**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: PEMBROLIZUMABUM

***INDICAȚIE: KEYTRUDA este indicat în asociere cu chimioradioterapie (radioterapie cu fascicul extern, urmată de brahiterapie) pentru tratamentul cancerului cervical local avansat Stadiul III - IVA, conform stadializării FIGO 2014, la adulți cărora nu li s-a efectuat anterior tratament curativ***

| | |
|---|---|
| **Data depunerii dosarului** | **30.04.2026** |
| **Numărul dosarului** | **31370_31371_31372** |

## PUNCTAJ: 70

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: PEMBROLIZUMABUM

1.2. DC: KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă
KEYTRUDA 395 mg soluţie injectabilă
KEYTRUDA 790 mg soluție injectabilă

1.3 Cod ATC: L01FF02

1.4 Data eliberării APP: 17 iulie 2015

1.5. Deținătorul de APP: Merck Sharp & Dohme B.V., Țările de Jos

1.6. Tip DCI: DCI cunoscută cu indicație terapeutică nouă

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

| ***Forma farmaceutică*** | ***Concentrat pentru soluție perfuzabilă*** | ***Soluție injectabilă*** | |
|---|---|---|---|
| ***Concentraţie*** | ***25 mg/ml*** | ***395 mg/2,4 ml*** | ***790 mg/4,8 ml*** |
| ***Calea de administrare*** | ***Administrare intravenoasă*** | ***Administrare subcutanată*** | |
| ***Mărimea ambalajului*** | ***Cutie x 1 flacon x 4 ml concentrat (100 mg pembrolizumab)*** | ***Cutie x 1 flacon x 2,4 ml*** | ***Cutie x 1 flacon x 4,8 ml*** |

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 5994/2024 actualizat la 14.08.2026

| ***Mărimea ambalajului*** | ***Cutie x 1 flacon x 4 ml concentrat (100 mg pembrolizumab)*** | ***Cutie x 1 flacon x 2,4 ml*** | ***Cutie x 1 flacon x 4,8 ml*** |
|---|---|---|---|
| ***Concentraţie*** | ***25 mg/ml*** | ***395 mg/2,4 ml*** | ***790 mg/4,8 ml*** |
| ***Preţul cu amănuntul pe ambalaj*** | ***12.417,75 lei*** | ***25.573,53 lei*** | ***51.147 lei*** |
| ***Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică*** | ***12.417,75 lei*** | ***25.573,53 lei*** | ***51.147 lei*** |

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică: KEYTRUDA este indicat în asociere cu chimioradioterapie (radioterapie cu fascicul extern, urmată de brahiterapie) pentru tratamentul cancerului cervical local avansat Stadiul III - IVA, conform stadializării FIGO 2014, la adulți cărora nu li s-a efectuat anterior tratament curativ.

Doze şi mod de administrare: KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă

Doze

Pentru cancerul cervical local avansat, pacienții trebuie tratați cu KEYTRUDA concomitent cu chimioradioterapie, urmată de administrarea KEYTRUDA în monoterapie. KEYTRUDA poate fi administrat fie în doză de 200 mg la interval

de 3 săptămâni, fie în doză de 400 mg la interval de 6 săptămâni **până la confirmarea progresiei bolii, apariţia toxicităţii inacceptabile sau pe o perioadă de până la 24 luni.**

Doze şi mod de administrare: KEYTRUDA 395 mg soluţie injectabilă; KEYTRUDA 790 mg soluţie injectabilă

Tratamentul trebuie iniţiat şi supravegheat de către medici specialişti cu experienţă în tratamentul neoplasmului. Pacienții cărora li se administrează pembrolizumab intravenos pot trece la administrarea de pembrolizumab subcutanat la următoarea lor doză programată. Pacienții cărora li se administrează pembrolizumab subcutanat pot trece la administrarea de pembrolizumab intravenos la următoarea lor doză programată.

Doze

Pentru cancerul cervical local avansat, pacienții trebuie tratați cu KEYTRUDA concomitent cu chimioradioterapie, urmate de administrarea KEYTRUDA în monoterapie. KEYTRUDA poate fi administrat fie în doză de 395 mg la interval de 3 săptămâni, fie în doză de 790 mg la interval de 6 săptămâni **până la confirmarea progresiei bolii, apariţia toxicităţii inacceptabile sau pe o perioadă de până la 24 luni.**

*Grupe speciale de pacienți*

*Vârstnici*

*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu vârsta ≥ 65 ani.*

*Insuficienţă renală*

*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Tratamentul cu KEYTRUDA nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă.*

*Insuficienţă hepatică*

*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Tratamentul cu KEYTRUDA nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.*

*Copii şi adolescenţi*

*Siguranța şi eficacitatea KEYTRUDA la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite, exceptând pacienții copii și adolescenți cu melanom sau LHc.*

*Siguranța şi eficacitatea KEYTRUDA soluție injectabilă nu au fost stabilite la pacienții copii și adolescenți, exceptând adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste cu melanom sau LHc. O doză recomandată pentru adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste care au greutatea corporală de 40 kg sau mai puțin nu a fost stabilită.*

Mod de administrare: KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă

Este important să fie verificată eticheta flaconului pentru a fi siguri că pacientului i se pregătește și administrează forma farmaceutică corectă (intravenoasă sau subcutanată), conform prescripției, pentru a reduce riscul erorilor de medicație.

