

Analyse interrégionale des prescriptions hors AMM du nivolumab

RESOMEDIT – Décembre 2025

La Direction générale de l'offre de 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 nivolumab 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 du nivolumab relevant d'un codage I999999 était de 8,3 % en 2023 ; elle a diminué en 2024, passant à 6,5 %.

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 les DP/DR (diagnostics principaux/diagnostics reliés) des situations hors AMM, les données sont concordantes entre celles issues du PMSI (France entière) et celles du dispositif de recueil hors AMM effectué par les OMEDIT (11 régions participantes, représentant 80,4 % de la volumétrie nationale du nivolumab).

Les descriptions transmises par les ES aux OMEDIT montrent que les principales pathologies traitées en hors AMM sont (par ordre décroissant de patients) : les cancers de la peau, les cancers du poumon et les mésothéliomes, les cancers digestifs, les hémopathies malignes, les cancers des voies urinaires, les cancers des tissus mous, les cancers de la tête et du cou et les cancers du système nerveux central (SNC).

Les éléments justificatifs adressés, couvrant plus de 80 % des situations, reposent sur des références bibliographiques robustes et/ou des justifications cliniques.

L'analyse descriptive des situations hors AMM recueillies par les OMEDIT a mis en évidence 9 situations hors AMM retrouvées de façon récurrente (en excluant les situations relevant d'une

AMM européenne et les indications désormais prises en charge en sus des GHS), dans plusieurs régions et ES :

- **CBNPC, en traitement néoadjuvant, en association ou non à une chimiothérapie à base de sels de platine et pemetrexed**
2 patients en file active et 19 en initiation (dans 4 régions)
- **Carcinome épidermoïde cutané, en monothérapie**
1 patient en file active et 17 en initiation (dans 4 régions)
- **Lymphome de Hodgkin, en 2ème ligne ou plus, en association au brentuximab vedotin**
12 patients en file active et 4 en initiation (dans 5 régions)
- **Adénocarcinome de la JOG – MSI-H, en 2ème ligne ou plus, en association à FOLFOX**
12 patients en file active et 2 en initiation (dans 5 régions)
- **Adénocarcinome de la JOG – MSI-H ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR), en traitement néoadjuvant, en association avec ipilimumab, puis en monothérapie adjuvante**
5 patients en file active et 8 en initiation (dans 5 régions)
- **Autres Sarcomes (hors Kaposi et angiosarcomes), 2^{ème} ligne, en monothérapie**
1 patient en file active et 11 en initiation (dans 2 régions)
- **Glioblastome (ou astrocytome) avec syndrome de Lynch, en monothérapie**
0 patient en file active et 8 en initiation (dans 4 régions)
- **Sarcome de Kaposi, en 2ème ligne ou plus**
3 patients en file active et 4 en initiation (dans 4 régions)
- **LEMP**
2 patients en file active et 2 en initiation (dans 3 régions)

Ces 9 situations représentent 10 % des patients en file active et 21 % des patients en initiation de traitement et concernés par une prescription hors AMM de nivolumab en 2023.

Il est à remarquer pour le nivolumab au regard de ses AMM initiales, que le périmètre des prises en charge dans le cadre de la liste en sus est restreint dans la majorité des cas (absence de prise en charge de l'indication, ou une prise en charge dans une situation restreinte).

Bien que non conforme aux règles de codage, le code I999999 est parfois utilisé dans des situations disposant d'une AMM européenne, mais dont la prise en charge en France est en attente (anticipation identifiée dans environ 19 % des cas), voire non prise en charge sur la LES (dans environ 36 % des cas). A noter que ces cas retrouvés dans l'analyse des données transmises à l'OMEDIT ne sont pas forcément envoyés en facturation par les établissements.

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).

En parallèle, les OMEDIT poursuivent l'accompagnement des ES sur les bonnes pratiques de codage, notamment pour les indications dont le statut est « non pris en charge en sus ».

Table des matières

1. Contexte et objectif.....	4
2. Méthodologie	5
3. Résultats.....	7
a) Données globales	7
i. Données de prescriptions hors AMM du nivolumab déclarées dans le PMSI.....	7
ii. Données qualitatives de prescriptions hors AMM du nivolumab transmises aux OMEDIT....	8
b) Données détaillées par pathologie.....	11
i. Tumeurs malignes de la peau.....	11
ii. Tumeurs malignes digestives	16
iii. Tumeurs malignes du poumon.....	23
iv. Tumeurs malignes des voies urinaires et du rein.....	29
v. Hémopathies malignes.....	35
vi. Tumeurs de la tête et du cou	39
vii. Cancers des tissus mous.....	42
viii. Tumeurs du système nerveux central	44
ix. Autres pathologies	47
4. Synthèse - Conclusion	50

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 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) « 1999999 » (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.

