



VEILLE

Dénomination Commune Internationale

Pembrolizumab

Nom commercial

KEYTRUDA®

OMEDIT IDF 2025

Version : 72

Création : 06/2016
Révision : 04/2025

Historique des AMM/RTU, des avis HAS-CT et des inscriptions sur les listes

07/2015 : AMM européenne dans le mélanome avancé (non résecable ou métastatique) en monothérapie

- ▶ **03/2016** : Avis HAS-CT (forme 50mg poudre) / **SMR important, ASMR IV**.
- ▶ **01/2017** : **Agrément aux collectivités et inscription sur la liste en sus** pour cette indication (forme 50 mg poudre).
- ▶ **05/2017** : Réévaluation HAS-CT (forme 50mg poudre) / avis inchangé = **SMR important, ASMR IV**.
- ▶ **07/2017** : Avis HAS-CT (forme 100mg/4ml) / **SMR important, ASMR V** par rapport à la forme 50 mg poudre.
- ▶ **12/2017** : **Agrément aux collectivités et inscription liste en sus** pour cette indication (forme 100 mg/4ml).
- ▶ **11/2018** : Avis HAS-CT (nouvelle posologie à dose fixe) / La Commission prend acte des modifications de posologie (200 mg toutes les 3 semaines dans toutes les indications de l'AMM) qui **ne sont pas de nature à modifier ses précédentes évaluations**. Elle s'interroge néanmoins sur l'intérêt clinique de la modification de la posologie de Keytruda® qui repose sur une modélisation de la relation dose exposition, sans donnée clinique d'efficacité et de tolérance générée à la posologie fixe de 200 mg de Keytruda® dans les indications où il a été évalué à des doses proportionnelles au poids du patient.

07/2016 : AMM européenne dans le CBNPC localement avancé ou métastatique PDL1+ chez des patients adultes ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure dont un traitement anti-EGFR/inhibiteur d'ALK pour les patients présentant ces types de mutation

- ▶ **01/2017** : Changement de libellé d'indication : ajout de la mention **monothérapie** et ajout du **score de proportion tumorale $\geq 1\%$** .
- ▶ **04/2017** : Avis CT (forme 50mg poudre) / **SMR important, ASMR IV** par rapport au docétaxel.
- ▶ **05/2017** : **Agrément aux collectivités et inscription liste en sus** pour cette indication (forme 50 mg poudre)
- ▶ **07/2017** : Avis HAS-CT (forme 100mg/4ml) / **SMR important, ASMR V** par rapport à la forme 50 mg poudre.
- ▶ **12/2017** : **Agrément aux collectivités et inscription liste en sus** pour cette indication (forme 100mg/4ml)
- ▶ **11/2018** : Avis HAS-CT (nouvelle posologie à dose fixe) / La Commission prend acte des modifications de posologie (200 mg toutes les 3 semaines dans toutes les indications de l'AMM) qui **ne sont pas de nature à modifier ses précédentes évaluations**. Elle s'interroge néanmoins sur l'intérêt clinique de la modification de la posologie de Keytruda® qui repose sur une modélisation de la relation dose exposition, sans donnée clinique d'efficacité et de tolérance générée à la posologie fixe de 200 mg de Keytruda® dans les indications où il a été évalué à des doses proportionnelles au poids du patient.
- ▶ **03/2021** : Réévaluation HAS-CT :
 - Tumeurs **ALK-** : **avis inchangé, SMR important, ASMR IV** par rapport au docétaxel.
 - Tumeurs **ALK+** : **SMR modifié = insuffisant** (antérieurement important)



VEILLE

Dénomination Commune Internationale

Pembrolizumab

Nom commercial

KEYTRUDA®

OMEDIT IDF 2025

Version : 72

Création : 06/2016

Révision : 04/2025

01/2017 : Extension d'AMM dans le CBNPC métastatique en L1 chez l'adulte, traitement en monothérapie des tumeurs exprimant PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) \geq 50%, et sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK

- ▶ **05/2017** : Avis HAS-CT (forme 50mg) / **SMR important, ASMR III.**
- ▶ **07/2017** : Avis HAS-CT (forme 100mg/4ml) / SMR important, ASMR V par rapport à la forme 50 mg poudre.
- ▶ **12/2017** : **Agrément aux collectivités et inscription liste en sus** pour cette indication.
- ▶ **04/2020** : **Refus CHMP** d'extension d'AMM aux patients ayant une **faible expression de PD-L1.**

05/2017 : Extension d'AMM dans le lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire en monothérapie chez l'adulte après une greffe de cellules souches autologue et un traitement par brentuximab vedotin, ou chez l'adulte non éligible à une greffe et après traitement par brentuximab vedotin.