**KEYTRUDA concentrat pentru soluție perfuzabilă este indicat exclusiv utilizării intravenoase. KEYTRUDA concentrat pentru soluție perfuzabilă nu este indicat administrării subcutanate.**

KEYTRUDA concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie administrat în perfuzie cu durata de 30 minute. Forma farmaceutică intravenoasă a KEYTRUDA nu trebuie administrată sub forma unei injecţii intravenoase rapide sau în bolus.

KEYTRUDA concentrat pentru soluție perfuzabilă nu trebuie să înlocuiască sau să fie înlocuit cu pembrolizumab subcutanat, deoarece acestea au doze recomandate și căi de administrare diferite.

La administrarea KEYTRUDA ca parte a unei asocieri cu chimioterapie intravenoasă, KEYTRUDA trebuie administrat primul.

Mod de administrare: KEYTRUDA 395 mg soluție injectabilă; KEYTRUDA 790 mg soluție injectabilă

**KEYTRUDA soluție injectabilă este indicat exclusiv utilizării subcutanate. Nu se administrează KEYTRUDA soluție injectabilă pe cale intravenoasă.**

KEYTRUDA soluție injectabilă nu trebuie să înlocuiască sau să fie înlocuit cu pembrolizumab intravenos, deoarece acestea au doze recomandate și căi de administrare diferite. KEYTRUDA soluție injectabilă este indicat exclusiv pentru injectare subcutanată în coapsă sau abdomen.

Înainte de administrare, se scoate KEYTRUDA soluție injectabilă din frigider și se lasă soluția să ajungă la temperatura camerei timp de cel puțin 30 minute. Se injectează KEYTRUDA soluție injectabilă în țesutul subcutanat al coapsei sau abdomenului, evitând zona de 5 cm din jurul ombilicului. Nu se injectează în pielea care este deteriorată, inflamată, învinețită, cicatrizată, descuamată sau care prezintă pete roșii. Locurile de injectare pentru injecțiile ulterioare se aleg prin rotație.

Pe durata tratamentului cu KEYTRUDA soluție injectabilă, nu se administrează alte medicamente indicate utilizării subcutanate în același loc cu KEYTRUDA soluție injectabilă.

La administrarea KEYTRUDA ca parte a unei asocieri cu chimioterapie intravenoasă, KEYTRUDA trebuie administrat primul.

## ***PRECIZARE SETS PRIVIND CRITERIILE DE EVALUARE SOLICITATE***

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață în România, Merck Sharp & Dohme România SRL, a depus cererile de evaluare pentru medicamentul cu **DCI PEMBROLIZUMABUM**, **DC KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, KEYTRUDA 395 mg soluție injectabilă și KEYTRUDA 790 mg soluție injectabilă**, în indicația terapeutică:

*„KEYTRUDA este indicat în asociere cu chimioradioterapie (radioterapie cu fascicul extern, urmată de brahiterapie) pentru tratamentul cancerului cervical local avansat Stadiul III - IVA, conform stadializării FIGO 2014, la adulți cărora nu li s-a efectuat anterior tratament curativ”.*

Solicitarea a fost analizată conform criteriilor prevăzute în Tabelul nr. 4 din O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare.

**Contextul terapeutic – cancerul cervical local avansat**

Cancerul cervical este o neoplazie malignă a colului uterin, cel mai frecvent de tip scuamos, urmată de adenocarcinom. Stadializarea reflectă extensia locală a tumorii și diseminarea ganglionară sau la distanță. În stadiile local avansate, boala se extinde dincolo de colul uterin, putând interesa peretele pelvin, treimea inferioară a vaginului și/sau organele pelvine adiacente. NICE descrie stadiile FIGO III–IVA ca formă de cancer cervical local avansat, asociată cu prognostic mai nefavorabil decât boala în stadiile precoce.

Pentru **cancerul cervical local avansat**, tratamentul cu intenție curativă are ca standard de îngrijire **chimioradioterapia concomitentă**, constând în radioterapie externă asociată cu chimioterapie, urmată/completată de brahiterapie. Regimul chimioterapic cel mai utilizat este **cisplatina administrată săptămânal**, de regulă în doză de 40 mg/m². Această abordare este menționată concordant în ghidurile ESMO și în evaluarea NICE.

În ghidul ESMO, chimioradioterapia este considerată standardul de tratament pentru boala local avansată voluminoasă, iar cisplatina administrată săptămânal reprezintă regimul cel mai frecvent utilizat. Brahiterapia are un rol important în controlul local al bolii.

