

ADDENDUM

Post-contestație la Raportul de Evaluare pentru care a fost emisă decizia

Președintelui ANMDMR nr. 1387/07.11.2025 de neincludere în Listă

Dosar nr. 43676/26.06.2025

DCI: Capiasertibum

DC: Truqap 200 mg comprimate filmate, Truqap 160 mg comprimate filmate

Indicație terapeutică: „în asociere cu fulvestrant pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar în stadiu avansat local sau metastatic, cu receptori estrogenici (RE) pozitivi și cu receptorul 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2) negativ, cu una sau mai multe alterări PIK3CA/AKT1/PTEN după recidivă sau progresie apărută în timpul sau după un regim pe bază de tratament hormonal”

Segment populațional solicitat pentru a fi evaluat de către DAPP:

„ în asociere cu fulvestrant pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar în stadiu avansat local sau metastatic, cu receptori estrogenici (RE) pozitivi și cu receptorul 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2) negativ, cu una sau mai multe alterări PIK3CA/AKT1/PTEN după recidivă sau progresie apărută în timpul sau după un regim pe bază de tratament hormonal administrat în stadiu local avansat sau metastatic”

**Comisia pentru soluționarea contestațiilor
a admis contestația depusă de compania solicitantă în ședința de soluționare a
contestațiilor susținută în data de 16.12.2025.**

În urma reevaluării pe baza criteriilor de evaluare din Tabelul nr. 7 din O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, punctajul întrunit a fost aferent includerii condiționate în Listă.

PUNCTAJ: 77 de puncte

1. ASPECTE PRIVIND PROCESUL DE EVALUARE ÎNȚIAL AL DOSARULUI TRUQAP ȘI HOTĂRÂREA COMISIEI PENTRU SOLUȚIONAREA CONTESTAȚIILOR

Reprezentantul din România al Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață a solicitat evaluarea dosarului cu nr. 43676/26.06.2025 aferent medicamentului cu DCI Capivasertibum și DC Truqap 200 mg comprimate filmate, Truqap 160 mg comprimate filmate pentru indicația terapeutică restricționată: „în asociere cu fulvestrant pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar în stadiu avansat local sau metastatic, cu receptori estrogenici (RE) pozitivi și cu receptorul 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2) negativ, cu una sau mai multe alterări PIK3CA/AKT1/PTEN după recidivă sau progresie apărută în timpul sau după un regim pe bază de tratament hormonal administrat în stadiu local avansat sau metastatic” prin aplicarea criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 7 din O.M.S. 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 și pentru care nu există comparator relevant în Listă,,.

În urma evaluării dosarului depus de către solicitant, ANMDMR a emis Decizia cu nr. 1387/07.11.2025 de neincluere în Listă, datorită invalidării criteriilor de evaluare. Ca urmare a transmiterii către companie a Deciziei de neincluere în Listă reprezentantul din România al Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață pentru medicamentul Truqap a depus o contestație în atenția Comisiei pentru soluționarea contestațiilor. În data de 16.12.2025 s-a desfășurat ședința de soluționare a contestației depuse. Procesul verbal poate fi consultat la următorul link:

<https://www.anm.ro/ /EVALUARE%20TEHNOLOGII%20MEDICALE/PROCESE%20VERBALE/PV%20Truqap.pdf>.

Conform procesului verbal publicat pe site-ul ANMDMR, Comisia pentru soluționarea contestațiilor a votat pozitiv cu majoritate de voturi în favoarea contestației depuse, dar cu o conditionare a votului reprezentată de obținerea opiniei Comisiei de Specialitate Oncologie Medicală din cadrul Ministerului Sănătății care să precizeze dacă medicamentul Truqap este singura alternativă terapeutică pentru care nu există comparator relevant în Listă pentru segmentul poplational pentru care DAPP a solicitat evaluare.

Conform adresei înregistrată la ANMDMR cu nr. 91450/17.12.2025, Comisia de oncologie medicală din cadrul Ministerului Sănătății a precizat că nu există o alternativă terapeutică notabilă pentru populația de pacienți pentru care DAPP a solicitat evaluarea (pentru care se recomandă administrarea de Truqap în linia a II-a), având în vedere faptul că în acest moment în România se utilizează inhibitorii de CDK 4/6 în linia I, iar în linia a II-a se utilizează doar fulvestrant sau un alt hormonoterapic, sau istoric, chimioterapie. Variantele terapeutice reprezentate de fulvestrant monoterapie/alt produs hormonal decât cel utilizat în linia I/chimioterapia - nu sunt alternative terapeutice deoarece indicația solicitată de DAPP se referă la o subpopulație de pacienți definită de oricare dintre modificările moleculare enumerate (PIK3CA/AKT1/PTEN) care sunt și factori predictivi pentru răspunsul la tratamentul personalizat, țintit molecular.

Precizăm că răspunsul Comisiei de oncologie din cadrul Ministerului Sănătății a fost transmis către ANMDMR postcontestație având nr. de înregistrare de la Ministerul Sănătății 299/271/157 din 17.12.2025.

