MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: INAVOLISIBUM

INDICAȚIE: *Itovebi, în asociere cu palbociclib și fulvestrant, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar avansat local sau metastazat, cu status pozitiv pentru receptori estrogenici (ER), cu status negativ HER2, cu mutație PIK3CA, după recidivă a bolii survenită în timpul sau într-un interval de 12 luni de la finalizarea tratamentului endocrin adjuvant*

Data depunerii dosarului	***07.04.2026***
Număr dosar	***25650***

NEINCLUDERE ÎN LISTĂ

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Inavolisibum

1.2. DC: Itovebi 3 mg comprimate filmate

Itovebi 9 mg comprimate filmate

1.3. Cod ATC: L01EM06

1.4. Data primei autorizări: 18 iulie 2025

1.5. Deținătorul de APP: Roche Registration GmbH, Deutschland

1.6. Tip DCI: nouă

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	*comprimat filmat*
Concentrații	*3 mg și 9 mg*
Calea de administrare	*per os*
Mărimea ambalajului pentru Itovebi 9 mg comprimate filmate	*cutie cu blist. Al/Al perforate pentru eliberarea unei unități dozate X 28 X 1 compr. film*
Mărimea ambalajului pentru Itovebi 3 mg comprimate filmate	*cutie cu blist. Al/Al perforate pentru eliberarea unei unități dozate X 28 X 1 compr. film*

1.8. Preț conform avizului Ministerului Sănătății nr. MS-DFDM 23874/16.12.2025, eliberat în baza notei AFR 13036/12.12.2025 pentru Itovebi 3 mg comprimate filmate

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	***35464,07 lei***
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	*1.266,57 lei*

Preț conform avizului Ministerului Sănătății nr. MS-DFDM 23873/18.12.2025, eliberat în baza notei AFR 13863/22.12.2025 pentru Itovebi 9 mg comprimate filmate

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	***70855,66 lei***
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	*2.530,55 lei*

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Itovebi

Itovebi, în asociere cu palbociclib și fulvestrant, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar avansat local sau metastazat, cu status pozitiv pentru receptori estrogenici (ER), cu status negativ HER2, cu mutație PIK3CA, după recidivă a bolii survenită în timpul sau într-un interval de 12 luni de la finalizarea tratamentului endocrin adjuvant.

Pacienții tratați anterior cu un inhibitor CDK 4/6 ca parte a terapiei (neo)adjuvante trebuie să respecte un interval de timp de cel puțin 12 luni între întreruperea tratamentului cu inhibitorul CDK 4/6 și apariția unei recidive.

La femeile în pre-/perimenopauză și la bărbați, terapia endocrină trebuie combinată cu un agonist al hormonului de eliberare al hormonului luteinizant (LHRH).

Tratamentul cu Itovebi trebuie inițiat de un medic cu experiență în utilizarea terapiilor antineoplazice.

Pacienții cu cancer mamar avansat local sau metastazat, ER-pozitiv, HER2-negativ, trebuie selectați pentru tratamentul cu Itovebi în funcție de prezența uneia sau mai multor mutații ale genei PIK3CA într-un eșantion tumoral sau plasmatic, utilizând un dispozitiv medical pentru diagnostic in vitro (IVD) cu marcaj CE având indicația corespunzătoare.

Dacă nu este disponibil un IVD cu marcaj CE, trebuie utilizat un test alternativ validat. Dacă nu se detectează o mutație într-un tip de specimen, se poate detecta o mutație în celălalt tip de specimen.

Doza recomandată de Itovebi este de 9 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi, cu sau fără alimente. Itovebi trebuie administrat în asociere cu palbociclib și fulvestrant.

Doza recomandată de palbociclib este de 125 mg, administrată pe cale orală o dată pe zi, timp de 21 de zile consecutive, urmată de 7 zile fără tratament pentru a realiza un ciclu complet de 28 zile.

Doza recomandată de fulvestrant este de 500 mg, administrată intramuscular în zilele 1, 15 și 29, apoi o dată pe lună.

Tratamentul cu Itovebi la femei în pre-/perimenopauză și la bărbați trebuie să includă și un agonist al LHRH, în conformitate cu practica clinică locală.

Se recomandă ca pacienții să fie tratați cu Itovebi până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile.

Categorii speciale de pacienți

Vârstnici: Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, nu este necesară ajustarea dozei de Itovebi la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani. Sunt disponibile date limitate referitoare la pacienţii cu vârsta > 65 de ani.

Insuficiență renală: Doza inițială recomandată de Itovebi pentru pacienții cu insuficiență renală moderată (eGFR între 30 și < 60 ml/min pe baza CKD-EPI) este de 6 mg, administrată oral, o dată pe zi, iar doza pentru pacienții cu insuficiență renală severă (eGFR < 30 ml/min pe baza CKD-EPI) este de 3 mg, administrată oral, o dată pe zi. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (eGFR între 60 până la < 90 ml/min).

Insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubina totală > LSN până la ≤ 1,5 LSN sau AST > LSN și bilirubina totală ≤ LSN). Siguranța și eficacitatea Itovebi nu au fost stabilite la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Mod de administrare: Itovebi se administrează pe cale orală. Comprimatele pot fi luate cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, zdrobite, dizolvate sau divizate.

Contraindicații: Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. din RCP.

***Mecanism de acțiune*:** Inavolisib este un inhibitor al subunităţii catalitice a proteinei izoenzimei alfa fosfatidilinozitol-4,5bifosfat 3-kinază (PI3K) (p110α; codificată de gena PIK3CA). În plus, inavolisib promovează degradarea p110α mutante (degradator mutant). Calea de semnalizare a PI3K este frecvent dereglată în cancerul mamar HR-pozitiv, adesea din cauza activării mutațiilor PIK3CA. Datorită mecanismului său dual de acțiune, inavolisib inhibă activitatea țintelor în aval de calea PI3K, inclusiv AKT, ceea ce duce la proliferare celulară redusă și la inducerea apoptozei în liniile celulare de cancer mamar cu mutație PIK3CA.

[redacted]

PRECIZARE SETS PRIVIND CRITERIILE DE EVALUARE SOLICITATE

Compania Roche România SRL, reprezentantul Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață în România a solicitat evaluarea dosarului cu nr. 25650/*07.04.2026* aferent medicamentului cu DCI Inavolisibum și indicația terapeutică: ,,*Itovebi, în asociere cu palbociclib și fulvestrant, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar avansat local sau metastazat, cu status pozitiv pentru receptori estrogenici (ER), cu status negativ HER2, cu mutație PIK3CA, după recidivă a bolii survenită în timpul sau într-un interval de 12 luni de la finalizarea tratamentului endocrin adjuvant"* prin aplicarea criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 7 din Ordinul MS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

2. EFICACITATEA ȘI SIGURANȚA MEDICAMENTULUI CU DCI INAVOLISIBUM IN TRATAMENTUL PACIENȚILOR ADULȚI CU CANCER MAMAR AVANSAT LOCAL SAU METASTAZAT CU STATUS POZITIV PENTRU RECEPTORI ESTROGENICI , CU STATUS NEGATIV HER2 ȘI CU MUTAȚIE PIK3CA

Eficacitatea Itovebi în asociere cu palbociclib și fulvestrant a fost evaluată într-un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienți adulți cu cancer mamar avansat local sau metastazat, cu mutație PIK3CA, HR-pozitiv, HER2-negativ, a căror boală a progresat în timpul sau în decurs de 12 luni de la

finalizarea tratamentului hormonal adjuvant (rezistent la tratament endocrin) și cărora nu li s-a administrat tratament sistemic anterior pentru boala avansată local sau metastatică.

Studiul a inclus pacienți cărora li s-a administrat anterior terapie endocrină (neo)adjuvantă, incluzând un inhibitor CDK4/6 dacă progresia bolii a fost > 12 luni de la finalizarea terapiei (neo)adjuvante cu partea inhibitorului CDK4/6 și care au avut HbA1C < 6% și glicemie à jeun < 126 mg/dl.

Studiul a exclus pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau diabet zaharat de tip 2 care necesitau tratament antihiperglicemic continuu la începutul tratamentului de studiu, pacienți cărora li s-a administrat tratament anterior cu fulvestrant (cu excepția tratamentului neoadjuvant cu durata ≤ 6 luni) și pacienți cu metastaze cunoscute și netratate sau active ale SNC (cu progresie a bolii sau care necesitau anticonvulsive sau corticosteroizi pentru controlul simptomatic).

Statusul mutației PIK3CA a fost determinat prospectiv prin testarea ADN tumoral circulant (ADNtc) derivat din plasmă, utilizând o analiză de secvențiere de generație nouă (NGS) (testul FoundationOne® Liquid CDx sau PredicineCARETM) efectuat la un laborator central (87,4%) sau în laboratoare locale (12,6%), utilizând diverse teste validate de reacție în lanț a polimerazei (PCR) sau NGS pe țesut tumoral sau plasmă. Pentru includere au fost eligibile următoarele mutații PIK3CA la pozițiile indicate de aminoacizi: H1047D/I/L/N/P/Q/R/T/Y, G1049A/C/D/R/S, E545A/D/G/K/L/Q/R/V, E453A/D/G/K/Q/V, E542A/D/G/K/Q/R/V, K111N/R/E, Q546E/H/K/L/P/R, G106A/D/R/S/V, N345D/H/I/K/S/T/Y, G118D, C420R, R88Q și M1043I/T/V. Cel puțin o mutație PIK3CA eligibilă a fost identificată la fiecare poziție de aminoacizi din specimenele de pacienți înrolate.