**Opțiuni/strategii terapeutice descrise în ghidurile clinice**

În literatura și ghidurile internaționale sunt descrise, în funcție de caracteristicile pacientei și de practica clinică, următoarele abordări:

- **chimioradioterapie concomitentă cu cisplatină**, reprezentând standardul terapeutic;
- alte scheme de chimioterapie concomitentă pe bază de platină sau alte citostatice, investigate/utilizate în anumite contexte;
- **chimioterapie de inducție urmată de chimioradioterapie**, strategie pentru care studiul INTERLACE a demonstrat beneficii de PFS și OS; schema de inducție utilizată a fost carboplatină + paclitaxel. SMC menționează explicit această strategie, dar și faptul că standardul rămâne chimioradioterapia cu cisplatină.
- pentru pacientele care nu sunt candidate la tratament curativ sau în situații particulare, pot exista abordări sistemice/paliative, însă acestea aparțin altor contexte clinice și **nu trebuie confundate cu populația evaluată în acest raport.**

**Disponibilitatea tratamentului în România**

În România, tratamentul cancerului de col uterin este asigurat în cadrul **Programului național de oncologie (P3)**.

Dintre terapiile recomandate de ghiduri, și incluse în Lista medicamentelor compensate, **cisplatina, ifosfamida și topotecanul** au indicații terapeutice explicite pentru cancerul de col uterin.

Cisplatina este indicată în asociere cu alte chimioterapice sau cu radioterapia în tratamentul carcinomului de col uterin.

Ifosfamida este autorizată ca monoterapie la pacientele cu tumori cervicale avansate, FIGO III și IV, și recurente.

Topotecanul, în asociere cu cisplatina, este autorizat pentru tratamentul pacientelor cu carcinom de col uterin recidivant după radioterapie și al pacientelor cu carcinom în stadiul IVB.

În ceea ce privește **pembrolizumabul**, acesta este deja disponibil în regim compensat ca terapie de linia 1 în tratamentul cancerului cervical persistent, recurent sau metastatic, cu tumori PD-L1 pozitive (CPS ≥1), în asociere cu cisplatină/carboplatină și paclitaxel, cu sau fără bevacizumab.

**Această indicație compensată este însă distinctă de indicația care face obiectul prezentei evaluări.** Indicația evaluată se referă la pacientele adulte cu **cancer cervical local avansat FIGO 2014 stadiile III-IVA, fără tratament curativ anterior**, pentru care pembrolizumabul este administrat concomitent cu chimioradioterapia și ulterior ca tratament de întreținere, conform RCP.

În cazul **bevacizumabului**, acesta este de asemenea utilizat în tratamentul cancerului cervical persistent, recurent sau metastatic, în asociere cu chimioterapia, conform indicației terapeutice autorizate. Acesta reprezintă un tratament relevant pentru populația cu boală avansată/recurentă, un stadiu clinic diferit față de cel local avansat, vizat de prezenta solicitare.

În ceea ce privește **cemiplimabul**, DCI a făcut obiectul unei decizii de includere necondiționată pentru tratamentul în monoterapie al pacientelor adulte cu cancer de col uterin recurent sau metastazat și progresia bolii în timpul sau după chimioterapia pe bază de platină. DCI a fost ulterior inclus în demersurile de modificare și completare a HG nr. 720/2008. Această indicație se referă la **boala recurentă/metastatică și nu la populația cu boală local avansată FIGO 2014 III-IVA**.

**<u>Eficacitate clinică: KEYNOTE – A18</u>**

Studiu de fază 3, comparativ, randomizat, cu grupuri paralele, dublu-orb, multicentric, al cărui obiectiv a fost demonstrarea superiorității pembrolizumab în combinație cu chimioradioterapie concomitentă, comparativ cu placebo în combinație cu chimioradioterapie concomitentă în tratamentul pacientelor adulte cu cancer de col uterin local avansat (stadiul III - IVA și IB2-IIB conform clasificării FIGO 2014) cu risc crescut.

**Populație:** 1.060 paciente diagnosticate recent cu cancer de col uterin avansat local, de risc înalt, netratat anterior.

**Criterii de includere:**

- Etapa FIGO 2014 IB2–IIB cu ganglioni limfatici pozitivi.
- Etapa FIGO 2014 III–IVA, indiferent de statusul ganglionar.

- Probe tisulare disponibile pentru evaluarea biomarkerilor și ECOG PS 0 sau 1.

**Criterii de excludere:**

- Tratament sistemic, radioterapie anterioară sau chirurgie definitivă pentru cancerul de col uterin.
- Metastaze la distanță (FIGO IVB).
- Boli autoimune active sau imunodeficiență primară.

**Tratamentele administrate în cele 2 brațe**

**Brațul experimental (Pembrolizumab):**

- *Faza de inducție:* Pembrolizumab 200 mg i.v. la 3 săptămâni (5 cicluri) + CCRT (Cisplatin săptămânal + radioterapie cu fascicul extern EBRT + brahiterapie).
- *Faza de menținere:* Pembrolizumab 400 mg i.v. la 6 săptămâni (15 cicluri).

**Brațul de control (placebo):**

Schema identică ca dozaj și ritm, dar înlocuind Pembrolizumab cu placebo + CCRT, urmat de placebo de întreținere.

**Criterii de evaluare**

**Criterii principale (co-primary endpoints):**

- Supraviețuirea fără progresia bolii (PFS - *Progression-Free Survival*) evaluată de investigator.
- Supraviețuirea globală (OS - *Overall Survival*).

