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: în asociere cu trastuzumab, chimioterapie care conţine fluoropirimidină și săruri de platină, pentru tratamentul de primă linie al adenocarcinomului gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene HER2-pozitiv, local avansat nerezecabil sau metastatic, la adulţi ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 1

Data depunerii dosarului	**13.02.2026**
Numărul dosarului	**10758**

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: PEMBROLIZUMABUM

1.2. DC: KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă

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

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

Forma farmaceutică	*concentrat pentru soluţie perfuzabilă*
Concentraţie	*25 mg/ml*
Calea de administrare	*intravenoasă*
Mărimea ambalajului	*cutie x 1 flacon x 4 ml (100 mg pembrolizumab)*

1.8. Preț aprobat conform O.M.S. nr.5994/2024 actualizat la 02.04.2026

Mărimea ambalajului	*cutie x 1 flacon x 4 ml (100 mg pembrolizumab)*
Concentraţie	*25 mg/ml*
Preţul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	*12417,75*
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	*12417,75*

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicaţie terapeutică: KEYTRUDA este indicat în asociere cu trastuzumab, chimioterapie care conţine fluoropirimidină și săruri de platină, pentru tratamentul de primă linie al adenocarcinomului gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene HER2-pozitiv, local avansat nerezecabil sau metastatic, la adulţi ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 1.

Doze și mod de administrare

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

Doza recomandată de KEYTRUDA soluție injectabilă la adulți este fie:

- 395 mg la interval de 3 săptămâni, administrată prin injecție subcutanată în decurs de 1 minut sau
- 790 mg la interval de 6 săptămâni, administrată prin injecție subcutanată în decurs de 2 minute.

Pacienților trebuie să li se administreze KEYTRUDA până la progresia bolii sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile (și până la durata maximă a tratamentului, dacă este specificată pentru o indicație). S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu, o creştere iniţială tranzitorie a dimensiunii tumorii sau apariţia unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele câteva luni urmate de reducerea tumorii). La pacienţii stabili clinic cu dovezi inițiale de progresie a bolii se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea progresiei bolii.

Testarea PD-L1

Dacă este specificat în indicație, selectarea pacientului pentru tratamentul cu KEYTRUDA pe baza expresiei tumorale PD-L1 trebuie confirmată printr-un test validat.

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

Siguranţa şi eficacitatea KEYTRUDA soluție injectabilă la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite*. Datele disponibile în prezent pentru pembrolizumab administrat intravenos sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2 din RCP, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele pentru KEYTRUDA soluție injectabilă.*

Mod de administrare

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.

La administrarea KEYTRUDA ca parte a unei asocieri cu enfortumab vedotin, KEYTRUDA trebuie administrat după enfortumab vedotin, atunci când este administrat în aceeași zi.

Pacienți excluși din studiile clinice

Pacienții cu următoarele afecțiuni au fost excluşi din studiile clinice: metastaze active la nivelul SNC; status de performanță ECOG ≥ 2 (cu excepția carcinomului urotelial și RCC); infecție HIV, hepatită B sau hepatită C (cu excepția BTC); boală autoimună sistemică activă; boală pulmonară interstițială; antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi; antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali; cărora li se administrează tratament imunosupresor şi cei cu antecedente de reacţii adverse severe mediate imun la tratamentul cu ipilimumab, definite ca orice tip de toxicitate de grad 4 sau toxicitate de grad 3 care necesită tratament cu corticosteroizi (> 10 mg/zi prednison sau echivalent) cu durata de peste 12 săptămâni. Pacienții cu infecţii active au fost excluşi din studiile clinice şi a fost necesar să li se trateze aceste infecții înainte de administrarea pembrolizumab. Pacienții cu infecţii active care au survenit în timpul tratamentului cu pembrolizumab au fost trataţi prin tratament medical corespunzător. Pacienții cu tulburări renale semnificative clinic (creatinină > 1,5 x LSVN) sau tulburări hepatice semnificative clinic (bilirubină > 1,5 x LSVN, ALT, AST > 2,5 x LSVN în absența metastazelor hepatice) la momentul inițial au fost excluși din studiile clinice, prin urmare informațiile sunt limitate la pacienții cu insuficiență renală severă și insuficiență hepatică moderată până la severă.