- ▶ **04/2018** : Avis HAS-CT/ SMR important, ASMR V. La CT considère que la mise en place de traitement par pembrolizumab devrait être décidée dans le cadre de **RCP** incluant des hématologues spécialisés dans la greffe.
- ▶ **10/2018** : **Agrément aux collectivités.**
- ▶ **11/2019** : **Financement dérogatoire à l'euro, l'euro** (Cf. note d'information ministérielle du 15/11/2019).
- ▶ **03/2021** : EMA/Extension d'AMM dans le LHc à une ligne de traitement plus précoce et pour inclure les patients pédiatriques (nouveau libellé : « monothérapie dans le traitement des patients adultes et **pédiatriques âgés de 3 ans et plus** atteints d'un LHc en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue **ou après au moins deux lignes de traitement antérieures lorsque la GCS autologue n'est pas une option de traitement**).
- ▶ **09/2021** : Avis HAS-CT/ SMR important, ASMR IV par rapport au brentuximab vedotin.
- ▶ **07/2023** : **Agrément aux collectivités et inscription liste en sus.**

08/2017 : Extension d'AMM pour le traitement en monothérapie du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique chez l'adulte ayant reçu un traitement par sels de platine

- ▶ **02/2018** : Avis HAS-CT / **SMR important, ASMR IV** par rapport à la chimiothérapie.
- ▶ **04/2018** : **Agrément aux collectivités.**
- ▶ **12/2018** : Réévaluation HAS-CT / Pas de modification par rapport à l'avis précédent. La commission précise qu'il **n'est pas envisageable de traiter un patient** ayant un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine (2^{ème} et 3^{ème} ligne) **sans disposer du pembrolizumab, tout en tenant compte du risque plus élevé de décès précoce** en comparaison à la chimiothérapie. Cet avis tient compte des alternatives restreintes à ce stade de la maladie et de l'apport du pembrolizumab dans la stratégie thérapeutique.
- ▶ **11/2019** : **Financement dérogatoire à l'euro, l'euro** (Cf. note d'information ministérielle du 15/11/2019).

08/2017 : Extension d'AMM pour le traitement en monothérapie du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique chez l'adulte ne pouvant être traité par sels de platine.



VEILLE

Dénomination Commune Internationale

Pembrolizumab

Nom commercial

KEYTRUDA®

OMEDIT IDF 2025

Version : 72

Création : 06/2016

Révision : 04/2025

► **01/2018** : Avis HAS-CT / **Pas de demande d'inscription** par le laboratoire : **pas d'agrément aux collectivités.**

► **06/2018** : **restriction d'AMM** suite à la mise en évidence d'une **réduction de la survie** au cours de 2 essais cliniques chez les patients ayant une **faible expression de PD-L1** → AMM uniquement chez les patients ayant un **score combiné positif (CPS) ≥ 10.**

10/2017 : **Retrait de demande d'AMM** par le laboratoire dans le **CBNPC non épidermoïde en association à une chimiothérapie.**

12/2018 : **Extension d'AMM** dans le traitement **adjuvant** en monothérapie du **mélanome de stade III avec atteintes ganglionnaires** chez les patients adultes ayant subi une **résection complète** ». Pour rappel une **RTU** avait été accordée le **31/07/2018** dans cette indication.

► **06/2019**: Avis HAS-CT / **SMR important, ASMR III.**

► **11/2019**: Agrément aux collectivités et inscription sur la liste en sus.

09/2018 : **Extensions d'AMM** dans le **CBNPC non épidermoïde**, métastatique de l'adulte, **ALK et EGFR non mutés**, en **1^{ère} ligne**, en **association au pemetrexed et à un sel de platine.**

► **02/2019** : Avis HAS-CT / **SMR important, ASMR III** dans cette indication chez les patients adultes avec un statut de performance ECOG de 0 ou 1 par rapport à la chimiothérapie par pemetrexed et sel de platine seule.

► **11/2019**: Agrément aux collectivités.

► **11/2019**: Inscription liste en sus **uniquement** chez les patients ayant un statut de performance ECOG de **0 ou 1.**

09/2018 : **Extensions d'AMM** dans le **cancer épidermoïde de la tête et du cou récurrent ou métastatique**, traitement en monothérapie chez l'adulte dont la tumeur exprime **PD-L1** avec un **TPS ≥ 50%** et est en **progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine.**

► **06/2019** : Avis HAS-CT / Pas de demande d'inscription par le laboratoire.

03/2019 : **Extension d'AMM** dans le **CBNPC épidermoïde** métastatique en **1^{ère} ligne** chez l'adulte en **association** au carboplatine et au paclitaxel ou nab-paclitaxel.