**Criterii secundare:** Rata de răspuns obiectiv (ORR), siguranța/tolerabilitatea și calitatea vieții (QoL).

**Rezultatele obținute**

**1. Analiza interimară 1 (Data cutoff: 9 ianuarie 2023 | mediana de urmărire: ~17,9 luni):**

**PFS (criteriu atins):** Reducere cu **30% a riscului de progresie sau deces** (HR = 0,70; p = 0,0020).

**Rata PFS la 24 luni:** 67,8% (braț Pembrolizumab) vs 57,3% (braț placebo).

**OS:** Date imature, dar cu tendință favorabilă.

**2. Analiza interimară 2 (Data cutoff: 8 ianuarie 2024 | mediana de urmărire: ~29,9 luni):**

- **OS (criteriu atins):** Reducere cu **33% a riscului de deces** (HR = 0,67; p = 0,0040).
- **Rata OS la 36 luni:** 82,6% (Pembrolizumab) vs 74,8% (placebo).
- **PFS (menținut):** HR = 0,68 (Rata PFS la 36 luni: 69,3% vs 56,9%).

**3. Analiza finală / evaluarea extinsă (Data cutoff: 7 ianuarie 2025 | mediana de urmărire: ~41,9 luni):**

- **PFS:** HR = 0,72 (IC 95%: 0,59–0,87); Rata PFS la 36 luni a rămas superioară (64,3% vs 55,6%).
- **OS:** HR = 0,73 (IC 95%: 0,57–0,94); Rata OS la 48 de luni a fost de 75,4% (Pembrolizumab) vs 70,2% (placebo).

**Profil de siguranță:** Fără semnale noi de toxicitate; reacțiile adverse au fost gestionabile și specifice imunoterapiei/chimioradioterapiei.

**Concluzii**

- Adăugarea pembrolizumab la chimioradioterapia standard oferă o îmbunătățire **statistic semnificativă și clinic relevantă** atât a supraviețuirii fără progresie (PFS), cât și a supraviețuirii globale (OS).
- Rezultatele KEYNOTE-A18 susțin **poziționarea combinației Pembrolizumab + chimioradioterapie ca noul standard terapeutic pentru cancerul cervical local avansat cu risc înalt.**

## 2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

### *HAS*

**HAS (AVIS: 12 februarie 2025)** acordă aviz favorabil pentru rambursare în următoarea indicație: *„KEYTRUDA, în combinație cu chimioradioterapie (radioterapie cu fascicul extern urmată de brahiterapie), pentru tratamentul pacientelor adulte cu cancer de col uterin stadiul III avansat local (extensie la peretele pelvin și/sau treimea inferioară a vaginului și/sau provoacă hidronefroză sau rinichi nefuncțional) – IV A (afectarea vezicii urinare sau a mucoasei rectale - organele pelvine adiacente -) cu sau fără invazia ganglionilor limfatici pelvini și/sau para-aortici, conform FIGO 2014, care nu au primit anterior tratament definitiv”.*

**SMR: important** în cadrul domeniului de aplicare al APP.

**ASMR: III (moderat)** comparativ cu chimioradioterapia.

**Argumente principale:**

- eficacitatea demonstrată a pembrolizumabului față de chimioradioterapie în studiul KN-A18 în ceea ce privește PFS și OS (valorile mediane nu au fost atinse în niciunul dintre grupuri);
- absența oricărei concluzii oficiale care ar putea fi trasă din rezultatele privind calitatea vieții;
- un profil de tolerabilitate considerat acceptabil comparativ cu cel al chimioradioterapiei, deși marcat de o toxicitate crescută;
- poziționarea ca tratament de primă linie în indicația menționată anterior.

### *NICE/SMC*

**NICE (Guidance: 14 iulie 2026)**

NICE recomandă utilizarea pembrolizumabului, în asociere cu chimioradioterapia (radioterapie externă urmată de brahiterapie), în limitele autorizației de punere pe piață, ca opțiune terapeutică pentru cancerul de col uterin local avansat (stadiile III – IVA conform clasificării FIGO 2014), netratat anterior, la pacientele adulte.

Utilizarea este condiționată de: **acord comercial (discount).**

Concluzii:

- Datele din studiile clinice arată că administrarea de pembrolizumab în asociere cu chimioradioterapia prelungește intervalul de timp până la progresia bolii și durata de supraviețuire, comparativ cu chimioradioterapia administrată în monoterapie.
- există **incertitudini în modelul economic**, dar acceptabile.

Decizie: **poate fi utilizat în NHS** în populația autorizată.

**SMC (Advice No. 2829/6 martie 2026)**

SMC acceptă utilizarea în NHS Scotland a pembrolizumabului în asociere cu chimioradioterapia (radioterapie externă urmată de brahiterapie), pentru tratamentul cancerului de col uterin local avansat (stadiile FIGO 2014 III – IVA) la pacientele adulte care nu au urmat anterior un tratament curativ.

Motive: beneficiu PFS și OS semnificative statistic vs placebo + chimioradioterapie.

Condiții: acceptare în cadrul unui **Patient Access Scheme (PAS).**

## *IQWiG/G-BA*

**IQWiG** (Dosar A24-110, 13 februarie 2025) a evaluat pembrolizumab în asociere cu chimioradioterapia comparativ cu chimioradioterapia, constând în radioterapie externă asociată cu cisplatină, urmată de brahiterapie, la pacientele adulte cu cancer cervical local avansat, stadiile III–IVA conform FIGO 2014, care nu au primit anterior tratament curativ.