Pe baza rezultatelor testului central FoundationOne® Liquid CDx, cele mai frecvente modificări PIK3CA au fost variantele scurte ale aminoacizilor H1047 (n=115, 42,6 %), E545 (n=58, 21,5 %) și E542 (n=39, 14,4 %). Au existat 25 de pacienți ale căror probe au prezentat mai mult de o modificare PIK3CA (de exemplu, mutații multiple PIK3CA) și 33 de pacienți cu modificări mai puțin frecvente PIK3CA.

În total, 325 de pacienți au fost randomizați 1:1 pentru a li se administra fie Itovebi 9 mg (n=161), fie placebo (n=164) pe cale orală, o dată pe zi, în asociere cu palbociclib și fulvestrant, până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

În plus, femeilor în pre-/perimenopauză și bărbaților li s-a administrat un agonist LHRH pe toată durata tratamentului. Randomizarea a fost stratificată în funcție de prezența bolii viscerale (da sau nu), rezistența la tratamentul endocrin (primară sau secundară) și regiunea geografică (America de Nord/Europa de Vest, Asia, altele).

Caracteristicile demografice și ale bolii la momentul inițial au fost: vârsta mediană de 54 ani (interval: de la 27 până la 79 ani, 18,2% au avut vârsta ≥ 65 ani); 98,2% femei; 38,2% pre/perimenopauză; 58,8% caucazieni, 38,2% asiatici, 2,5% rasa necunoscută, 0,6% rasă neagră sau afro-americani; 6,2% hispanici sau latino; și status de performanță conform Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 (63,4%) sau 1 (36,3%).

Tamoxifen (56,9%) și inhibitorii de aromatază (50,2%) au fost cele mai frecvent utilizate terapii endocrine adjuvante. La trei pacienți (0,9%) li s-a administrat anterior tratament cu inhibitori ai CDK4/6. Datele demografice și caracteristicile inițiale ale bolii au fost echilibrate și comparabile între brațele studiului.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) evaluată de investigator (INV) conform Criteriilor de evaluare a răspunsului în tumorile solide (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) versiunea 1.1.

Criteriile secundare de evaluare a eficacității au inclus supraviețuirea generală (SG), rata de răspuns obiectiv (RRO), cel mai bun răspuns global (CBR), rata beneficiului clinic (RBC), durata răspunsului (DR) și timpul până la deteriorarea confirmată (TBC) a durerii, funcției fizice, limitările activităților cotidiene și stării generale de sănătate/calității vieții corelate cu starea de sănătate (HRQoL).

Rezultatele SFP evaluate de INV au fost susținute de rezultate consecvente provenite din evaluarea Comisiei Centrale Independente de Analiză în Regim Orb (BICR).

Criteriu final de evaluare a eficacității	**Itovebi + palbociclib + fulvestrant N=161**	**Placebo + palbociclib + fulvestrant N = 164**
Supraviețuirea fără progresie a bolii evaluată de INV[a]		
Pacienți cu evenimente, n (%)	82 (50,9)	113 (68,9)
Mediană, luni (IÎ 95%)	15 (11,3, 20,5)	7,3 (5,6, 9,3)
Rata de risc (IÎ 95%)	0,43 (0,32, 0,59)	
Valoarea p	< 0,0001	
Supraviețuirea generală[b,c]		
Pacienți cu evenimente, n (%)	72 (44,7)	82 (50)
Mediană, luni (IÎ 95%)	34 (28,4, 44,8)	27 (22,8, 38,7)
Rata de risc (IÎ 95%)	0,67 (0,48, 0,94)	
Valoarea p	0,0190	
Rata de răspuns obiectiv[b,d]		
Pacienți cu RC sau RP, n (%)	101 (62,7)	46 (28)
IÎ 95%	(54,8, 70,2)	(21,3, 35,6)
Valoarea p	<0,0001	
Durata răspunsului[b]		
DR mediană, luni (IÎ 95%)	19,2 (14,7, 28,3)	11,1 (8,5, 20,2)

IÎ = interval de încredere; RC = răspuns complet; NE = neevaluabil; RP = răspuns parțial

[a] Conform RECIST versiunea 1.1. Pe baza analizei primare (data-limită clinică: 29 septembrie 2023). [b]Pe baza analizei de supraviețuire finale (data-limită clinică: 15 noiembrie 2024). [c]Limita prespecificată pentru semnificația statistică a fost p < 0,0469. [d]Conform RECIST versiunea 1.1. RRG este definită ca proporția de pacienți cu RC sau RP în două ocazii consecutive la interval ≥ 4 săptămâni, conform determinării investigatorului.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Figura 1: Supraviețuirea fără progresie evaluată de INV la pacienții cu cancer mamar avansat local sau metastazat în cadrul studiului INAVO120