► **10/2019** : Avis HAS-CT / **SMR important, ASMR III** dans cette indication chez les patients adultes avec un statut de performance ECOG de 0 ou 1 par rapport à l'association carboplatine et paclitaxel ou nab-paclitaxel.

► **06/2020** : Agrément aux collectivités. Inscription liste en sus uniquement chez les patients ayant un statut de performance **ECOG de 0 ou 1.**

08/2019 : **Extension d'AMM** dans le traitement de **1^{ère} ligne** du **carcinome à cellules rénales** avancé de l'adulte, en association à l'axitinib.

► **03/2020** : HAS - Avis d'efficience.

► **05/2020** : Avis HAS-CT / **SMR important** uniquement dans le traitement du carcinome rénal à **cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires**, **ASMR III** par rapport au sunitinib.

► **06/2020** : Agrément aux collectivités et inscription liste en sus (+ rectificatif) uniquement pour le carcinome rénal à **cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires.**



VEILLE

Dénomination Commune Internationale

Pembrolizumab

Nom commercial

KEYTRUDA®

OMEDIT IDF 2025

Version : 72

Création : 06/2016
Révision : 04/2025

10/2019 : Avis HAS-CT suite à la modification des recommandations posologiques (dose poids/kg → dose fixe) intervenue en mars 2019 : la Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier ses précédentes évaluations. Elle rappelle que la modification de la posologie de Keytruda® repose sur une modélisation de la relation dose-exposition, sans donnée clinique d'efficacité et de tolérance générée à la posologie fixe de 200 mg toutes les 3 semaines ou 400 mg toutes les 6 semaines de pembrolizumab dans les indications où il a été évalué à des doses proportionnelles au poids. Dans ce contexte, elle souligne que l'utilisation d'une posologie fixe quel que soit le poids du patient n'est pas adaptée, en particulier considérant les patients de moins de 100 kg pour lesquels une dose inférieure à 200 mg toutes les 3 semaines pouvait être prescrite avant la modification du RCP. Elle aurait souhaité que soit conservée dans l'AMM la possibilité de prescrire en mg/kg.

11/2019 : Extension d'AMM en monothérapie ou en association à une chimiothérapie à base de sel de platine et 5-FU dans le traitement de 1^{ère} ligne du **carcinome épidermoïde de la tête et du cou** métastatique ou non résecable récurrent de l'adulte, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un **CPS ≥ 1**.

- ▶ **06/2020 : Avis HAS-CT : SMR important, ASMR III en monothérapie/ ASMR IV en association à la chimiothérapie à base de platine et de 5-FU.**
- ▶ **11/2020 : Agrément aux collectivités** et inscription sur la liste en sus (avec le libellé « carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures »).

12/2019 : Retrait de la demande d'AMM par le laboratoire dans le traitement du **cancer de l'œsophage récurrent localement avancé ou métastatique** en monothérapie chez les adultes dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score $CPS \geq 10$ et ayant reçu un traitement systémique antérieur.

01/2021 : Extension d'AMM dans le traitement de 1^{ère} ligne en monothérapie du **cancer colorectal métastatique** avec instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) chez l'adulte.

- ▶ **06/2021 : Avis HAS-CT : SMR important, ASMR IV** par rapport à la chimiothérapie +/- thérapie ciblée dans les cancers **non résecables d'emblée. SMR insuffisant** dans les cancers **résecables d'emblée.**
- ▶ **07/2023 : Agrément aux collectivités** et inscription liste en sus uniquement chez les patients non résecables d'emblée.

07/2021 : Extension d'AMM en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et fluoropyrimidine, pour le traitement de 1^{ère} ligne des patients adultes atteints d'un **cancer de l'œsophage** ou d'un **adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER2-**, localement avancé non résecable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un $CPS \geq 10$ ».

- ▶ **12/2021 : Avis HAS-CT : SMR important, ASMR III** dans cette indication uniquement dans les tumeurs de **type I** (classification Siewert). **SMR insuffisant** dans les tumeurs de **type II ou III.**
- ▶ **03/2022 : HAS/octroi d'une AAP** dans cette indication avec un libellé plus restreint « cancer de type I selon la classification Siewert » (durée de 12 mois). [CPEMB04]
- ▶ **02/2023 : HAS/Renouvellement de l'AAP** (durée de 12 mois).
- ▶ **07/2023 : Agrément aux collectivités** et inscription liste en sus. → **Fin AAP**
- ▶ **10/2023 : Avis CHMP positif** pour une modification du libellé d'AMM avec la suppression de la mention « ou adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER-2 négatif ».