2. EFICACITATEA ȘI SIGURANȚA MEDICAMENTULUI CU DCI CAPIVASERTIBUM ÎN TRATAMENTUL CURATIV AL CANCERULUI MAMAR, STADIUL AVANSAT LOCAL SAU METASTATIC CU RECEPTORI ESTROGENICI POZITIVI ȘI CU RECEPTORUL 2 AL FACTORULUI UMAN DE CREȘTERE EPIDERMICĂ (HER2) NEGATIV

CAPitello-291 a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a înrolat 708 pacienți, care a urmărit eficacitatea și siguranța tratamentului cu Truqap în asociere cu fulvestrant la paciente adulte, în pre- sau post-menopauză și la pacienți adulți, cu cancer mamar local avansat (inoperabil) sau metastatic cu RE pozitivi și HER2 negativ (definit ca IHC 0 sau 1+ sau IHC 2+/ISH-).

Dintre aceștia, 289 de pacienți au prezentat tumori cu una sau mai multe alterări eligibile ale PIK3CA/AKT1/PTEN după recidiva sau progresia apărută în timpul sau după tratamentul pe bază de inhibitor de aromatază.

Pacienții au fost excluși din studiu dacă fuseseră tratați cu mai mult de 2 linii de terapie hormonală pentru cancer în stadiu local avansat (inoperabil) sau metastatic, mai mult de 1 linie de chimioterapie pentru cancer în stadiu local avansat (inoperabil) sau metastatic, dacă au fost tratați anterior cu inhibitori AKT, PI3K, mTOR, fulvestrant și/sau alți modulatori selectivi ai receptorilor estrogenici SERD, dacă prezentau modificări semnificative clinic ale metabolismului glucidic (pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau diabet zaharat de tip 2 insulino-necesar și/sau HbA1c > 8,0% (63,9 mmol/mol)), dacă aveau antecedente de afecțiuni cardiace semnificative, precum și pacienți cu boală viscerală simptomatică sau orice altă situație în care pacienții nu aveau indicație pentru terapia hormonală din cauza bolii.

Pacienții au fost randomizați 1:1 să primească Truqap 400 mg (N=355) sau placebo (N=353) administrate de două ori pe zi timp de 4 zile, urmate de 3 zile fără administrare în fiecare săptămână, în cicluri de tratament de câte 28 de zile. Fulvestrant 500 mg a fost administrat în ciclul 1, în zilele 1 și 15 și apoi în ziua 1 a fiecărui ciclu de 28 de zile. Pacientele în pre- sau peri-menopauză au fost tratate cu un agonist LHRH.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de prezența metastazelor hepatice, de tratamentul anterior cu inhibitori CDK4/6 și de regiunea geografică. Tratamentul a fost administrat până la progresia bolii, deces, retragerea consimțământului sau toxicitate inacceptabilă. O biopsie tumorală a fost colectată înainte de randomizare pentru a determina statusul alterărilor PIK3CA/AKT1/PTEN prin evaluare retrospectivă la nivel central.

Caracteristicile inițiale și demografice au fost bine echilibrate între brațele de studiu. Pentru cei 708 pacienți, vârsta mediană a fost 58 ani (interval 26 până la 90, iar 30,7% aveau vârsta peste 65 ani); femei (99%); rasă caucaziană (57,5%), rasă asiatică (26,7%), rasă afro-americană (1,1%); statusul de performanță ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 (65,7%), 1 (34,2%); 21,8% dintre paciente au fost în pre- sau perimenopauză.

Toți pacienții au primit anterior tratament pe bază de terapie hormonală (100% cu tratament pe bază de inhibitor de aromatază și 44,1% cu tamoxifen). Tratamentul anterior cu inhibitor CDK4/6 a fost raportat la 70,1% dintre pacienți.

Chimioterapia pentru cancer în stadiu local avansat (inoperabil) sau metastatic a fost utilizată la 18,2% dintre pacienți. Datele demografice ale pacienților din subgrupul cu alterări PIK3CA/AKT1/PTEN au fost, în general, reprezentative pentru populația generală.

Obiectivele principale au fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) evaluată de investigatori în populația generală și SFP în subgrupul cu alterări PIK3CA/AKT1/PTEN, utilizând Criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide (RECIST v1.1).

La data limită de colectare a datelor, 15 august 2022, studiul a arătat îmbunătățirea semnificativă statistic a SFP la pacienții cărora li s-a administrat TRUQAP în asociere cu fulvestrant comparativ cu pacienții care au primit placebo în asociere cu fulvestrant, atât în populația generală, cât și în subgrupul cu alterări PIK3CA/AKT1/PTEN. O analiză exploratorie a SFP la 313 (44%) pacienți ale căror tumori nu au prezentat alterări PIK3CA/AKT1/PTEN a arătat o rată de risc (RR) de 0,79 (ÎI 95%: 0,61, 1,02), indicând faptul că diferența la nivelul populației generale a fost atribuită în primul rând rezultatelor observate în populația de pacienți ale căror tumori prezentau alterări PIK3CA/AKT1/PTEN.

Rezultatele SFP în urma evaluării de către investigatori au fost susținute de rezultate similare evaluării efectuate de o comisie centrală independentă în regim orb (RCIRO).

Rata de răspuns global (RRG) evaluată de investigatori la pacienții tratați cu TRUQAP în asociere cu fulvestrant și placebo în asociere cu fulvestrant a fost 22,9% și, respectiv, 12,2% în populația generală și 28,8% și, respectiv, 9,7% în subgrupul cu alterări.