Precizare SETS

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață în România, Merck Sharp & Dohme România SRL (MSD), a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI PEMBROLIZUMABUM, DC KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă, în indicația terapeutică:

„KEYTRUDA este indicat în asociere cu trastuzumab, chimioterapie care conţine fluoropirimidină și săruri de platină, pentru tratamentul de primă linie al adenocarcinomului gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene HER2-pozitiv, local avansat nerezecabil sau metastatic, la adulţi ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 1”,

conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 1 din O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

Cererea de evaluare a companiei vizează includerea unui segment populațional nou, reprezentat de pacienții adulți cu adenocarcinom gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene (GEJ) HER2-pozitiv, local avansat nerezecabil sau metastatic, cu expresia PD-L1 CPS ≥ 1, în cadrul indicației terapeutice deja compensate conform Deciziei ANMDMR nr. 353/21.03.2025, respectiv:

„KEYTRUDA este indicat în asociere cu chimioterapie care conţine fluoropirimidină și săruri de platină, pentru tratamentul de primă linie al adenocarcinomului gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene HER2-negativ, local avansat nerezecabil sau metastatic, la adulţi ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 10”.

Cadrul normativ aplicabil al O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare (Anexa nr. 1, art. 1, lit. n), definește termenul „adăugare" ca fiind includerea, în cadrul aceleiași indicații, a unui segment populațional nou.

De asemenea, conform Anexei nr. 2 (Cap. I B, punctul 6, alin. a)), emiterea unei decizii de adăugare este condiționată de faptul că medicamentul se adresează, conform RCP, unui alt segment populațional pentru aceeași indicație pentru care a fost deja inclus în Listă.

În situația de față, modificările propuse de deținătorul autorizației de punere pe piață nu vizează exclusiv extinderea populației în cadrul aceleiași indicații, ci implică diferențe relevante din punct de vedere clinic și terapeutic (inclusiv statusul biologic al bolii și schema terapeutică asociată), ceea ce depășește cadrul unei simple adăugări, în sensul definiției prevăzute de legislația în vigoare.

Compania susține că definiția de mai sus este îndeplinită în acest caz, întrucât documentația depusă conform Tabelului nr.1 are în vedere următoarele:

- aceeași indicație evaluată și rambursată a medicamentului Pembrolizumab și anume carcinomul gastric și de joncțiune gastro-esofagiană;
- aceeași linie de tratament și anume tratamentul de primă linie al bolii local avansate nerezecabile sau metastatice;
- aceeași concentrație și formă farmaceutică a medicamentului Pembrolizumab deja evaluată și inclusă în Listă,

pentru adăugarea unui segment populațional nou în cadrul aceleiași indicații compensate, și anume, pacienții cu status HER2-pozitiv și expresia PD-L1 CPS ≥ 1.

Ca urmare a analizei argumentelor companiei, SETS prezintă contraargumentele menționate mai jos.

1. Compania susține că indicația solicitată reprezintă o adăugare a unui segment populațional nou în cadrul aceleiași indicații compensate.

Contraargument SETS:

Deși indicațiile se încadrează în aceeași patologie generală (adenocarcinom gastric/GEJ avansat sau metastatic), diferențele privind statusul HER2 și schema terapeutică asociată (includerea trastuzumab) conduc la definirea unor populații distincte din punct de vedere clinic și terapeutic. În oncologia modernă, cancerul gastric HER2-pozitiv și cel HER2-negativ sunt tratate ca entități clinice diferite.

În aceste condiții, populația HER2-pozitivă nu poate fi considerată o simplă adăugare a unui segment populațional în cadrul aceleiași indicații compensate, ci reprezintă o subpopulație distinctă, caracterizată printr-un profil biologic și o strategie terapeutică diferite.

Această diferențiere este reflectată atât în ghidurile clinice (ESMO[2], NCCN[3]), cât și în aprobările agențiilor de reglementare (EMA, FDA), care definesc indicații terapeutice distincte în funcție de statusul HER2.

De asemenea, eficacitatea și siguranța pembrolizumab au fost evaluate în studii clinice pivot distincte pentru cele două subpopulații (KEYNOTE-859 pentru HER2-negativ și KEYNOTE-811 pentru HER2-pozitiv), utilizând scheme terapeutice diferite, ceea ce confirmă caracterul distinct al acestor indicații.

Subpopulația HER2-pozitivă

- **Definiție:** Tumori cu supraexpresia proteinei HER2 (IHC 3+ sau IHC 2+ confirmat prin FISH/ISH).
- **Tratament**: Terapie țintită anti-HER2 (ex. trastuzumab) în asociere cu chimioterapia standard, indicată exclusiv acestei subpopulații.

Subpopulația HER2-negativă

- **Definiție:** Tumori cu scor IHC 0, 1+ sau IHC 2+ cu test FISH negativ.
- **Tratament:** Chimioterapie ± imunoterapie (ex. pembrolizumab, nivolumab), în funcție de alți biomarkeri (PD-L1); terapiile anti-HER2 nu sunt indicate.

O comparație între cele 2 subpopulații este prezentată sumarizat în Tabelul nr.1 de mai jos.