VEILLE

Dénomination Commune Internationale

Pembrolizumab

Nom commercial

KEYTRUDA®

OMEDIT IDF 2025

Version : 72

Création : 06/2016

Révision : 04/2025

10/2021 : Extension d'AMM en association à une chimiothérapie, dans le traitement des patients adultes atteints d'un **cancer du sein triple négatif** localement récurrent non résécable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un **CPS ≥ 10** et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique.

► **12/2021** : HAS /Octroi AAP dans cette indication. AAP valable un an à compter de sa date de notification. [CPEMB01]

► **11/2022** : Avis Collège HAS /Prolongation de la durée de validité de l'AAP d'un an.

► **04/2022** : Avis HAS-CT : SMR important, ASMR III par rapport à la chimiothérapie seule.

► **07/2023** : Agrément aux collectivités et inscription liste en sus. → Fin AAP

11/2021 : Extension d'AMM dans le traitement du **carcinome à cellules rénales** avancé en **1^{ère} ligne** chez l'adulte en **association au lenvatinib**.

► **02/2024** : Avis HAS-CT : **SMR important, ASMR III** pour le Keytruda® en association au lenvatinib dans le traitement de 1^{ère} ligne du carcinome rénal au stade avancé, uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires. **SMR insuffisant** si histologie autre qu'à cellules claires.

► **11/2024** : Agrément aux collectivités et inscription liste en sus, restriction de prise en charge (uniquement les tumeurs à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires) [I000669]

11/2021 : Extension d'AMM dans le traitement du **cancer de l'endomètre avancé ou récidivant**, en **association au lenvatinib**, chez les patientes adultes dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie.

► **03/2022** : HAS/ Octroi AAP dans cette indication. AAP valable un an à compter de sa date de notification [CPEMB03]

► **03/2022** : Avis HAS-CT / **SMR important, ASMR III** par rapport à une monochimiothérapie par doxorubicine ou paclitaxel.

► **03/2023** : HAS/Renouvellement de l'AAP (durée de 12 mois)

► **07/2023** : Agrément aux collectivités et inscription liste en sus → Fin AAP

01/2022 : Extension d'AMM dans le traitement **adjuvant** en monothérapie des patients adultes atteints d'un **carcinome à cellules rénales à risque élevé de récurrence** post-néphrectomie, ou après néphrectomie et résection des lésions métastatiques.

► **01/2023** : Avis HAS-CT / **SMR important, ASMR IV uniquement** dans le carcinome rénal de type histologique à cellules claires. **SMR insuffisant** pour les autres types histologiques.

► **11/2023** : HAS/AAP octroyée dans cette indication avec un périmètre plus restreint que l'AMM (uniquement pour les tumeurs de type histologique à cellules claires ; durée AAP 12 mois). [CPEMB08]

► **09/2024** : Avis HAS-CT Réévaluation / **SMR important, ASMR III uniquement** dans le carcinome rénal de type histologique à cellules claires. **SMR insuffisant** pour les autres types histologiques.



VEILLE

Dénomination Commune Internationale

Pembrolizumab

Nom commercial

KEYTRUDA®

OMEDIT IDF 2025

Version : 72

Création : 06/2016
Révision : 04/2025

► **11/2024** : [Agrément aux collectivités](#) et [inscription liste en sus](#), restriction de prise en charge (uniquement dans le cancer du rein de type histologique à cellules claires) [I000670] → Fin AAP

03/2022 : HAS/ [Octroi AAP](#) dans le traitement du **cancer du sein triple négatif** localement avancé, inflammatoire ou de stade précoce à haut risque de récurrence chez l'adulte en association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant. [CPEMB02]

► **05/2022** : [Extension d'AMM](#) dans cette indication.

► **12/2022** : [Avis HAS-CT](#) / [SMR important](#), ASMR IV.

► **03/2023** : HAS/[Renouvellement de l'AAP](#) (durée de 12 mois).

► **05/2023** : HAS/[Renouvellement tacite de l'AAP](#)

► **11/2024** : [Agrément aux collectivités](#) et [inscription liste en sus](#) [I000671] → Fin AAP

05/2022 : [Extension d'indication](#) en association à une chimiothérapie avec ou sans bevacizumab, pour le traitement du cancer du **col de l'utérus** persistant, récurrent ou métastatique chez l'adulte dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score CPS \geq 1.

► **09/2022** : HAS/ [Octroi AAP](#) dans cette indication. [CPEMB05]

► **10/2022** : [Avis HAS-CT](#) / [SMR important](#), ASMR III.