În evaluarea globală, IQWiG a identificat atât efecte favorabile, cât și nefavorabile. Pentru **supraviețuirea globală**, a fost constatat un **indiciu de beneficiu adițional, cu amploare necuantificabilă**. Acest beneficiu a fost însă relativizat de apariția unor efecte nefavorabile privind reacțiile adverse severe și grave, inclusiv anemie, reacții adverse severe mediate imun și hipokaliemie. În ansamblu, IQWiG a concluzionat că avantajul privind supraviețuirea globală prevalează asupra dezavantajelor privind reacțiile adverse.

IQWiG a concluzionat, astfel, pentru populația evaluată, existența unui **indiciu de beneficiu adițional necuantificabil** al pembrolizumabului în asociere cu chimioradioterapia față de terapia comparatoare adecvată. IQWiG a precizat însă că această concluzie reprezintă o propunere, **decizia finală privind beneficiul adițional aparținând G-BA**.

**G-BA**, prin decizia din 15 mai 2025, a menținut aceeași populație și aceeași terapie comparatoare adecvată, respectiv **chimioradioterapia constând în radioterapie externă asociată cu cisplatină, urmată de brahiterapie**. În decizia finală, G-BA a stabilit pentru pembrolizumab în asociere cu chimioradioterapia un **beneficiu adițional necuantificabil**, față de terapia comparatoare adecvată.

Prin urmare, atât evaluarea IQWiG, cât și decizia finală G-BA evidențiază un **beneficiu terapeutic adițional al pembrolizumabului în asociere cu chimioradioterapia**, cu amploare necuantificabilă, comparativ cu chimioradioterapia standard pe bază de cisplatină.

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

Merck Sharp & Dohme România SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu **DCI PEMBROLIZUMABUM, DC KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, KEYTRUDA 395 mg soluție injectabilă și KEYTRUDA 790 mg soluție injectabilă** pentru indicaţia terapeutică de la punctul 1.9 , **este rambursat în prezent în 16 state membre ale Uniunii Europene** (Austria, Belgia, Bulgaria, Cipru, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Italia, Luxemburg, Malta, Polonia, Slovenia, Spania, Suedia, Țările de Jos,) **și Marea Britanie.**

## 4. COSTURILE TERAPIEI

**CONTEXTUL TERAPEUTIC ACTUAL ȘI IDENTIFICAREA COMPARATORULUI**

**Cancerul cervical local avansat**

Indicația supusă evaluării se adresează pacientelor adulte cu cancer cervical local avansat, stadiile III–IVA conform clasificării FIGO 2014, care nu au primit anterior tratament curativ.

Pentru această categorie de paciente, tratamentul cu intenție curativă are ca bază chimioradioterapia concomitentă, constând în radioterapie externă asociată cu chimioterapie, urmată de brahiterapie. Cisplatina administrată concomitent cu radioterapia reprezintă componenta chimioterapică standard a acestei abordări.

Această poziționare este susținută atât de documentele clinice internaționale disponibile, cât și de ghidul național de diagnostic și tratament al cancerului de col uterin aprobat prin O.M.S. nr. 1.059/2009 (actualizat 2021). Ordinul menționat include în mod distinct Ghidul de diagnostic și tratament al cancerului de col uterin în anexa nr. 8, iar pe baza recomandărilor ghidurilor au fost elaborate ulterior protocoalele terapeutice.

În cadrul ghidului național, pentru stadiul IVA, tratamentul standard este menționat explicit ca radioterapie asociată cu chimioterapie pe bază de cisplatină. Pentru stadiile avansate local, ghidul prevede de asemenea utilizarea chimioterapiei bazate pe cisplatină concomitent cu radioterapia.

În același sens, evaluarea SMC precizează că standardul de îngrijire pentru cancerul cervical local avansat constă în radioterapie externă cu chimioterapie concomitentă, urmată de brahiterapie, iar cea mai utilizată schemă chimioterapică este cisplatina 40 mg/m² săptămânal. NICE descrie de asemenea chimioradioterapia cu radioterapie externă, brahiterapie și cisplatină săptămânală drept tratamentul uzual pentru această populație.

**Terapii disponibile în România**

În România, dintre DCI-urile compensate utilizate în tratamentul cancerului cervical, cisplatina are o indicație terapeutică ce include utilizarea în asociere cu radioterapia în tratamentul carcinomului de col uterin. În documentația analizată, RCP-ul cisplatinei prevede administrarea concomitentă cu radioterapia, inclusiv schema de 40 mg/m² săptămânal.

Ifosfamida și topotecanul au, de asemenea, indicații autorizate pentru cancerul cervical, însă indicațiile acestora nu corespund populației și contextului terapeutic al indicației evaluate. Ifosfamida este autorizată pentru tumori cervicale avansate/recurente, fără prevederea utilizării concomitente cu radioterapia în cadrul tratamentului curativ evaluat, iar topotecanul în asociere cu cisplatină se adresează carcinomului cervical recidivant după radioterapie și stadiului IVB. Prin urmare, acestea nu îndeplinesc criteriile pentru a fi considerate comparatori în prezenta evaluare.