Tabel nr.1: Comparație între cele două subpopulații

Caracteristică	Subpopulația HER2-Pozitivă	Subpopulația HER2-Negativă
Prevalență	Aproximativ 15-20% din cazuri	Majoritatea cazurilor (~80%)
Țintă terapeutică	Receptorul HER2	Chimioterapie ± Imunoterapie
Tratament standard	Trastuzumab + Chimioterapie	Chimioterapie ± Imunoterapie
Metodă de testare	IHC (scor 3+) sau FISH/ISH	IHC (scor 0/1+) sau FISH negativ

În concluzie, deși aparțin aceleiași patologii de organ, cele două subpopulații sunt tratate ca entități terapeutice distincte, iar testarea statusului HER2 este **esențială** pentru alegerea strategiei terapeutice adecvate.

2. Pe lângă diferențele generate de statusul HER2, solicitarea companiei implică și o modificare a criteriului de eligibilitate PD-L1, de la CPS ≥ 10 (în indicația compensată) la CPS ≥ 1.

Contraargument SETS:

Din punct de vedere metodologic, o astfel de modificare poate fi încadrată ca adăugare a unui segment populațional **doar în condițiile menținerii aceleiași subpopulații biologice și a aceleiași strategii terapeutice**.

În cazul populației HER2-negativ, extinderea pragului PD-L1 (de la CPS ≥ 10 la CPS ≥ 1) reprezintă o lărgire a populației eligibile în cadrul aceleiași indicații, fără modificarea mecanismului terapeutic, fiind astfel compatibilă cu noțiunea de „adăugare".

În schimb, în situația analizată, solicitarea companiei implică simultan:

- schimbarea subpopulației biologice (HER2-negativ → HER2-pozitiv);
- modificarea strategiei terapeutice (introducerea terapiei anti-HER2 – trastuzumab);
- extinderea pragului PD-L1 (CPS ≥ 10 → CPS ≥ 1).

Prin urmare, nu mai este vorba despre o simplă extindere a populației în cadrul aceleiași indicații, ci despre definirea unei indicații terapeutice distincte, care necesită evaluare separată.

2. CONCLUZII

- Elementele tehnice prezentate anterior — respectiv diferențele privind profilul biologic al tumorii (HER2-pozitiv), includerea terapiei anti-HER2 (trastuzumab) în schema terapeutică și modificarea pragului de expresie PD-L1 (CPS) — conduc la definirea unei populații distincte din punct de vedere clinic și terapeutic.
- În aceste condiții, solicitarea companiei nu poate fi încadrată în noțiunea de „adăugare" a unui segment populațional în cadrul aceleiași indicații compensate, întrucât ar presupune extinderea acesteia dincolo de limitele metodologice stabilite pentru evaluarea tehnologiilor medicale.
- De asemenea, o astfel de interpretare ar permite, în mod implicit, extinderea succesivă a indicațiilor compensate prin includerea unor regimuri terapeutice diferite, evaluate pe baza unor studii clinice distincte, fără parcurgerea unei evaluări complete corespunzătoare unei indicații noi.
- În consecință, solicitarea companiei necesită depunerea unui dosar de extindere de indicație, în conformitate cu prevederile metodologice aplicabile, care să permită evaluarea distinctă a beneficiului terapeutic și a impactului economic aferent noii populații și noii strategii terapeutice (pembrolizumab + trastuzumab + chimioterapie), diferite față de cele corespunzătoare indicației compensate existente.
- În aceste condiții, solicitarea nu poate fi încadrată în cadrul procedural aplicabil unei adăugări, fiind necesară evaluarea acesteia ca indicație distinctă, în conformitate cu prevederile metodologice în vigoare.

- În contextul prezentei evaluări și în conformitate cu prevederile pct. 24[1] alin. c) din Cap. I A al Anexei nr. 2 la O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, SETS a solicitat opinia Comisiei de oncologie prin adresa înregistrată la ANMDMR cu nr. 32305E/05.05.2026 și la Ministerul Sănătății cu nr. REG2/19960/06.05.2026. Până la data emiterii deciziei aferente prezentului raport de evaluare, ANMDMR nu a primit un răspuns din partea Comisiei de oncologie.

În acord cu prevederile O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI PEMBROLIZUMABUM, DC KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă nu îndeplinește criteriile de evaluare corespunzătoare Tabelului nr.1, pentru indicația terapeutică:

„KEYTRUDA este indicat în asociere cu trastuzumab, chimioterapie care conţine fluoropirimidină și săruri de platină, pentru tratamentul de primă linie al adenocarcinomului gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene HER2-pozitiv, local avansat nerezecabil sau metastatic, la adulţi ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 1”,

aceasta necesitând evaluare ca indicație distinctă, conform cadrului metodologic aplicabil.

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

Raport finalizat in data de: 22.04.2026

Referinţe bibliografice:

1. *RCP KEYTRUDA: Keytruda, INN-pembrolizumab*
2. *ESMO 2022: Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆*
3. *NCCN 2026: gastric.pdf*

Director General DGIF

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Șef Serviciu SETS

Farm. Sp. Octavian Matei