



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: PEMBROLIZUMABUM

INDICAȚII:

- *în monoterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastatic, la adulți cărora li s-a administrat anterior chimioterapie care conține săruri de platină*
- *în monoterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastatic, la adulți care nu sunt eligibili pentru chimioterapie care conține cisplatină și ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS - Combined Positive Score) ≥ 10*

Data depunerii dosarului

22.01.2026

Numărul dosarului

4163_4164

Adăugarea unei noi forme farmaceutice și a concentrațiilor corespunzătoare pentru DCI PEMBROLIZUMABUM, în cadrul indicațiilor terapeutice compensate



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: PEMBROLIZUMABUM

1.2. DC: KEYTRUDA 395 mg soluție injectabilă și 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

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

Forma farmaceutică	soluție injectabilă	
Concentrație	395 mg/2,4 ml	790 mg/4,8 ml
Calea de administrare	administrare subcutanată	
Mărimea ambalajului	cutie x 1 flacon de 2,4 ml sol.injectabilă	cutie x 1 flacon de 4,8 ml sol.injectabilă

1.8. Preț aprobat conform avizelor Ministerului Sănătății nr.AFR2979/18.02.2026 și nr.AFR2980/18.02.2026

Mărimea ambalajului	cutie x 1 fl x 2,4 ml sol.inj.	cutie x 1 fl x 4,8 ml sol.inj.
Concentrație	395 mg/2,4 ml	790 mg/4,8 ml
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	25573,53	51147,00
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	25573,53	51147,00

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicații terapeutice:

„KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastatic, la adulți cărora li s-a administrat anterior chimioterapie care conține săruri de platină, și

KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastatic, la adulți care nu sunt eligibili pentru chimioterapie care conține cisplatină și ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS - *Combined Positive Score*) ≥ 10 ”.

Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de către medici specialiști cu experiență 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.

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.

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 apariția toxicității inacceptabile (și până la durata maximă a tratamentului, dacă este specificată pentru o indicație). S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu, o creștere inițială tranzitorie a dimensiunii tumorii sau apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele câteva luni urmate de reducerea tumorii). La pacienții stabili clinic cu dovezi inițiale de progresie a bolii se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea progresiei bolii.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

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

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Tratamentul cu KEYTRUDA nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Tratamentul cu KEYTRUDA nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Copii și adolescenți

Siguranța și 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 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. Pentru instrucțiuni privind utilizarea și manipularea KEYTRUDA soluție injectabilă înainte de administrare, vezi pct. 6.6 din



RCP. 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, descumată 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.

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

Precauții specifice afecțiunii

Utilizarea pembrolizumab la pacienții cu carcinom urotelial cărora li s-a administrat anterior chimioterapie care conține săruri de platină

La pacienții cu factori de prognostic mai rezervat și/sau cu boală agresivă, înainte de inițierea tratamentului, medicii trebuie să ia în considerare debutul întârziat al efectului pembrolizumab. La pacienții cu carcinom urotelial, pe parcursul a 2 luni a fost observat un număr mai mare de decese în cazul tratamentului cu pembrolizumab, comparativ cu chimioterapia. Factorii asociați cu decesele timpurii au fost boala cu progresie rapidă în timpul tratamentului anterior cu săruri de platină și metastazele hepatice.

Utilizarea pembrolizumab la pacienții cu carcinom urotelial care nu sunt considerați eligibili pentru administrarea de chimioterapie care conține cisplatină și ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 10

Caracteristicile inițiale și de prognostic ale bolii în cadrul populației de studiu din KEYNOTE-052 au inclus o proporție de pacienți eligibili pentru administrarea unei combinații pe bază de carboplatină, pentru care beneficiul a fost evaluat într-un studiu comparativ (KEYNOTE-361). În KEYNOTE-361 a fost observat un număr mai mare de decese pe parcursul a 6 luni de la inițierea tratamentului, urmat de un beneficiu privind supraviețuirea pe termen lung, în cazul tratamentului cu pembrolizumab în monoterapie, comparativ cu chimioterapie. Nu a putut fi identificat niciun factor specific asociat deceselor timpurii. Medicii trebuie să ia în considerare debutul întârziat al efectului pembrolizumab, înainte de inițierea tratamentului la pacienții cu carcinom urotelial care sunt considerați eligibili pentru administrarea de chimioterapie combinată pe bază de carboplatină. KEYNOTE-052 a inclus, de asemenea, pacienți eligibili pentru administrarea de mono-chimioterapie, pentru care nu sunt disponibile date randomizate. În plus, nu sunt disponibile date privind siguranța și eficacitatea la pacienții cu stare de sănătate fragilă (de exemplu, status de performanță ECOG 3) care nu sunt considerați eligibili pentru administrarea de chimioterapie. În absența acestor date, pembrolizumab trebuie utilizat cu precauție la această populație, după o analiză atentă a potențialelor riscuri și beneficii pentru fiecare pacient în parte.

