

Analyse interrégionale des prescriptions hors AMM de pembrolizumab RESOMEDIT - juillet 2025

La Direction générale de l'offre des soins (DGOS) a sollicité le RESOMEDIT par courriel en date du 20/08/2024 (puis par saisine ministérielle D-25-010608 du 20/05/2025) afin de mener des travaux en collaboration sur les prescriptions hors AMM des médicaments de la liste en sus.

La demande concerne les cinq premiers antinéoplasiques au classement des dépenses associées au code I999999 (daratumumab, pembrolizumab, bevacizumab, rituximab et nivolumab). Elle vise :

- L'identification des situations hors AMM les plus fréquemment associées au code I999999 ;
- La justification de ces pratiques au regard des recommandations de prise en charge thérapeutique en vigueur, des publications scientifiques et des données cliniques françaises et internationales disponibles concernant l'efficacité et les risques de cette utilisation.

Il est précisé que cette analyse doit être concentrée sur les principales indications/bibliographies majoritaires pour chaque molécule, afin de cibler les situations potentiellement éligibles à l'ouverture d'un Cadre de Prescription Compassionnel (CPC).

Ce document détaille l'analyse effectuée pour le pembrolizumab à partir des données PMSI, et du recueil des prescriptions hors AMM par les OMEDIT portant sur l'année 2023.

Synthèse

La part des dépenses de pembrolizumab relevant d'un codage I999999 était de 8,7% en 2023 ; elle a diminué en 2024, passant à 7,1%.

Cette diminution peut être notamment expliquée par les indications d'AMM ayant obtenu une prise en charge en sus au cours de l'année 2023 et en 2024.

Concernant la description des situations hors AMM, les données sont concordantes entre celles issues du PMSI (France entière) et du dispositif de recueil hors AMM par les OMEDIT (10 régions participantes représentant 73% de la volumétrie nationale de pembrolizumab).

Elles montrent que les principales pathologies concernées par le hors AMM sont : le cancer de la peau, le cancer digestif, le cancer du sein, le cancer des voies aérodigestives supérieures et le cancer du poumon.

Les situations hors AMM identifiées sont argumentées par les établissements de santé (ES) dans la quasi-totalité des cas par des références bibliographiques robustes et/ou des justifications cliniques.

L'analyse descriptive des situations hors AMM recueillies par les OMEDIT a mis en évidence neuf situations hors AMM retrouvées de façon récurrente dans plusieurs régions et ES :

- **Carcinome épidermoïde cutané en monothérapie**
110 patients en file active et 116 en initiation (dans 8 régions)

- **Carcinome épidermoïde de la tête et du cou (en 1^{ère} ligne principalement mais également en 2^{ème} ligne) en association au carboplatine et à un taxane (paclitaxel essentiellement)**
7 patients en file active et 46 patients en initiation (dans 5 régions)
- **Traitement néoadjuvant des mélanomes**
35 patients en file active et 8 patients en initiation (dans 5 régions)
- **Mélanome avancé en association (notamment association avec lenvatinib en 2^{ème} ligne)**
33 patients en file active et 4 patients en initiation (dans 5 régions)
- **Lymphome de Hodgkin, en 2^{ème} ligne ou plus, en association à une chimiothérapie**
9 patients en file active et 18 patients en initiation (dans 8 régions)
- **Cancer du pancréas MSI-H ou dMMR en monothérapie**
13 patients en file active et 8 patients en initiation (dans 5 régions)
- **Lymphome T/NK en 2^{ème} ligne ou plus, en monothérapie**
3 patients en file active et 9 patients en initiation (dans 4 régions)
- **Cancer de la thyroïde**
9 patients en file active et 4 patients en initiation (dans 4 régions)
- **Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)**
4 patients en file active et 5 patients en initiation (dans 2 régions)

Ces neuf situations représentent 62% des patients (en file active) et 69% des patients (en initiation de traitement) concernés par une prescription hors AMM de pembrolizumab en 2023 (en excluant les situations hors AMM déclarées correspondant à des indications d'AMM européennes ou à des indications désormais prises en charge en sus des GHS).

Hormis la LEMP pour laquelle un essai clinique est actuellement ouvert en France, les huit autres situations hors AMM pourraient être potentiellement éligibles à l'élaboration d'un cadre de Prescription Compassionnel (CPC), sous réserve de l'analyse du rapport bénéfice/risque et de l'objectivation par les experts d'un besoin thérapeutique avéré dans la prise en charge de ces pathologies.

La situation « Carcinome épidermoïde cutané en monothérapie » pourrait être priorisée, au regard du nombre important de patients et de régions concernés par cette situation.

Par ailleurs, l'analyse des données PMSI réalisée pour le pembrolizumab entre 2018 et 2024 a pu mettre en évidence une part non négligeable du codage « I999999 » réalisé par les ES dans le cadre des situations ayant obtenu une AMM européenne et en attente de prise en charge (non conforme aux consignes de codage).

Le RESOMEDIT estime qu'une réflexion devrait être menée au niveau national visant à garantir la continuité et l'équité de prise en charge des patients après l'obtention d'une AMM européenne lorsque cela est justifié (absence d'alternative thérapeutique et sous réserve que le prescripteur juge indispensable, au regard des connaissances médicales avérées, le recours à ce médicament pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient).

1. Contexte et objectif

En 2023, selon les données issues du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) et analysées par les OMEDIT (source ScanSanté), le total des dépenses accordées en médicaments hors groupe homogène de séjour (GHS) s'est élevé à **6 727 744 931 €** pour l'ensemble des établissements de santé (ES) de France ayant une activité de médecine chirurgie et obstétrique (MCO) et d'hospitalisation à domicile (HAD).

En parallèle, le montant des dépenses associées au code indication de la liste en sus (LES) « I999999 » (comprenant les prescriptions hors AMM) a atteint **930 513 353 €** (tous médicaments et pathologies confondus), soit 13,8 % des dépenses totales en médicaments de la LES.

Le remboursement des dépenses concernant le pembrolizumab s'est élevé à **1 652 180 253 €** soit 24,6 % des dépenses totales en médicaments de la liste en sus.

La part des indications de pembrolizumab prises en charge dans le cadre d'une AMM liste en sus et d'une prise en charge dérogatoire s'est élevée à **1 490 180 647 €**, et celle des indications I999999 à **144 404 618 €** (soit **8,7 %** du total des dépenses de pembrolizumab toutes indications confondues).

Les données PMSI relatives à l'année 2024 mettent en évidence une baisse des dépenses de pembrolizumab dans les indications I999999 (**135 758 729 € soit - 6,0 % par rapport à 2023**), malgré une hausse des dépenses de pembrolizumab toutes indications confondues (**1 914 767 202 €, soit + 15,9 % par rapport à 2023**). En conséquence, la part des indications I999999 de pembrolizumab a diminué en 2024 : **7,1 %** (contre 8,7 % en 2023).

L'objectif de ce travail est, au-delà de l'analyse quantitative des situations codées en I999999 sur le PMSI, de cartographier et d'analyser les situations hors AMM de pembrolizumab, présentes au niveau national et régional.

Par ailleurs, une analyse de l'évolution des pratiques de codage par les ES des indications de la liste en sus en fonction des évolutions réglementaires a été réalisée à partir des données du PMSI (par diagnostic principal/diagnostic relié [DPDR] associé à l'indication analysée, évolution annuelle de la part du code « I999999 » par rapport au(x) code(s) « LES »).

Pour rappel, les indications du pembrolizumab agréées aux collectivités en France et prises en charge dans le cadre de la liste en sus, de l'autorisation d'accès précoce (AAP) ou d'une prise en charge dérogatoire sont présentées en [annexe 1](#), sachant que ce médicament ne dispose à ce jour d'aucune indication d'AMM intra-GHS.

Les indications d'AMM européennes du pembrolizumab non agréées aux collectivités en France ou ne disposant pas d'une AAP correspondante figurent en [annexe 2](#).

2. Méthodologie

Ce travail de synthèse a été mené à partir :

- Des éléments déclaratifs sur les prescriptions hors AMM transmis par les ES à l'OMEDIT de leur(s) région(s) ; les justifications apportées, dont celles comprenant des références bibliographiques, ont été notamment fournies dans le cadre des engagements du contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins (CAQES). En effet, l'intégration au CAQES d'un indicateur régional sur les médicaments de la liste en sus a permis, pour les régions concernées, de bénéficier du maintien d'un dispositif incitatif pour le recueil des situations hors AMM des ES.
Il est à noter que cette transmission d'argumentation auprès des OMEDIT peut être différente de la déclaration PMSI des situations en codage I999999.
- Et des données du PMSI.

Le **tableau 1** détaille la méthodologie retenue selon la source de données.

Tableau 1 : Source, description et périmètre des données, et période d'analyse

	Données PMSI	Eléments déclaratifs sur les prescriptions hors AMM
Source des données	Plateforme « PMSI sécurisé »	Données hors AMM transmises par les ES à leur OMEDIT
Description des données recueillies	Requêtes sur nombre de patients uniques ayant bénéficié de pembrolizumab (codes UCD 9409535 et 9419723), avec un code indication « I999999 », par code DPDR (CIM 10) et par ES (FINESS PMSI).	Descriptif des situations hors AMM et argumentation (références des publications internationales à comité de lecture et/ou travaux des sociétés savantes)
Périmètre des données	France entière	11 régions métropolitaines sur 13 : Auvergne-Rhône-Alpes, Bourgogne-Franche-Comté, Bretagne, Corse, Grand Est, Hauts-de-France, Normandie, Nouvelle-Aquitaine, Occitanie, Pays de la Loire, Provence-Alpes-Côte d'Azur. Selon les régions, le recueil des données a été réalisé soit sur la base des patients en file active au cours de la période étudiée, soit sur la base des patients nouvellement traités en hors AMM – cf <i>détail dans tableau 3</i>
Période d'analyse	Années 2018 à 2024	Année 2023 (année complète ou partielle selon les régions - cf <i>détail dans tableau 3</i>)

Concernant l'analyse des éléments déclaratifs sur les prescriptions hors AMM, un travail approfondi d'harmonisation et de standardisation des situations hors AMM de chaque région a été réalisé par l'OMEDIT Nouvelle-Aquitaine Guadeloupe Guyane en lien avec les OMEDIT Bretagne, Grand Est, Hauts-de-France, Normandie et Occitanie, pour une vision nationale harmonisée.

Les données présentées dans ce document proviennent d'un recueil déclaratif effectué par les ES de 11 régions métropolitaines. Par conséquent, cette analyse n'est pas exhaustive, mais propose un référencement des situations rapportées selon le nombre de régions, d'ES et de patients concernés.

Elle présente également des situations ne correspondant pas à des situations hors AMM, mais dont le descriptif et l'argumentation ont été adressés par les ES à leur OMEDIT au titre du codage LES « I999999 ».

3. Résultats

a) Données globales

i. Données de prescriptions hors AMM du pembrolizumab déclarées dans le PMSI

En 2023, selon les données du PMSI (France entière), 5 735 patients ont été concernés par une prescription de pembrolizumab codée I999999, majoritairement dans le cadre d'un traitement d'un cancer digestif (17,8%), cutané (16,9%) et bronchique (16,8%).

Les cancers digestifs, en plus de représenter la principale pathologie traitée hors AMM, recueillent un taux de hors AMM élevé : en effet, 41% des patients traités en 2023 par pembrolizumab pour un cancer digestif l'ont été dans un cadre hors AMM.

Il est à noter que l'indication d'AMM de pembrolizumab dans le cancer colorectal métastatique a été inscrite sur la liste en sus le 5/07/2023, soit ultérieurement au début de la période d'analyse.

Les 10 DP / DR les plus fréquemment retrouvés sont présentés dans le [tableau 2](#).

Tableau 2 : Prescriptions hors AMM du pembrolizumab - extraction et analyse des 10 premiers DP-DR en nombre de patients sur la France entière (en file active) - Année 2023

Libellé Diagnostic DPDR	Nb de patients associés au code I999999	Nb total de patients traités	% I999999 par diagnostic	% I999999 tous diagnostics confondus
Tumeurs malignes digestives	1 161	2 825	41,1 %	17,8 %
Tumeurs malignes de la peau	1 099	4 587	23,9 %	16,9 %
Tumeurs malignes du poumon	1 094	28 639	3,8 %	16,8 %
Tumeurs malignes du sein	849	3 014	28,2 %	13,0 %
Tumeurs malignes gynécologiques	505	2 215	22,8 %	7,7 %
Tumeurs malignes des voies urinaires	443	4 591	9,6 %	6,8 %
Tumeurs malignes des voies aérodigestives supérieures	277	3 618	7,6 %	4,2 %
Hémopathies malignes	261	674	38,7 %	4,0 %

Libellé Diagnostic DPDR	Nb de patients associés au code I999999	Nb total de patients traités	% I999999 par diagnostic	% I999999 tous diagnostics confondus
Tumeurs malignes secondaires ou mal définies	225	2 306	9,7 %	3,4 %
Tumeurs malignes des tissus mous	50	87	57,5 %	0,8 %
TOTAL 10 premiers DP/DR	5 964	52 556	11,3 %	91,5 %

- ii. Données qualitatives de prescriptions hors AMM du pembrolizumab transmises aux OMEDIT

➤ *Modalités de recueil et taux de participation*

Les argumentations des prescriptions de pembrolizumab hors AMM transmises par les ES concernent, selon les régions, soit les patients en file active, soit les patients nouvellement traités en hors AMM. Le mode et période de recueil, ainsi que le nombre de patients inclus dans le recueil par région sont présentés dans le **tableau 3**.

Onze régions métropolitaines sur 13 ont participé au recueil. Ces 11 régions représentent, selon les données PMSI, **73% des patients** ayant bénéficié en 2023 d'une administration de pembrolizumab (à la fois toutes indications confondues et avec codage I999999).

Tableau 3 : Suivi qualitatif des prescriptions hors AMM par les OMEDIT - Modalité de recueil, période de recueil, et nombre de patients par région

Recueil auprès des patients « en file active » N = 727 patients	Recueil auprès des patients « en initiation » N = 624 patients
Bourgogne-Franche-Comté <i>Période de recueil : année entière 2023</i> 108 patients	Auvergne-Rhône-Alpes <i>Période de recueil : 6 mois 2023</i> 73 patients
Bretagne <i>Période de recueil : année entière 2023</i> 53 patients	Provence-Alpes-Côte d'Azur Corse <i>Période de recueil : année entière 2023</i> 109 patients*
Hauts-de-France <i>Période de recueil : année entière 2023</i> 328 patients*	Grand Est <i>Période de recueil : année entière 2023</i> 135 patients
Occitanie <i>Période de recueil : année entière 2023</i> 238 patients	Normandie <i>Période de recueil : année entière 2023</i> 79 patients
-	Nouvelle-Aquitaine <i>Période de recueil : année entière 2023</i> 148 patients
-	Pays de la Loire <i>Période de recueil : année entière 2023</i> 80 patients

*Le recueil des régions Provence-Alpes-Côte d'Azur et Corse est commun.

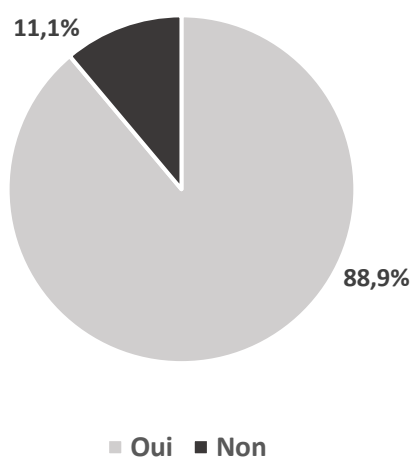
Parmi les 11 régions répondantes, sur 293 ES concernés par des déclarations hors AMM de pembrolizumab, situations codées en I999999 sur le PMSI, 178 ES ont transmis un argumentaire à leur OMEDIT.

Le taux de participation parmi les 11 régions répondantes est de 60,8%.

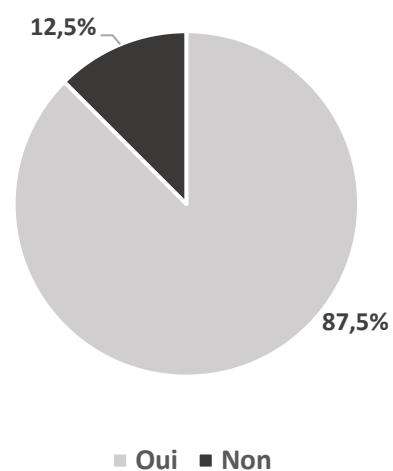
En revanche, le détail par type d'ES **montre, pour les régions répondantes, un taux de réponse supérieur à 80%** pour les CHU/R et CLCC qui sont les ES majoritairement concernés par les prescriptions hors AMM au regard de leur activité de recours et d'expertise.

Le détail des données par type d'établissement est présenté dans les *figures 1a à 1e*.

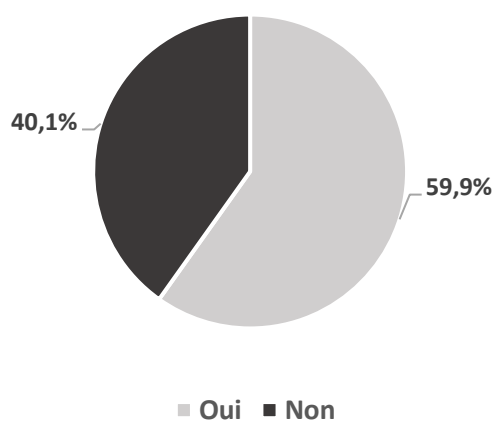
Taux de participation des CHU/R



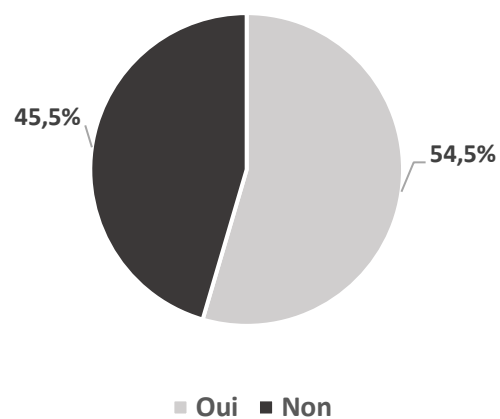
Taux de participation des CLCC



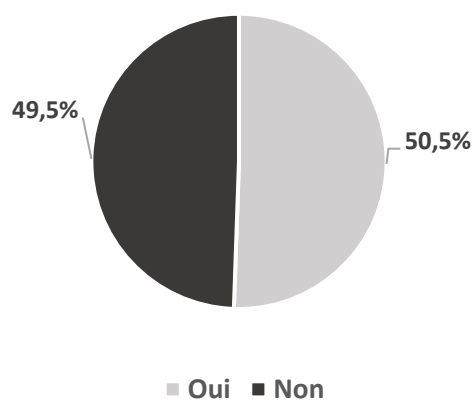
Taux de participation des CH



Taux de participation des ESPIC



Taux de participation des PBL



Figures 1a à 1e : taux de participation des ES parmi les régions répondantes

➤ Résultats

La distribution des situations hors AMM de pembrolizumab recensées par les OMEDIT dans les 11 régions participantes selon la pathologie est présentée dans la [figure 2](#).