O analiză intermediară prespecificată privind supraviețuirea globală (SG) (la data limită de colectare a datelor, 15 aprilie 2024, 59% dintre pacienți au decedat) a prezentat o RR de 0,88 (ÎI 95%: 0,65, 1,19) în subgrupul cu alterări PIK3CA/AKT1/PTEN.

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul următor și în Figura 1.

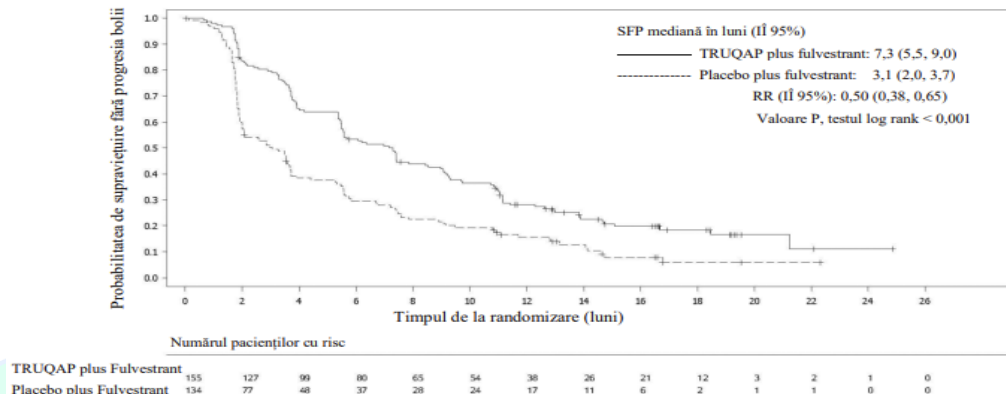
Tabelul nr. 1 Supraviețuirea fără progresia bolii evaluată de investigatori în subgrupul cu alterări PIK3CA/AKT1/PTEN

	Subgrupul cu alterări PIK3CA/AKT1/PTEN N = 289	
	TRUQAP în asociere cu fulvestrant N = 155	Placebo în asociere cu fulvestrant N = 134
Numărul de evenimente SFP – n (%)	121 (78,1)	115 (85,8)
SFP mediană, luni (ÎI 95%)	7,3 (5,5, 9,0)	3,1 (2,0, 3,7)
Rata de risc (ÎI 95%)^a	0,50 (0,38, 0,65)	
Valoarea p^b	< 0,001	

a Model Cox stratificat al riscurilor proporționale. O rată de risc < 1 este în favoarea capivasertib + fulvestrant. Pentru populația generală, testul log-rank și modelul Cox stratificat în funcție de prezența metastazelor hepatice (da vs nu), tratamentul anterior cu inhibitori CDK4/6 (da vs nu) și regiunea geografică (Regiunea 1: Statele Unite ale Americii, Canada, Europa de Vest, Australia și Israel, Regiunea 2: America Latină, Europa de Est și Rusia vs Regiunea 3: Asia).

Pentru populația cu modificări PIK3CA/AKT1/PTE, testul log-rank și modelul Cox stratificat în funcție de prezența metastazelor hepatice (da vs nu) și tratamentul anterior cu inhibitori CDK4/6 (da vs nu). b Test log-rank stratificat.

Figura 1 – Grafic Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresia-bolii – studiul CAPItello-291 (evaluarea investigatorilor, subgrup cu alterări PIK3CA/AKT1/PTEN)



Rezumatul profilului de siguranță al medicamentului capivasertib se bazează pe date care provin de la 355 de pacienți cărora li s-a administrat capivasertib în asociere cu fulvestrant în cadrul studiului de fază III (CAPItello291).

Durata medie de expunere la capivasertib în studiul CAPItello-291 a fost de 5,42 luni, cu 27% din pacienți fiind expuși la tratament ≥ 12 luni.

Cele mai frecvente reacții adverse au fost diaree (72,4%), erupție cutanată tranzitorie (40,3%), greață (34,6%), fatigabilitate (32,1%), vărsături (20,6%), stomatită (17,2%), hiperglicemie (16,9%), cefalee (16,9%) și scăderea apetitului alimentar (16,6%).

Cele mai frecvente reacții adverse de grad 3 sau 4 au fost erupție cutanată tranzitorie (12,4%), diaree (9,3%), hiperglicemie (2,3%), hipokaliemie (2,3%), anemie (2,0%) și stomatită (2,0%).

Eruptia cutanată tranzitorie (inclusiv eritem, erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată tranzitorie eritematoasă, erupție cutanată tranzitorie maculară, erupție cutanată tranzitorie maculopapulară, erupție cutanată tranzitorie papulară și erupție cutanată tranzitorie pruriginoasă) a fost raportată la 143 (40,3%) de pacienți. Timpul median până la prima apariție a erupției cutanate tranzitorii a fost 12 zile (interval 1–226). Reacțiile de grad 3 și/sau 4 au apărut la 44 (12,4%) dintre pacienții cărora li s-a administrat capivasertib. Eritemul polimorf a apărut la 6 (1,7%) pacienți, iar cel mai înalt grad a fost 3, manifestat la 3 (0,8%) pacienți. Dermatita exfoliativă generalizată a apărut la 2 (0,6%) pacienți, cu severitate de grad 3. Reducerea dozei a fost necesară la 16 (4,5%) pacienți și la 16 (4,5%) pacienți a fost necesară oprirea tratamentului cu capivasertib din cauza erupției cutanate tranzitorii.