► **07/2023** : [Agrément aux collectivités](#) et [inscription liste en sus](#). → Fin AAP

05/2022 : [Extensions d'indication](#) en [monothérapie](#) pour le traitement des tumeurs **MSI-H ou dMMR** chez l'adulte ayant :

- un **cancer colorectal** non résectable ou métastatique après un traitement à base de fluoropyrimidine ;
- un **carcinome endométrial** avancé ou récurrent, ayant progressé pendant ou après le précédent traitement à base de sels de platine, et qui n'est pas candidat à une chirurgie curative ou aux radiations;
- un **cancer gastrique, de l'intestin grêle ou biliaire**, non résectable ou métastatique, en progression pendant ou après au moins un précédent traitement.

► **01/2023** : [Avis HAS-CT](#) dans les indications de cancers non colorectaux / [SMR insuffisant](#).

06/2022 : [Extensions d'indication](#) :

- **Mélanome avancé** (non résectable ou métastatique), en monothérapie chez les **adolescents \geq 12 ans**

► **12/2022** : [Avis HAS-CT](#) / [SMR important](#), ASMR IV.

► **02/2023** : [AAP octroyée](#) dans cette indication.

► **07/2023** : [Agrément aux collectivités](#) et [inscription liste en sus](#).

- **Mélanome de stade III** avec atteinte ganglionnaire, traitement **adjuvant** en monothérapie chez les **adolescents \geq 12 ans** ayant eu une résection complète

► **12/2022** : [Avis HAS-CT](#) / [SMR important](#), ASMR III.

► **02/2023** : [AAP octroyée](#) dans cette indication. [CPEMB07]

► **07/2023** : [Agrément aux collectivités](#) et [inscription liste en sus](#). → Fin AAP



VEILLE

Dénomination Commune Internationale

Pembrolizumab

Nom commercial

KEYTRUDA®

OMEDIT IDF 2025

Version : 72

Création : 06/2016
Révision : 04/2025

- **Mélanome de stade IIB ou IIC** avec atteinte ganglionnaire, traitement **adjuvant** en monothérapie chez les **adultes et les adolescents ≥ 12 ans** ayant eu une résection complète

- ▶ **12/2022** : [Avis HAS-CT / SMR important, ASMR IV](#).
- ▶ **02/2023** : [AAP octroyée](#) dans cette indication. [CPEMB06]
- ▶ **07/2023** : [Agrément aux collectivités](#) et [inscription liste en sus](#). → [Fin AAP](#)

08/2023 : Extension d'AMM dans le traitement de 1^{ère} ligne chez l'adulte de l'**adénocarcinome gastrique ou de la jonction gastro-oesophagienne** localement avancé non résécable ou métastatique, **HER-2 positifs** et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1, **en association au trastuzumab et à une chimiothérapie** à base de sels de platine **et de fluoropyrimidine**.

- ▶ **09/2024** : [Avis HAS-CT / SMR important, ASMR IV](#)

La Commission rappelle que l'utilisation du pembrolizumab dans ce contexte doit être limitée à la population ayant une tumeur avec un score CPS ≥ 1 conformément à son AMM, et que le bénéfice en cas de CPS < 1 n'est pas établi du fait d'un risque délétère sur la survie globale suggéré dans l'analyse en sous-groupe.

- ▶ **02/2025** : [AAP post-AMM octroyée](#) dans cette indication. [CPEMB11]

10/2023 : Extension d'AMM dans le traitement adjuvant en monothérapie du **CBNPC à haut risque de récurrence**, chez les patients adultes après résection complète et chimiothérapie à base de sels de platine.

11/2023 : Extension d'AMM dans le traitement de 1^{ère} ligne chez l'adulte de l'**adénocarcinome gastrique ou de la jonction gastro-oesophagienne** localement avancé non résécable ou métastatique, **HER-2 négatifs** et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1, **en association** à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine.

- ▶ **02/2024** : [Avis HAS-CT / SMR important, ASMR III en association](#) à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, est indiqué dans le traitement de 1^{ère} ligne des patients adultes atteints d'un **adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique**, localement avancé non résécable ou métastatique, **HER-2 négatif** et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un **CPS ≥ 10**. **SMR insuffisant** dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.

- ▶ **11/2024** : [Agrément aux collectivités](#) et [inscription liste en sus](#), restriction de prise en charge (uniquement les tumeurs exprimant PD-L1 avec un CPS ≥ 10) [I000668]

12/2023 : Extension d'AMM dans le traitement de 1^{ère} ligne des patients adultes atteints d'un **carcinome des voies biliaires** localement avancé non résécable ou métastatique, en association à la gemcitabine et au cisplatine.

