



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: PEMBROLIZUMABUM

INDICAȚIE: în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină și fluoropirimidină pentru tratamentul de primă linie al carcinomului esofagian local avansat nerezecabil sau metastatic, sau adenocarcinomului joncțiunii gastro-esofagiene HER-2 negativ, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 10

Data depunerii dosarului

22.01.2026

Numărul dosarului

4173_4174

Adăugarea unei noi forme farmaceutice și a concentrațiilor corespunzătoare pentru DCI PEMBROLIZUMABUM, în cadrul indicației 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	<i>soluție injectabilă</i>	
Concentrație	<i>395 mg/2,4 ml</i>	<i>790 mg/4,8 ml</i>
Calea de administrare	<i>administrare subcutanată</i>	
Mărimea ambalajului	<i>cutie x 1 flacon de 2,4 ml sol.injectabilă</i>	<i>cutie x 1 flacon de 4,8 ml sol.injectabilă</i>

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

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

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică: KEYTRUDA este indicat în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină și fluoropirimidină pentru tratamentul de primă linie al carcinomului esofagian local avansat nerezecabil sau metastatic, sau adenocarcinomului joncțiunii gastro-esofagiene HER-2 negativ, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 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.

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, 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.



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 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 durata 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 indicația terapeutică:

„KEYTRUDA este indicat în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină și fluoropirimidină pentru tratamentul de primă linie al carcinomului esofagian local avansat nerezecabil sau metastatic, sau adenocarcinomului joncțiunii gastro-esofagiene HER-2 negativ, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 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 indicației terapeutice compensate conform Deciziei ANMDMR nr. 108/06.02.2023 și al Protocolului terapeutic corespunzător poziției nr. 148, cod (L01XC18): DCI pembrolizumabum, prezentat sumarizat mai jos:



„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 148, cod (L01XC18): DCI PEMBROLIZUMABUM

10. CARCINOM ESOFAGIAN (face obiectul unui contract cost volum)

I. Indicații

1. Pembrolizumab este indicat în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină și fluoropirimidină pentru tratamentul de primă linie al carcinomului esofagian local avansat nerezecabil sau metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS (Combined Positive Score) ≥ 10 .

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

Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 95 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)

II. Criterii de includere

- Adulți cu vârsta de 18 ani sau peste.
- Pentru indicația 1 -carcinom esofagian (scuamos și adenocarcinom) local avansat nerezecabil sau metastatic (stabilit imagistic și clinic), cu expresie PD-L1 cu un CPS ≥ 10 .
- Pentru indicația 2 -adenocarcinom a joncțiunii gastro-esofagiene, HER2-negativ, local avansat nerezecabil sau metastatic (stabilit imagistic și clinic), cu expresie PD-L1 cu un CPS ≥ 10 .
- Este permisă prezența metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea să fie tratate și stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreținere).
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2.
- Pacienți la care a fost administrat anterior pembrolizumab (din alte surse financiare) pentru oricare din aceste indicații, cu răspuns favorabil (care nu au prezentat boală progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab), pot beneficia de continuarea tratamentului.

III. Criterii de excludere

- Pentru indicația 1 - expresie PD-L1 cu un CPS < 10 .
- Pentru indicația 2 - expresie PD-L1 cu un CPS < 10 sau HER2-pozitiv.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Sarcină (...)"

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 asociere cu ChT al carcinomului esofagian local avansat nerezecabil/metastatic, respectiv al GEJ local avansat nerezecabil/metastatic HER-2 negativ, la adulți cu expresie PD-L1 CPS ≥ 10

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 asociere cu ChT al carcinomului esofagian local avansat nerezecabil/metastatic, respectiv al GEJ local avansat nerezecabil/metastatic HER-2 negativ, la adulți cu expresie PD-L1 CPS ≥ 10

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.

Observații:

Costurile chimioterapiei administrate în asociere nu au fost incluse în calculul comparativ, întrucât schema terapeutică asociată este identică pentru medicamentul evaluat și comparator, neavând impact asupra diferenței de costuri și asupra impactului bugetar estimat.

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 indicația de tratament L1 în asociere cu ChT al carcinomului esofagian local avansat nerezecabil/metastatic, respectiv al adenocarcinomului joncțiunii gastro-esofagiene HER2-negativ local avansat nerezecabil/metastatic, la adulți cu expresie PD-L1 CPS ≥ 10 .

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 indicația terapeutică:

„KEYTRUDA este indicat în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină și fluoropirimidină pentru tratamentul de primă linie al carcinomului esofagian local avansat nerezecabil sau metastatic, sau adenocarcinomului joncțiunii gastro-esofagiene HER-2 negativ, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 10 ”.

Introducerea în Listă a formei farmaceutice Keytruda 395 mg și 790 mg soluție injectabilă cu administrare subcutanată, pentru indicația de tratament L1 în în asociere cu ChT al carcinomului esofagian local avansat nerezecabil/metastatic, respectiv al GEJ HER2-negativ local avansat nerezecabil/metastatic, la adulți cu expresie PD-



L1 CPS ≥ 10 , 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 indicației terapeutice compensate: *„KEYTRUDA este indicat în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină și fluoropirimidină pentru tratamentul de primă linie al carcinomului esofagian local avansat nerezecabil sau metastatic, sau adenocarcinomului joncțiunii gastro-esofagiene HER-2 negativ, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 10 ”,* indicație ce face obiectul unui contract cost-volum.

Raport finalizat in data de: 07.04.2026

Director General DGIF

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Șef Serviciu SETS

Farm. Sp. Octavian Matei