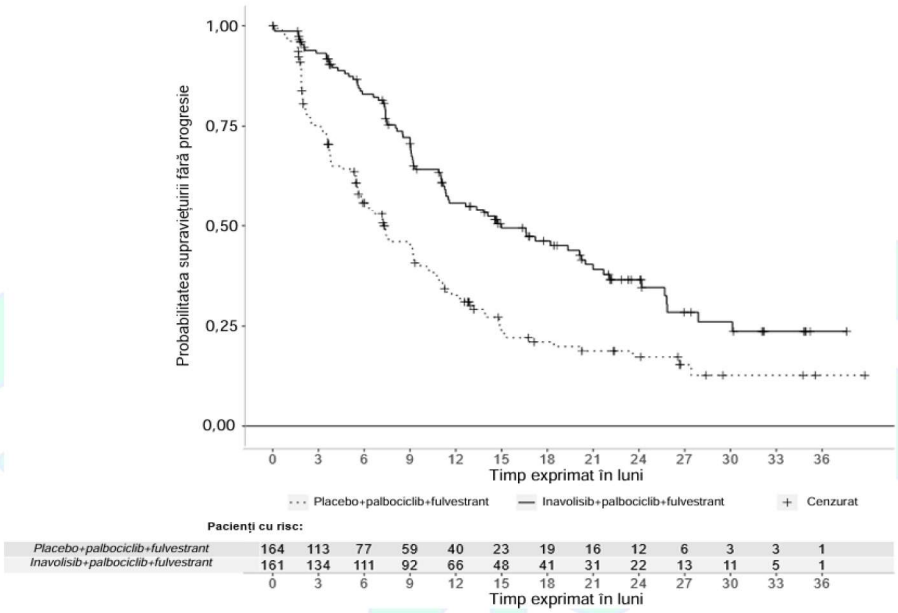
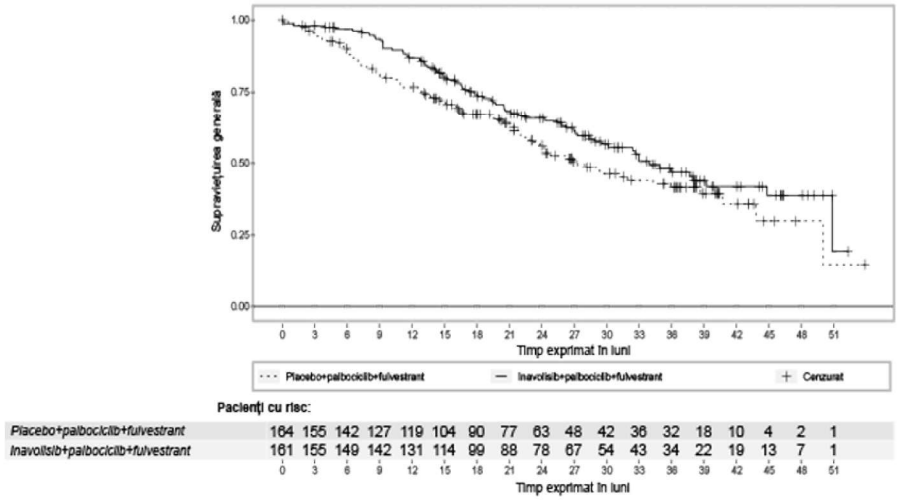


Figura 2 Supraviețuirea generală la pacienții cu cancer mamar local avansat sau metastazat în studiul INAVO120



Cele mai frecvente evenimente adverse la pacienții cărora li s-a administrat Itovebi au fost hiperglicemie (59,9%), stomatită (51,2%), diaree (48,1%), trombocitopenie (48,1%), fatigabilitate (37,7%), anemie (37%), greață (27,8%), scăderea apetitului alimentar (23,5%), erupții cutanate tranzitorii (22,8%), cefalee (21%), scădere ponderală (17,3%), vărsături (14,8%) și infecții ale tractului urinar (13%).

Cele mai frecvente evenimente adverse grave raportate la pacienții cărora li s-a administrat Itovebi au fost anemie (1,9%), diaree (1,2%) și infecții ale tractului urinar (1,2%).

Oprirea definitivă a administrării Itovebi din cauza unei evenimente adverse a avut loc la 3,1% dintre pacienți. Evenimentele adverse care au dus la oprirea definitivă a administrării Itovebi au fost hiperglicemie (1,2%), stomatită (0,6%), creștere a valorilor alanin-transaminazei (ALT) (0,6%) și scădere ponderală (0,6%).