- ▶ **03/2024** : [Refus AAP](#) dans cette indication.
- ▶ **03/2024** : [Avis HAS-CT / SMR important, ASMR IV](#)
- ▶ **11/2024** : [Agrément aux collectivités](#) et [inscription liste en sus](#) [I000667]

03/2024 : Extension d'AMM dans le traitement **néoadjuvant** (en association à une chimiothérapie à base de sels de platine), puis poursuivi en monothérapie en traitement **adjuvant**, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un **CBNPC** résécable à haut risque de récurrence (étude Keynote-671)



VEILLE

Dénomination Commune Internationale

Pembrolizumab

Nom commercial

KEYTRUDA®

OMEDIT IDF 2025

Version : 72

Création : 06/2016
Révision : 04/2025

► **03/2024** : Refus AAP dans cette indication.

► **01/2025** : Avis HAS-CT / SMR modéré, ASMR IV.

08/2024 : **Extension d'AMM** dans le traitement de 1^{ère} ligne des patients adultes atteints d'un **carcinome urothélial** non résecable ou métastatique, en association à l'enfortumab vedotin (étude Keynote-A-39)

► **09/2024** : AAP octroyée dans cette indication, uniquement chez les patients éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine pour une durée de 12 mois. [CPEMB09]

► **12/2024** : Avis HAS-CT / SMR important, ASMR III, uniquement chez les patients éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine. **SMR insuffisant** dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.

11/2024 : **Extension d'AMM** dans le traitement de 1^{ère} ligne des patientes adultes atteintes d'un **cancer de l'endomètre avancé** nouvellement diagnostiqué ou récidivant qui sont éligibles à un traitement systémique, en association au carboplatine et au paclitaxel (étude Keynote-868)

11/2024 : **Extension d'AMM** dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un **cancer du col de l'utérus localement avancé de Stade III - IVA** selon FIGO 2014, qui n'ont pas reçu de traitement définitif préalable, en association à la radiochimiothérapie (radiothérapie externe suivie d'une curiethérapie) (étude Keynote -A18)

► **02/2025** : AAP post-AMM octroyée dans l'indication « en association à la radiochimiothérapie (radiothérapie externe suivie d'une curiethérapie), dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus localement avancé de Stade III (extension à la paroi pelvienne et/ou au tiers inférieur du vagin et/ou, est cause d'hydronéphrose ou d'un rein non fonctionnel) - IVA (atteinte de la muqueuse de la vessie ou du rectum - organes pelviens adjacents) avec ou sans envahissement des ganglions pelviens et/ou para-aortiques, selon FIGO 2014, qui n'ont pas reçu de traitement définitif préalable. » pour une durée de 12 mois. [CPEMB10]

11/2024 : CHMP positif dans le traitement de 1^{ère} intention des adultes atteints de **mésothéliome pleural malin non épithélioïde** non résecable, en association avec le pemetrexed et une chimiothérapie à base de platine.

Autres historiques réglementaires

09/2015 : ANSM/ **Fin d'ATU.**

05/2016 : Mise à jour RCP / Mise à jour des effets indésirables : ajout du syndrome de **Guillain-Barré.**

01/2017 : **Publication du prix** Keytruda® 50mg (1616,75€ TTC)

03/2017 : **Collège HAS/ avis sur l'efficience** de la prise en charge par l'assurance maladie de la spécialité Keytruda® dans le traitement du mélanome avancé.

08/2017 : Mise à jour RCP / Risque de **syndrome de Stevens-Johnson** (EI rare), de **nécrolyse épidermique toxique** (EI rare), de **sarcoïdose** (EI rare) et de **rejet de greffe d'organe** (fréquence indéterminée)

10/2017 : Mise à jour RCP / Ajout du risque de **myocardite** et MAJ des conduites à tenir en cas de toxicité.



VEILLE

Dénomination Commune Internationale

Pembrolizumab

Nom commercial

KEYTRUDA®

OMEDIT IDF 2025

Version : 72

Création : 06/2016

Révision : 04/2025

12/2017 : Publication prix Keytruda® 100mg/4ml : 2683,8 € TTC/UCD.

Baisse prix Keytruda® 50mg poudre : 1616,7 € → 1341,9 € TTC/UCD.

INCA/ Thésaurus pour la **prise en charge des patients atteints de mélanome** de stade III inopérable ou de stade IV.

01/2018 : Mise à jour RCP / **risque de pneumonie (fréquence indéterminée).**

02/2018 : **Revue Cochrane** évaluant l'efficacité et la tolérance des traitements systémiques dans le mélanome malin métastatique.

04/2018 : Mise à jour RCP

- Risque de GVH aiguë chez les patients avec un antécédent de GCSH allogénique : évaluation au cas par cas du bénéfice/risque.
- Risque d'encéphalite (EI rare).
- Arrêt définitif du traitement si encéphalite ou syndrome de Guillain-Barré de grade 3 ou 4.