Diareea a fost raportată la 257 (72,4%) de pacienți tratați cu capivasertib. Diaree de grad 3 și/sau 4 a apărut la 33 (9,3%) de pacienți. Timpul median până la prima apariție a fost 8 zile (interval 1–519). Reducerea dozei a fost necesară la 28 (7,9%) de pacienți și 7 (2,0%) pacienți au oprit tratamentul cu capivasertib din cauza diareei. Dintre cei 257 de pacienți cu diaree, pentru 59% (151/257) de pacienți a fost necesar tratament antidiareic pentru gestionarea simptomelor.

Hiperglicemia de orice grad a fost raportată la 60 (16,9%) de pacienți, iar hiperglicemia de grad 3 și 4 a apărut la 8 (2,3%) pacienți tratați cu capivasertib. Timpul median până la prima apariție a hiperglicemiei a fost 15 zile (interval: 1–367). În cadrul studiului a fost necesară reducerea dozei la 2 (0,60%) pacienți, iar 1 (0,30%) pacient a oprit tratamentul din cauza hiperglicemiei. Din cei 60 de pacienți cu hiperglicemie, 28 (46,7%) au fost tratați cu medicamente antidiabetice (inclusiv insulină la 16,7% dintre aceștia).

Reacții adverse grave au fost raportate la 6,8% din pacienții cărora li s-a administrat capivasertib în asociere cu fulvestrant.

Cele mai frecvente reacții adverse grave raportate la pacienții cărora li s-a administrat capivasertib în asociere cu fulvestrant au inclus erupție cutanată tranzitorie (2,3%), diaree (1,7%) și vărsături (1,1%).

Reducerea dozelor din cauza apariției reacțiilor adverse a fost raportată la 17,7% din pacienți.

Cele mai frecvente reacții adverse care au determinat reducerea dozelor de capivasertib au fost diaree (7,9%) și erupție cutanată tranzitorie (4,5%).

Oprirea tratamentului din cauza apariției reacțiilor adverse a fost raportată la 9,6% din pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse care au determinat oprirea tratamentului au fost erupție cutanată tranzitorie (4,5%), diaree (2%) și vărsături (2%).

3. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

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

Comisia pentru Transparență a evaluat medicamentul cu DCI Capivasertibum și DC Truqap 200 mg comprimate filmate, Truqap 160 mg comprimate filmate pentru indicația terapeutică menționată la punctul 1.9. În urma evaluării a fost acordat avizul favorabil rambursării în procent de 100% la data de 25 iunie 2025. Comisia pentru Transparență a considerat că **beneficiul terapeutic** aferent medicamentului **Capivasertibum administrat în linia II-a de tratament**, este **scăzut**. Argumentele Comisiei pentru Transparență pentru acordarea unui beneficiu scăzut sunt reprezentate de:

- superioritatea demonstrată a asocierii capivasertib + fulvestrant, comparativ cu monoterapia cu fulvestrant în ceea ce privește supraviețuirea fără progresia bolii (RR = 0,50, ÎI 95% [0,38; 0,65]; $p < 0,001$);
- existența unui beneficiu modest, fără demonstrarea superiorității în ceea ce privește supraviețuirea generală și calitatea vieții determinat de asocierea capivasertib + fulvestrant, comparativ cu monoterapia cu fulvestrant;
- existența unei toxicități crescute în urma adăugării capivasertib la fulvestrant comparativ cu fulvestrant în monoterapie, marcată de evenimente adverse (EA) de gradul ≥ 3 (39,7% vs. 14,9%), EA grave (18,0% vs. 8,6%), EA care au dus la întreruperea tratamentului (14,4% vs. 2,3%) și decese legate de EA (1,7% vs. 0,3%).

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

Pe site-ul oficial al autorității de reglementare în domeniul evaluării tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE) a fost publicat în data de 15 mai 2025 un raport de evaluare al medicamentului Truqap (DCI Capivasertibum), pentru indicația terapeutică care vizează cancerul mamar. Conform raportului de evaluare care are nr. ta 1063, asocierea dintre capivasertib + fulvestrant este recomandată ca opțiune pentru tratarea cancerului de sân, cu stadiul local avansat sau metastatic, la adulți, HER2-negativ și pozitiv pentru receptorii hormonal, care prezintă:

- 1 sau mai multe modificări ale genelor PIK3CA, AKT1 sau PTEN
- recidivă sau progresie după un inhibitor al kinazei dependente de ciclină (CDK) 4 și 6 + un inhibitor de aromatază (terapie endocrină).

Capivasertib plus fulvestrant este recomandat numai în contextul respectării acordului comercial prestabilit cu compania.

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

Pe site-ul oficial al autorității de reglementare în domeniul evaluării tehnologiilor medicale din Scoția (SMC) este publicat un raport de evaluare al medicamentului Truqap pentru indicația terapeutică menționată la punctul 1.9. Conform acestui raport, care are nr. SMC 2823, capivasertib nu este recomandat pentru rambursare în Scoția datorită rezultatului nefavorabil al analizei farmaco-economice prezentate de companie. Însă, rezultatele favorabile în privința beneficiilor terapeutice obținute cu tehnologia Truqap sunt prezente în cadrul acestui raport. Prezentăm mai jos, rezultatele sistematizate obținute în studiul clinic CAPItello-291.