Ces données sont globalement en cohérence avec les données PMSI DP/DR présentées dans le chapitre 3.1. Même si l'ordre de classement n'est pas strictement le même, on retrouve parmi les pathologies principalement concernées par le hors AMM : le cancer de la peau, le cancer digestif, le cancer du sein, le cancer des voies aéro-digestives supérieures (VADS) et le cancer du poumon.

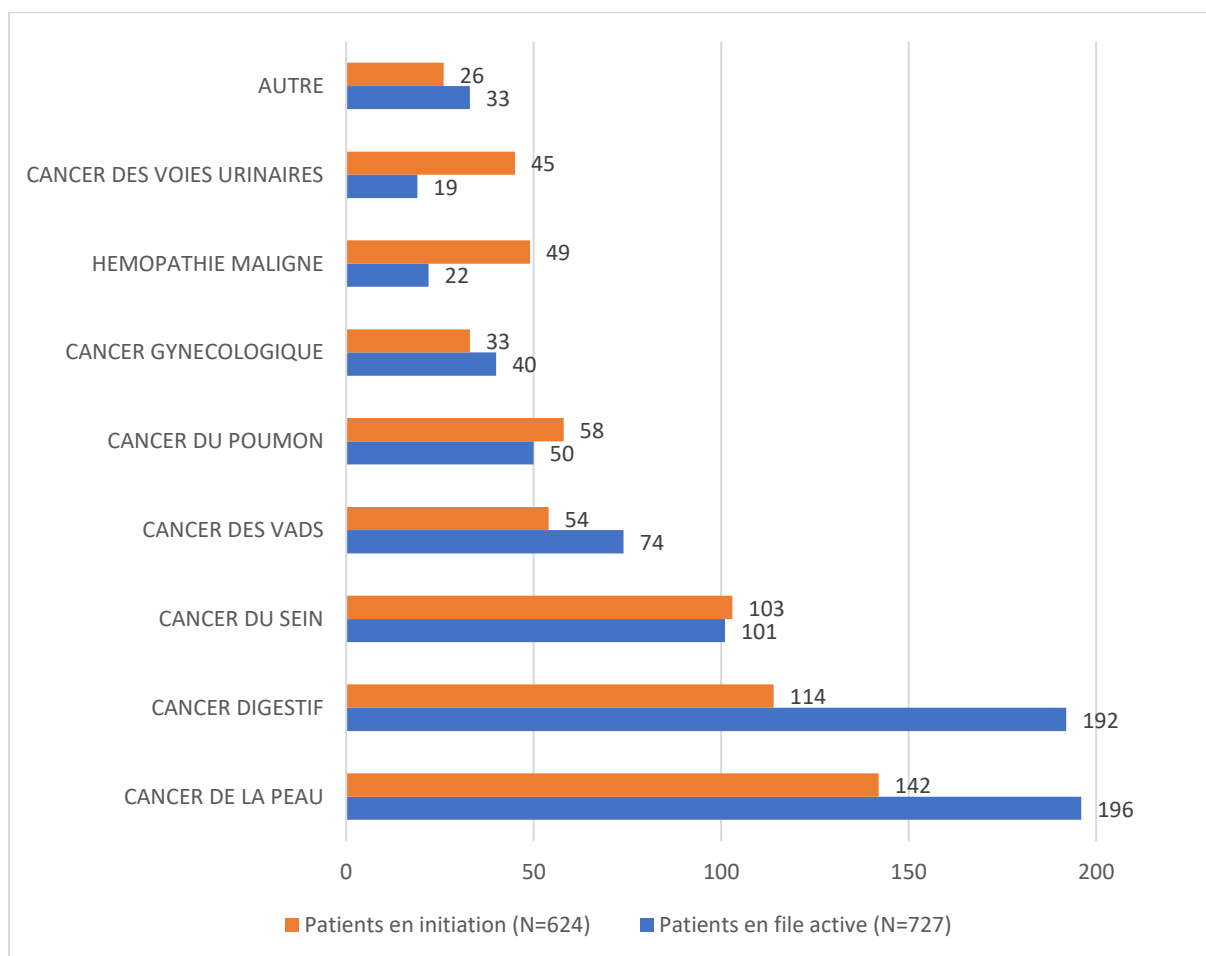


Figure 2 : Pathologies traitées par pembrolizumab (hors indications AMM) – source : recueil OMEDIT

b) Données détaillées par pathologie

i. Tumeurs malignes digestives

➤ Indications de pembrolizumab prises en charge dans les tumeurs malignes digestives

Le **tableau 4** détaille les indications du pembrolizumab agréées aux collectivités en France dans les tumeurs malignes digestives.

Tableau 4 : liste des indications du pembrolizumab agréées aux collectivités en France dans les tumeurs malignes digestives.

Cancer de l'œsophage / adénocarcinome de la jonction gastro-oesophagienne	
I000630 (05/07/2023)	En association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine dans 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 HER-2 négatif uniquement de type I (classification Siewert), localement avancés non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score CPS (combined positive score) ≥ 10
Adénocarcinome gastrique ou de la jonction œso-gastrique	
I000668 (21/11/2024)	En association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine dans le traitement de 1^{ère} 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 ≥ 10
CPEBM11 (13/02/2025)	En association au trastuzumab et à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, dans le traitement de 1^{ère} 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 ≥ 1
Cancer colorectal métastatique MSI-H ou dMMR	
I000632 (05/07/2023)	En monothérapie dans le traitement de 1^{ère} ligne des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR), uniquement chez les patients non résécables d'emblée
Carcinome des voies biliaires	
I000667 (21/11/2024)	En association à la gemcitabine et au cisplatine dans le traitement de 1^{ère} ligne des patients adultes atteints d'un carcinome des voies biliaires localement avancé non résécable ou métastatique

Par ailleurs, le pembrolizumab dispose de quatre indications d'AMM européennes non agréées aux collectivités en France ou ne disposant pas d'une AAP dans les cancers digestifs :

- En monothérapie chez des patients adultes atteints d'un cancer colorectal MSI-H ou dMMR non résécable ou métastatique après traitement antérieur à base de fluoropyrimidine en association (date AMM = 25/04/2022) ;

- En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de cancer gastrique MSIH/dMMR non résécable ou métastatique, dont la maladie progresse pendant ou après au moins un traitement antérieur (date AMM = 25/04/2022) ;
- En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de cancer de l'intestin grêle MSIH/dMMR non résécable ou métastatique, dont la maladie progresse pendant ou après au moins un traitement antérieur (date AMM = 25/04/2022) ;
- En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de cancer des voies biliaires MSIH/dMMR non résécable ou métastatique, dont la maladie progresse pendant ou après au moins un traitement antérieur (date AMM = 25/04/2022).

➤ *Analyse des données PMSI*

La répartition par région du nombre de patients présentant une prescription hors AMM de pembrolizumab dans le traitement des tumeurs malignes digestives figure dans le [tableau 5](#).

Tableau 5 : nombre de patients par région (file active) ayant bénéficié en 2023 d'une facturation de pembrolizumab pour tumeur maligne digestive avec code indication I999999 – source : PMSI

Région	Nb patients I999999	%
Auvergne-Rhône-Alpes	147	12,7%
Bourgogne-Franche-Comté	43	3,7%
Bretagne	65	5,6%
Centre-Val de Loire	36	3,1%
Corse	11	0,9%
Grand Est	81	7,0%
Guyane	5	0,4%
Hauts-de-France	97	8,4%
Ile-de-France	240	20,7%
Martinique	9	0,8%
Mayotte	1	0,1%
Normandie	54	4,7%
Nouvelle-Aquitaine	126	10,9%
Occitanie	108	9,3%
Pays de la Loire	62	5,3%
Provence-Alpes-Côte d'Azur	64	5,5%
Réunion	12	1,0%
Total France	1 161	100%

L'analyse de l'évolution des pratiques de codage par les ES des indications de la liste en sus de pembrolizumab en fonction des évolutions réglementaires est représentée dans les [figures 3, 4 et 5](#) pour les cancers digestifs.

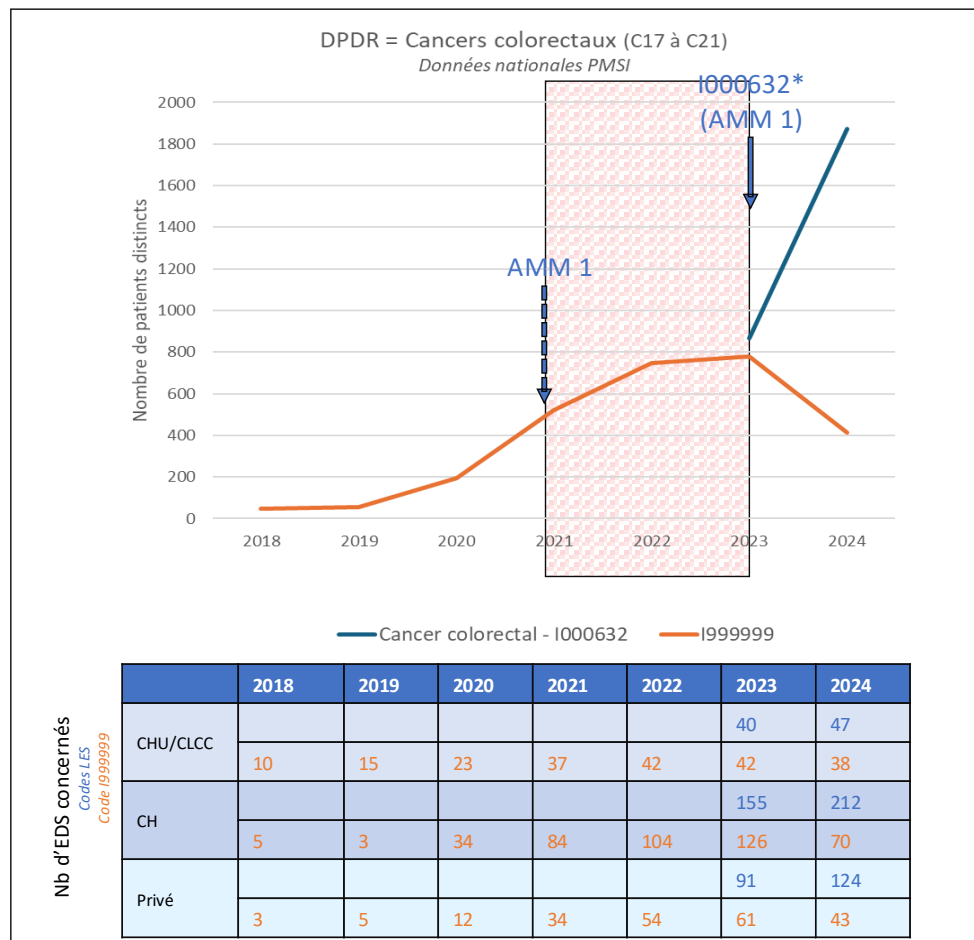
Pour les cancers colorectaux, les données montrent (cf [figure 3](#)) :

- Pour l'indication d'AMM du pembrolizumab dans le cancer colorectal MSI-H/dMMR, une période transitoire sans prise en charge (période compris entre l'obtention de l'AMM européenne et la décision de remboursement, ici l'inscription sur la liste en sus) qui s'élève à 2,5 ans (du 21/01/2021 et le 04/07/2023) ;
- Parallèlement, en amont et au cours de cette même période, une augmentation relativement importante du nombre de patients traités par pembrolizumab codé en I999999 avec un DPDR « cancer colorectal » (sans précision du type de cancer et de la ligne) ;
- Une décroissance du nombre de patients traités par pembrolizumab codé en I999999 avec un DPDR « cancer colorectal » (sans précision du type de cancer et de la ligne) concomitante à la publication de la liste en sus de l'indication « I000632 ».

La mise en commun de l'analyse du recueil OMEDIT et des données du PMSI, au regard de l'évolution réglementaire et des données de la littérature sur le pembrolizumab dans la prise en charge des cancers colorectaux, indiquent une part non négligeable du codage « I999999 » qui relève d'une situation AMM en attente de prise en charge (non conforme aux consignes de codage).

L'évolution des données montre qu'il s'agit de pratiques de prescription déjà initiées en période « hors AMM » avec de solides références bibliographiques à l'appui dans le cas de cancer colorectal MSI-H/dMMR en 1^{ère} ligne de traitement. Cette problématique nous est régulièrement remontée par les professionnels qui se trouvent en difficulté et ne comprennent pas la rupture de prise en charge lors de cette phase transitoire alors qu'il existe une AMM européenne et des recommandations issues de travaux des sociétés savantes et publications internationales à comité de lecture.

Cancers digestifs



AMM 1: En monothérapie chez des patients adultes atteints d'un **cancer colorectal MSI-H ou dMMR** aux stades suivants :

- traitement de **1ère ligne d'un cancer colorectal métastatique** ;
- traitement d'un cancer colorectal non résécable ou métastatique après traitement antérieur à base de fluoropyrimidine en association **[2ème ligne et plus]**

I000632* : En monothérapie dans le traitement de **première ligne** des patients adultes atteints d'un **cancer colorectal métastatique** avec une instabilité microsatellitaire élevée (**MSI-H**) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (**dMMR**), uniquement chez les **patients non résécables d'emblée**.

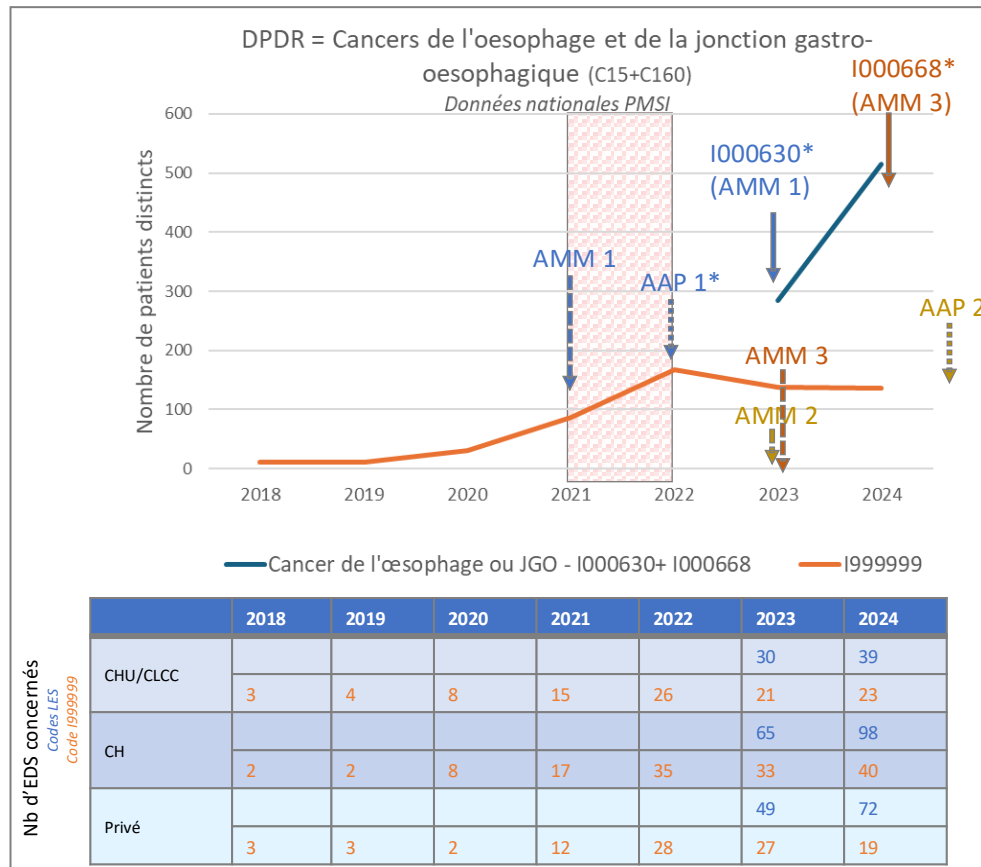


Période transitoire sans PEC

* Indication PEC plus restreinte que l'indication AMM

Figure 3 : évolution des pratiques de codage par les ES des indications de pembrolizumab dans les cancers colorectaux en fonction des évolutions réglementaires de 2018 à 2024 (source : PMSI)

Cancers digestifs



AMM 1 : En association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, est indiqué dans le traitement de **1ère ligne** des patients adultes atteints d'un cancer de l'oesophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-oesophagienne HER-2 négatif, localement avancés non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10

I000630* : En association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine dans le traitement de **première ligne** des patients adultes atteints d'un cancer de l'oesophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-oesophagienne HER-2 négatif **uniquement de type 1** (classification Siewert), localement avancés non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 .