06/2018 : Mise à jour RCP / **EI peu fréquents** : péricardite, épanchement péricardique.

07/2018 : **Revue Cochrane** (Narayan et al. 2018) évaluant l'efficacité du pembrolizumab en monothérapie vs chimiothérapie dans le traitement des carcinomes urothéliaux avancés ou métastatiques dont la maladie a progressé pendant ou après chimiothérapie à base de platine.

Mise à jour RCP / Résultats à 12 mois de l'essai Keynote-052 dans le cancer urothélial chez les patients inéligibles à une chimiothérapie à base de platine.

08/2018 : Mise à jour RCP /

- Modification des recommandations posologiques : une **dose fixe de 200 mg** est dorénavant recommandée pour **toutes les indications**.
- Résultats à 11 mois (PFS et ORR) et à 25 mois (OS) de l'essai Keynote-024 dans le CBNPC en L1.

10/2018 : Mise à jour RCP / Risque de méningite aseptique (EI rare).

02/2019 : Mise à jour RCP / Mise à jour des EI et notamment rajout des risques de Syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (EI rare), d'érythroblastopénie (EI rare) et rajout de la mention « y compris exacerbation » pour les myasthénies graves.

04/2019 : Mise à jour RCP / Nouvelle posologie possible pour les indications en monothérapie : **400 mg toutes les 6 semaines** (en plus de l'ancienne posologie à 200 mg toutes les 3 semaines).

05/2019 : Mise à jour RCP / Risque de lymphohistiocytose hémophagocitaire (EI rare).

08/2019 : Mise à jour RCP /

- Intégration de données pédiatriques issues d'une étude de phase I/II (KEYNOTE-051) chez 154 patients pédiatrique atteints d'un mélanome avancé, d'un lymphome ou de tumeurs solides avancées PD-L1+ en



VEILLE

Dénomination Commune Internationale

Pembrolizumab

Nom commercial

KEYTRUDA®

OMEDIT IDF 2025

Version : 72

Création : 06/2016
Révision : 04/2025

rechute ou réfractaires. Le profil de sécurité chez ces patients était généralement similaire à celui observé chez les adultes traités par pembrolizumab (NB. Pas d'AMM à ce jour pour la population pédiatrique).

- Intégration des données actualisées finales de l'étude KEYNOTE-052 dans le carcinome urothélial chez les patients inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine.

- Ajout de la possibilité d'utiliser les corticoïdes en prémédication, lorsque Keytruda® est associé à une chimiothérapie, en prophylaxie antiémétique ou pour atténuer les effets indésirables liés à la chimiothérapie.

10/2019 : Arrêt de commercialisation forme 50 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion.

11/2019 :

- JO du 22/11/19 / Baisse de prix : Keytruda® 50 mg poudre : 1341,91 € → 1323,52 € TTC ; Keytruda® 100mg/4ml solution : 2683,81 € → 2647,04 € TTC.
- EMA/ mise à jour RCP : surveillance du risque d'**insuffisance surrénalienne** primaire ou secondaire (EI **peu fréquent/ fréquent** en association à l'axitinib).

03/2020 :

- COVID-19 & **immunothérapie/ Recommandations de la Société Française d'immunothérapie des cancers (FITC) et du groupe d'immuno-oncologie d'Ucancer (GIO).**
- COVID-19 & **cancers thoraciques/ Recommandations du Groupe Oncologie (GOLF) de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) et de l'Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT).**

06/2020 :

- Mise à jour RCP/ Risque d'ulcération gastro-intestinale (peu fréquent), de myélite (rare), et de glomérulonéphrite.
- Mise à jour RCP/ Intégration des résultats de l'étude KEYNOTE-042 dans le traitement en monothérapie du CBNPC localement avancé ou métastatique en L1, chez l'adulte dont la tumeur exprime PD-L1 avec un score TPS $\geq 1\%$, EGFR – et ALK- : « un nombre plus élevé de décès a été observé dans les 4 mois d'initiation du traitement suivi d'un bénéfice de survie à long terme avec le pembrolizumab en monothérapie par rapport à la chimiothérapie ».

08/2020 : Mise à jour RCP/ Résultats finaux d'efficacité des études KEYNOTE-407 dans le traitement de 1^{ère} ligne chez l'adulte du CBNPC épidermoïde métastatique en association au carboplatine et au paclitaxel ou nab-paclitaxel, et KEYNOTE-189 dans le traitement de 1^{ère} ligne chez l'adulte du CBNPC non épidermoïde métastatique, ALK et EGFR non mutés, en association au pemetrexed et à un sel de platine.

