

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

pembrolizumab

**KEYTRUDA 25 mg/ml,**

solution à diluer pour perfusion

Inscription : Primo-inscription

Complément de gamme

Adopté par la Commission de la transparence le 9 avril 2025

- Oncologie
- Adulte
- Secteur : Hôpital

**Synthèse de l'avis**

Avis favorable au remboursement uniquement dans les indications ayant précédemment fait l'objet d'un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités lors de ces précédentes évaluations de la Commission.

Pas de progrès de cette nouvelle présentation de KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion en boîte de 2 flacons en verre de 4 ml par rapport à la présentation déjà disponible à base de pembrolizumab.

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Avril 2025

# 1. Contexte

<b>Résumé du motif d'évaluation</b>	<b>Inscription d'un complément de gamme</b>
<b>Précisions</b>	<p>Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion en boîte de 2 flacons en verre de 4 ml (CIP : 34009 551 048 6 5).</p> <p>Cette spécialité est un complément de gamme de la spécialité :</p> <p><b>KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</b></p> <p>– 1 flacon en verre de 4 ml (CIP : 34009 550 243 1 6)</p>
<b>Indication concernée par l'évaluation</b>	<p><b>Indication de l'AMM :</b></p> <p>Mélanome</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).</li><li>– KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB, IIC ou III, ayant eu une résection complète (voir rubrique 5.1).</li></ul> <p>Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine en traitement néoadjuvant, puis poursuivi en monothérapie en traitement adjuvant, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résecable à haut risque de récurrence (pour les critères de sélection, voir rubrique 5.1).</li><li>– KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules à haut risque de récurrence après résection complète et une chimiothérapie à base de sels de platine (pour les critères de sélection, voir rubrique 5.1).</li><li>– KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) <math>\geq 50</math> %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK.</li><li>– KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK.</li><li>– KEYTRUDA, en association au carboplatine et au paclitaxel ou au nab-paclitaxel, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules métastatique épidermoïde.</li><li>– KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS <math>\geq 1</math> %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure. Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir KEYTRUDA.</li></ul>

#### Lymphome de Hodgkin classique (LHc)

- KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus atteints d'un lymphome de Hodgkin classique 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.

#### Carcinome urothélial

- KEYTRUDA, en association à l'enfortumab vedotin, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial non résécable ou métastatique.
- KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine (voir rubrique 5.1).
- KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (CPS)  $\geq 10$  (voir rubrique 5.1).

#### Carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC)

- KEYTRUDA est indiqué en monothérapie ou en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU) dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou métastatique ou récidivant non résécable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS  $\geq 1$  (voir rubrique 5.1).
- KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS  $\geq 50\%$  et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (voir rubrique 5.1).

#### Carcinome à cellules rénales (CCR)

- KEYTRUDA, en association à l'axitinib, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé (voir rubrique 5.1).
- KEYTRUDA, en association au lenvatinib, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé (voir rubrique 5.1).
- KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques (pour les critères de sélection, voir rubrique 5.1).

#### Cancers avec instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR)

- Cancer colorectal
  - KEYTRUDA est indiqué en monothérapie chez des patients adultes atteints d'un cancer colorectal MSI-H ou dMMR aux stades suivants :
    - traitement de première ligne d'un cancer colorectal métastatique ;

- traitement d'un cancer colorectal non résécable ou métastatique après traitement antérieur à base de fluoropyrimidine en association.
- Cancers non-colorectaux
  - KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de tumeurs MSI-H ou dMMR suivantes :
    - cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, 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 ;
    - cancer gastrique, de l'intestin grêle ou des voies biliaires non résécable ou métastatique, dont la maladie progresse pendant ou après au moins un traitement antérieur.

#### Cancer de l'œsophage

- KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage localement avancé non résécable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS  $\geq 10$  (voir section 5.1).

#### Cancer du sein triple négatif (CSTN)

- KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé ou de stade précoce à haut risque de récurrence (voir rubrique 5.1).
- KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie, est indiqué 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  $\geq 10$  et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique (voir section 5.1).

#### Cancer de l'endomètre (CE)

- KEYTRUDA, en association au carboplatine et au paclitaxel, est indiqué dans le traitement de première ligne des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant qui sont éligibles à un traitement systémique.
- KEYTRUDA, en association au lenvatinib, est indiqué dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, 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

#### Cancer du col de l'utérus

- KEYTRUDA, en association à la radiochimiothérapie (radiothérapie externe suivie d'une curiethérapie), est indiqué 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.
- KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie avec ou sans bevacizumab, est indiqué dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS  $\geq 1$ .