Tabel nr. 2 Rezultatele studiului CAPItello-291

	PIK3CA/AKT1/PTEN-altered		PIK3CA/AKT1/PTEN-altered with prior CDK4/6 inhibitor	
	Capivasertib-fulvestrant	Placebo-fulvestrant	Capivasertib-fulvestrant	Placebo-fulvestrant
	N=155	N=134	N=114	N=94
Progression-free survival, investigator-assessed on RECISTv1.1, data cut-off 15 August 2022				
PFS events, n	121	115	93	85
Median PFS, months	7.3	3.1	5.5	2.0
Hazard ratio (95% CI)	0.50 (0.38 to 0.65), p<0.001		0.49 (0.36 to 0.66)	
KM estimated PFS at 1 year	28%	16%	-	-
Overall survival, data cut-off 15 August 2022				
Deaths, n	41	46	33	39
Hazard ratio (95% CI)	0.69 (0.45 to 1.05)		0.63 (0.40 to 1.00)	
KM estimated OS at 18 months	73%	63%	-	-
Overall survival, data cut-off 15 April 2024				
Deaths, n	*	*	*	*
Median OS, months	*	*	*	*
Hazard ratio (95% CI)	0.88 (0.65 to 1.19)		*	
KM estimated OS at 2 years	*	*	-	-
Objective response rate, investigator-assessed on RECISTv1.1, data cut-off 15 August 2022				
Objective response, % (n/N)	29% (38/132)	9.7% (12/124)	-	-
Complete response, % (n/N)	1.9% (3/132)	0	-	-
Odds ratio (95% CI)	3.93 (1.93 to 8.04)		-	-
Median DOR, months	9.4	8.6	-	-

Extras din raportul SMC2823

<https://scottishmedicines.org.uk/media/9477/capivasertib-truqap-final-sept-2025-for-website.pdf>

În opinia experților scoțieni, capivasertib pentru această indicație îndeplinește criteriile SMC de tratament rezervat pentru ultima etapă a vieții, utilizat în scopul prelungirii vieții.

3 2.3 ETM bazată pe cost-eficacitate - der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)

Pe site-ul oficial al autorității de reglementare germane în domeniul evaluării tehnologiilor medicale, G-BA, este publicat raportul de evaluare al medicamentului Truqap pentru indicația terapeutică menționată la punctul 1.9. datat 3 aprilie 2025. Conform acestui raport, experții germani au considerat că rezultatele obținute cu tehnologia Truqap pentru segmentul populațional reprezentat de pacienți cu cancer de sân local avansat sau metastatic cu modificare PIK3CA/AKT1/PTEN, receptor de estrogen pozitiv, HER2 negativ, cu progresia bolii în timpul sau după terapia endocrină administrată în stadiul local avansat sau metastatic, indică **existența unui beneficiu suplimentar considerabil** față de rezultatele obținute cu următoarele terapii: tamoxifen, letrozol, exemestan, anastrozol, fulvestrant, everolimus + exemestan, ribociclib + anastrozol, ribociclib + letrozol, abemaciclib + anastrozol, abemaciclib + letrozol.

4. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Reprezentantul Deținătorului de Punere pe Piață a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Capivasertibum pentru indicația de la punctul 1.9 este rambursat în Marea Britanie și 2 state membre ale UE. Acestea sunt: Austria și Germania.

5. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

Având în vedere criteriile de evaluare din tabelul nr. 7 din O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare precum și răspunsul primit din partea Comisiei de Oncologie medicală din cadrul Ministerului Sănătății, reamintim că medicamentul Truqap este singura alternativă de linia a II-a pentru pacienții cu cancer mamar și caracteristicile menționate în indicația aprobată centralizat.

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni

Supraviețuirea la 5 ani a pacientelor care au cancer mamar depinde atât de stadializarea cancerului mamar, cât și de subtipul acestuia (HR+/HER2-; HR-/HER2-; HR+/HER2+; HR-/HER2+). În cazul femeilor care au cancer mamar HR+/HER2- în stadiul local, supraviețuirea la 5 ani este de 100%, însă aceasta scade la 90,8% în cazul stadiilor regionale și la 36,5% în cazul stadiilor metastatice.

Rezultatele studiului de suport FAKTION de fază II cu titlul „A Phase Ib/II Randomised Placebo-controlled Trial of Fulvestrant +/- Capivasertib in Post-menopausal Women with Advanced Breast Cancer Previously Treated with a Third Generation Aromatase Inhibitor” care a stat la baza autorizării terapiei cu Truqap au evidențiat că atât în primă etapă a analizei (realizată în anul 2020) cât și la analiza ulterioară (realizată în 2022), mediana supraviețuirii globale este sub 24 de luni, în cazul grupului de pacienți tratați cu fulvestrant în monoterapie.