În cadrul studiului INAVO120, hiperglicemia de orice grad a fost raportată la 59,9% dintre pacienții tratați cu Itovebi în asociere cu palbociclib și fulvestrant; evenimente de grad 2 și grad 3 au fost raportate la 38,3% și, respectiv, 5,6% dintre pacienți (conform CTCAE versiunea 5.0).

În rândul pacienților care au prezentat hiperglicemie, frecvența debutului evenimentelor de hiperglicemie a fost cea mai mare pe parcursul primelor două luni de tratament cu un timp median până la primul debut de 7 zile (interval: de la 2 la 955 de zile).

Dintre cei 97 pacienți cărora li s-a administrat Itovebi în asociere cu palbociclib și fulvestrant și au prezentat hiperglicemie, la 74,2% (72/97) s-au administrat medicamente antihiperglicemice, inclusiv inhibitori SGLT2, tiazolidindione și inhibitori DPP-4 pentru profilaxia sau tratamentul hiperglicemiei.

Toți pacienții care au primit medicamente antihiperglicemice au primit metformin în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente antihiperglicemice (de exemplu insulină, inhibitori DPP-4 și sulfoniluree); și la 11,3% (11/97) li s-a administrat insulină.

La pacienții cu valori ale glicemiei à jeun > 160 mg/dl (> 8,9 mmol/l) cu cel puțin un nivel (vezi Tabelul 2) de îmbunătățire a valorilor glicemiei à jeun (n=52), timpul median până la ameliorare a fost de 8 zile (interval: 2 - 43 zile). Hiperglicemia a dus la întreruperea tratamentului cu Itovebi la 27,8%, la reducerea dozei de Itovebi la 2,5% și la întreruperea tratamentului cu Itovebi la 1,2% dintre pacienți.

Stomatita a fost raportată la 51,2% dintre pacienții tratați cu Itovebi în asociere cu palbociclib și fulvestrant; evenimente de gradul 1 au fost raportate la 32,1% dintre pacienți, evenimente de gradul 2 la 13,6% dintre pacienți și evenimente de gradul 3 la 5,6% dintre pacienți.

La pacienții care au prezentat stomatită, timpul median până la primul debut a fost de 13 zile (interval: 1 - 610 zile).

Stomatita a dus la întreruperea tratamentului cu Itovebi la 9,9%, la reducerea dozei de Itovebi la 3,7% și la întreruperea tratamentului cu Itovebi la 0,6% dintre pacienți.

La pacienții cărora li s-a administrat Itovebi în asociere cu palbociclib și fulvestrant, 24,1% au utilizat o apă de gură care conținea dexametazonă pentru tratamentul stomatitei.

Diareea a fost raportată la 48,1% dintre pacienții tratați cu Itovebi în asociere cu palbociclib și fulvestrant; evenimente de gradul 1 au fost raportate la 27,8% dintre pacienți, evenimente de gradul 2 la 16,7% dintre pacienți și evenimente de gradul 3 la 3,7% dintre pacienți. În rândul pacienților care au prezentat diaree, timpul median până la primul debut a fost de 15 zile (interval: 2 - 602 zile).

Diareea a dus la întreruperea tratamentului cu Itovebi la 6,8%, la reducerea dozei de Itovebi la 1,2% și nu a dus la întreruperea tratamentului cu Itovebi la niciunul dintre pacienți.

Medicamentele antidiareice, precum loperamida și altele, au fost utilizate la 28,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat Itovebi în asociere cu palbociclib și fulvestrant pentru tratamentul simptomelor.

3. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

3.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) - Haute Autorité de Santé (HAS)

Tehnologia Itovebi pentru indicația listată la punctul 1.9 a fost evaluată cu **beneficiu terapeutic important** de către Comisia pentru Transparență, conform avizului favorabil rambursării acordat în data de 14 ianuarie 2026. Prin raportare la terapiile disponibile, Comisia a decis că Itovebi (inavolisib) reprezintă un tratament de primă linie pentru cancerul de sân avansat (local avansat sau metastatic), HR+/HER2-, cu o mutație PIK3CA, în urma progresiei precoce în timpul sau în decurs de 12 luni de la finalizarea terapiei hormonale adjuvante.

Dintre terapiile disponibile în regim rambursat în Franța, Comisia pentru Transparență a validat drept comparatori pentru tehnologia Itovebi, următoarele medicamente: Ibrance (palbociclib), Kisqali (ribociclib) și Verzenios (abemaciclib).