Les dépenses accordées concernant le nivolumab, toutes indications confondues, se sont élevées à **497 343 633 €**, soit 7,4 % des dépenses totales en médicaments de la liste en sus.

La part des indications 1999999 atteint **41 271 653 €** (soit **8,3 %** du total des dépenses du nivolumab). La prise en charge dérogatoire du nivolumab, correspondant à deux cadres de prescription compassionnelle (CPC), se chiffre à **4 288 893 €**.

Les données PMSI relatives à l'année 2024 mettent en évidence une baisse des dépenses du nivolumab dans les indications 1999999 (**34 357 097 € soit -16,8 % par rapport à 2023**), malgré une hausse des dépenses du nivolumab toutes indications confondues (**530 741 335 €, soit + 6,7 % par rapport à 2023**). En conséquence, sur le périmètre de la liste en sus, la part des indications 1999999 du nivolumab a diminué en 2024 : **6,5 %** (contre 8,3 % en 2023).

L'objectif de ce travail est, au-delà de l'analyse quantitative des situations codées en 1999999 sur le PMSI, de cartographier et d'analyser les situations hors AMM du nivolumab, 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 « 1999999 » par rapport au(x) code(s) « LES »).

Pour rappel, les indications du nivolumab disposant d'une AMM et agréées aux collectivités en France, prises en charge dans le cadre de la liste en sus, ou d'une prise en charge dérogatoire sont présentées en [annexe 1](#).

Le nivolumab possède, au 15 octobre 2025, 27 indications ayant une AMM européenne, dont :

- 20 indications sont prises en charge en sus des GHS. A noter que le périmètre de l'indication prise en charge en sus est restreint par rapport à l'indication de l'AMM pour 11 de ces 19 indications ;
- 2 indications AMM relèvent d'une prise en charge en intraGHS :
 - Lymphome de Hodgkin en 2^{ème} ligne, en monothérapie (code I000399),
 - Cancer colorectal métastatique dMMR ou MSI +, en 2^{ème} ligne après une association de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, en association à l'ipilimumab (pas de code attribué) ;

- 2 indications ont obtenu un service médical rendu jugé insuffisant pour bénéficier d'une prise en charge (indications non agréées aux collectivités) :
 - Carcinome urothélial en 2^{ème} ligne en monothérapie,
 - Carcinome épidermoïde de l'œsophage en 1^{ère} ligne en association avec ipilimumab et en 2^{ème} ligne en monothérapie ;
- 4 indications sont en attente d'évaluation par la HAS ou en attente de publication de la décision de prise en charge :
 - CNBPC métastatique EGFR - et ALK -, 1^{ère} ligne, en association à ipilimumab et sels de platine, (à noter que l'AMM a été obtenue en 2020, avis CT HAS en 2021, mais non agréé aux collectivités à ce jour)
 - Carcinome urothélial non résécable ou métastatique, 1^{ère} ligne, en association cisplatine + gemcitabine,
 - Cancer colorectal non résécable ou métastatique MSI +, en 1^{ère} ligne, en association à ipilimumab, (AMM en 2024, avis de la [CT de la HAS oct 2025](#), donc en attente de l'arrêté de prise en charge).
 - Carcinome hépatocellulaire non résécable ou avancé, en 1^{ère} ligne, en association à ipilimumab.

Enfin, 2 indications sans AMM, disposent d'un Cadre de Prescription Compassionnel (CPC), dans le traitement du mésothéliome pleural malin en 2^{ème} ligne après un traitement à base de pemetrexed-cisplatine, soit en association à l'ipilimumab (code CPC I001003), soit en monothérapie (code CPC I001005).

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. Caractérisation des données selon leur source : PMSI et éléments déclaratifs des établissements transmis aux OMEDIT

	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 distincts ayant bénéficié du nivolumab (codes UCD 9409469, 9409452, 9001870 et 9438979), 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 administratives 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 – voir Tableau 2
Période d'analyse	Années 2018 à 2024	Année 2023 (année complète ou partielle selon les régions – voir Tableau 3)

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 Bretagne, Grand Est, Hauts-de-France 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. 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, adressées par les ES à leur OMEDIT au titre du codage LES « I999999 » (erreurs de codage, anticipations d'inscription sur la LES, indications non prises en charge sur la LES).