Un studiu recent publicat în anul 2024, la care au participat pacienți cu diagnostic de cancer mamar metastatic HR+/HER2- care au prezentat progresia bolii sub tratament endocrin în asociere cu inhibitori de CDK4/6, a analizat factorii predictivi asociați rezultatelor obținute cu diferite strategii terapeutice inițiate după progresia bolii. Acest studiu cu date real-world a evidențiat obținerea unei mediane a supraviețuirii fără progresia bolii (SFP) de 5,7 luni la pacienții care au primit tratament hormonal, comparativ cu 4,3 luni, în cazurile tratate exclusiv cu chimioterapie ($p = 0,440$). Mediana supraviețuirii globale a fost de 14,9 luni în brațul în care s-a administrat un regim bazat pe tratament hormonal, comparativ cu 9,8 luni în cazul brațului de studiu în care s-a administrat doar chimioterapie ($p = 0,096$).

Aceste rezultate sunt susținute și de concluziile unui alt studiu retrospectiv, care a investigat evoluția pacienților cu cancer mamar metastatic HR+/HER2- după întreruperea tratamentului cu inhibitori CDK4/6. În acest studiu obiectivele au constatat în descrierea caracteristicilor clinice și patologice ale pacienților la momentul diagnosticului, estimarea ratelor de progresie a bolii sau a decesului după întreruperea tratamentului cu un inhibitor de CDK4/6 și identificarea factorilor clinici și moleculari predictivi ai progresiei tumorale.

După întreruperea terapiei cu inhibitori CDK4/6, supraviețuirea mediană fără progresia bolii pentru terapiile ulterioare a fost de 5 luni (IC 95%, 4,1–11) pentru terapia endocrină, de 6,1 luni (IC 95%, 4,8–8,0) pentru orice tip de chimioterapie, de 6,3 luni (IC 95%, 3,5–7,9) pentru terapiile țintite care nu includ inhibitori de CDK4/6 și de 6,9 luni (IC 95%, 5,1–NA) în cazul utilizării unui alt inhibitor de CDK4/6.

Perioada mediană de urmărire după întreruperea tratamentului cu inhibitori de CDK4/6 a fost de 33 de luni.

În timpul acestui studiu 69% dintre subiecți au decedat într-un interval cuprins între aproximativ o lună și 40 de luni de la întreruperea tratamentului cu inhibitori de CDK4/6.

Supraviețuirea mediană a fost de 15,4 luni (IC 95%, 13,3–19,0) și supraviețuirea mediană fără progresia bolii a fost de 6,3 luni (IC 95%, 5,1–7,4).

9 dintre cei 10 pacienți care nu au mai primit niciun tratament după întreruperea tratamentului cu inhibitori de CDK4/6 au decedat în primele 6 luni de la oprirea terapiei.

Această analiză a evidențiat că prezența metastazelor viscerale la momentul diagnosticului reprezintă un factor de risc pentru progresia rapidă a bolii sau pentru deces, aspect sugestiv pentru o biologie tumorală mai agresivă, asociată rezistenței la inhibitorii de CDK4/6.

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:

a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau

b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni

Pe baza rezultatelor obținute în cadrul studiului CAPItello-291, care au evidențiat că mediana supraviețuirii fără progresia bolii în grupul de tratament cu DCI Capivasertibum în asociere cu fulvestrant a fost de 7,3 luni (ÎI 95%: 5,5 – 9 luni), iar mediana supraviețuirii fără progresia bolii asociată brațului comparator a fost de 3,1 luni (ÎI 95%: 2 – 3,7 luni), considerăm că tehnologia Truqap întrunește criteriul 4.2 punctul b).

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale

Conform celui mai recent raport de țară realizat de Global Cancer Observatory în anul 2022, în România prevalența la 5 ani a cancerului mamar este estimată la 505,8 cazuri la 100.000 de locuitori, cu un număr total de 49.460 de cazuri.

Raportat la populația generală, cancerul mamar se clasează pe poziția a doua din perspectiva incidenței tuturor formelor de cancer, cu 12.685 de cazuri noi (12,1%) în anul 2022.

Conform analizelor statistice furnizate de programul "Surveillance Epidemiology and End Result" (SEER), 34% dintre pacientele care au cancer mamar sunt diagnosticate în stadiul local avansat (28% dintre paciente) sau metastatic (6% dintre paciente). Așadar, din numărul total al cazurilor de cancer mamar (incidente și prevalente), aproximativ 21.129 de paciente au cancer mamar în stadiul avansat sau metastatic la momentul diagnosticului.

De asemenea, analizele furnizate de programul SEER arată că 70% din totalitatea cazurilor de cancer mamar sunt de tip HR-pozitiv/ HER2-negativ (HR+/HER2-). Dacă aplicăm acest procent la numărul total al cazurilor de cancer mamar (incidente și prevalente) în stadiul avansat sau metastatic la momentul diagnosticului, rezultă un număr total de 14.791 de cazuri.

Conform unui studiu care a investigat prevalența mutațiilor PI3KCA și exprimarea acestora alături de alți markeri de interes clinic în diferite subtipuri de cancer mamar, aproximativ 55% dintre cazurile de cancer mamar HR+/HER2- prezintă una sau mai multe alterări PIK3CA/AKT1/PTEN.

Prin aplicarea acestui procent la numărul total al cazurilor de cancer mamar (incidente și prevalente) HR+/HER2-, în stadiul avansat sau metastatic la momentul diagnosticului (14.791 de cazuri), rezultă un număr de 8.135 de cazuri.