Cele 3 medicamente aparțin clasei de inhibitori CDK 4/6 și au fost considerate comparatori pentru tehnologia supusă evaluării datorită următoarelor indicații rambursate:

- Ibrance este indicat pentru tratamentul cancerului de sân local avansat sau metastatic, HR+/HER2-: […] – în combinație cu fulvestrant la femeile care au fost tratate anterior cu terapie hormonală.
- Kisqali este indicat la femei (la menopauză sau nu) pentru tratamentul cancerului de sân local avansat sau metastatic, receptorii HR+ și HER2- în combinație […] cu fulvestrant […] la femeile tratate anterior cu terapie hormonală.

- Verzenios este indicat în tratamentul cancerului de sân local avansat sau metastatic, cu receptori hormonali pozitivi și HER2 negativ, în combinație [...] cu fulvestrant [...] la femei care au fost tratate anterior cu terapie hormonală.

Referitor la Itovebi, evaluarea cererii de rambursare s-a bazat pe rezultatele studiului de fază III (INAVO120, NCT04191499), care au demonstrat un impact suplimentar asupra morbidității și mortalității comparativ cu Ibrance.

Comisia pentru Transparență a considerat că beneficiul adițional aferent tehnologiei evaluate, Itovebi este minor comparativ cu Ibrance, pentru indicația pentru care a fost autorizat Itovebi, având în vedere următoarele aspecte:

– demonstrarea superiorității tehnologiei Itovebi asociată cu palbociclib și fulvestrant într-un studiu randomizat, dublu-orb, comparativ, în care brațul de control a inclus terapia de asociere palbociclib și fulvestrant, în ceea ce privește supraviețuirea fără progresia bolii (RR=0,43; IÎ 95% = [0,32; 0,59] cu o mediană de 15,0 luni față de 7,3 luni în grupul comparator) și supraviețuirea generală (RR=0,67; IÎ 95% = [0,48; 0,94] cu o mediană de 34 de luni față de 27 de luni în grupul comparator),

– alegerea discutabilă a palbociclibului în grupul comparator datorită existenței unui nivel suboptim de dovezi pentru această linie de tratament în comparație cu alți inhibitori CDK 4/6 disponibili: ribociclib și abemaciclib, care au demonstrat un beneficiu în ceea ce privește supraviețuirea generală,

– lipsa unui beneficiu demonstrat asupra calității vieții,

–toxicitatea crescută legată în special de evenimente adverse grave mai frecvente în grupul Inavolisib+Palbociclib+Fulvestrant comparativ cu grupul Placebo+Palbociclib+Fulvestrant (27,3% vs 13,5%) și apariția hiperglicemiei observată la unul din doi pacienți care au necesitat inițierea tratamentului antidiabetic și integrarea acestei toxicități a produsului ca risc important identificat.

Nivelul de rambursare propus pentru tehnologia Itovebi a fost de 100%.

3.2.1. ETM bazată pe cost-eficacitate - National Institute of Health and Care Excellence (NICE)

La data întocmirii de către SETS a acestui raport, pe site-ul NICE nu este publicat raportul de evaluare al tehnologiei Itovebi cu indicația precizată la punctul 1.9.

3.2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate - Scottish Medicines Consortium (SMC)

La data întocmirii de către SETS a acestui raport, pe site-ul SMC nu este publicat raportul de evaluare al tehnologiei Itovebi cu indicația precizată la punctul 1.9.

3.3. ETM bazată pe cost-eficacitate - der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)

Conform informațiilor publicate pe site-ul G-BA, tehnologia Itovebi a primit aviz pozitiv de rambursare pentru singura indicație aprobată centralizat la nivel european. Decizia de rambursare în Germania a tehnologiei Itovebi este datată 19 februarie 2026 și menționează 3 subpopulații de pacienți care sunt acoperite de indicația aprobată centralizat:

1) femei cu cancer de sân local avansat sau metastatic, cu mutație PIK3CA, receptor hormonal (HR) pozitiv, receptor 2 al factorului de creștere epidermal uman (HER2) negativ, după o recidivă în timpul sau în decurs de 12 luni de la finalizarea terapiei endocrine adjuvante, care nu au primit tratament anterior cu un inhibitor CDK4/6 ca parte a terapiei (neo)adjuvante;

2) femei cu cancer de sân local avansat sau metastatic, cu mutație PIK3CA, receptor hormonal (HR) pozitiv, receptor 2 al factorului de creștere epidermal uman (HER2) negativ, după o recidivă în timpul sau în decurs de 12 luni de la finalizarea terapiei endocrine adjuvante, care au primit tratament anterior cu un inhibitor CDK4/6 ca parte a terapiei (neo)adjuvante;

3) bărbați cu cancer mamar local avansat sau metastatic, cu mutație PIK3CA, receptor hormonal (HR) pozitiv, receptor uman 2 al factorului de creștere epidermală (HER2) negativ, după o recurență în timpul sau în decurs de 12 luni de la finalizarea terapiei endocrine adjuvante.