10/2020 : Revue Cochrane « Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma ».

11/2020 :

- Recommandations ESMO/ Prévention et gestion des **toxicités dermatologiques** liées aux agents anticancéreux



VEILLE

Dénomination Commune Internationale

Pembrolizumab

Nom commercial

KEYTRUDA®

OMEDIT IDF 2025

Version : 72

Création : 06/2016
Révision : 04/2025

- Revue Cochrane concernant le **traitement systématique de sauvetage** de l'**adénocarcinome** avancé de la jonction **gastrique et œsophage-gastrique**

12/2020 :

- Revue Cochrane comparant les traitements par **immunothérapie** (seules ou en association) versus les traitements par **chimiothérapie** chez les patients atteints d'un **CBNPC avancé** et n'ayant **jamais été traités** auparavant.
- EMA/Mise à jour RCP relative au risque de syndrome de Sjogren.

05/2021 : Mise à jour RCP/ Ajout d'un schéma posologique alternatif de 400 mg toutes les 6 semaines pour toutes les indications.

09/2021 :

- Mise à jour RCP/ Risque de cystite non infectieuse (EI rare).
- PNDS « Xeroderma Pigmentosum » (filière FIMARAD): Les anti-PD-1 « constituent de nouvelles approches thérapeutiques efficaces dans le traitement systémique et potentiellement dans la prévention des cancers épithéliaux et des mélanomes chez les patients atteints de XP. Cette thérapie est d'autant plus bénéfique qu'aucun effet secondaire qui compromettrait la poursuite du traitement n'a été observé avec son utilisation ».

11/2021 : Recommandations ESMO / utilisation des immunothérapies aux stades précoce et avancé du carcinome à cellules rénales.

12/2021 :

- Recommandations ESMO / diagnostic, traitement et suivi d'un **cancer de la vessie**.
- Recommandations ESMO / diagnostic, traitement et suivi d'un **mésothéliome pleural malin**.

02/2022 : Mise à jour RCP/ Mise à jour données étude Keynote-177 dans le cancer colorectal.

04/2022 : Mise à jour RCP/ Résultats finaux Keynote 087 dans le LHC en rechute ou réfractaire.

05/2022 : Mise à jour RCP/ Mise à jour données étude Keynote-426.

07/2022 : Mise à jour RCP/ Risque d'hypoparathyroïdie (EI très fréquent).

08/2022 : Radiation de la liste des médicaments agréés aux collectivités de la forme 50 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion.

11/2022 : PNDS « Papillomatose respiratoire récurrente ».

07/2023 : JO du 04/07/23 / Baisse de prix Keytruda® 100 mg /4 ml à compter du 10/07/23 : 2647,04 € → 2482,05 € TTC soit - 6%.

12/2023 : Mise à jour RCP / Mise à jour des résultats de l'étude Keynote-716 dans le mélanome oculaire.



VEILLE

Dénomination Commune Internationale

Pembrolizumab

Nom commercial

KEYTRUDA®

OMEDIT IDF 2025

Version : 72

Création : 06/2016
Révision : 04/2025

03/2024 : : Mise à jour RCP / Mise à jour des résultats de l'étude Keynote-B61 portant sur pembrolizumab en association au lenvatinib pour le traitement de première ligne des patients atteints d'un CCR avancé ou métastatique avec une histologie non à cellules claires.

07/2024 : Mise à jour RCP / Mise à jour des effets indésirables (insuffisance pancréatique exocrine, maladie cœliaque) des résultats de l'étude Keynote-716 dans le mélanome réséqué de stade IIB ou IIC

08/2024 : Mise à jour RCP / Mise à jour de la durée de conservation

09/2024 : ANSM/ Mise à jour des MARR (Mesure Additionnelle de Réduction du Risque)

11/2024 : JO du 20/11/2024 / Baisse du tarif de responsabilité et du prix limite de vente de Keytruda® 100 mg /4 ml à compter du 30/11/2024 : 2482,05 € → 2429,98 € TTC soit – 2,1%.

02/2025 :

- Mise à jour RCP / Mise à jour :
 - des effets indésirables (péricardite),
 - des données de l'étude KEYNOTE-522 (cancer du sein triple négatif),
 - des données de conservation (suppression de la mention « Protéger de la lumière » après préparation de la perfusion)
 - ajout d'une nouvelle présentation (deux flacons par carton)
- JO du 11/02/2024 / Radiation de la liste des spécialités pharmaceutiques facturables en sus pour : KEYTRUDA 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (3400894095354) dans l'ensemble de ses indications → UCD qui n'était en pratique plus utilisée