Ghidurile internaționale de tratament recomandă utilizarea inhibitorilor de CDK 4/6 pentru tratamentul pacienților care au cancer mamar local avansat sau metastatic HR+/HER2- încă din prima linie de tratament. Însă, în contextul practicii clinice curente aproximativ 83% dintre pacienți primesc în linia 1 un inhibitor de CKD 4/6 (67% în asociere cu un medicament din clasa inhibitorilor de aromatază și 33% în asociere cu fulvestrant).

Dacă considerăm că 100% dintre paciente primesc un regim pe bază de tratament hormonal în linia 1, rezultă o populație de 8135 de pacienți incidenți și prevalenți care au cancer mamar HR+/HER2- în stadiul local avansat sau metastatic la momentul diagnosticului, cu una sau mai multe alterări PIK3CA/AKT1/PTEN și care vor beneficia de tratament hormonal.

Pe baza datelor raportate în literatura de specialitate, între 70% și 80% dintre pacientele care au cancer mamar HR+/HER2- progresează după tratamentul cu agenți din clasa inhibitorilor de CDK 4/6.

Așadar putem estima că numărul total al cazurilor de cancer mamar HR+/HER2- în stadiu avansat sau metastatic la momentul diagnosticului, cu una sau mai multe alterări PIK3CA/AKT1/PTEN și care au progresat după un regim pe bază de tratament hormonal este cuprins între 5.694 și 6.508 de cazuri.

Conform informațiilor furnizate de programul SEER, aproximativ 64% dintre pacientele care au cancer mamar sunt diagnosticate în stadiul local. Prin aplicarea acestui procent la numărul total al cazurilor de cancer mamar (12.685 incidente și 49.460 prevalente) din România, rezultă un număr de 39.773 de cazuri aflate în stadiul local la momentul diagnosticului, dintre care doar 70% au cancer mamar HR+/HER2- (27.841 de cazuri).

Conform datelor raportate în literatura de specialitate, într-o perioadă de 5 ani aproximativ 4,4% din pacientele care au cancer mamar local avansează la stadiul regional. Astfel reiese că aproximativ 1225 de paciente care au cancer mamar în stadiul local la momentul diagnosticului vor progresa la stadiul avansat (4,4% din 27.841 de cazuri).

O meta-analiză care a investigat influența caracteristicilor tumorale asupra incidenței recidivelor la distanță în cazul femeilor diagnosticate cu cancer mamar HR+ care au urmat terapie endocrină adjuvantă, a arătat că 6% din

pacientele care au cancer mamar în stadiu local dezvoltă metastaze într-o perioadă de 5 ani. Prin aplicarea acestui procent la populația estimată a pacienților care au cancer mamar HR+/HER2- în stadiu local la momentul diagnosticului (27.841 de cazuri), rezultă că aproximativ 1670 de paciente vor progresa în stadiul metastatic într-o perioadă de 5 ani. Așadar, numărul total al cazurilor de cancer mamar HR+/HER2- care vor progresa la stadiul local avansat sau metastatic într-o perioadă de 5 ani este de 2895 (suma dintre 1225 – cazurile de cancer mamar în stadiu local la momentul diagnosticului care vor progresa la stadiul avansat și 1670 - cazurile de cancer mamar în stadiu local la momentul diagnosticului care vor progresa la stadiul metastatic). Dintre acestea, 55% prezintă una sau mai multe alterări PIK3CA/AKT1/PTEN (1593 de cazuri). Dacă considerăm că 100% din paciente urmează un regim pe bază de tratament hormonal și 80% vor progresa în timpul tratamentului, rezultă un număr total de 1.274 de cazuri (80% din 1593 cazuri).

Prin calcularea sumei dintre numărul de cazuri de cancer mamar HR+/HER2- în stadiu avansat sau metastatic la momentul diagnosticului, cu una sau mai multe alterări PIK3CA/AKT1/PTEN și care au progresat în timpul sau după un regim pe bază de tratament hormonal administrat în stadiu local avansat sau metastatic (între 5.694 și 6.508 de cazuri) și numărul total al cazurilor de cancer mamar HR+/HER2- cu una sau mai multe alterări PIK3CA/AKT1/PTEN care vor progresa în stadiul local avansat sau metastatic într-o perioadă de 5 ani și care și care vor înregistra progresie în timpul sau după un regim pe bază de tratament hormonal (1.274 de cazuri), estimăm că numărul total pacienților eligibile pentru tratamentul cu DCI Capivasertibum este cuprins între 6.968 și 7.782.

Așadar, cu o populație de 19.031.330 de locuitori în România, prevalența patologiei este cuprinsă între 3,66 și 4,09 cazuri la 10.000 de persoane, conform statisticilor naționale, situându-se sub pragul de 5 din 10 000 de locuitori.

