike, M.C.; Henderson, B.E. Breast Cancer Risk Factors Defined by Estrogen and Progesterone Receptor Status: The Multiethnic Cohort Study. *Am. J. Epidemiol.* **2009**, *169*, 1251–1259, doi:10.1093/aje/kwp036.
2. Howlader, N.; Altekruse, S.F.; Li, C.I.; Chen, V.W.; Clarke, C.A.; Ries, L.A.G.; Cronin, K.A. US Incidence of Breast Cancer Subtypes Defined by Joint Hormone Receptor and HER2 Status. *J. Natl. Cancer Inst.* **2014**, *106*, dju055, doi:10.1093/jnci/dju055.
3. Cancer Genome Atlas Network Comprehensive Molecular Portraits of Human Breast Tumours. *Nature* **2012**, *490*, 61–70, doi:10.1038/nature11412.
4. Goncalves, M.D.; Hopkins, B.D.; Cantley, L.C. Phosphatidylinositol 3-Kinase, Growth Disorders, and Cancer. *N. Engl. J. Med.* **2018**, *379*, 2052–2062, doi:10.1056/NEJMra1704560.
5. Mallick, S.; Duttaroy, A.K.; Dutta, S. The PIK3CA Gene and Its Pivotal Role in Tumor Tropism of Triple-Negative Breast Cancer. *Transl. Oncol.* **2024**, *50*, 102140, doi:10.1016/j.tranon.2024.102140.
6. Pang, B.; Cheng, S.; Sun, S.-P.; An, C.; Liu, Z.-Y.; Feng, X.; Liu, G.-J. Prognostic Role of PIK3CA Mutations and Their Association with Hormone Receptor Expression in Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Sci. Rep.* **2014**, *4*, 6255, doi:10.1038/srep06255.
7. Mosele, F.; Stefanovska, B.; Lusque, A.; Tran Dien, A.; Garberis, I.; Droin, N.; Le Tourneau, C.; Sablin, M.-P.; Lacroix, L.; Enrico, D.; et al. Outcome and Molecular Landscape of Patients with PIK3CA-Mutated Metastatic Breast Cancer. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **2020**, *31*, 377–386, doi:10.1016/j.annonc.2019.11.006.
8. André, F.; Ciruelos, E.; Rubovszky, G.; Campone, M.; Loibl, S.; Rugo, H.S.; Iwata, H.; Conte, P.; Mayer, I.A.; Kaufman, B.; et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* **2019**, *380*, 1929–1940, doi:10.1056/NEJMoa1813904.
9. Sirico, M.; Jacobs, F.; Molinelli, C.; Nader-Marta, G.; Debien, V.; Dewhurst, H.F.; Palleschi, M.; Merloni, F.; Gianni, C.; De Giorgi, U.; et al. Navigating the Complexity of PI3K/AKT Pathway in HER-2 Negative Breast Cancer: Biomarkers and Beyond. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **2024**, *200*, 104404, doi:10.1016/j.critrevonc.2024.104404.
10. Araki, K.; Miyoshi, Y. Mechanism of Resistance to Endocrine Therapy in Breast Cancer: The Important Role of PI3K/Akt/mTOR in Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer. *Breast Cancer Tokyo Jpn.* **2018**, *25*, 392–401, doi:10.1007/s12282-017-0812-x.

11. Turner, N.C.; Oliveira, M.; Howell, S.J.; Dalenc, F.; Cortes, J.; Moreno, H.L.G.; Hu, X.; Jhaveri, K.; Krivorotko, P.; Loibl, S.; *et al.* Capivasertib in Hormone Receptor–Positive Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* **2023**, *388*, 2058–2070, doi:10.1056/NEJMoa2214131.
12. Schwartzberg, L.S.; Vidal, G.A. Targeting PIK3CA Alterations in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor-2-Negative Advanced Breast Cancer: New Therapeutic Approaches and Practical Considerations. *Clin. Breast Cancer* **2020**, *20*, e439–e449, doi:10.1016/j.clbc.2020.02.002.
13. Wright, S.C.E.; Vasilevski, N.; Serra, V.; Rodon, J.; Eichhorn, P.J.A. Mechanisms of Resistance to PI3K Inhibitors in Cancer: Adaptive Responses, Drug Tolerance and Cellular Plasticity. *Cancers* **2021**, *13*, 1538, doi:10.3390/cancers13071538.
14. Vora, S.R.; Juric, D.; Kim, N.; Mino-Kenudson, M.; Huynh, T.; Costa, C.; Lockerman, E.L.; Pollack, S.F.; Liu, M.; Li, X.; *et al.* CDK 4/6 Inhibitors Sensitize PIK3CA Mutant Breast Cancer to PI3K Inhibitors. *Cancer Cell* **2014**, *26*, 136–149, doi:10.1016/j.ccr.2014.05.020.
15. Turner, N.C.; Im, S.-A.; Saura, C.; Juric, D.; Loibl, S.; Kalinsky, K.; Schmid, P.; Loi, S.; Sunpaweravong, P.; Musolino, A.; *et al.* Inavolisib-Based Therapy in PIK3CA-Mutated Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* **2024**, *391*, 1584–1596, doi:10.1056/NEJMoa2404625.
16. Research, C. for D.E. and FDA Approves Inavolisib with Palbociclib and Fulvestrant for Endocrine-Resistant, PIK3CA-Mutated, HR-Positive, HER2-Negative, Advanced Breast Cancer. *FDA* **2024**.
17. Roche's Itovebi Demonstrated Statistically Significant and Clinically Meaningful Overall Survival Benefit in a Certain Type of HR-Positive Advanced Breast Cancer, en ligne à <https://www.roche.com/investors/uploads/inv-update-2025-01-28> (consulté le 25 février 2025).