Pembrolizumabul este deja compensat în România pentru o indicație distinctă, respectiv cancer cervical persistent, recurent sau metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu CPS ≥1, în asociere cu chimioterapia, cu sau fără bevacizumab. Această indicație nu corespunde populației cu boală local avansată FIGO 2014 III–IVA, fără tratament curativ anterior, care face obiectul prezentei evaluări.

Bevacizumab, utilizat în asociere cu paclitaxel și cisplatină, este indicat pentru tratamentul pacientelor adulte cu carcinom de col uterin persistent, recurent sau metastazat. Prin urmare, deși reprezintă o terapie disponibilă și compensată în România pentru cancerul cervical, aceasta se adresează unui alt segment/subgrup populațional și nu constituie comparatorul terapeutic pentru indicația local avansată evaluată în prezenta solicitare.

**Identificarea comparatorului conform O.M.S. nr. 861/2014**

Conform definiției prevăzute în anexa nr. 1 la O.M.S. nr. 861/2014, comparatorul este un medicament aferent unei DCI inclusă în Listă, care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz.

În cazul prezentei evaluări, DCI Cisplatinum îndeplinește aceste condiții metodologice.

Indicația autorizată a cisplatinei este formulată mai larg decât indicația specifică a pembrolizumabului, însă aceasta include în mod expres utilizarea cisplatinei în asociere cu radioterapia pentru tratamentul carcinomului de col uterin. În prezenta evaluare, această utilizare autorizată acoperă contextul clinic relevant pentru populația evaluată, respectiv **pacientele cu cancer cervical local avansat tratate cu intenție curativă prin chimioradioterapie.**

Prin urmare, diferența de formulare și de amploare a indicațiilor autorizate nu este, în sine, suficientă pentru excluderea DCI Cisplatinum din categoria comparatorilor, atât timp cât utilizarea autorizată a acesteia acoperă segmentul populațional și contextul terapeutic relevant pentru indicația evaluată.

Faptul că cisplatina face parte din schema de chimioradioterapie administrată concomitent cu pembrolizumab în brațul experimental al studiului KEYNOTE-A18 nu reprezintă, prin el însuși, un criteriu de excludere a acesteia ca comparator, întrucât o asemenea condiție nu este prevăzută de definiția comparatorului din O.M.S. nr. 861/2014.

În documentația depusă de solicitant se menționează în mod expres că cisplatina face parte, alături de pembrolizumab, din schema terapeutică a indicației supuse evaluării. Acest element descrie componența schemei terapeutice evaluate, însă nu constituie, prin el însuși, un criteriu metodologic de excludere a DCI Cisplatinum din categoria comparatorilor.

În ceea ce privește poziția solicitantului, în Anexa 1 depusă la dosar acesta concluzionează că, în opinia sa, nu există comparator pentru pembrolizumab în indicația evaluată. Această concluzie este formulată după analiza DCI-urilor disponibile și a definiției comparatorului prevăzute de O.M.S. nr. 861/2014.

Cu toate acestea, analiza criteriilor metodologice aplicabile în prezenta evaluare conduce la o concluzie diferită în ceea ce privește DCI Cisplatinum, având în vedere suprapunerea dintre utilizarea autorizată a acesteia, populația relevantă și contextul terapeutic al indicației evaluate.

Mai mult, în evaluările HTA europene, terapia comparatoare relevantă pentru această indicație a fost tocmai chimioradioterapia pe bază de cisplatină:

- G-BA a definit terapia comparatoare adecvată ca radioterapie externă asociată cu cisplatină în monoterapie, urmată de brahiterapie și a stabilit un beneficiu adițional necuantificabil pentru pembrolizumab în asociere cu chimioradioterapia;
- IQWiG a evaluat aceeași populație și aceeași comparație terapeutică;
- HAS a apreciat pembrolizumab în asociere cu chimioradioterapia față de chimioradioterapie și a acordat ASMR III.

Aceste evaluări internaționale nu înlocuiesc criteriile prevăzute de O.M.S. nr. 861/2014, dar confirmă faptul că, din perspectiva practicii clinice și a evaluării beneficiului terapeutic, chimioradioterapia pe bază de cisplatină reprezintă terapia comparatoare relevantă pentru populația cu cancer cervical local avansat evaluată în prezenta solicitare.

În consecință, pentru prezenta evaluare, comparatorul relevant din punct de vedere metodologic este **DCI Cisplatinum**, utilizată în cadrul regimului standard de chimioradioterapie – radioterapie externă concomitentă cu cisplatină, urmată de brahiterapie.

**Concluzie privind comparatorul**

Având în vedere:

1. includerea DCI Cisplatinum în Lista aprobată prin H.G. nr. 720/2008;

2. existența unei indicații autorizate pentru utilizarea cisplatinei în asociere cu radioterapia în carcinomul de col uterin;
3. faptul că această utilizare autorizată acoperă segmentul populațional relevant pentru indicația evaluată;
4. poziționarea chimioradioterapiei pe bază de cisplatină ca tratament standard pentru cancerul cervical local avansat;
5. prevederile ghidului național aprobat prin O.M.S. nr. 1.059/2009;
6. utilizarea aceleiași chimioradioterapii pe bază de cisplatină în brațul comparator al studiului KEYNOTE-A18; și
7. utilizarea chimioradioterapiei pe bază de cisplatină drept comparator în evaluările HTA europene HAS, IQWiG și G-BA,

se consideră că **DCI Cisplatinum îndeplinește criteriile metodologice pentru a fi considerată comparator în prezenta evaluare**.