	<p>Adénocarcinome gastrique ou de la jonction œso-gastrique (JOG)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– KEYTRUDA, en association au trastuzumab et à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œso-gastrique, localement avancé non résécable ou métastatique, HER-2 positif et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS <math>\geq 1</math>.</li> <li>– KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œso-gastrique, localement avancé non résécable ou métastatique, HER-2 négatif et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS <math>\geq 1</math> (voir section 5.1).</li> </ul> <p>Carcinome des voies biliaires (CVB)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– KEYTRUDA, en association à la gemcitabine et au cisplatine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome des voies biliaires localement avancé non résécable ou métastatique.</li> </ul> <p>Le périmètre des indications concernées se limite aux indications ayant précédemment fait l'objet d'un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités (cf. avis de la Commission de la Transparence du 16/03/2016, du 03/05/2017, du 17/05/2017, du 21/02/2018, du 04/04/2018, du 05/12/2018, du 20/02/2019, du 26/06/2019, du 09/10/2019, du 13/05/2020, du 03/06/2020, du 03/03/2021, du 02/06/2021, du 08/09/2021, du 15/12/2021, du 30/03/2022, du 06/04/2022, du 14/09/2022, du 07/12/2022, du 14/12/2022, du 18/01/2023, du 14/02/2024, du 28/02/2024, du 27/03/2024, du 11/09/2024, du 25/09/2024, du 18/12/2024, du 29/01/2025, et du 12/02/2025.)</p> <p>Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, la commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM.</p>
<b>DCI (code ATC)</b>	Pembrolizumab (L01FF02)
<b>Présentations concernées*</b>	<b>KEYTRUDA 25 mg/mL, solution à diluer pour perfusion</b> – 2 flacons en verre de 4 ml (CIP : 34009 551 048 6 5)
<b>Liste concernée</b>	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
<b>Laboratoire</b>	MSD FRANCE
<b>AMM (Autorisation de mise sur le marché)</b>	Date initiale (procédure centralisée) : 17/07/2015 PGR version 43.0 du 25/07/2024 Date des rectificatifs et teneur : – 31/01/2025 : extension de gamme de la gamme KEYTRUDA de l'AMM existante – ajout de la présentation (KEYTRUDA 25 mg/mL solution à diluer pour perfusion – Boîte de 2 flacons). Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
<b>Conditions et statuts</b>	<b>Conditions de prescription et de délivrance</b> – Liste I – Médicament réservé à l'usage hospitalier – Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

<b>Autres indications de l'AMM</b>	Sans objet
<b>Evaluation par la Commission</b>	Calendrier d'évaluation : – Date d'examen et d'adoption : 9 avril 2025.

## 2. Complément d'informations

### → Complément de gamme

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités d'un nouveau conditionnement de KEYTRUDA (pembrolizumab) 25 mg/ml solution à diluer pour perfusion.

Il s'agit de la même forme pharmaceutique, la contenance et le dosage des flacons restent inchangés (100 mg de pembrolizumab)). Seule la taille des boîtes augmente afin d'accueillir 2 flacons au lieu de 1. Le code UCD du flacon de 4 ml de KEYTRUDA (pembrolizumab) 25 mg/ml solution à diluer pour perfusion reste identique (code UCD : 34008 941 972 3 2).

## 3. Conclusions de la Commission de la Transparence

**Considérant l'ensemble de ces informations, la Commission estime :**

### 3.1 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les mêmes que ceux identifiés pour les autres présentations de KEYTRUDA (cf. avis de la Commission de la Transparence du 16/03/2016, du 03/05/2017, du 17/05/2017, du 21/02/2018, du 04/04/2018, du 05/12/2018, du 20/02/2019, du 26/06/2019, du 09/10/2019, du 13/05/2020, du 03/06/2020, du 03/03/2021, du 02/06/2021, du 08/09/2021, du 15/12/2021, du 30/03/2022, du 06/04/2022, du 14/09/2022, du 07/12/2022, du 14/12/2022, du 18/01/2023, du 14/02/2024, du 28/02/2024, du 27/03/2024, du 11/09/2024, du 25/09/2024, du 18/12/2024, du 29/01/2025, et du 12/02/2025).

### 3.2 Service Médical Rendu

L'introduction de ce nouveau conditionnement de 2 flacons n'est pas de nature à modifier les conclusions sur les niveaux de SMR déjà octroyés par la Commission lors de ces précédentes évaluations de KEYTRUDA 25 mg/ml solution à diluer pour perfusion en flacon de 4 ml.

### → Intérêt de santé publique

KEYTRUDA 25 mg/ml solution à diluer pour perfusion en flacon de 4 ml, n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**La Commission considère que le service médical rendu par KEYTRUDA (pembrolizumab) est identique aux niveaux de SMR déjà octroyés par la Commission lors de ces précédentes évaluations.**

Dans les autres situations de l'AMM, le service médical rendu par KEYTRUDA (pembrolizumab) 25 mg/ml solution à diluer pour perfusion en flacon de 4 ml, est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale.

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM uniquement dans les seules situations retenues pour une prise en charge lors des précédentes évaluations. Dans les autres situations, l'avis est défavorable à la prise en charge.**

### 3.3 Amélioration du Service Médical Rendu

**Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la présentation déjà inscrite.**

### 3.4 Population cible

L'introduction de ce complément de gamme dans la stratégie thérapeutique de KEYTRUDA n'est pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par la Commission dans les indications ayant obtenues un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

### 3.5 Autres recommandations de la Commission

#### → Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.