AMM 2 : En association au trastuzumab et à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, est indiqué dans le traitement de **1ère ligne** des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction oeso-gastrique, localement avancé non résécable ou métastatique, HER-2 positif et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1

AMM 3 : En association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, est indiqué dans le traitement de **1ère ligne** des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction oeso-gastrique, localement avancé non résécable ou métastatique, HER-2 négatif et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1

I000668* : 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 oesogastrique, localement avancé non résécable ou métastatique, HER-2 négatif et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10

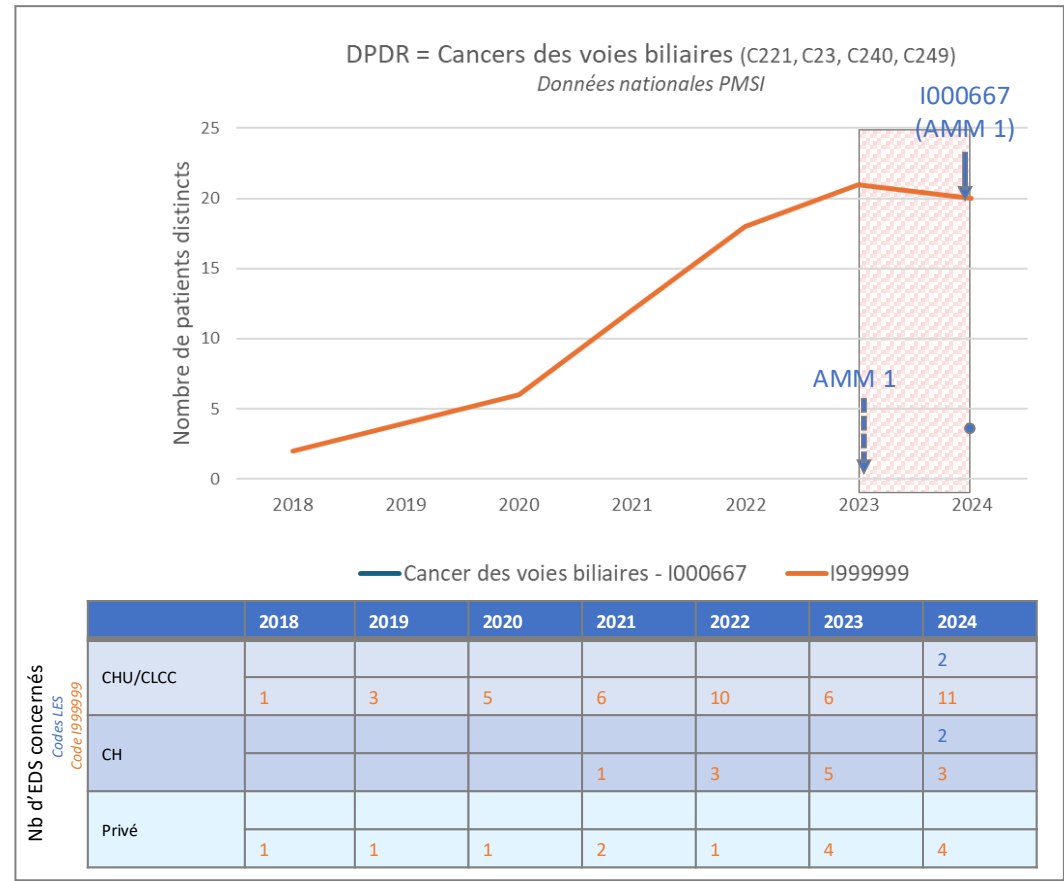


Période transitoire sans PEC

* Indication PEC plus restreinte que l'indication AMM

Figure 4 : évolution des pratiques de codage par les ES des indications de pembrolizumab dans les cancers de l'oesophage et de la jonction gastro-oesophagienne en fonction des évolutions réglementaires de 2018 à 2024

Cancers digestifs



AMM 1 = I000667 :

En association à la gemcitabine et au cisplatine dans le traitement de **première ligne** des patients adultes atteints d'un **carcinome des voies biliaires localement avancé non résécable ou métastatique**



Période transitoire sans PEC

* Indication PEC plus restreinte que l'indication AMM

Figure 5 : évolution des pratiques de codage par les ES des indications de pembrolizumab dans les cancers des voies biliaires en fonction des évolutions réglementaires de 2018 à 2024

➤ Description des situations hors AMM rencontrées (recueil OMEDIT)

Le **tableau 6** recense les situations hors AMM dans les tumeurs malignes digestives déclarées aux OMEDIT dans les 10 régions participantes.

Tableau 6 : description des situations hors AMM déclarées aux OMEDIT pour tumeurs malignes digestives

Situations	File active (N=192)		Initiation (N=114)		Total	
	Nombre de patients	% patients	Nombre de patients	% patients	Nombre d'ES concernés	Nombre de régions concernées
Cancer colorectal MSI-H ou dMMR	110	57,3%	75	65,8%	-	-
Métastatique	107	55,7%	57	50,0%	-	-
en 1 ^{ère} ligne en monothérapie <i>I000632 depuis le 5/07/2023</i>	98	-	13	-	41	6
en 2 ^{ème} ligne ou plus en monothérapie <i>AMM européenne non agréée aux coll. non AAP</i>	9	-	33	-	14	7
en monothérapie sans précision de la ligne	0	-	11	-	5	2
Traitement néoadjuvant +/- adjuvant	0	0,0%	8	7,0%	-	-
en monothérapie	0	-	8	-	3	2
Cancer colorectal avec syndrome de Lynch	3	1,6%	9	7,9%	-	-
en monothérapie, sans précision de la ligne	2	-	8	-	4	2
en 1 ^{ère} ligne en monothérapie <i>I000632 depuis le 5/07/2023</i>	1	-	1	-	2	2
Carcinome colorectal avec SMJ (nodule de Sœur Marie-Josèphe),	0	0,0%	1	0,9%	-	-
en monothérapie	0	-	1	-	1	1
Cancer gastrique MSI-H ou dMMR	25	13,0%	7	6,1%	-	-
Métastatique	25	13,0%	6	5,2%	-	-
en 2 ^{ème} ligne ou plus, en monothérapie <i>AMM européenne non agréée aux coll. non AAP</i>	20	-	3	-	8	4
en 1 ^{ère} ligne en monothérapie	5	-	2	-	4	4
en monothérapie sans précision de la ligne	0	-	1	-	1	1
Traitement néoadjuvant	0	0,0%	1	0,9%	-	-
en monothérapie	0	-	1	-	1	1
Cancer de l'œsophage ou de la jonction gastro-oesophagienne	20	10,4%	8	7,0%	-	-
en 1 ^{ère} ligne, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine <i>I000630 depuis le 5/07/2023</i>	14	-	0	-	4	2
en 2 ^{ème} ligne et plus, en monothérapie	3	-	4	-	6	4

Situations	File active (N=192)		Initiation (N=114)		Total	
	Nombre de patients	% patients	Nombre de patients	% patients	Nombre d'ES concernés	Nombre de régions concernées
en monothérapie, sans précision de la ligne	0	-	3	-	3	2
en 1 ^{ère} ligne, en association à trastuzumab et à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine (HER2+)	1	-	1	-	2	2
en 2 ^{ème} ligne et plus, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine	2	-	0	-	2	1
Cancer du pancréas MSI-H ou dMMR	13	6,8%	8	7,0%	-	-
en 1 ^{ère} ligne, en monothérapie	5	-	4	-	7	5
en 2 ^{ème} ligne ou plus, en monothérapie	8	-	3	-	8	5
en monothérapie sans précision de la ligne	0	-	1	-	1	1
Cancer gastrique ou de la jonction oesogastrique	9	4,7%	11	9,6%	-	-
en monothérapie sans précision de la ligne	6	-	4	-	6	3
en 1 ^{ère} ligne en monothérapie	2	-	2	-	3	2
en 1 ^{ère} ligne en association avec une chimiothérapie <i>1000668 depuis le 21/11/2024</i>	0	-	2	-	1	1
en 2 ^{ème} ligne, en association au trastuzumab, à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine (HER2+)	0	-	2	-	1	1
en 2 ^{ème} ligne en monothérapie	0	-	1	-	1	1
en 1 ^{ère} ligne, en association au trastuzumab et à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine (HER2+) <i>AMM européenne puis AAP (CPEBM11) depuis le 13/02/2025</i>	1	-	0	-	1	1
Cancer digestif (sans précision) MSI-H ou dMMR	7	3,6%	1	0,9%	-	-
en 2 ^{ème} ligne ou plus, en monothérapie	7	-	1	-	3	3
Carcinome des voies biliaires MSI-H ou dMMR	6	3,1%	0	0,0%	-	-
en 2 ^{ème} ligne ou plus, en monothérapie <i>AMM européenne non agréée aux coll. non AAP</i>	6	-	0	-	5	2
Carcinome épidermoïde du canal anal	1	0,5%	2	1,8%	-	-
en 2 ^{ème} ligne ou plus en association avec une chimiothérapie (sans précision)	0	-	1	-	1	1
en 2 ^{ème} ligne ou plus en monothérapie	1	-	1	-	2	2
Carcinome neuroendocrine du colon métastatique MSI-H	0	0,0%	1	0,9%	-	-
en 2 ^{ème} ligne ou plus, en monothérapie	0	-	1	-	1	1
Carcinome de l'ampoule de Vater MSIH ou dMMR	1	0,5%	0	0,0%	-	-
en monothérapie sans précision de la ligne	1	-	0	-	1	1

Situations	File active (N=192)		Initiation (N=114)		Total	
	Nombre de patients	% patients	Nombre de patients	% patients	Nombre d'ES concernés	Nombre de régions concernées
Adénocarcinome de la jonction antrofundique HER2 -	0	0,0%	1	0,9%	-	-
en monothérapie sans précision de la ligne	0	-	1	-	1	1

➤ Analyse - discussion

Les situations majoritairement relevées correspondent soit à des indications ayant obtenu une prise en charge en sus des GHS en juillet 2023, soit des indications d'AMM européennes non prises en charge en France ; ces deux types de situation ne sont pas éligibles au codage I999999, en application des consignes nationales.

Concernant le relevé des prescriptions hors AMM éligibles au codage I999999, la **prescription du pembrolizumab en monothérapie dans le cancer du pancréas MSI-H ou dMMR** a été retrouvée dans un nombre significatif de régions (n=5) et d'ES (7 à 8 selon la situation).

Les références bibliographiques rapportées par les ES sont notamment les suivantes :

- Noor, A. et al. *Investigate the efficacy of immunotherapy for treatment of pancreatic adenocarcinoma (PDAC) with mismatch repair deficiency (dMMR)*. JCO 39, 415–415 (2021).
- Taïeb, J. et al. *Efficacy of immune checkpoint inhibitors in microsatellite unstable/mismatch repair-deficient advanced pancreatic adenocarcinoma: an AGEO European Cohort*. Eur J Cancer 188, 90–97 (2023).

Par ailleurs, d'autres références ont été retrouvées :

- Marabelle, A. et al. *Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study*. JCO 38, 1–10 (2020).
- Coston, T. et al. *Efficacy of Immune Checkpoint Inhibition and Cytotoxic Chemotherapy in Mismatch Repair-Deficient and Microsatellite Instability-High Pancreatic Cancer: Mayo Clinic Experience*. JCO Precis Oncol 7, e2200706 (2023).
- Marabelle, A. et al. *Pembrolizumab in microsatellite-instability-high and mismatch-repair-deficient advanced solid tumors: updated results of the KEYNOTE-158 trial*. Nat Cancer 6, 253–258 (2025).

Cette situation hors AMM pourrait être potentiellement éligible à l'élaboration d'un CPC, en l'absence d'essai clinique recensé à ce jour dans cette situation, sous réserve de l'analyse du rapport bénéfice/risque et de l'objectivation par les experts d'un besoin thérapeutique avéré dans la prise en charge du cancer du pancréas MSIH/dMMR.

A noter que les indications d'AMM européennes dans le traitement du cancer colorectal, gastrique et des voies biliaires MSI-H/dMMR en 2^{ème} ligne en monothérapie (non agréées aux collectivités en France) ont été retrouvées parmi les déclarations hors AMM.

ii. Tumeurs malignes de la peau

➤ *Indications de pembrolizumab prises en charge dans les tumeurs malignes de la peau*

Le **tableau 7** détaille les indications du pembrolizumab agréées aux collectivités en France dans les tumeurs malignes de la peau.

Tableau 7 : liste des indications du pembrolizumab agréées aux collectivités en France dans les tumeurs malignes de la peau

Mélanome	
Code (date)	Indications
Traitement adjuvant	
Adultes	
I000477 (22/11/2019)	En monothérapie chez les patients adultes atteints d'un mélanome de stade III avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète
I000625 (05/07/2023)	En monothérapie chez les patients adultes atteints d'un mélanome de stade IIB, IIC ayant eu une résection complète.
Adolescents de 12 ans et plus	
I000625 (05/07/2023)	En monothérapie chez les adolescents âgés de 12 et plus atteints d'un mélanome de stade IIB, IIC ayant eu une résection complète.
I000626 (05/07/2023)	En monothérapie chez les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade III ayant eu une résection complète
Traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique)	
Adultes	
I000210 (10/01/2017)	En monothérapie
Adolescents de 12 ans et plus	
I000626 (05/07/2023)	En monothérapie

➤ *Analyse des données PMSI*

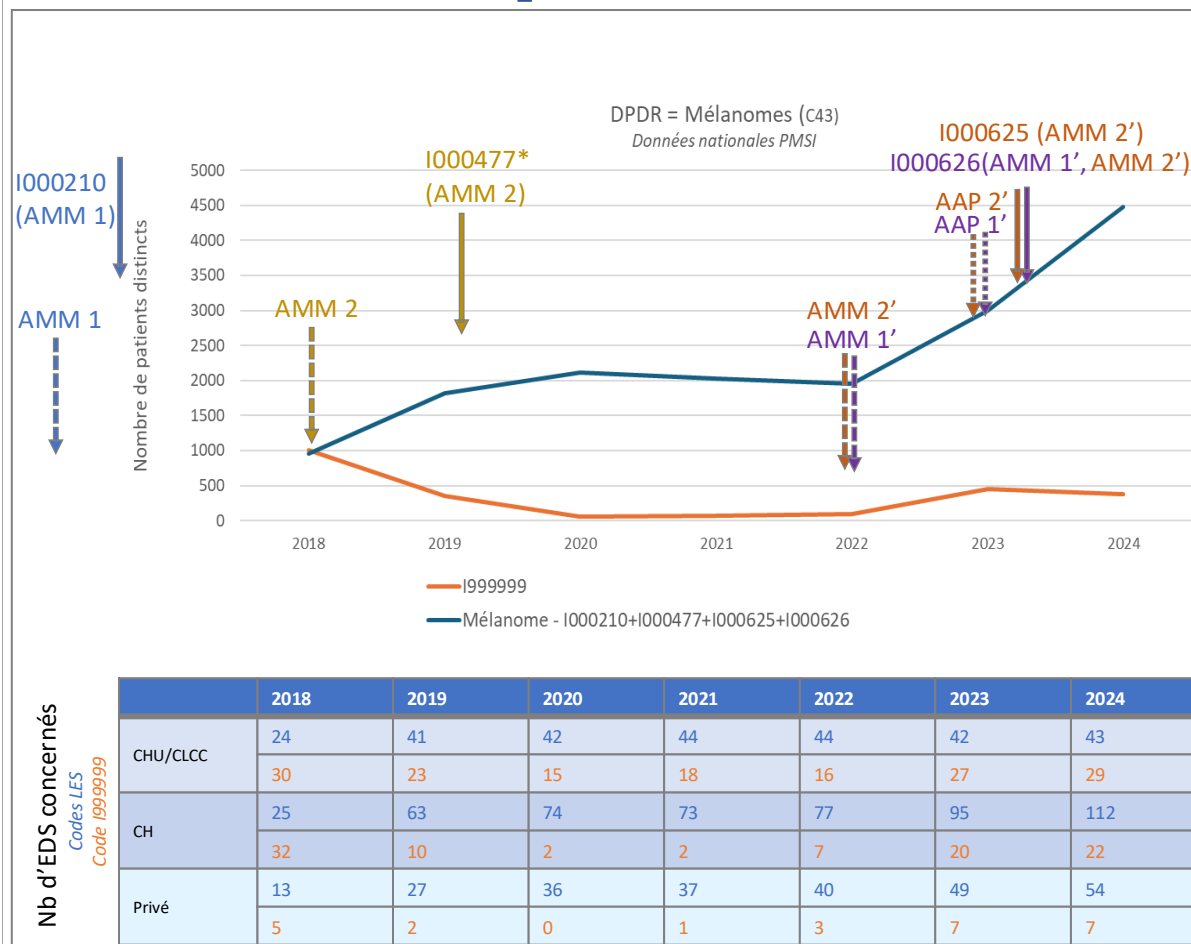
La répartition par région du nombre de patients présentant une prescription hors AMM de pembrolizumab dans le traitement des tumeurs malignes de la peau figure dans le **tableau 8**.

Tableau 8 : nombre de patients par région (file active) ayant bénéficié en 2023 d'une facturation de pembrolizumab pour tumeur maligne de la peau avec code indication I999999 – source : PMSI

Région	Nb patients	%
Auvergne-Rhône-Alpes	109	9,9%
Bourgogne-Franche-Comté	70	6,4%
Bretagne	57	5,2%
Centre-Val de Loire	8	0,7%
Corse	1	0,1%
Grand Est	52	4,7%
Guyane	1	0,1%
Hauts-de-France	176	16,0%
Ile-de-France	328	29,8%
Martinique	8	0,7%
Normandie	29	2,6%
Nouvelle-Aquitaine	34	3,1%
Occitanie	97	8,8%
Pays de la Loire	47	4,3%
Provence-Alpes-Côte d'Azur	80	7,3%
Réunion	2	0,2%
Total France	1 099	100%

L'analyse de l'évolution des pratiques de codage par les ES des indications de la liste en sus de pembrolizumab en fonction des évolutions réglementaires est représentée dans la [figure 6](#) pour les tumeurs malignes de la peau.

Cancers de la peau



AMM1 = I000210 :

En monothérapie dans le traitement des **patients adultes** atteints d'un **mélanome avancé** (**non résecable** ou métastatique).

AMM1' : En monothérapie dans le traitement des **adolescents âgés de 12 ans et plus** atteints d'un **mélanome avancé** (**non résecable** ou métastatique).

I000626* (AMM1') : En monothérapie dans le traitement des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un **mélanome de stade III** ayant eu une résection complète ou avancé (**non résecable** ou métastatique)

AMM2 : En monothérapie dans le traitement **adjuvant** des patients adultes atteints d'un **mélanome de stade IIB, IIC ou III**, ayant eu une **résection complète**

I000477 (AMM2) : En monothérapie dans le traitement **adjuvant** des patients **adultes** atteints d'un **mélanome de stade III** avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une **résection complète**

AMM2' : En monothérapie dans le traitement **adjuvant** des **adolescents âgés de 12 ans et plus** atteints d'un **mélanome de stade IIB, IIC ou III**, ayant eu une résection complète

I000625 (AMM2') : 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** ayant eu une résection complète

I000626 (AMM2') : En monothérapie dans le traitement des **adolescents âgés de 12 ans et plus** atteints d'un **mélanome de stade III** ayant eu une résection complète ou avancé (**non résecable** ou métastatique)

Figure 6 : évolution des pratiques de codage par les ES des indications de pembrolizumab dans les cancers de la peau en fonction des évolutions réglementaires de 2018 à 2024

➤ Description des situations hors AMM rencontrées (recueil OMEDIT)

Le **tableau 9** recense les situations hors AMM dans les tumeurs malignes de la peau déclarées aux OMEDIT dans les régions participantes.