5. PUNCTAJ

-pentru categoria de pacienți pentru care tratamentul cu DCI Capivasertibum este singura alternativă-
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 și pentru care nu există comparator relevant în Listă (Tabelul nr. 7 din OMS nr. 861/2014 actualizat)

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 2 - moderat/scăzut din partea HAS	7
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie	15
2.4. G-BA DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia)	15
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, 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 și Marea Britanie	10
4. Stadiul evolutiv	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii	10

evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției 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 indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	10
TOTAL	77 de puncte

6. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, medicamentul cu **DCI Capivasertibum administrat în asociere cu fulvestrant** pentru segmentul populațional solicitat pentru a fi evaluat de către DAPP reprezentat de „*pacienți adulți cu cancer mamar în stadiu avansat local sau metastatic, cu receptori estrogenici (RE) pozitivi și cu receptorul 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2) negativ, cu una sau mai multe alterări PIK3CA/AKT1/PTEN după recidivă sau progresie apărută în timpul sau după un regim pe bază de tratament hormonal administrat în stadiu local avansat sau metastatic*” întreunește criteriile de includere condiționată 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

7. RECOMANDARE PENTRU COMISIA DE ONCOLOGIE MEDICALĂ DIN CADRUL MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI Capivasertibum administrat în asociere cu fulvestrant și segmentul populațional validat de către Comisia de la Ministerul Sănătății reprezentat de:** „*pacienți adulți cu cancer mamar în stadiu avansat local sau metastatic, cu receptori estrogenici (RE) pozitivi și cu receptorul 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2) negativ, cu una sau mai multe alterări PIK3CA/AKT1/PTEN după recidivă sau progresie apărută în timpul sau după un regim pe bază de tratament hormonal administrat în stadiu local avansat sau metastatic*”

Referințe bibliografice:

1. RCP Truqap
2. EPAR Truqap
3. OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare
4. H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare
5. Raport de evaluare Truqap https://www.anm.ro/ /EVALUARE%20TEHNOLOGII%20MEDICALE/43676_2025_Capivasertibum_Truqap.pdf
6. PV Truqap <https://www.anm.ro/ /EVALUARE%20TEHNOLOGII%20MEDICALE/PROCESE%20VERBALE/PV%20Truqap.pdf>
7. West MT, Goodyear SM, Hobbs EA, Kaempf A, Kartika T, Ribkoff J, Chun B, Mitri ZI. Real-World Evaluation of Disease Progression After CDK 4/6 Inhibitor Therapy in Patients With Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. *Oncologist*. 2023 Aug 3;28(8):682-690
8. Kubeczko M, Polakiewicz-Gilowska A, Świdarska K, Leśniak A, Mianowska-Malec M, Łanoszka B, Chomik K, Grandys B, Lisovska N, Bobek-Billewicz B, Chmielik E, Jarzqb M. Tailoring advanced breast cancer treatment after cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors progression - real-world data analysis. *Front Oncol*. 2024 Jun 7;14:1408664
9. Raport HAS https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21044_TRUQAP_PIC_INS_AvisDef_CT21044.pdf



10. Raport SMC <https://scottishmedicines.org.uk/media/9477/capivasertib-truqap-final-sept-2025-for-website.pdf>
11. Raport NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1063>
13. Raport G-BA https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7143/2025-04-03_AM-RL-XII_Capivasertib_D-1110_BAnz.pdf
14. Surveillance, Epidemiology and End Results. Disponibil online la: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>, data ultimei accesări: 11 iunie 2025
15. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024 May-Jun;74(3):229-263
16. Duchnowska, Renata & Soter, Katarzyna & Smok, Jolanta & Grela-Wojewoda, Aleksandra & Winsko-Szcześnowicz, Karolina & Pogoda, Katarzyna & Kade, Grzegorz & Danielewicz, Iwona & Szymanowski, Bartosz & Kiszka, Joanna & Streb, Joanna & Kalinka, Ewa & Łacko, Aleksandra & Żubrowska, Justyna & Ziobro, Marek & Czartoryska-Arlukowicz, Bogumila & Jurczyk, Michał & Lewandowski, Tomasz & Jassem, Jacek & Bieńkowski, Michał. (2024). Real-world treatment outcomes in patients with HR+ HER2- advanced breast cancer treated with CDK4/6 inhibitors and endocrine therapy.. *Journal of Clinical Oncology.* 42. 1067-1067. 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.1067
17. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, Dent R, Fenlon D, Gligorov J, Huvitz SA, Im SA, Krug D, Kunz WG, Loi S, Penault-Llorca F, Riche J, Robson M, Rugo HS, Saura C, Schmid P, Singer CF, Spanic T, Tolaney SM, Turner NC, Curigliano G, Loibl S, Paluch-Shimon S, Harbeck N; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2021 Dec;32(12):1475-1495.
18. Shanabag A, Armand J, Son E, Yang HW. Targeting CDK4/6 in breast cancer. *Exp Mol Med.* 2025 Feb;57(2):312-322. doi: 10.1038/s12276-025-01395-3. Epub 2025 Feb 10
19. Zhao X, Tang Y, Wang S, Yang Y, Fang H, Wang J, Jing H, Zhang J, Sun G, Chen S, Jin J, Song Y, Liu Y, Chen B, Qi S, Li N, Tang Y, Lu N, Ren H, Li Y. Locoregional recurrence patterns in women with breast cancer who have not undergone post-mastectomy radiotherapy. *Radiat Oncol.* 2020 Sep 4;15(1):212.
20. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, Peto R, Pritchard KI, Bergh J, Dowsett M, Hayes DF; EBCTCG. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med.* 2017 Nov 9;377(19):1836-1846.

Raport finalizat in 30.12.2025

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Şef Serviciu SETS
Dr. Mihaela Popescu