Pacienți excluși din studiile clinice

Pacienții cu următoarele afecțiuni au fost excluși 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 și cei cu antecedente de reacții 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 durată de peste 12 săptămâni. Pacienții cu infecții active au fost excluși din studiile clinice și a fost necesar să li se trateze aceste infecții înainte de administrarea pembrolizumab. Pacienții cu infecții active care au survenit în timpul tratamentului cu pembrolizumab au fost tratați prin tratament medical corespunzător. Pacienții cu tulburări renale semnificative clinic (creatinină $> 1,5 \times$ LSVN) sau tulburări hepatice semnificative clinic (bilirubină $> 1,5 \times$ LSVN, ALT, AST $> 2,5 \times$ 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, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul inovativ cu DCI PEMBROLIZUMABUM, DC KEYTRUDA 395 mg soluție injectabilă și KEYTRUDA 790 mg soluție injectabilă în indicațiile terapeutice:

„KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastatic, la adulți cărora li s-a administrat anterior chimioterapie care conține săruri de platină, și

KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastatic, la adulți care nu sunt eligibili pentru chimioterapie care conține cisplatină și ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS - *Combined Positive Score*) ≥ 10 ”,

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 unei noi forme farmaceutice și a concentrațiilor corespunzătoare pentru medicamentul Keytruda (Pembrolizumab), în cadrul indicațiilor terapeutice compensate, mai sus-amintite.

1. ANALIZA DE IMPACT FINANCIAR

În conformitate cu prevederile Notei 2 din subsolul Tabelului nr. 1 la ordin, pentru emiterea deciziei de adăugare în Listă a unei noi forme farmaceutice și a concentrației aferente acesteia pentru medicamentul evaluat, este necesar ca analiza de impact financiar să evidențieze un impact negativ sau neutru comparativ cu comparatorul. Comparatorul este reprezentat de medicamentul cu forma farmaceutică sau concentrația corespunzătoare DCI deja compensată și inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale, în aceeași indicație, respectiv KEYTRUDA (Pembrolizumab) 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă (nota 1 asociată Tabelului nr. 1).

Analiza de impact financiar se realizează în conformitate cu metodologia prevăzută în Anexa nr. 2 la ordin, Partea I, Cap. A, punctul 23, nota 1 – costul terapiei. Costul terapiei se calculează utilizând prețul cu amănuntul maximal cu TVA, conform Catalogului național al prețurilor medicamentelor de uz uman (Canamed), aprobat la data evaluării sau aprobat de Ministerul Sănătății prin aviz intern de preț, cu valoarea în vigoare la data evaluării. Calculul se efectuează în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient.

Costul terapiei se determină pe baza dozei recomandate a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat. În situația în care, pentru comparatorul ales, sunt disponibile pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele acestuia, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul, costul terapiei se raportează la medicamentul generic sau biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA, aprobat în Canamed la data evaluării.

Calculul comparativ al costurilor terapiei (prezentat sumarizat în Tabelul nr.1)

KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă – tratament L1 în CU local avansat/metastatic la pacienți neeligibili la cisplatin cu expresia PD-L1 CPS ≥ 10 și tratament L2 în CU local avansat/metastatic la pacienți pretratați cu platină

RCP¹: Doza recomandată de KEYTRUDA la adulți este fie de 200 mg la interval de 3 săptămâni, fie de 400 mg la interval de 6 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute.

Cost anual (administrare la 3 săptămâni): (2 fl [100 mg] x 12417,75 lei) x 17 administrări = 422.203,50 lei

Cost anual (administrare la 6 săptămâni): (4 fl [100 mg] x 12417,75 lei) x 8 administrări = 397.368 lei

KEYTRUDA 395 mg și 790 mg soluție injectabilă – tratament L1 în CU local avansat/metastatic la pacienți neeligibili la cisplatin cu expresia PD-L1 CPS ≥ 10 și tratament L2 în CU local avansat/metastatic la pacienți pretratați cu platină

RCP¹: 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.

Cost anual (administrare la 3 săptămâni): 1 fl (395 mg/2,4 ml) x 25573,53 lei x 17 administrări = 434.750,01 lei

Cost anual (administrare la 6 săptămâni): 1 fl (790 mg/4,8 ml) x 51147 lei x 8 administrări = 409.176,00 lei

Observație:

Calculul a fost realizat pe baza dozelor și duratei de administrare prevăzute în RCP, pentru un an de tratament per pacient, utilizând ambalajele disponibile în practica clinică adecvate dozelor recomandate.