Tableau 9 : description des situations hors AMM déclarées aux OMEDIT pour tumeurs malignes de la peau

Situations	File active (N=196)		Initiation (N=142)		Total	
	Nombre de patients	% patients	Nombre de patients	% patients	Nombre d'ES concernés	Nombre de régions concernées
Carcinome épidermoïde cutané	115	58,7%	119	83,8%	-	-
En monothérapie	110	56,1%	116	81,7%	-	-
en 1 ^{ère} ligne, en monothérapie	54	-	41	-	22	8
en 2 ^{ème} ligne ou plus, en monothérapie	36	-	33	-	19	7
en monothérapie, sans précision de la ligne	20	-	42	-	14	5
En association	5	2,6%	2	1,4%	-	-
en 1 ^{ère} ligne, en association au dabrafénib et au tramétinib	1	-	0	-	1	1
en association à cetuximab, sans précision de la ligne	0	-	2	-	2	1
en 2 ^{ème} ligne ou plus, en association à une chimiothérapie (sans précision)	4	-	0	-	1	1
Traitement adjuvant	0	0,0%	1	0,7%	-	-
en monothérapie	0	-	1	-	1	1
Mélanome	74	37,7%	14	9,9%	-	-
Mélanome, traitement néoadjuvant	35	17,8%	8	5,6%	-	-
En monothérapie	34	-	8	-	10	5
En association au lenvatinib	1	-	0	-	1	1
Mélanome, traitement adjuvant	0	0,0%	1	0,7%	-	-
En monothérapie	0	-	1	-	1	1
<i>I000477 depuis le 22/11/2019 (stade III) et I000625 depuis le 05/07/2023 (stades IIb et IIc)</i>	0	-	1	-	1	1
Mélanome avancé (non résécable ou métastatique)	33	16,8%	5	3,5%	-	-
En monothérapie en 1 ^{ère} ligne	0	-	1	-	1	1

Situations	File active (N=196)		Initiation (N=142)		Total	
	Nombre de patients	% patients	Nombre de patients	% patients	Nombre d'ES concernés	Nombre de régions concernées
<i>I000210 depuis le 10/01/2017 (adultes) et I000626 depuis le 05/07/2023 (adolescents)</i>						
en 1 ^{ère} ligne, en association à des inhibiteurs MEK et BRAF	10	-	0	-	3	2
en 2 ^{ème} ligne ou plus, en association au lenvatinib	22	-	4	-	7	5
en 2 ^{ème} ligne ou plus, en association à ipilimumab (après 1 ^{ère} ligne par anti PD1/PL1)	1	-	0	-	1	1
Mélanome choroïdien	6	3,1%	0	0,0%	-	-
en monothérapie	6	-	0	-	2	1
Autres	7	3,6%	9	6,3%	-	-
Carcinome de Merkel, en monothérapie, sans précision de la ligne	2	-	4	-	4	4
Carcinome de Merkel, en 1 ^{ère} ligne, en monothérapie	1	-	2	-	3	3
Carcinome basocellulaire, en monothérapie, sans précision de la ligne	2	-	1	-	2	2
Carcinome cutané épidermoïde ou basocellulaire, en monothérapie, sans précision de la ligne	0	-	2	-	1	1
Carcinome annexiel métastatique, en monothérapie, sans précision de la ligne	2	-	0	-	1	1

➤ *Analyse – discussion*

Trois situations hors AMM ressortent de l'analyse en termes d'importance de nombre de patients et d'ES concernés :

- **Traitement des carcinomes épidermoïdes cutanés en monothérapie**, basé notamment sur les références ci-dessous :
 - *Hughes, B. G. M. et al. Pembrolizumab for locally advanced and recurrent/metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (KEYNOTE-629 study): an open-label, nonrandomized, multicenter, phase II trial. Ann Oncol 32, 1276–1285 (2021).*
 - *Geiger, J. L. et al. KEYNOTE-630: Phase 3 study of adjuvant pembrolizumab versus placebo in patients with high-risk, locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma. JCO 37, TPS9597–TPS9597 (2019).*
- **Traitement néoadjuvant des mélanomes**, avec trois références :
 - *Mao, L. et al. NeoPlus: A phase II study of neoadjuvant lenvatinib and pembrolizumab in resectable mucosal melanoma. JCO 41, 9514–9514 (2023).*
 - *Patel, S. P. et al. Neoadjuvant–Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med 388, 813–823 (2023).*
 - *Sharon, C. E. et al. Long-term outcomes to neoadjuvant pembrolizumab based on pathological response for patients with resectable stage III/IV cutaneous melanoma. Ann Oncol 34, 806–812 (2023).*
- **Traitement des mélanomes avancés en association (avec lenvatinib notamment) :**
 - *Arance, A. et al. Phase II LEAP-004 Study of Lenvatinib Plus Pembrolizumab for Melanoma With Confirmed Progression on a Programmed Cell Death Protein-1 or Programmed Death Ligand 1 Inhibitor Given as Monotherapy or in Combination. J Clin Oncol 41, 75–85 (2023).*

Ces situations hors AMM pourraient être potentiellement éligibles à l'élaboration de CPC, en l'absence d'essai clinique recensé à ce jour dans ces situations, sous réserve de l'analyse du rapport bénéfice/risque et de l'objectivation par les experts d'un besoin thérapeutique avéré dans la prise en charge de ces cancers.

iii. Tumeurs malignes du poumon

➤ Indications de pembrolizumab prises en charge dans les tumeurs malignes du poumon

Le **tableau 10** détaille les indications du pembrolizumab agréées aux collectivités en France dans les tumeurs malignes du poumon.

Tableau 10 : liste des indications du pembrolizumab agréées aux collectivités en France dans les tumeurs malignes du poumon

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)	
CBNPC métastatique 1 ^{ère} ligne	
I000392 (06/12/2017)	En monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique dont les tumeurs expriment PDL1 avec un score de proportion tumorale (TPS) > ou = 50% sans mutation tumorales d'EGFR ou d'ALK
I000476 (22/11/2019)	En association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine , dans le traitement de première ligne des patients adultes (statut de performance ECOG de 0 ou 1) atteints de CBNPC métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK
I000501 (05/06/2020)	En association au carboplatine et au paclitaxel ou au nab-paclitaxel , dans le traitement de première ligne des patients adultes (statut de performance ECOG de 0 ou 1) atteints de CBNPC métastatique épidermoïde
CBNPC localement avancé ou métastatique au-delà de la 1 ^{ère} ligne	
I000211 (06/12/2017)	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure, les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK ayant préalablement reçu un traitement autorisé pour ces mutations

Par ailleurs, le pembrolizumab dispose de quatre indications d'AMM européennes non agréées aux collectivités en France ou ne disposant pas d'une AAP dans les cancers bronchiques non à petites cellules :

- En monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un CBNPC à haut risque de récurrence après résection complète et une chimiothérapie à base de sels de platine (date AMM = 12/10/2023) ;
- En association à une chimiothérapie à base de sels de platine en traitement néoadjuvant, puis poursuivi en monothérapie en traitement adjuvant, dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC résécable à haut risque de récurrence (date AMM = 25/03/2024).

➤ Analyse des données PMSI

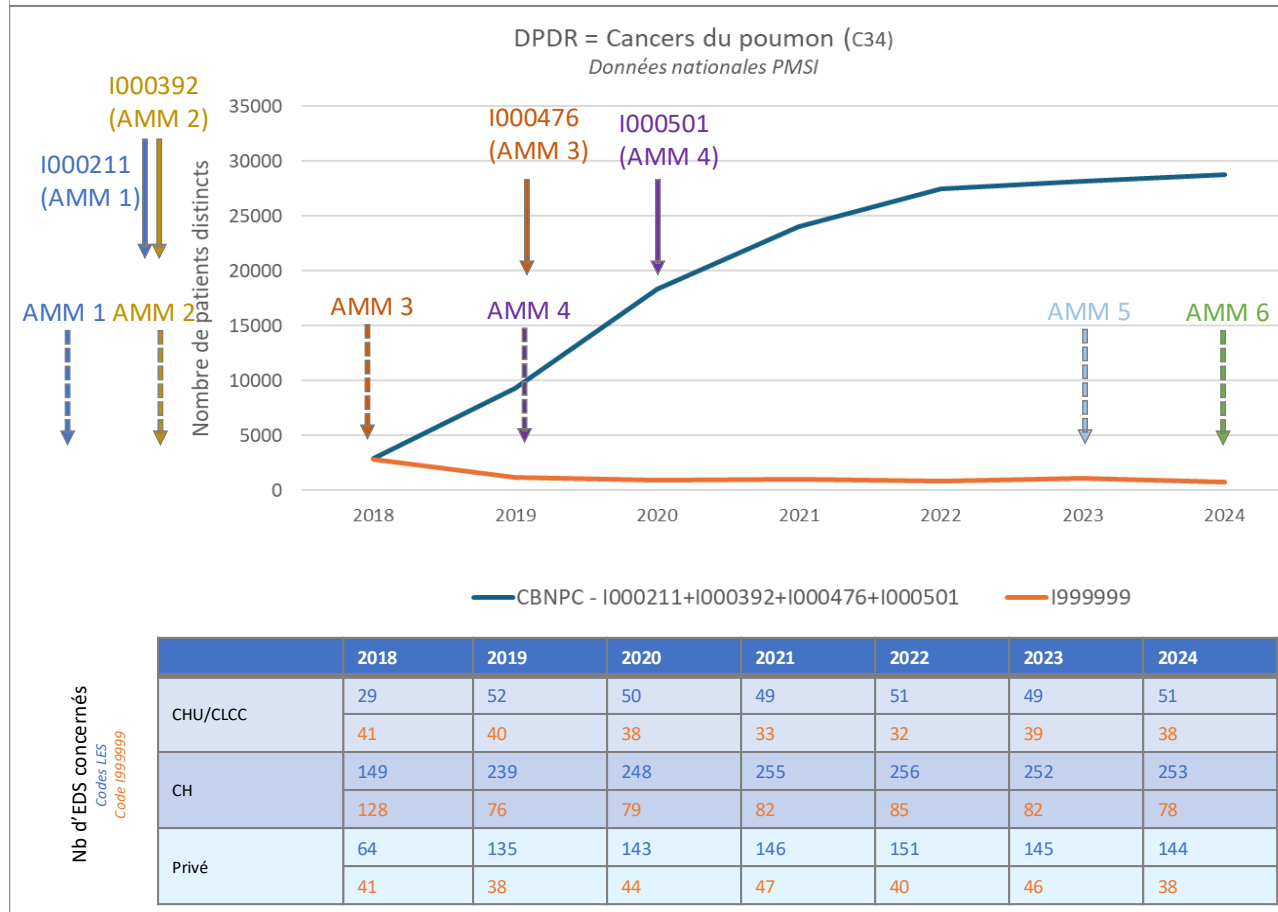
La répartition par région du nombre de patients présentant une prescription hors AMM de pembrolizumab dans le traitement des tumeurs malignes du poumon figure dans le **tableau 11**.

Tableau 11 : nombre de patients par région (file active) ayant bénéficié en 2023 d'une facturation de pembrolizumab pour tumeur maligne du poumon avec code indication I999999 – source : PMSI

Région	Nb patients	%
Auvergne-Rhône-Alpes	97	8,9%
Bourgogne-Franche-Comté	46	4,2%
Bretagne	76	6,9%
Centre-Val de Loire	20	1,8%
Corse	4	0,4%
Grand Est	89	8,1%
Guadeloupe	6	0,5%
Guyane	11	1,0%
Hauts-de-France	198	18,1%
Ile-de-France	174	15,9%
Martinique	2	0,2%
Normandie	80	7,3%
Nouvelle-Aquitaine	68	6,2%
Occitanie	116	10,6%
Pays de la Loire	56	5,1%
Provence-Alpes-Côte d'Azur	49	4,5%
Total France	1 094	100%

L'analyse de l'évolution des pratiques de codage par les ES des indications de la liste en sus de pembrolizumab en fonction des évolutions réglementaires réalisée à partir des données du PMSI est représentée dans la [figure 7](#) pour les tumeurs malignes du poumon.

Cancers pulmonaires



AMM 1 : 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 $\geq 1\%$** , 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

I000211 : Traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment **PD-L1**, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure, les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK ayant préalablement reçu un traitement autorisé pour ces mutations

AMM2 = I000392 :
En monothérapie dans le traitement de **première ligne** des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique dont les tumeurs expriment **PDL1 avec un score de proportion tumorale (TPS) > 0** ou = 50% sans mutation tumorales d'EGFR ou d'ALK

AMM3 = I000476 :
En association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine, dans le traitement de **première ligne** des patients adultes (statut de performance ECOG de 0 ou 1) atteints de CBNPC métastatique, **non-épidermoïde** dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK

AMM4 = I000501 :
En association au carboplatine et au paclitaxel ou au nab-paclitaxel, dans le traitement de **première ligne** des patients adultes (statut de performance ECOG de 0 ou 1) atteints de CBNPC métastatique **épidermoïde**.

AMM 5 : 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

AMM 6 : 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

Figure 7 : évolution des pratiques de codage par les ES des indications de pembrolizumab dans les cancers du poumon en fonction des évolutions réglementaires de 2018 à 2024

➤ Description des situations hors AMM rencontrées (recueil OMEDIT)

Le **tableau 12** recense les situations hors AMM dans les tumeurs malignes du poumon déclarées aux OMEDIT dans les régions participantes.

Tableau 12 : description des situations hors AMM déclarées aux OMEDIT pour tumeurs malignes du poumon

Situations	File active (N=50)		Initiation (N=58)		Total	
	Nombre de patients	% patients	Nombre de patients	% patients	Nombre d'ES concernés	Nombre de régions concernées
Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)	39	78,0%	53	91,4%	-	-
CBNPC métastatique sans autre précision	22	44,0%	8	13,8%	-	-
en maintenance en association au pemetrexed (après une 1 ^{ère} ligne pembrolizumab + pemetrexed + sels de platine)	12	-	0	-	1	1
en 2 ^{ème} ligne ou plus, en association au carboplatine et paclitaxel	3	-	0	-	3	1
en 2 ^{ème} ligne ou plus, en association au carboplatine et pemetrexed	1	-	4	-	3	3
en rechallenge, en monothérapie	3	-	0	-	3	2
en 2 ^{ème} ligne ou plus, en monothérapie, après une 1 ^{ère} ligne par pemetrexed + paclitaxel <i>I000211 depuis le 06/12/2017</i>	1	-	1	-	2	2
en 2 ^{ème} ligne ou plus, en monothérapie, après une 1 ^{ère} ligne par crizotinib <i>I000211 depuis le 06/12/2017</i>	1	-	0	-	1	1
en 2 ^{ème} ligne ou plus, en monothérapie, après une 1 ^{ère} ligne par nivolumab <i>I000211 depuis le 06/12/2017</i>	1	-	0	-	1	1
en 2 ^{ème} ligne ou plus, en monothérapie, sans précision de la 1 ^{ère} ligne <i>I000211 depuis le 06/12/2017</i>	0	-	2	-	2	1
en association au carboplatine et pemetrexed, sans précision de la ligne	0	-	1	-	1	1
CBNPC non épidermoïde métastatique	6	12,0%	36	62,1%	-	-
en 1 ^{ère} ligne, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de paclitaxel	6	-	14	-	6	4
en 1 ^{ère} ligne, en association au carboplatine et pemetrexed <i>I000476 depuis le 22/11/2019</i>	0	-	11	-	1	1
en 1 ^{ère} ligne en monothérapie	0	-	7	-	2	1
en 2 ^{ème} ligne, en monothérapie, après une 1 ^{ère} ligne pemetrexed + carboplatine <i>I000211 depuis le 06/12/2017</i>	0	-	1	-	1	1

Situations	File active (N=50)		Initiation (N=58)		Total	
	Nombre de patients	% patients	Nombre de patients	% patients	Nombre d'ES concernés	Nombre de régions concernées
en 2 ^{ème} ligne ou plus, en association à carboplatine et pemetrexed	0	-	3	-	3	1
CBNPC en traitement néoadjuvant	7	14,0%	2	3,4%	-	-
en association à chimiothérapie à base de sels de platine et paclitaxel <i>AMM européenne non agréée aux coll. non AAP</i>	3	-	1	-	4	2
en association à chimiothérapie à base de sels de platine et pemetrexed <i>AMM européenne non agréée aux coll. non AAP</i>	4	-	0	-	2	2
en monothérapie	0	-	1	-	1	1
CBNPC en traitement adjuvant	0	0,0%	1	1,7%	-	-
en association au carboplatine et pemetrexed <i>AMM européenne non agréée aux coll. non AAP (en monothérapie)</i>	0	-	1	-	1	1
CBNPC épidermoïde métastatique sans précision statut PDL1	2	4,0%	1	1,7%	-	-
en 1 ^{ère} ligne, en association au carboplatine et paclitaxel <i>1000501 depuis le 05/06/2020</i>	0	-	1	-	1	1
en 1 ^{ère} ligne, en monothérapie	2	-	0	-	2	2
CBNPC épidermoïde métastatique avec PDL1 négatif	1	2,0%	0	0,0%	-	-
en 1 ^{ère} ligne, en monothérapie	1	-	0	-	1	1
CBNPC épidermoïde métastatique PDL1 < 50%	1	2,0%	1	1,7%	-	-
en 1 ^{ère} ligne, en monothérapie	1	-	1	-	2	2
CBNPC non métastatique	0	0,0%	4	6,9%	-	-
en 1 ^{ère} ligne, en association au carboplatine et pemetrexed (patient récusé pour la RTCT)	0	-	1	-	1	1
en 1 ^{ère} ligne, en monothérapie (patient récusé pour la RTCT)	0	-	3	-	2	1
Cancer bronchique à petites cellules	3	6,0%	0	0,0%	-	-
en association au carboplatine et au paclitaxel	3	-	0	-	3	2
Carcinome sarcomatoïde du poumon	1	2,0%	1	1,7%	-	-
en 1 ^{ère} ligne, en association au carboplatine et au paclitaxel	0	-	1	-	1	1
en 1 ^{ère} ligne, en monothérapie	1	-	0	-	1	1
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules	2	4,0%	0	0,0%	-	-
en monothérapie en 2 ^{ème} ligne	1	-	0	-	1	1

Situations	File active (N=50)		Initiation (N=58)		Total	
	Nombre de patients	% patients	Nombre de patients	% patients	Nombre d'ES concernés	Nombre de régions concernées
en 2 ^{ème} ligne ou plus, en association au carboplatine et au paclitaxel	1	-	0	-	1	1
Carcinome NUT	1	2,0%	0	0,0%	-	-
en 1 ^{ère} ligne, en association au carboplatine et au paclitaxel	1	-	0	-	1	1
Tumeur SMARC A4 déficiente	4	8,0%	4	6,9%	-	-
en 1 ^{ère} ligne, en association au carboplatine et paclitaxel	0	-	1	-	1	1
en 2 ^{ème} ligne ou plus, en association au carboplatine et paclitaxel	4	-	3	-	4	4

➤ *Analyse - discussion*

En l'absence de transmission systématique de la description des types histologiques de cancer bronchique et statut tumoral associé, il a été difficile d'analyser de façon précise les causes de déclarations hors AMM.