Rezultatele evaluării efectuate de către experții G-BA au evidențiat că nu există niciun beneficiu considerabil pentru tehnologia Itovebi versus Ibrance pentru categoriile de pacienți menționate la punctele 2) și 3). Pentru categoria de pacienți menționată la punctul 1) există un indiciu de beneficiu suplimentar considerabil.

Observație: Referitor la punctarea criteriului 2.5 privind rapoartele IQWIG/G-BA, prevederile OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare sunt următoarele: *,,Prin sintagma "cu restricţii faţă de rezumatul caracteristicilor produsului" la criteriul 2.5 se înţelege faptul că la cel puţin un subgrup populaţional nu a fost alocat un beneficiu terapeutic adiţional". Așadar, pentru raportul G-BA vor fi acordate 7 puncte.*

4. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE ŞI MAREA BRITANIE

Roche România SRL, reprezentantul din România al DAPP pentru medicamentul Itovebi a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Inavolisibum pentru indicația de la punctul 1.9 este rambursat în 3 țări din UE: Danemarca, Franța și Germania.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

5. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

Având în vedere prevederile:

- OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare,
- H.G. Nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare și
- OMS /CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare

considerăm că tehnologia Itovebi reprezintă singura alternativă fără comparator relevant în Listă pentru următoarea categorie de pacienți: paciente femei aflate în pre- și peri- menopauză, care nu sunt eligibile pentru terapiile cu abemaciclib și ribociclib.

5.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienţii cu o speranţă medie de supravieţuire sub 24 de luni/pacienţii pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 şi 12 luni

Având în vedere faptul că speranţa medie de supravieţuire nu a fost evaluată în studiile clinice privind eficacitatea și siguranța terapiilor testate, precum și faptul că există o relație de proporționalitate directă între parametrul speranța de supraviețuire și parametrul supraviețuire globală, au fost luate în considerare, pentru a evalua criteriul 4.1. din tabelul nr. 7 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, rezultatele studiilor clinice care vizează supraviețuirea globală.

Așadar, pentru a analiza dacă supraviețuirea globală este sub 24 de luni în populația de paciente cu stadiu metastatic de cancer de sân, RH + și HER 2 negativ, au fost luate în considerare rezultatele studiilor clinice care au înrolat această categorie de paciente.

Au fost luate în considerare rezultatele privind supraviețuirea globală din următoarele studii clinice:

- **PALOMA-3,** studiu pivot pentru Ibrance multicentric internațional randomizat, dublu orb, care a evaluat eficacitatea palbociclib + fulvestrant față de fulvestrant +placebo la femei cu cancer mamar HR-pozitiv, HER2-negativ avansat local sau metastazat, a căror boală a progresat după tratamentul endocrin anterior (neo)adjuvant sau metastatic; Rezultatele acestui studiu au evidențiat că în **brațul placebo + fulvestrant** pe care au fost înrolați 174 de pacienți, **supraviețuirea globală** (în valoare mediană) **a fost de 28 luni (IÎ 95%=23,6;34,6),** iar pe **brațul Ibrance + fulvestrant** pe care au fost înrolați 347 de pacienți **supraviețuirea globală** (în valoare mediană) **a fost de 34,9 de luni (IÎ 95%= 28,8, 40,0);**
- **INAVO120,** studiu pivot pentru Itovebi, descris la secțiunea 2 din cadrul acestui raport; Rezultatele acestui studiu au evidențiat că supraviețuirea globală (în valoare mediană) a fost de 34 luni (Iî 95 %=

28,4, 44,8) pe brațul cu **itovebi + palbociclib + fulvestrant,** în care au fost înrolați 161 de pacienți, iar pe brațul cu **palbociclib + fulvestrant** pe care au fost înrolați 164 de pacienți **supraviețuirea globală (în valoare mediană)** a fost de **27 de luni (Iî 95 %= 22,8, 38,7);**

- **MONARCH 2,** studiu pivot pentru Verzenios, de fază 3, randomizat**,** care a evaluat eficacitatea și siguranța administrării Verzenios + fulvestrant, versus placebo + fulvestrant la femei cu cancer mamar HR pozitiv, HER2 negativ local avansat sau metastazat; Rezultatele acestui studiu au evidențiat că pe **brațul placebo + fulvestrant** pe care au fost înrolați 223 de pacienți, **supraviețuirea globală** (în valoare mediană) **a fost de 37,3 luni (IÎ 95%= 34,4, 43,2);**
- **MONALEESA-3**, studiu pivot pentru Kisqali, care a evaluat eficacitatea și siguranța administrării Kisqali + fulvestrant versus placebo+fulvestrant la femei aflate în postmenopauză, cu cancer mamar, în stadiu avansat, cu RH pozitivi și fără HER2; Rezultatele acestui studiu au evidențiat că pe **brațul placebo + fulvestrant** pe care au fost înrolați 242 de pacienți, **supraviețuirea globală** (în valoare mediană) **a fost de 40 de luni (IÎ 95%= 37, NE)**.