Tabel nr.1: Calculul comparativ al costurilor terapiei (prețuri conform O.M.S. nr.5994/2024 actualizat la 23.03.2026 și avizelor Ministerului Sănătății nr.AFR2979/18.02.2026 și nr.AFR2980/18.02.2026)

DCI	DC	Ambalaj	PAM/ambalaj (lei)	PAM/UT (lei)	Cost anual terapie (lei)	Impact bugetar față de comparator
<i>Pembrolizumabum (adm.la 3 săptămâni)</i> comparator	KEYTRUDA 25 mg/ml conc. pt. sol. perfuzabilă	Cutie x 1 fl x 4 ml (100 mg)	12417,75	12417,75	422.203,50	-
<i>Pembrolizumabum (administrare la 3 săptămâni)</i>	Keytruda 395 mg sol.inj.	Cutie x 1 fl x 2,4 ml	25573,53	25573,53	434.750,01	+ 2,97 %
<i>Pembrolizumabum (adm. la 6 săptămâni)</i> comparator	KEYTRUDA 25 mg/ml conc. pt. sol. perfuzabilă	Cutie x 1 fl x 4 ml (100 mg)	12417,75	12417,75	397.368,00	-
<i>Pembrolizumabum (administrare la 6 săptămâni)</i>	Keytruda 790 mg sol.inj.	Cutie x 1 fl x 4,8 ml	51147,00	51147,00	409.176,00	+ 2,97 %

PAM – prețul cu amănuntul maximal cu TVA; UT – unitate terapeutică: 1.RCP Keytruda: Keytruda, INN-pembrolizumab

Analiza de impact financiar evidențiază un **impact neutru** al medicamentului KEYTRUDA 395 mg și 790 mg soluție injectabilă față de comparatorul KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, în indicațiile de tratament L1 în CU local avansat/metastatic la pacienți neeligibili la cisplatin cu expresia PD-L1 CPS ≥ 10 și tratament L2 în CU local avansat/metastatic la pacienți pretratați cu chimioterapie pe bază de platină.

2. CONCLUZII

În acord cu prevederile O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI PEMBROLIZUMABUM, DC KEYTRUDA 395 mg soluție injectabilă și KEYTRUDA 790 mg soluție injectabilă îndeplinește criteriile de evaluare corespunzătoare Tabelului nr.1, pentru indicațiile terapeutice:

„KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastatic, la adulți cărora li s-a administrat anterior chimioterapie care conține săruri de platină, și

KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastatic, la adulți care nu sunt eligibili pentru chimioterapie care conține cisplatină și ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS - Combined Positive Score) ≥ 10 ”.

Introducerea în Listă a formei farmaceutice Keytruda 395 mg și 790 mg soluție injectabilă cu administrare subcutanată, pentru indicațiile de tratament L1 în CU local avansat/metastatic la pacienți neeligibili la cisplatină cu expresia PD-L1 CPS ≥ 10 și tratament L2 în CU local avansat/metastatic la pacienți pretratați cu chimioterapie pe bază de platină, nu determină modificări relevante ale modalității de administrare sau ale impactului bugetar comparativ cu forma farmaceutică perfuzabilă deja compensată.

Deși administrarea este subcutanată, aceasta se realizează în continuare în unități sanitare, sub supravegherea personalului medical calificat, nefiind vorba despre o formă farmaceutică destinată autoadministrării la domiciliu (de tip seringă preumplută), în conformitate cu cadrul actual de utilizare și monitorizare a terapiilor oncologice, care presupune administrarea controlată în unități sanitare specializate.

Administrarea subcutanată este asociată cu o reducere a duratei de administrare și poate genera beneficii operaționale la nivelul unităților sanitare (optimizarea timpului personalului medical și creșterea capacității de tratament). Cu toate acestea, în contextul actual al organizării serviciilor medicale, aceste beneficii nu se traduc în economii directe cuantificabile și nu determină modificări semnificative ale costurilor suportate de sistemul de asigurări de sănătate.

Analiza de impact bugetar indică o variație de +2,97% în practica clinică curentă. Analiza a fost realizată pe baza datelor disponibile la data finalizării raportului de evaluare.



3. RECOMANDĂRI

Recomandăm includerea formei farmaceutice soluție injectabilă cu concentrațiile 395 mg și 790 mg pentru medicamentul cu DCI PEMBROLIZUMABUM în cadrul indicațiilor terapeutice compensate:

„KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastatic, la adulți cărora li s-a administrat anterior chimioterapie care conține săruri de platină, și

KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastatic, la adulți care nu sunt eligibili pentru chimioterapie care conține cisplatină și ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS - Combined Positive Score) ≥ 10 ”,

indicații ce fac obiectul unui contract cost-volum.

Raport finalizat in data de: 31.03.2026

Director General DGIF

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Șef Serviciu SETS

Farm. Sp. Octavian Matei