Il n'a pas été relevé de situation hors AMM particulière susceptible de faire l'objet d'un CPC.

A noter que les indications d'AMM européennes dans le traitement adjuvant et néoadjuvant (non agréées aux collectivités en France) ont été retrouvées parmi les déclarations hors AMM.

iv. Tumeurs malignes du sein

➤ *Indications de pembrolizumab prises en charge dans les tumeurs malignes du sein*

Le **tableau 13** détaille les indications du pembrolizumab agréées aux collectivités en France dans les tumeurs malignes du sein.

Tableau 13 : liste des indications du pembrolizumab agréées aux collectivités en France dans les tumeurs malignes du sein

Cancer du sein	
Traitement néoadjuvant/adjuvant	
I000671 (21/11/2024)	En association à une chimiothérapie <u>comme traitement néoadjuvant</u> , puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie <u>comme traitement adjuvant</u> , 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
Traitement du cancer du sein localement récurrent non résécable ou métastatique	
I000628 (05/07/2023)	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

➤ *Analyse des données PMSI*

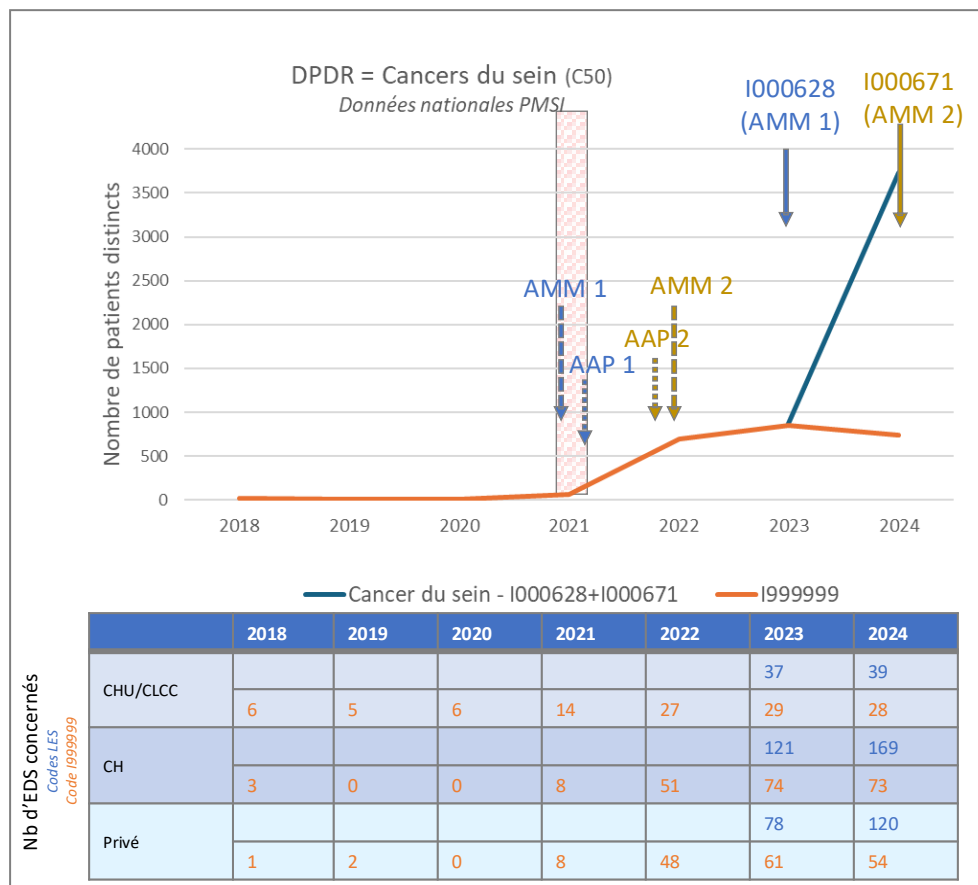
La répartition par région du nombre de patients présentant une prescription hors AMM de pembrolizumab dans le traitement des tumeurs malignes du sein figure dans le [tableau 14](#).

Tableau 14 : nombre de patients par région (file active) ayant bénéficié en 2023 d'une facturation de pembrolizumab pour tumeur maligne du sein avec code indication I999999 – source : PMSI

Région	Nb patients	%
Auvergne-Rhône-Alpes	75	8,8%
Bourgogne-Franche-Comté	10	1,2%
Bretagne	31	3,7%
Centre-Val de Loire	43	5,1%
Corse	3	0,4%
Grand Est	35	4,1%
Guadeloupe	10	1,2%
Guyane	69	8,1%
Hauts-de-France	252	29,7%
Ile-de-France	5	0,6%
Martinique	10	1,2%
Normandie	52	6,1%
Nouvelle-Aquitaine	71	8,4%
Occitanie	107	12,6%
Pays de la Loire	47	5,5%
Provence-Alpes-Côte d'Azur	28	3,3%
Réunion	1	0,1%
Total France	849	100%

L'analyse de l'évolution des pratiques de codage par les ES des indications de la liste en sus de pembrolizumab en fonction des évolutions réglementaires est représentée dans la [figure 8](#) pour les tumeurs malignes du sein.

Cancers du sein



AMM 1 = I000628 : 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

AMM2 = I000671 : En association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, 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

 Période transitoire sans PEC

Figure 8 : évolution des pratiques de codage par les ES des indications de pembrolizumab dans les cancers du sein en fonction des évolutions réglementaires de 2018 à 2024

➤ Description des situations hors AMM rencontrées (recueil OMEDIT)

Le **tableau 15** recense les situations hors AMM dans les tumeurs malignes du sein déclarées aux OMEDIT dans les régions participantes.

Tableau 15 : description des situations hors AMM déclarées aux OMEDIT pour tumeurs malignes du sein

Situations	File active (N=101)		Initiation (N=103)		Total	
	Nombre de patients	% patients	Nombre de patients	% patients	Nombre d'ES concernés	Nombre de régions concernées
Cancer du sein triple négatif en traitement néoadjuvant + adjuvant	73	72,2%	91		-	-
en association à une chimiothérapie en traitement néoadjuvant puis en monothérapie en traitement adjuvant <i>1000671 depuis le 21/11/2024</i>	73	-	85	-	21	5
en monothérapie en traitement néoadjuvant	0	-	6	-	2	2
Cancer du sein avancé ou métastatique triple négatif métastatique	26	25,8%	6		-	-
En 1^{ère} ligne	13	12,9%	2		-	-
en association à une chimiothérapie <i>1000628 depuis le 05/07/2023</i>	13	-	2	-	7	4
En 2^{ème} ligne ou plus	13	12,9%	4		-	-
en monothérapie	2	-	1	-	3	3
en association à épirubicine et cyclophosphamide	8	-	2	-	2	2
en association avec le paclitaxel	2	-	0	-	1	1
en association à carboplatine et paclitaxel	0	-	1	-	1	1
en association à une chimiothérapie (sans précision)	1	-	0	-	1	1

Situations	File active (N=101)		Initiation (N=103)		Total	
	Nombre de patients	% patients	Nombre de patients	% patients	Nombre d'ES concernés	Nombre de régions concernées
Ligne non précisée	0	0,0%	6		-	-
en association à une chimiothérapie	0	-	3	-	3	3
en monothérapie	0	-	3	-	2	1
Cancer du sein MSIH/dMMR	1	1,0%	0		-	-
en 2^{ème} ligne ou plus, en monothérapie	1	-	0	-	1	1
Angiosarcome du sein	1	1,0%	0		-	-
en 2^{ème} ligne ou plus, en monothérapie	1	-	0	-	1	1

➤ *Analyse - discussion*

Les situations hors AMM majoritairement remontées par les ES concernent les deux indications d'AMM ayant obtenu une prise en charge en sus des GHS.

Il n'a pas été relevé de situation hors AMM particulière susceptible de faire l'objet d'un CPC.

v. Tumeurs malignes gynécologiques

➤ *Indications de pembrolizumab prises en charge dans les tumeurs malignes gynécologiques*

Le **tableau 16** détaille les indications du pembrolizumab agréées aux collectivités en France dans les tumeurs malignes gynécologiques.

Tableau 16 : liste des indications du pembrolizumab agréées aux collectivités en France dans les tumeurs malignes gynécologiques

Cancer de l'endomètre	
<i>1000629 (05/07/2023)</i>	En association au lenvatinib 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	
<i>1000627 (05/07/2023)</i>	En association à une chimiothérapie avec ou sans bevacizumab , 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 ≥ 1
<i>CPEBM10 (13/02/2025)</i>	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

Par ailleurs, le pembrolizumab dispose de deux indications d'AMM européennes non agréées aux collectivités en France ou ne disposant pas d'une AAP dans les cancers de l'endomètre :

- En association au carboplatine et au paclitaxel, 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 (date AMM = 21/10/2024)
- En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de cancer de l'endomètre avancé ou récidivant MSIH/dMMR, 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 (date AMM = 25/04/2022).

➤ *Analyse des données PMSI*

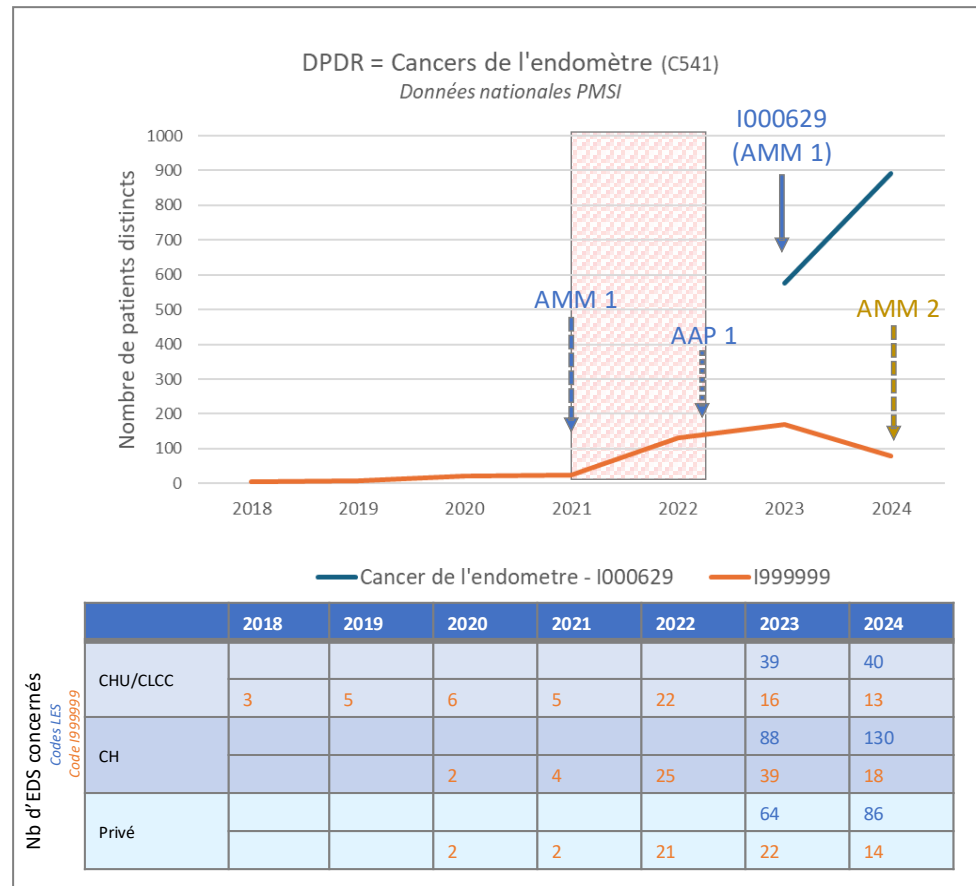
La répartition par région du nombre de patients présentant une prescription hors AMM de pembrolizumab dans le traitement des tumeurs malignes gynécologiques figure dans le [tableau 17](#).

Tableau 17 : nombre de patients par région (file active) ayant bénéficié en 2023 d'une facturation de pembrolizumab pour tumeur maligne gynécologique avec code indication I999999 – source : PMSI

Région	Nb patients	%
Auvergne-Rhône-Alpes	54	10,7%
Bourgogne-Franche-Comté	17	3,4%
Bretagne	25	5,0%
Centre-Val de Loire	17	3,4%
Corse	3	0,6%
Grand Est	22	4,4%
Guyane	9	1,8%
Hauts-de-France	53	10,5%
Ile-de-France	112	22,2%
Martinique	10	2,0%
Normandie	12	2,4%
Nouvelle-Aquitaine	34	6,7%
Occitanie	61	12,1%
Pays de la Loire	23	4,6%
Provence-Alpes-Côte d'Azur	45	8,9%
Réunion	8	1,6%
Total France	505	100%

L'analyse de l'évolution des pratiques de codage par les ES des indications de la liste en sus de pembrolizumab en fonction des évolutions réglementaires est représentée dans les [figures 9 et 10](#) pour les tumeurs malignes gynécologiques.

Cancers gynécologiques



AMM1 = I000629 : 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**

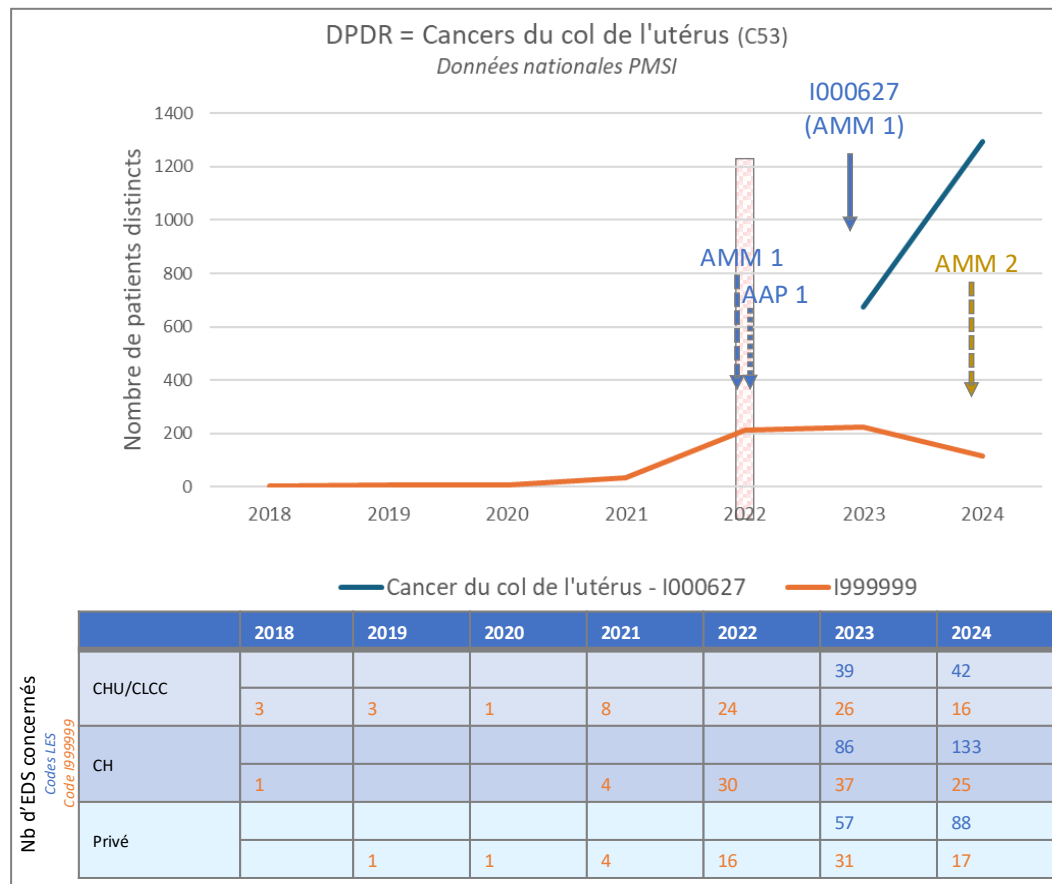
AMM 2: En association au carboplatine et au paclitaxel, est indiqué dans le traitement de **première ligne** des patientes adultes atteintes d'un **cancer de l'endomètre avancé nouvellement diagnostiqué** ou récidivant qui sont éligibles à un traitement systémique.



Période transitoire sans PEC

Figure 9 : évolution des pratiques de codage par les ES des indications de pembrolizumab dans les cancers de l'endomètre en fonction des évolutions réglementaires de 2018 à 2024

Cancers gynécologiques



AMM1 = I000627 : En association à une chimiothérapie avec ou sans bevacizumab, 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 ≥ 1

AMM 2 : 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

Période transitoire sans PEC

Figure 10 : évolution des pratiques de codage par les ES des indications de pembrolizumab dans les cancers du col de l'utérus en fonction des évolutions réglementaires de 2018 à 2024

➤ Description des situations hors AMM rencontrées (recueil OMEDIT)

Le **tableau 18** recense les situations hors AMM dans les tumeurs malignes gynécologiques déclarées aux OMEDIT dans les régions participantes.