În acest context, apreciem că nu există date științifice care să evidențieze că sunt îndeplinite cerințele criteriului 5.1 pentru categoria de pacienți reprezentată de femei cu stadiul IV de cancer mamar, RH + și HER 2- (respectiv criteriul 4.1. din tabelul nr. 7 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare).

5.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:
a) creşte supravieţuirea medie cu minimum 3 luni; sau
b) determină menţinerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluţiei bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni

Având în vedere rezultatele studiului clinic INAVO120 privind supraviețuirea fără progresie a bolii și supraviețuirea globală detaliate la secțiunea 2 din raport, apreciem că sunt îndeplinite cerințele criteriului 5.2 și vor fi acordate 10 puncte pentru acest criteriu.

5.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viaţa, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecţiuni grave şi cronice ale organismului, conform informaţiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din ţările europene/statistici locale

Precizăm că existența mutației PIK3CA la pacientele aflate în stadiul metastatic de cancer de sân cu status pozitiv pentru receptori estrogenici (ER), cu status negativ HER2 nu determină încadrarea acestui tip de cancer de sân ca fiind o boală rară, datorită următoarelor aspecte:

- cancerul de sân HR-pozitiv, HER2-negativ reprezintă cel mai frecvent subtip de cancer mamar fiind identificat la 70% dintre pacienții cu diagnostic de cancer de sân;

- mutațiile PIK3CA sunt relativ frecvente în acest subtip de cancer. Studiile clinice epidemiologice arată că aproximativ **35-40%** dintre pacientele cu cancer de sân metastatic HR+/HER2− prezintă o mutație PIK3CA (EPAR Itovebi).
- o boală rară este definită, în general, printr-o prevalență foarte scăzută în populație (în Uniunea Europeană, sub 5 persoane la 10.000). Un subgrup molecular care este prezent la aproximativ o treime dintre pacientele cu cel mai frecvent subtip de cancer mamar nu determină încadrarea într-o boală rară.

6. PUNCTAJ

Evaluare efectuată pe baza criteriilor din Tabelul nr. 7 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică şi pentru care nu există comparator relevant în Listă

Criterii de evaluare	***Punctaj***
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	**15**
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul negativ din partea autorităţii de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau nu există raport	0
DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităţilor de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adiţional faţă de comparator (indiferent de mărimea acestuia), cu restricţii comparativ cu RCP, sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA şi nu au fost evaluate de către IQWIG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, cu restricţii comparativ cu RCP	**7**
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE şi Marea Britanie	
DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în 3 - 7 state membre ale UE şi Marea Britanie	**10**
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienţii cu o speranţă medie de supravieţuire sub 24 de luni/pacienţii pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 şi 12 luni	0
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) creşte supravieţuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menţinerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluţiei bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	**10**
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viaţa, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecţiuni grave şi cronice ale organismului, conform informaţiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din ţările europene/statistici locale	0
TOTAL	***42***

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

7. CONCLUZII

Conform prevederilor OMS nr. 861/2014 actualizat, medicamentul cu **DCI Inavolisibum nu întrunește punctajul de includere în *Lista*** *care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate* pentru indicația: ***„Itovebi, în asociere cu palbociclib și fulvestrant, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar avansat local sau metastazat, cu status pozitiv pentru receptori estrogenici (ER), cu status negativ HER2, cu mutație PIK3CA, după recidivă a bolii survenită în timpul sau într-un interval de 12 luni de la finalizarea tratamentului endocrin adjuvant”.***

Raport finalizat în 19.08.2026

Referințe bibliografice:

1. OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare
2. HG nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare
3. OMS nr. 5994/2024 cu modificările și completările ulterioare
4. RCP iBRANCE https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250425166098/anx_166098_ro.pdf
5. RCP Verzenios https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2026/20260312169243/anx_169243_ro.pdf
6. RCP Kisqali https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20251219167937/anx_167937_ro.pdf
7. RCP Itovebi https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2026/20260430169543/anx_169543_ro.pdf
8. OMS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare
9. HAS https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21527_ITOVEBI_PIC_INS_AvisDef_CT21527.pdf
10. NICE https://www.nice.org.uk/
11. SMC https://scottishmedicines.org.uk/
12.G-BA https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7695/2026-02-19_AM-RL-XII-XIIa_Inavolisib_D-1222_BAnz.pdf
13. EPAR ITOVEBI https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/itovebi-epar-public-assessment-report_en.pdf

Șef Serviciu SETS
Octavian MATEI