În consecință, pentru analiza costurilor terapiei și a criteriului corespunzător din Tabelul nr. 4 al O.M.S. nr. 861/2014, comparatorul relevant este reprezentat de **Cisplatinum, ca DCI, în cadrul regimului de chimioradioterapie cu radioterapie externă urmată de brahiterapie**.

**Calculul costurilor terapiei**

RCP Keytruda prevede pentru tratamentul cancerului cervical local avansat administrarea KEYTRUDA concomitent cu chimioradioterapie, urmate de administrarea KEYTRUDA în monoterapie, până la confirmarea progresiei bolii, apariţia toxicităţii inacceptabile sau **pe o perioadă de până la 24 luni.**

Radioterapia externă și brahiterapia sunt proceduri medicale oncologice de tratament local ce utilizează dispozitive medicale cu risc ridicat (Clasa IIb sau Clasa III), care nu fac obiectul prevederilor notei 1 de la pct. 23, Cap.IA din metodologia la ordin, pentru a fi utilizate în calculul costurilor terapiei față de comparator. Ca urmare, aceste proceduri nu vor fi luate în considerare în calculul costurilor terapiei.

De asemenea, prin raportare la prevederile metodologiei menționate anterior, costul terapiei față de comparatorul cisplatin va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică, respectiv în acest caz, pentru Keytruda administrat în asociere cu cisplatin, luând în considerare pentru cisplatin, genericul cu cel mai mic preţ cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Canamed, aprobat la data evaluării.

Administrare **KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă**: 200 mg la interval de 3 săptămâni, fie în doză de 400 mg la interval de 6 săptămâni până la confirmarea progresiei bolii, apariţia toxicităţii inacceptabile sau pe o perioadă de până la 24 luni.

Cost anual terapie:
2 fl x 18 administrări x 12.417,75 lei = **447.039 lei** (administrare la interval de 3 săptămâni), sau
4 fl x 9 administrări x 12.417,75 lei = **447.039 lei** (administrare la interval de 6 săptămâni).

Administrare **Keytruda 395 mg sau 790 mg soluție injectabilă**: KEYTRUDA poate fi administrat fie în doză de 395 mg la interval de 3 săptămâni, fie în doză de 790 mg la interval de 6 săptămâni până la confirmarea progresiei bolii, apariţia toxicităţii inacceptabile sau pe o perioadă de până la 24 luni.

Cost anual terapie:

1 fl x 18 administrări x 25.573,53 lei = **460.323,54 lei** (administrare la interval de 3 săptămâni), sau
1 fl x 9 administrări x 51.147 lei = **460.323 lei** (administrare la interval de 6 săptămâni).

Administrare **Cisplatină Accord 1 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă** conform RCP (12): 40 mg/m$^2$ săptămânal timp de 6 săptămâni.

Luând în considerare la femei o valoare a suprafeței corporale de 1,80 m$^2$ (13), doza săptămânală pentru o pacientă va fi de 72 mg, corespunzătoare la 1 flacon de 100 ml Cisplatină Accord (92,97 lei/1 flacon x 100 ml - preț Canamed actualizat la 14.08.2026).

Cost anual terapie Cisplatină Accord: 1 flacon (x 100 ml) x 6 săptămâni x 92,97 lei = **557,82 lei.**

Cost anual schemă terapeutică Keytruda 25 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă + Cisplatină Accord 1 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă: **447.596,82 lei.**

Cost anual schemă terapeutică Keytruda 395 mg sau 790 mg soluție injectabilă + Cisplatină Accord 1 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă: **460.881,36 lei/460.880,82 lei.**

Analiza comparativă a costurilor terapiei evidențiază faptul că asocierea Keytruda + cisplatină generează costuri mai mari cu mai mult de 3% față de comparatorul cisplatină, per pacient, pentru perioada de **un an calendaristic** utilizată pentru efectuarea calculului.

## 5. PUNCTAJUL OBȚINUT

*Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi*

| *Criterii de evaluare* | *Punctaj* |
|---|---|
| ***1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)*** | |
| *1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS* | *15* |
| ***2. ETM bazată pe cost-eficacitate*** | |
| *2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, care au primit avizul pozitiv, fără restricţii comparativ cu RCP, din partea autorităţilor de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declaraţie pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricţii comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS şi documentaţia aferentă* | *15* |

| | |
|---|---|
| *2.4. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, 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), fără restricţii comparativ cu RCP sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA şi nu au fost evaluate de IQWIG, deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricţii comparativ cu RCP* | *15* |
| ***3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE şi Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România*** | |
| *3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru care se solicită includerea noii indicaţii terapeutice în Listă compensate în minimum 14 din statele membre ale UE şi Marea Britanie* | *25* |
| ***4. Costurile terapiei*** | |
| *4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, care generează mai mult de 3% costuri faţă de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului* | *0* |
| ***TOTAL*** | ***70*** |

## 6. CONCLUZII

**1.** Pembrolizumabum (Keytruda), administrat în asociere cu chimioradioterapia, reprezintă o opțiune terapeutică pentru tratamentul cancerului cervical local avansat, stadiul III–IVA, conform stadializării FIGO 2014, la pacientele adulte cărora nu li s-a efectuat anterior tratament curativ.