Tableau 18 : description des situations hors AMM déclarées aux OMEDIT pour tumeurs malignes gynécologiques

Situations	File active (N=40)		Initiation (N=33)		Total	
	Nombre de patients	% patients	Nombre de patients	% patients	Nombre d'ES concernés	Nombre de régions concernées
Cancer de l'endomètre	27	67,5%	20	60,6%	-	-
en 2 ^{ème} ligne en association au lenvatinib <i>1000629 depuis le 05/07/2023</i>	21	-	5	-	10	4
en 2 ^{ème} ligne ou plus, en monothérapie	1	-	5	-	3	3
en monothérapie sans précision de la ligne	4	-	2	-	3	3
en 1 ^{ère} ligne en association au lenvatinib	0	-	3	-	1	1
en 1 ^{ère} ligne, en association au carboplatine et au paclitaxel <i>AMM européenne non agréée aux coll. non AAP</i>	1	-	0	-	1	1
en 2 ^{ème} ligne en association au carboplatine et au paclitaxel	0	-	5	-	1	1
Cancer de l'endomètre métastatique MSIH/dMMR	0	0,0%	3	9,1%	-	-
en association au carboplatine et au paclitaxel	0	-	2	-	1	1
en 1 ^{ère} ligne, en monothérapie	0	-	1	-	1	1
Cancer du col de l'utérus	12	30,0%	6	18,2%	-	-

Situations	File active (N=40)		Initiation (N=33)		Total	
	Nombre de patients	% patients	Nombre de patients	% patients	Nombre d'ES concernés	Nombre de régions concernées
en association à une chimiothérapie avec ou sans bevacizumab <i>1000627 depuis le 05/07/2023</i>	9	-	3	-	8	4
en 2 ^{ème} ligne ou plus, en monothérapie	3	-	3	-	5	5
Carcinome vulvaire	1	2,5%	1	3,0%	-	-
Carcinome épidermoïde vulvaire en rechute	1		0		-	-
en association à une chimiothérapie	1	-	0	-	1	1
Carcinome malpighien infiltrant de la vulve bien différencié	0	0,0%	1	3,0%		
en 2 ^{ème} ligne ou plus, en monothérapie	0	-	1	-	1	1
Carcinome ovarien	0	0,0%	3	9,1%	-	-
Carcinome ovarien	0	0,0%	2	6,1%	-	-
en 2 ^{ème} ligne ou plus, en monothérapie	0	-	2	-	2	1
Carcinome ovarien onco-pédiatrique	0	0,0%	1	3,0%	-	-
en monothérapie, sans précision de la ligne	0	-	1	-	1	1

➤ *Analyse - discussion*

Les situations hors AMM majoritairement remontées par les ES concernent les deux indications d'AMM ayant obtenu une prise en charge en sus des GHS.

Il n'a pas été relevé de situation hors AMM particulière susceptible de faire l'objet d'un CPC.

L'utilisation du pembrolizumab dans le cancer de l'endomètre métastatique MSIH/dMMR (indication d'AMM européenne non agréée aux collectivités en France) a été relevée pour un petit nombre de patientes (trois initiations de traitement en 2023).

vi. Tumeurs malignes des voies urinaires et du rein

➤ *Indications de pembrolizumab prises en charge dans les tumeurs malignes des voies urinaires et du rein*

Le **tableau 19** détaille les indications du pembrolizumab agréées aux collectivités en France dans les tumeurs malignes des voies urinaires et du rein.

Tableau 19 : liste des indications du pembrolizumab agréées aux collectivités en France dans les tumeurs malignes des voies urinaires et du rein

Carcinome rénal	
Traitement adjuvant	
I000670 (21/11/2024)	En monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un carcinome rénal uniquement à cellules claires à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques
Traitement du carcinome rénal avancé	
I000502 (05/06/2020)	En association à l'axitinib dans le traitement de 1 ^{ère} ligne, au stade avancé, du carcinome rénal uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires
I000669 (21/11/2024)	En association au lenvatinib , en traitement de 1 ^{ère} ligne des patients adultes atteints d'un carcinome rénal avancé uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires
Carcinome urothélial	
I000420 (22/11/2019) Prise en charge dérogatoire	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

Carcinome rénal	
CPEBM09 (12/09/2024)	en association à l'enfortumab vedotin, dans le traitement de 1 ^{ère} ligne des patients adultes atteints de carcinome urothélial non résécable ou métastatique et éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine

Par ailleurs, le pembrolizumab dispose d'une indication d'AMM européenne non agréée aux collectivités en France ou ne disposant pas d'une AAP dans les carcinomes urothéliaux : 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 CPS ≥ 10 (date AMM = 06/07/2018).

➤ *Analyse des données PMSI*

La répartition par région du nombre de patients présentant une prescription hors AMM de pembrolizumab dans le traitement des tumeurs malignes des voies urinaires et du rein figure dans le [tableau 20](#).

Tableau 20 : nombre de patients par région (file active) ayant bénéficié en 2023 d'une facturation de pembrolizumab pour tumeur maligne des voies urinaires et du rein avec code indication I999999 – source : PMSI

Région	Nb patients	%
Auvergne-Rhône-Alpes	42	9,5%
Bourgogne-Franche-Comté	12	2,7%
Bretagne	15	3,4%
Centre-Val de Loire	15	3,4%
Corse	9	2,0%
Grand Est	40	9,0%
Guadeloupe	1	0,2%
Guyane	3	0,7%
Hauts-de-France	20	4,5%
Ile-de-France	61	13,8%
Normandie	34	7,7%
Nouvelle-Aquitaine	53	12,0%
Occitanie	50	11,3%
Pays de la Loire	42	9,5%
Provence-Alpes-Côte d'Azur	46	10,4%
Total France	443	100%

L'analyse de l'évolution des pratiques de codage par les ES des indications de la liste en sus de pembrolizumab en fonction des évolutions réglementaires est représentée dans les *figures 11 et 12* pour les tumeurs malignes des voies urinaires et du rein.

Cancers du rein

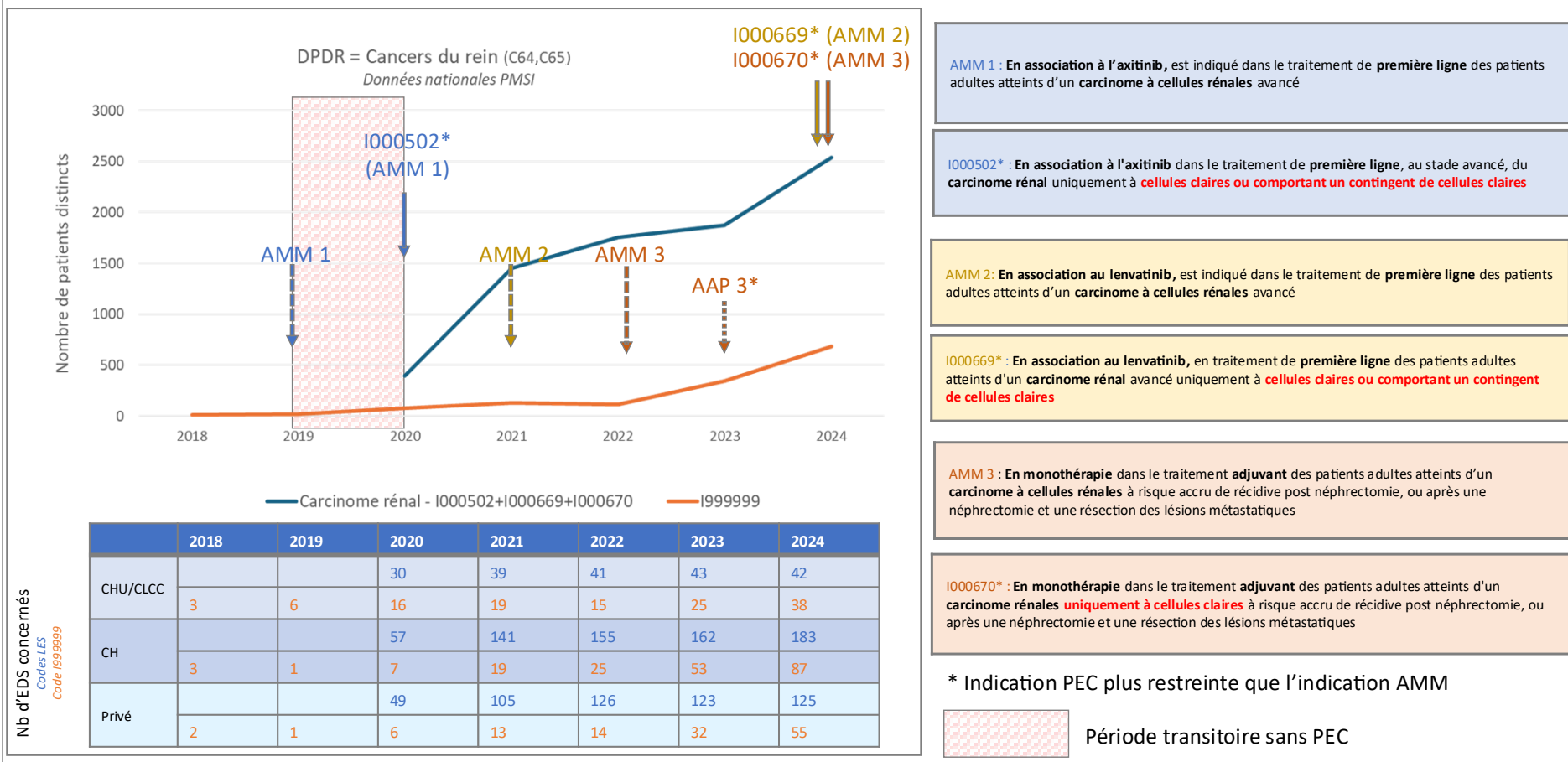
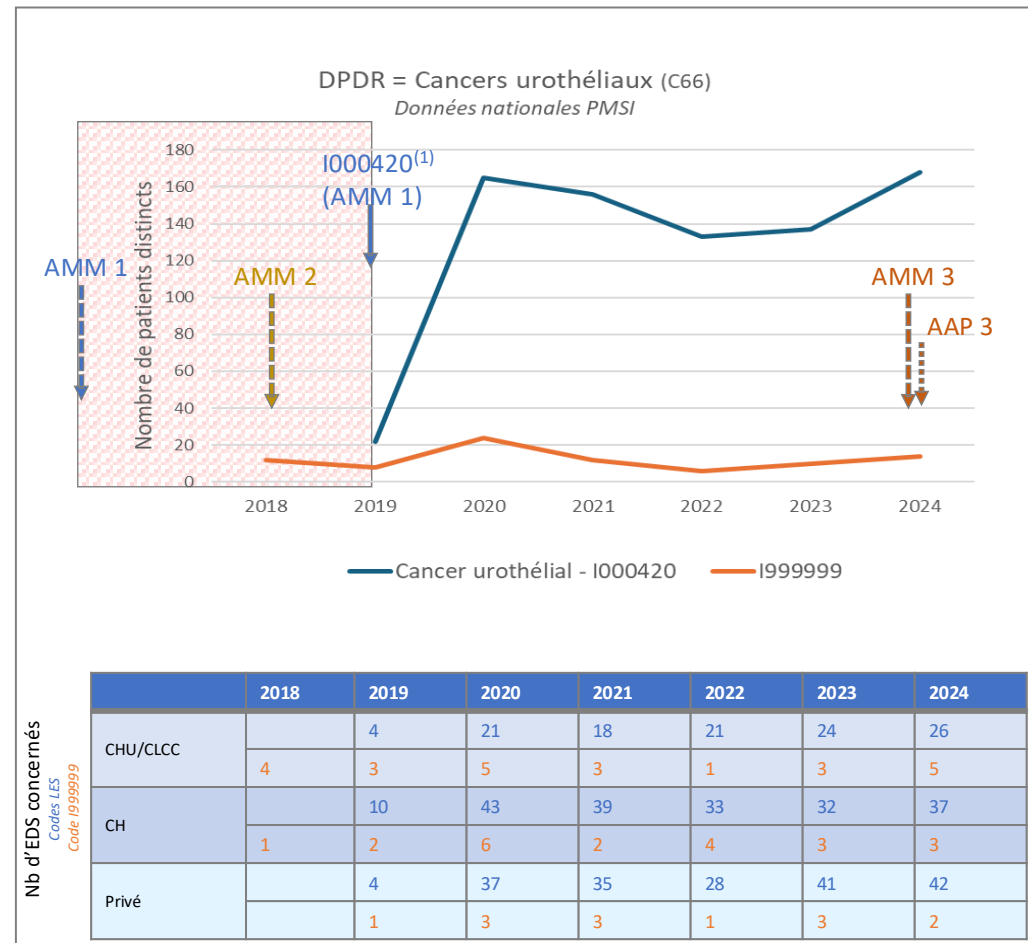


Figure 11 : évolution des pratiques de codage par les ES des indications de pembrolizumab dans les cancers du rein en fonction des évolutions réglementaires de 2018 à 2024

Cancers urothéliaux



AMM1 = I000420⁽¹⁾ : 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**

AMM 2 : 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) ≥ 10**

AMM 3 : 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

¹Prise en charge dérogatoire

Période transitoire sans PEC

Figure 12 : évolution des pratiques de codage par les ES des indications de pembrolizumab dans les cancers urothéliaux en fonction des évolutions réglementaires de 2018 à 2024

➤ Description des situations hors AMM rencontrées (recueil OMEDIT)

Le **tableau 21** recense les situations hors AMM dans les tumeurs malignes des voies urinaires et du rein déclarées aux OMEDIT dans les régions participantes.

Tableau 21 : description des situations hors AMM déclarées aux OMEDIT pour tumeurs malignes des voies urinaires et du rein

Situations	File active (N=19)		Initiation (N=45)		Total	
	Nombre de patients	% patients	Nombre de patients	% patients	Nombre d'ES concernés	Nombre de régions concernées
Carcinome rénal à cellules claires	9	47,4%	24	53,3%	-	-
Traitement adjuvant	4	21,1%	12	26,65%	-	-
en monothérapie I000670 depuis le 21/11/2024	4	-	12	-	7	7
Traitement du stade avancé	5	26,3%	12	26,65%	-	-
en 1 ^{ère} ligne, en association à lenvatinib I000669 depuis le 21/11/2024	5	-	6	-	8	5
en 1 ^{ère} ligne, en association à axitinib I000502 depuis le 05/06/2020	0	-	2	-	1	1
en 2 ^{ème} ligne ou plus, en monothérapie	0	-	1	-	1	1
en 2 ^{ème} ligne, en association à axitinib	0	-	1	-	1	1
en 2 ^{ème} ligne ou plus, en association à lenvatinib	0	-	2	-	2	2
Carcinome rénal papillaire	0	0,0%	8	17,8%	-	-
en 1 ^{ère} ligne en association à axitinib	0	-	8	-	2	1
Carcinome du rein à translocation MIT	1	5,25%	0	0,0%	-	-
en monothérapie	1	-	0	-	1	1
Carcinome urothélial métastatique	8	42,1%	13	28,9%	-	-
en 1 ^{ère} ligne en monothérapie AMM européenne non agréée aux coll. non AAP	5	-	12	-	16	6
en 2 ^{ème} ligne en monothérapie sans antécédent de sels de platine	3	-	0	-	3	2
en 2 ^{ème} ligne ou plus en monothérapie I000420 depuis le 22/11/2019	0	-	1	-	1	1
Carcinome urothélial en traitement adjuvant	1	5,25%	0	0,0%	-	-
en monothérapie	1	-	0	-	1	1

➤ *Analyse - discussion*

Il n'a pas été relevé de situation hors AMM particulière susceptible de faire l'objet d'un CPC.

L'utilisation du pembrolizumab dans le carcinome urothélial métastatique en 1^{ère} ligne en monothérapie (indication d'AMM européenne non agréée aux collectivités en France) a été relevée de manière récurrente (16 ES concernés dans 6 régions), avec 12 initiations de traitements et 5 patients en file active.

vii. Tumeurs malignes des voies aérodigestives supérieures (VADS)

➤ *Indications de pembrolizumab prises en charge dans les tumeurs malignes des VADS*

Le **tableau 22** détaille les indications du pembrolizumab agréées aux collectivités en France dans les tumeurs malignes des VADS.

Tableau 22 : liste des indications du pembrolizumab agréées aux collectivités en France dans les tumeurs malignes des VADS

Carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures (VADS)	
Code (date)	Indications
I000526 (04/11/2020)	En association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU), traitement de 1 ^{ère} ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures métastatique ou récidivant non résécable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1
I000525 (04/11/2020)	En monothérapie, traitement de 1 ^{ère} ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures métastatique ou récidivant non résécable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1

Par ailleurs, le pembrolizumab dispose d'une indication d'AMM européenne non agréée aux collectivités en France ou ne disposant pas d'une AAP dans les carcinomes épidermoïdes des VADS : 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 ≥ 50 % et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine.

➤ *Analyse des données PMSI*

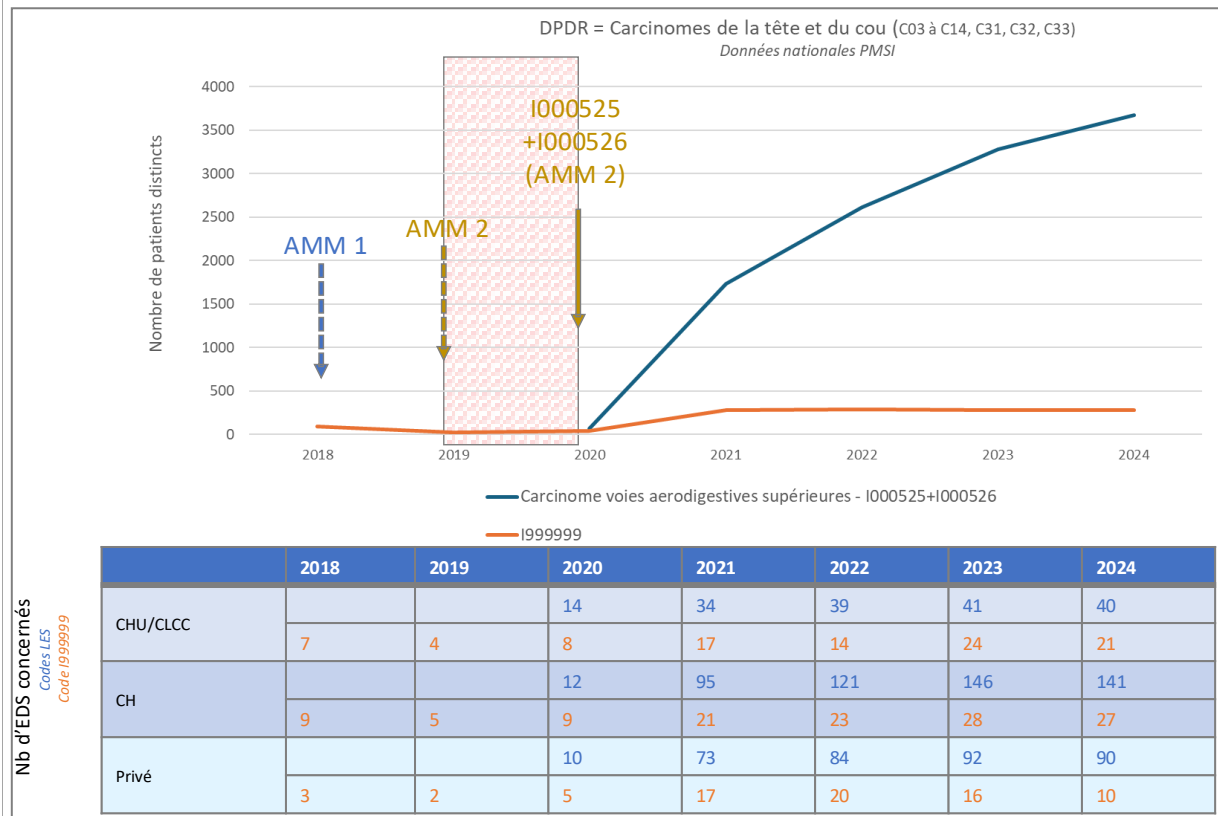
La répartition par région du nombre de patients présentant une prescription hors AMM de pembrolizumab dans le traitement des tumeurs malignes des VADS figure dans le **tableau 23**.

Tableau 23 : nombre de patients par région (file active) ayant bénéficié en 2023 d'une facturation de pembrolizumab pour tumeur maligne des VADS avec code indication I999999 – source : PMSI

Région	Nb patients	%
Auvergne-Rhône-Alpes	38	13,7%
Bourgogne-Franche-Comté	5	1,8%
Bretagne	8	2,9%
Centre-Val de Loire	3	1,1%
Corse	2	0,7%
Grand Est	66	23,8%
Guyane	5	1,8%
Hauts-de-France	46	16,6%
Ile-de-France	30	10,8%
Normandie	6	2,2%
Nouvelle-Aquitaine	22	7,9%
Occitanie	20	7,2%
Pays de la Loire	6	2,2%
Provence-Alpes-Côte d'Azur	18	6,5%
Réunion	2	0,7%
Total France	277	100%

L'analyse de l'évolution des pratiques de codage par les ES des indications de la liste en sus de pembrolizumab en fonction des évolutions réglementaires est représentée dans la [figure 13](#) pour les tumeurs malignes des VADS.

Carcinomes de la tête et du cou



AMM 1 : 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

AMM 2 : 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 ≥ 1**

I000525 : En monothérapie, traitement de **première ligne** des patients adultes atteints d'un **carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures** métastatique ou récidivant **non résécable** dont les tumeurs expriment **PD-L1 avec un CPS ≥ 1**

et

I000526 : En association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU), traitement de **première ligne** des patients adultes atteints d'un **carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures** métastatique ou récidivant **non résécable** dont les tumeurs expriment **PD-L1 avec un CPS ≥ 1**



Période transitoire sans PEC

Figure 13 : évolution des pratiques de codage par les ES des indications de pembrolizumab dans les cancers des VADS en fonction des évolutions réglementaires de 2018 à 2024

➤ Description des situations hors AMM rencontrées (recueil OMEDIT)

Le **tableau 24** recense les situations hors AMM dans les tumeurs malignes des VADS déclarées aux OMEDIT dans les régions participantes.

Tableau 24 : description des situations hors AMM déclarées aux OMEDIT pour tumeurs malignes des VADS

Situations	File active (N=74)		Initiation (N=54)		Total	
	Nombre de patients	% patients	Nombre de patients	% patients	Nombre d'ES concernés	Nombre de régions concernées
Carcinome épidermoïde de la tête et du cou	71	95,9%	53	98,1%	-	-
en 1 ^{ère} ligne, en monothérapie I000525 depuis le 04/11/2020	58	-	1	-	5	3
en 1 ^{ère} ligne, en association au carboplatine et au paclitaxel	4	-	44	-	7	3
en 1 ^{ère} ligne, en association au carboplatine et au docétaxel	1	-	0	-	1	1
en 1 ^{ère} ligne, en association au cisplatine et 5-FU I000526 depuis le 04/11/2020	1	-	0	-	1	1
en 2 ^{ème} ligne ou plus, en association au carboplatine et au paclitaxel	2	-	1	-	3	3
en 2 ^{ème} ligne ou plus, en association au carboplatine et 5-FU	0	-	2	-	2	1
en 2 ^{ème} ligne ou plus, en association à une chimiothérapie (sans précision)	0	-	1	-	1	1
en 2 ^{ème} ligne ou plus, en association au carboplatine	0	-	1	-	1	1
en 2 ^{ème} ligne ou plus, en monothérapie AMM européenne non agréée aux coll. non AAP	1	-	2	-	3	3
en association au cetuximab sans précision de la ligne	4	-	0	-	2	1
en association au carboplatine et paclitaxel, sans précision de la ligne	0	-	1	-	1	1
Adénocarcinome de la parotide	0	0,0%	1	1,9%	-	-
en 2 ^{ème} ligne ou plus, en monothérapie	0	-	1	-	1	1
Carcinome nasopharyngé	3	4,1%	0	0,0%	-	-
en 2 ^{ème} ligne ou plus, en monothérapie	3	-	0	-	2	1

➤ *Analyse - discussion*

La **prescription du pembrolizumab en association au carboplatine et à un taxane (paclitaxel essentiellement) dans le carcinome épidermoïde de la tête et du cou (en 1^{ère} ligne principalement mais également en 2^{ème} ligne)** a été retrouvée dans un nombre significatif de régions et d'ES :

- En 1^{ère} ligne : 44 initiations de traitement et 4 patients en file active (7 ES concernés dans 3 régions) ; il est à noter qu'un seul ES (CLCC de la région Grand Est) concentre à lui seul 39 patients dans cette indication ;
- En 2^{ème} ligne : 1 initiation de traitement et 2 patients en file active (3 ES concernés dans 3 régions).

Les références bibliographiques rapportées par les ES sont notamment les suivantes :

- Cabezas-Camarero, S. et al. *Safety and preliminary activity of pembrolizumab-carboplatin-paclitaxel in heavily pretreated and/or fragile patients with PDL1-positive recurrent/metastatic head and neck cancer. Oncol Lett 25, 37 (2023).*
- Dzienis, M. et al. *Pembrolizumab Plus Carboplatin and Paclitaxel as First-Line Therapy for Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (KEYNOTE-B10): A Single-Arm Phase IV Trial. J Clin Oncol 42, 2989–2999 (2024).*

Cette situation hors AMM pourrait être potentiellement éligible à l'élaboration d'un CPC, en l'absence d'essai clinique recensé à ce jour dans cette situation, sous réserve de l'analyse du rapport bénéfice/risque et de l'objectivation par les experts d'un besoin thérapeutique avéré dans la prise en charge du carcinome épidermoïde de la tête et du cou.

viii. Hémopathies malignes

➤ Indications de pembrolizumab prises en charge dans les hémopathies malignes

Le **tableau 25** détaille les indications du pembrolizumab agréées aux collectivités en France dans les hémopathies malignes.

Tableau 25 : liste des indications du pembrolizumab agréées aux collectivités en France dans les hémopathies malignes

Lymphome de Hodgkin classique	
Code (date)	Indications
I000426 (22/11/2019) Prise en charge dérogatoire	En monothérapie dans le traitement des patients <u>adultes</u> atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin (BV), ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV
I000631 (05/07/2023)	En monothérapie dans le traitement des patients <u>adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus</u> atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches autologue (ASCT) ou après au moins deux lignes de traitement antérieures lorsque la greffe d'ASCT n'est pas une option de traitement.

➤ Analyse des données PMSI

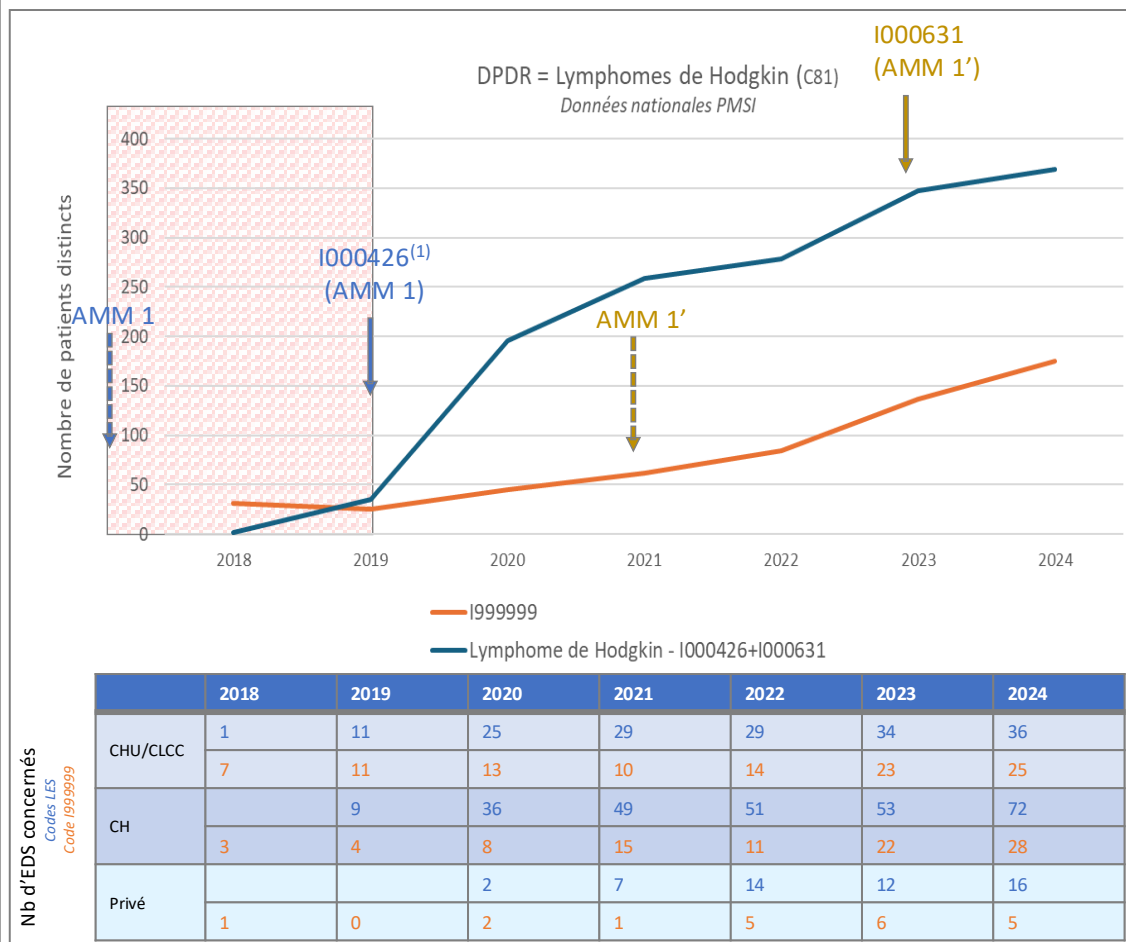
La répartition par région du nombre de patients présentant une prescription hors AMM de pembrolizumab dans le traitement des hémopathies malignes figure dans le **tableau 26**.

Tableau 26 : nombre de patients par région (file active) ayant bénéficié en 2023 d'une facturation de pembrolizumab pour hémopathie maligne avec code indication I999999 – source : PMSI

Région	Nb patients	%
Auvergne-Rhône-Alpes	41	15,7%
Bourgogne-Franche-Comté	16	6,1%
Bretagne	16	6,1%
Centre-Val de Loire	6	1,9%
Grand Est	16	5,7%
Hauts-de-France	13	5,0%
Ile-de-France	70	26,4%
Normandie	12	4,2%
Nouvelle-Aquitaine	19	7,3%
Occitanie	8	3,1%
Pays de la Loire	14	5,4%
Provence-Alpes-Côte d'Azur	24	9,2%
Réunion	10	3,8%
Total France	261	100%

L'analyse de l'évolution des pratiques de codage par les ES des indications de la liste en sus de pembrolizumab en fonction des évolutions réglementaires est représentée dans la *figure 14* pour les hémopathies malignes.

Cancers hématologiques



AMM1 = I000426 : En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHC) en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin (BV), ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV

Puis modification d'AMM

AMM 1' = I000631 : 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 autologue (ASCT) ou après au moins deux lignes de traitement antérieures lorsque la greffe de cellules souches autologue n'est pas une option de traitement.

¹Prise en charge dérogatoire



Période transitoire sans PEC

Figure 14 : évolution des pratiques de codage par les ES des indications de pembrolizumab dans les cancers hématologiques en fonction des évolutions réglementaires de 2018 à 2024

➤ Description des situations hors AMM rencontrées (recueil OMEDIT)

Le **tableau 27** recense les situations hors AMM dans les hémopathies malignes déclarées aux OMEDIT dans les régions participantes.

Tableau 27 : description des situations hors AMM déclarées aux OMEDIT pour hémopathies malignes

Situations	File active (N=22)		Initiation (N=49)		Total	
	Nombre de patients	% patients	Nombre de patients	% patients	Nombre d'ES concernés	Nombre de régions concernées
Lymphome de Hodgkin	13	59,1%	23	46,9%	-	-
en 1 ^{ère} ligne en monothérapie	0	-	2	-	1	1
en 2 ^{ème} ligne ou plus, en association à une chimiothérapie (sans précision)	8	-	14	-	12	7
en 2 ^{ème} ligne ou plus, en association avec gemcitabine, vinorelbine, doxorubicine liposomale pégylée	1	-	3	-	4	2
en 2 ^{ème} ligne ou plus, en monothérapie 1000631 depuis le 05/07/2023 (si ASCT en 1^{ère} ligne)	4	-	1	-	3	3
en 2 ^{ème} ligne ou plus, en association avec gemcitabine	0	-	1	-	1	1
en association avec brentuximab vedotin sans précision de la ligne	0	-	2	-	2	2
Lymphome T/NK	5	22,7%	11	22,4%	-	-
en 2 ^{ème} ligne ou plus, en monothérapie	3	-	9	-	7	4
en 2 ^{ème} ligne ou plus en association à la gemcitabine, oxaliplatine et pégaspargase	0	-	1	-	1	1
en 2 ^{ème} ligne ou plus en association à la gemcitabine, oxaliplatine et L-asparaginase	1	-	0	-	1	1
en 2 ^{ème} ligne ou plus, en association à la gemcitabine	1	-	0	-	1	1
en association à une chimiothérapie (sans précision), sans précision de la ligne	0	-	1	-	1	1
Lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL ou LBDGC)	0	0,0%	4	8,2%	-	-
en 2 ^{ème} ligne ou plus, en association au brentuximab	0		1	-	1	1
en 2 ^{ème} ligne ou plus, en association à une chimiothérapie (sans précision)	0		1	-	1	1
en monothérapie (post CAR-T cells)	0		2	-	1	1
Lymphome folliculaire	0	0,0%	2	4,1%	-	-
en 2 ^{ème} ligne ou plus en association avec lenalidomide, (post CAR-T cells)	0		2	-	1	1

Situations	File active (N=22)		Initiation (N=49)		Total	
	Nombre de patients	% patients	Nombre de patients	% patients	Nombre d'ES concernés	Nombre de régions concernées
Lymphome T angio-immunoblastique	0	0,0%	1	2,0%	-	-
en monothérapie	0		1	-	1	1
Lymphome non hodgkinien à cellules T (sans autre précision)	1	4,55%	1	2,0%	-	-
en 2^{ème} ligne ou plus, en monothérapie	1		1	-	2	2
Lymphome non hodgkinien	1	4,55%	4	8,2%	-	-
en monothérapie (post CAR-T cells)	1		4	-	4	4
Lymphome médiastinal	0	0,0%	2	4,1%	-	-
en 2^{ème} ligne ou plus, en association avec brentuximab	0		2	-	2	2
Mycosis fongoïde	2	9,1%	1	2,0%	-	-
en monothérapie	2		1	-	2	2

➤ *Analyse - discussion*

Deux situations hors AMM ressortent de l'analyse en termes d'importance de nombre de patients et d'ES concernés :

- **Lymphome de Hodgkin, en 2^{ème} ligne ou plus, en association à une chimiothérapie**, basé notamment sur les références ci-dessous :
 - Bryan, L. J. et al. *Pembrolizumab (PEM) Added to ICE Chemotherapy Results in High Complete Metabolic Response Rates in Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma (cHL): A Multi-Institutional Phase II Trial*. *Blood* 138, 229–229 (2021).
 - Moskowitz, A. J. et al. *Phase II Trial of Pembrolizumab Plus Gemcitabine, Vinorelbine, and Liposomal Doxorubicin as Second-Line Therapy for Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma*. *JCO* 39, 3109–3117 (2021).
 - Zhang, Y.-C. et al. *Combination of PD-1 inhibitor with GVD (gemcitabine, vinorelbine, liposomal doxorubicin) versus GVD regimen as second-line therapy for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma*. *Br J Haematol* 196, 127–135 (2022).
 - Massaro, F., Meuleman, N., Bron, D., Vercruyssen, M. & Maerevoet, M. *Brentuximab Vedotin and Pembrolizumab Combination in Patients with Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma: A Single-Centre Retrospective Analysis*. *Cancers* 14, 982 (2022).
 - Stuver, R., Noy, A., Vardhana, S. A., Zelenetz, A. D. & Moskowitz, A. J. *Gemcitabine plus pembrolizumab after checkpoint blockade failure as a strategy in multiply relapsed Hodgkin lymphoma*. *Br J Haematol* 204, e17–e20 (2024).
- **Lymphome T/NK, en monothérapie, en 2^{ème} ligne ou plus**, avec les trois références ci-dessous :
 - Kwong, Y.-L. et al. *PD1 blockade with pembrolizumab is highly effective in relapsed or refractory NK/T-cell lymphoma failing l-asparaginase*. *Blood* 129, 2437–2442 (2017).
 - Li, X. et al. *Activity of pembrolizumab in relapsed/refractory NK/T-cell lymphoma*. *J Hematol Oncol* 11, 15 (2018).
 - Cai, J. et al. *Combination of anti-PD-1 antibody with P-GEMOX as a potentially effective immunochemotherapy for advanced natural killer/T cell lymphoma*. *Signal Transduct Target Ther* 5, 289 (2020).

Ces situations hors AMM pourraient être potentiellement éligibles à l'élaboration d'un CPC, en l'absence d'essai clinique recensé à ce jour dans ces situations, sous réserve de l'analyse du rapport bénéfice/risque et de l'objectivation par les experts d'un besoin thérapeutique avéré dans la prise en charge de ces pathologies.

ix. Autres pathologies

➤ Pathologies cancéreuses

Plusieurs types de cancers pour lesquels le pembrolizumab ne dispose d'aucune indication d'AMM ont été retrouvés parmi les déclarations hors AMM ; ces données sont présentées dans le [tableau 28](#).