**2.** Datele clinice disponibile din studiul KEYNOTE-A18 demonstrează o îmbunătățire statistic semnificativă și clinic relevantă a supraviețuirii fără progresie și a supraviețuirii globale prin adăugarea pembrolizumabului la chimioradioterapia standard. Rezultatele studiului susțin **poziționarea combinației pembrolizumab + chimioradioterapie ca noul standard terapeutic pentru cancerul cervical local avansat cu risc înalt.**

**3.** DCI Cisplatinum a fost considerată comparator relevant pentru prezenta evaluare, având în vedere indicația autorizată pentru utilizarea în asociere cu radioterapia în carcinomul de col uterin, suprapunerea cu segmentul populațional și contextul terapeutic al indicației evaluate, precum și poziționarea chimioradioterapiei pe bază de cisplatină ca tratament standard pentru cancerul cervical local avansat.

**4.** În conformitate cu metodologia prevăzută de O.M.S. nr. 861/2014, costul terapiei cu pembrolizumab în asociere cu cisplatină, calculat pentru perioada de un an calendaristic, este superior cu mai mult de 3% costului terapiei cu comparatorul cisplatină. În consecință, indicația evaluată se încadrează în criteriul 4.3 din Tabelul nr. 4.

**5.** Rezultatul criteriului privind costul terapiei reflectă aplicarea metodologiei prevăzute de O.M.S. nr. 861/2014 și nu reprezintă, prin el însuși, o evaluare economică de tip cost-eficacitate sau cost-utilitate și nici o apreciere asupra beneficiului clinic demonstrat al pembrolizumabului. Evaluarea se interpretează în limitele și potrivit criteriilor cadrului normativ aplicabil la data evaluării.

În conformitate cu prevederile O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI PEMBROLIZUMABUM, DC KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, KEYTRUDA 395 mg soluție injectabilă și KEYTRUDA 790 mg soluție injectabilă**, pentru indicația terapeutică:

*„KEYTRUDA este indicat în asociere cu chimioradioterapie (radioterapie cu fascicul extern, urmată de brahiterapie) pentru tratamentul cancerului cervical local avansat Stadiul III - IVA, conform stadializării FIGO 2014, la adulți cărora nu li s-a efectuat anterior tratament curativ”,*

întrunește punctajul 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, SUBLISTA C, SECŢIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc, P3: Programul naţional de oncologie.*

## 7. RECOMANDĂRI

Se recomandă elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI PEMBROLIZUMABUM, DC KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, KEYTRUDA 395 mg soluție injectabilă și KEYTRUDA 790 mg soluție injectabilă**, pentru indicația terapeutică:

*„KEYTRUDA este indicat în asociere cu chimioradioterapie (radioterapie cu fascicul extern, urmată de brahiterapie) pentru tratamentul cancerului cervical local avansat Stadiul III - IVA, conform stadializării FIGO 2014, la adulți cărora nu li s-a efectuat anterior tratament curativ”.*

Analiza din prezentul raport de evaluare a fost realizată pe baza datelor disponibile la data finalizării acestuia.

***Referinţe bibliografice:***

1. *RCP: Keytruda, INN-pembrolizumab*
2. *AVIS HAS: KEYTRUDA 25 mg/ml,*
3. *NICE Guidance: Pembrolizumab with chemoradiotherapy for untreated locally advanced cervical cancer*
4. *SMC Advice: pembrolizumab-keytruda-final-march-2026-for-website.pdf*
5. *Raport IQWiG: A24-110 - Pembrolizumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0*
6. *Decizie G-BA: Beschluss*
7. *ESMO 2017: Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*
8. *NCCN 2026: cervical.pdf*
9. *IJGC 2024, Cervical cancer-a new era: https://www.international-journal-of-gynecological-cancer.com/article/S1048-891X(24)22182-4/fulltext*
10. *ASCO Publications 2025: Pembrolizumab with chemoradiotherapy in patients with high-risk locally advanced cervical cancer: Final analysis results of the phase 3, randomized, double-blind ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18 study: https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2025.43.17_suppl.LBA5504*
11. *NIH, Study of Chemoradiotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) For The Treatment of Locally Advanced Cervical Cancer (MK-3475-A18/KEYNOTE-A18/ENGOT-cx11/GOG-3047): https://clinicaltrials.gov/study/NCT04221945*
12. *RCP Cisplatin Accord: https://www.anm.ro/_/_RCP/RCP_8982_19.05.16.pdf*
13. *Calculator Suprafață Corporală Online - Mediately*

*Raport finalizat in data de: 04.09.2026*

**Șef Serviciu SETS**

**Farm. Sp. Octavian Matei**