Tableau 28 : description des situations hors AMM déclarées aux OMEDIT pour les pathologies cancéreuses pour lesquelles le pembrolizumab ne dispose pas d'indication d'AMM

Situations	File active (N=22)		Initiation (N=19)		Total	
	Nombre de patients	% patients	Nombre de patients	% patients	Nombre d'ES concernés	Nombre de régions concernées
Cancer de la thyroïde	9	40,9%	4	21,05%	-	-
Cancer de la thyroïde métastatique	9	40,9%	3	15,8%	-	-
en monothérapie, sans précision de la ligne	3	-	3	-	4	2
en 2 ^{ème} ligne ou plus, en association au lenvatinib	4	-	0	-	2	1
en 2 ^{ème} ligne ou plus, en monothérapie	1	-	0	-	1	1
en 2 ^{ème} ligne ou plus, en association au carboplatine et paclitaxel	1	-	0	-	1	1
Cancer anaplasique de la thyroïde localement avancé	0	0,0%	1	5,3%	-	-
en progression sous chimiothérapie, en monothérapie	0	-	1	-	1	1
Sarcome	5	22,7%	4	21,05%	-	-
Sarcome de Kaposi	1	4,5%	2	10,5%	-	-
en monothérapie, sans précision de la ligne	1	-	1	-	2	2
en 2 ^{ème} ligne, en monothérapie	0	-	1	-	1	1
Angiosarcome localement avancé	2	9,1%	0	0,0%	-	-
en monothérapie	2	-	0	-	1	1
Angiosarcome du foie	1	4,5%	0	0,0%	-	-
en monothérapie	1	-	0	-	1	1
Liposarcome pléomorphe	0	0,0%	2	10,5%	-	-

Situations	File active (N=22)		Initiation (N=19)		Total	
	Nombre de patients	% patients	Nombre de patients	% patients	Nombre d'ES concernés	Nombre de régions concernées
en monothérapie	0	-	1	-	1	1
en association au rituximab	0	-	1	-	1	1
Sarcome épithélioïde métastatique	1	4,5%	0	0,0%	-	-
en monothérapie	1	-	0	-	1	1
Cancer du thymus	0	0,0%	4	21,05%	-	-
en 2 ^{ème} ligne ou plus, en monothérapie	0	-	2	-	2	2
en 2 ^{ème} ligne ou plus, en association avec une chimiothérapie (sans précision)	0	-	1	-	1	1
en association au lenvatinib	0	-	1	-	1	1
Cup syndrom PDL-1 positif	4	18,2%	0	-	-	-
en rechute, en monothérapie	3	-	0	-	3	2
en 1 ^{ère} ligne, en monothérapie	1	-	0	-	1	1
Carcinome épidermoïde de la vessie	0	0,0%	3	15,8%	-	-
en monothérapie, sans précision de la ligne	0	-	3	-	3	2
Carcinome épidermoïde de la verge	1	4,5%	1	5,3%	-	-
en 2 ^{ème} ligne ou plus, en monothérapie	1	-	1	-	2	2
GIST	0	0,0%	1	5,3%	-	-
en 2 ^{ème} ligne ou plus, en monothérapie	0	-	1	-	1	1
Corticosurrenalome malin métastatique en rechute ou réfractaire	1	4,5%	0	0,0%	-	-
en monothérapie	1	-	0	-	1	1
Paragangliome	0	0,0%	1	5,3%	-	-
en monothérapie	0	-	1	-	1	1
Carcinome peu différencié d'origine inconnue	0	0,0%	1	5,3%	-	-
en monothérapie	0	-	1	-	1	1
Chordome évolutif en rechute	2	9,1%	0	0,0%	-	-
en monothérapie	2	-	0	-	2	2

➤ Pathologies hors cancer

Quatre pathologies hors cancer ont été retrouvées parmi les déclarations hors AMM ; ces données sont présentées dans le [tableau 29](#).

Tableau 29 : description des situations hors AMM déclarées aux OMEDIT pour des pathologies non cancéreuses pour lesquelles le pembrolizumab ne dispose pas d'indication d'AMM

Situations	File active (N=11)		Initiation (N=7)		Total	
	Nombre de patients	% patients	Nombre de patients	% patients	Nombre d'ES concernés	Nombre de régions concernées
Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)	4	36,4%	5	71,4%	-	-
en monothérapie	4	-	5	-	7	2
Tests allergologiques de médicaments anticancéreux	7	63,6%	0	0,0%	-	-
en monothérapie	7	-	0	-	1	1
Adénome corticotrope	0	0,0%	1	14,3%	-	-
en monothérapie	0	-	1	-	1	1
Maladie de Castleman	0	0,0%	1	14,3%	-	-
en monothérapie	0	-	1	-	1	1

➤ Analyse - discussion

Un nombre significatif de prescriptions hors AMM ont été relevées dans les deux pathologies suivantes :

- **Cancer de la thyroïde**

Un nombre important de références ont été rapportées :

- Tan, J. S. H. et al. *Combinatorial Hypofractionated Radiotherapy and Pembrolizumab in Anaplastic Thyroid Cancer*. Eur Thyroid J 13, e230144, ETJ-23–0144 (2024).
- Oh, D.-Y. et al. *Efficacy and safety of pembrolizumab monotherapy in patients with advanced thyroid cancer in the phase 2 KEYNOTE-158 study*. Cancer 129, 1195–1204 (2023).

- Mehnert, J. M. et al. *Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced, PD-L1-positive papillary or follicular thyroid cancer. BMC Cancer* 19, 196 (2019).
- Dierks, C. et al. *Combination of Lenvatinib and Pembrolizumab Is an Effective Treatment Option for Anaplastic and Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma. Thyroid* 31, 1076–1085 (2021).

Bible, K. C. et al. *2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. Thyroid* 31, 337–386 (2021).

Cette situation hors AMM pourrait être potentiellement éligible à l'élaboration d'un CPC, en l'absence d'essai clinique recensé à ce jour dans cette situation, sous réserve de l'analyse du rapport bénéfice/risque et de l'objectivation par les experts d'un besoin thérapeutique avéré dans la prise en charge de cette pathologie.

- **Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)** ; une seule référence a été rapportée :
 - Cortese, I. et al. *Pembrolizumab Treatment for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. N Engl J Med* 380, 1597–1605 (2019).

Il existe dans cette indication un essai clinique actuellement ouvert en France. :

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT06276504?cond=Progressive%20Multifocal%20Leukoencephalopathy&intr=Pembrolizumab&aggFilters=status:rec%20not%20act%20com%20ter%20enr%20sus%20wit%20unk&limit=100&sort=@relevance&rank=1>

En conséquence, cette situation n'est pas éligible à l'élaboration d'un CPC.

4. Synthèse- Conclusion

L'analyse des données sur les prescriptions hors AMM de pembrolizumab a été réalisée à partir des données PMSI (données exhaustives sur la France entière) et des données recueillies par les OMEDIT auprès des ES (données de 10 régions métropolitaines).

Elle a permis de cartographier et d'analyser les pratiques hors AMM dans des indications et protocoles détaillés, au-delà des données quantitatives issues du codage I999999.

Cette analyse a nécessité un travail important d'harmonisation de la description des situations hors AMM transmises par les différentes régions afin de partager une vision nationale.

Toutefois, des différences dans les méthodologies de recueil entre les régions limitent encore la possibilité d'estimer précisément le nombre de patients concernés sur le territoire.

Même si le recueil ne concerne que 10 régions, les données recueillies par les OMEDIT sont globalement en cohérence avec les données PMSI relatives aux DP/DR reliés à une indication I999999 observées sur la France entière.

Les pathologies principalement concernées par le hors AMM sont pour le pembrolizumab : le cancer de la peau, le cancer digestif, le cancer du sein, le cancer des VADS et le cancer du poumon.

Les situations hors AMM identifiées sont argumentées dans la quasi-totalité des cas par des références bibliographiques robustes et/ou des justifications cliniques.

Le pembrolizumab étant un médicament qui a obtenu un nombre important d'indications ces dernières années, un certain nombre de prescriptions hors AMM identifiées en 2023, période de notre analyse, sont désormais intégrées dans les indications prises en charge en sus ou dans celles relevant d'une AAP.

L'analyse a mis en exergue **neuf situations hors AMM qui ont été retrouvées de façon récurrente dans plusieurs régions et ES.**

Il s'agit des situations suivantes (classées par ordre décroissant de nombre de patients) :

- **Carcinome épidermoïde cutané en monothérapie**
110 patients en file active et 116 en initiation (dans 8 régions)
- **Carcinome épidermoïde de la tête et du cou (en 1^{ère} ligne principalement mais également en 2^{ème} ligne) en association au carboplatine et à un taxane (paclitaxel essentiellement)**
7 patients en file active et 46 patients en initiation (dans 5 régions)
- **Traitement néoadjuvant des mélanomes**
35 patients en file active et 8 patients en initiation (dans 5 régions)
- **Mélanome avancé en association (notamment association avec lenvatinib en 2^{ème} ligne)**
33 patients en file active et 4 patients en initiation (dans 5 régions)
- **Lymphome de Hodgkin, en 2^{ème} ligne ou plus, en association à une chimiothérapie**
9 patients en file active et 18 patients en initiation (dans 8 régions)
- **Cancer du pancréas MSI-H ou dMMR en monothérapie**
13 patients en file active et 8 patients en initiation (dans 5 régions)

- **Lymphome T/NK en 2^{ème} ligne ou plus, en monothérapie**
3 patients en file active et 9 patients en initiation (dans 4 régions)
- **Cancer de la thyroïde**
9 patients en file active et 4 patients en initiation (dans 4 régions)
- **LEMP**
4 patients en file active et 5 patients en initiation (dans 2 régions)

Hormis la LEMP pour laquelle un essai clinique est actuellement ouvert en France, les huit autres situations hors AMM pourraient être potentiellement éligibles à l'élaboration d'un CPC, sous réserve de l'analyse du rapport bénéfice/risque et de l'objectivation par les experts d'un besoin thérapeutique avéré dans la prise en charge de ces pathologies.

La situation « **Carcinome épidermoïde cutané en monothérapie** » pourrait être priorisée, au regard du nombre important de patients et de régions concernés par cette situation.

Il est à noter que ces neuf situations regroupent à elles seules :

- 223 patients en file active, soit 31% du total des patients recensés dans le recueil (en file active) ;
- 218 patients en initiation, soit 35% du total des patients recensés.

En soustrayant du décompte les patients recensés dans le recueil hors AMM mais relevant d'indications d'AMM européennes ou d'indications désormais prises en charge en sus des GHS (n=366 patients en file active et n=309 patients en initiation), **la part des patients concernés par ces neuf situations hors AMM s'élève à :**

- **62%** pour le décompte en file active (223/361) ;
- **69%** pour le décompte en initiation (218/315).

Enfin, l'analyse des données PMSI réalisée pour le pembrolizumab entre 2018 et 2024 a pu mettre en évidence une part non négligeable du codage « I999999 » réalisé par les ES dans le cadre des situations ayant obtenu une AMM européenne et en attente de prise en charge (non conforme aux consignes de codage).

Le RESOMEDIT estime qu'une réflexion devrait être menée au niveau national visant à garantir la continuité et l'équité de prise en charge des patients après l'obtention d'une AMM européenne lorsque cela est justifié (absence d'alternative thérapeutique et sous réserve que le prescripteur juge indispensable, au regard des connaissances médicales avérées, le recours à ce médicament pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient).

Annexe 1 - Indications du pembrolizumab ayant un code indication liste en sus, AAP ou dérogatoire (au 15/07/2025)

Mélanome	
Code (date)	Indications
Traitement adjuvant	
Adultes	
I000477 (22/11/2019)	En monothérapie chez les patients adultes atteints d'un <u>mélanome de stade III avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète</u>
I000625 (05/07/2023)	En monothérapie chez les patients adultes atteints d'un <u>mélanome de stade IIB, IIC ayant eu une résection complète.</u>
Adolescents de 12 ans et plus	
I000625 (05/07/2023)	En monothérapie chez les adolescents âgés de 12 et plus atteints d'un <u>mélanome de stade IIB, IIC ayant eu une résection complète.</u>
I000626 (05/07/2023)	En monothérapie chez les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un <u>mélanome de stade III ayant eu une résection complète</u>
Traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique)	
Adultes	
I000210 (10/01/2017)	En monothérapie
Adolescents de 12 ans et plus	
I000626 (05/07/2023)	En monothérapie
Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)	
CBNPC métastatique 1 ^{ère} ligne	
I000392 (06/12/2017)	<u>En monothérapie</u> dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique <u>dont les tumeurs expriment PDL1 avec un score de proportion tumorale (TPS) > ou = 50% sans mutation tumorales d'EGFR ou d'ALK</u>
I000476 (22/11/2019)	<u>En association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine</u> , dans le traitement de première ligne des patients adultes (statut de performance ECOG de 0 ou 1) atteints de CBNPC métastatique <u>non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK</u>
I000501 (05/06/2020)	<u>En association au carboplatine et au paclitaxel ou au nab-paclitaxel</u> , dans le traitement de première ligne des patients adultes (statut de performance ECOG de 0 ou 1) atteints de CBNPC métastatique <u>épidermoïde</u>

CBNPC localement avancé ou métastatique au-delà de la 1 ^{ère} ligne	
I000211 (06/12/2017)	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure, les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK ayant préalablement reçu un traitement autorisé pour ces mutations
Cancer du sein	
Traitement néoadjuvant/adjuvant	
I000671 (21/11/2024)	En association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, 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
Traitement du cancer du sein localement récurrent non résécable ou métastatique	
I000628 (05/07/2023)	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
Lymphome de Hodgkin classique	
Code (date)	Indications
I000426 (22/11/2019) Prise en charge dérogatoire ¹	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin (BV), ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV
I000631 (05/07/2023)	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 autologue (ASCT) ou après au moins deux lignes de traitement antérieures lorsque la greffe d'ASCT n'est pas une option de traitement.
Cancer de l'endomètre	
I000629 (05/07/2023)	En association au lenvatinib 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

¹ NOTE D'INFORMATION N° DGOS/PF2/DSS/1C/2019/239 du 15 novembre 2019

Cancer du col de l'utérus	
I000627 (05/07/2023)	En association à une chimiothérapie avec ou sans bevacizumab, 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 ≥ 1
CPEBM10 (13/02/2025)	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
Carcinome urothélial	
I000420 (22/11/2019) Prise en charge dérogatoire ¹	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
CPEBM09 (12/09/2024)	en association à l'enfortumab vedotin, dans le traitement de 1^{ère} ligne des patients adultes atteints de carcinome urothélial non résécable ou métastatique et éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine
Cancer de l'œsophage / adénocarcinome de la jonction gastro-oesophagienne	
I000630 (05/07/2023)	En association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine dans le traitement de 1^{ère} ligne des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-oesophagienne HER-2 négatif uniquement de type I (classification Siewert), localement avancés non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10
Adénocarcinome gastrique ou de la jonction œso-gastrique	
I000668 (21/11/2024)	En association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine 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
CPEBM11 (13/02/2025)	En association au trastuzumab et à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, 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 positif et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1

Carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures	
Code (date)	Indications
I000526 (04/11/2020)	En association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU), traitement de 1 ^{ère} ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures métastatique ou récidivant non résécable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1
I000525 (04/11/2020)	En monothérapie, traitement de 1 ^{ère} ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures métastatique ou récidivant non résécable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1
Cancer colorectal métastatique MSI-H ou dMMR	
I000632 (05/07/2023)	En monothérapie dans le traitement de 1 ^{ère} ligne des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR), uniquement chez les patients non résécables d'emblée
Carcinome rénal	
Traitement adjuvant	
I000670 (21/11/2024)	En monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un carcinome rénal uniquement à cellules claires à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques
Traitement du carcinome rénal avancé	
I000502 (05/06/2020)	En association à l'axitinib dans le traitement de 1 ^{ère} ligne, au stade avancé, du carcinome rénal uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires
I000669 (21/11/2024)	En association au lenvatinib, en traitement de 1 ^{ère} ligne des patients adultes atteints d'un carcinome rénal avancé uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires
Carcinome des voies biliaires	
I000667 (21/11/2024)	En association à la gemcitabine et au cisplatine dans le traitement de 1 ^{ère} ligne des patients adultes atteints d'un carcinome des voies biliaires localement avancé non résécable ou métastatique

Annexe 2 - Indications d'AMM européennes du pembrolizumab ne faisant pas l'objet d'un agrément aux collectivités en France (au 15/07/2025)

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)	
25/03/2024	en association à une chimiothérapie à base de sels de platine en traitement néoadjuvant, puis poursuivi en monothérapie en traitement adjuvant, dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC résécable à haut risque de récurrence
12/10/2023	en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un CBNPC à haut risque de récurrence après résection complète et une chimiothérapie à base de sels de platine
Mésothéliome pleural malin	
04/04/2025	en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine, dans le traitement de 1 ^{ère} ligne des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non épithélioïde non résécable
Cancer de l'endomètre	
21/10/2024	en association au carboplatine et au paclitaxel, 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
Cancer de l'endomètre MSIH/dMMR	
25/04/2022	en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de cancer de l'endomètre avancé ou récidivant MSIH/dMMR, 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
Carcinome urothélial	
06/07/2018	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) ≥ 10
Carcinome épidermoïde de la tête et du cou	
04/09/2018	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 ≥ 50 % et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine
Cancer colorectal MSI-H ou dMMR	
25/04/2022	en monothérapie chez des patients adultes atteints d'un cancer colorectal MSI-H ou dMMR non résécable ou métastatique après traitement antérieur à base de fluoropyrimidine en association
Cancer gastrique MSI-H ou dMMR	
25/04/2022	en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de cancer gastrique MSIH/dMMR non résécable ou métastatique, dont la maladie progresse pendant ou après au moins un traitement antérieur

Cancer de l'intestin grêle MSI-H ou dMMR	
25/04/2022	en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de cancer de l'intestin grêle MSIH/dMMR non résécable ou métastatique, dont la maladie progresse pendant ou après au moins un traitement antérieur
Cancer des voies biliaires MSI-H ou dMMR	
25/04/2022	en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de cancer des voies biliaires MSIH/dMMR non résécable ou métastatique, dont la maladie progresse pendant ou après au moins un traitement antérieur