3. Résultats

a) Données globales

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

En 2023, selon les données du PMSI (France entière), 3 657 patients ont été concernés par une prescription de nivolumab codée I999999, majoritairement dans le cadre d'un traitement d'un cancer de la peau (27 %), d'un cancer du système digestif (23 %) et d'un cancer pulmonaire/mésothéliomes pleuraux (16 %).

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

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

Libellé Diagnostic DPDR	Nb de patients associés au code I999999	Nb total de patients traités	% I999999 par diagnostic	% I999999 tous diagnostics confondus
Tumeurs malignes de la peau	970	6 493	14,9%	26,5%
Tumeurs malignes digestives	832	3 747	22,2%	22,8%
Tumeurs malignes du poumon	391	4 252	9,2%	10,7%
Tumeurs malignes des voies urinaires	304	4 753	6,4%	8,3%
Tumeurs malignes secondaires ou mal définies	272	1 644	16,6%	7,4%
Mésothéliomes	211	1 056	20,0%	5,8%
Hémopathies malignes	135	192	70,3%	3,7%
Tumeurs malignes de la tête et du cou	80	1 593	5,0%	2,2%
Tumeurs malignes gynécologiques	34	118	28,8%	0,9%
Tumeurs malignes des voies aérodigestives supérieures	31	363	8,5%	0,9%
TOTAL 10 PREMIERS DP/DR	3 260	24 211	13,46%	89,14%
TOTAL DP/DR	3 657	26 517	13,79%	100,00%

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

➤ *Modalités de recueil et taux de participation*

Selon les régions, les argumentations des prescriptions hors AMM du nivolumab transmises par les ES concernent soit les patients en file active, soit les patients nouvellement traités.

Le mode et la période de recueil des données, ainsi que le nombre de patients et d'établissements concernés en région sont présentés dans le **tableau 3**.

Tableau 3. Suivi qualitatif des prescriptions hors AMM par les OMEDIT - Modalité de recueil, période de recueil et nombre de patients et d'établissements concernés par région

Recueil auprès des patients « en file active »	Recueil auprès des patients « en initiation »
N = 381 patients, 52 établissements	N = 361 patients, 69 établissements
Bourgogne-Franche-Comte <i>Période de recueil : année entière 2023</i> <i>64 patients, 5 établissements</i>	Auvergne-Rhône-Alpes <i>Période de recueil : 6 mois 2023</i> <i>48 patients, 14 établissements</i>
Bretagne <i>Période de recueil : année entière 2023</i> <i>18 patients, 8 établissements</i>	Grand Est <i>Période de recueil : année entière 2023</i> <i>61 patients, 11 établissements</i>
Hauts-de-France <i>Période de recueil : année entière 2023</i> <i>155 patients, 23 établissements</i>	Normandie <i>Période de recueil : année entière 2023</i> <i>73 patients, 8 établissements</i>
Occitanie <i>Période de recueil : année entière 2023</i> <i>144 patients, 16 établissements</i>	Nouvelle-Aquitaine <i>Période de recueil : année entière 2023</i> <i>77 patients, 17 établissements</i>
	Pays de la Loire <i>Période de recueil : année entière 2023</i> <i>29 patients, 6 établissements</i>
	Provence-Alpes-Côte d'Azur Corse <i>Période de recueil : année entière 2023</i> <i>73 patients, 13 établissements*</i>

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

Onze régions administratives sur 13 ont participé au recueil. Ces 11 régions représentent, selon les données PMSI, **80,4 % des patients** ayant bénéficié en 2023 d'une administration du nivolumab (à la fois toutes indications confondues et avec codage I999999).

Parmi les 11 régions répondantes, sur 231 ES concernés par des déclarations hors AMM du nivolumab (situations codées en I999999 sur le PMSI), 120 ES ont transmis un argumentaire à leur OMEDIT.

Le taux de participation parmi les 11 régions répondantes est de 61 %. En revanche, au regard du statut de l'établissement répondeur, **le taux de réponse est de 86 %** 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.

La participation des ES selon leur statut est présentée en *figure 1*.

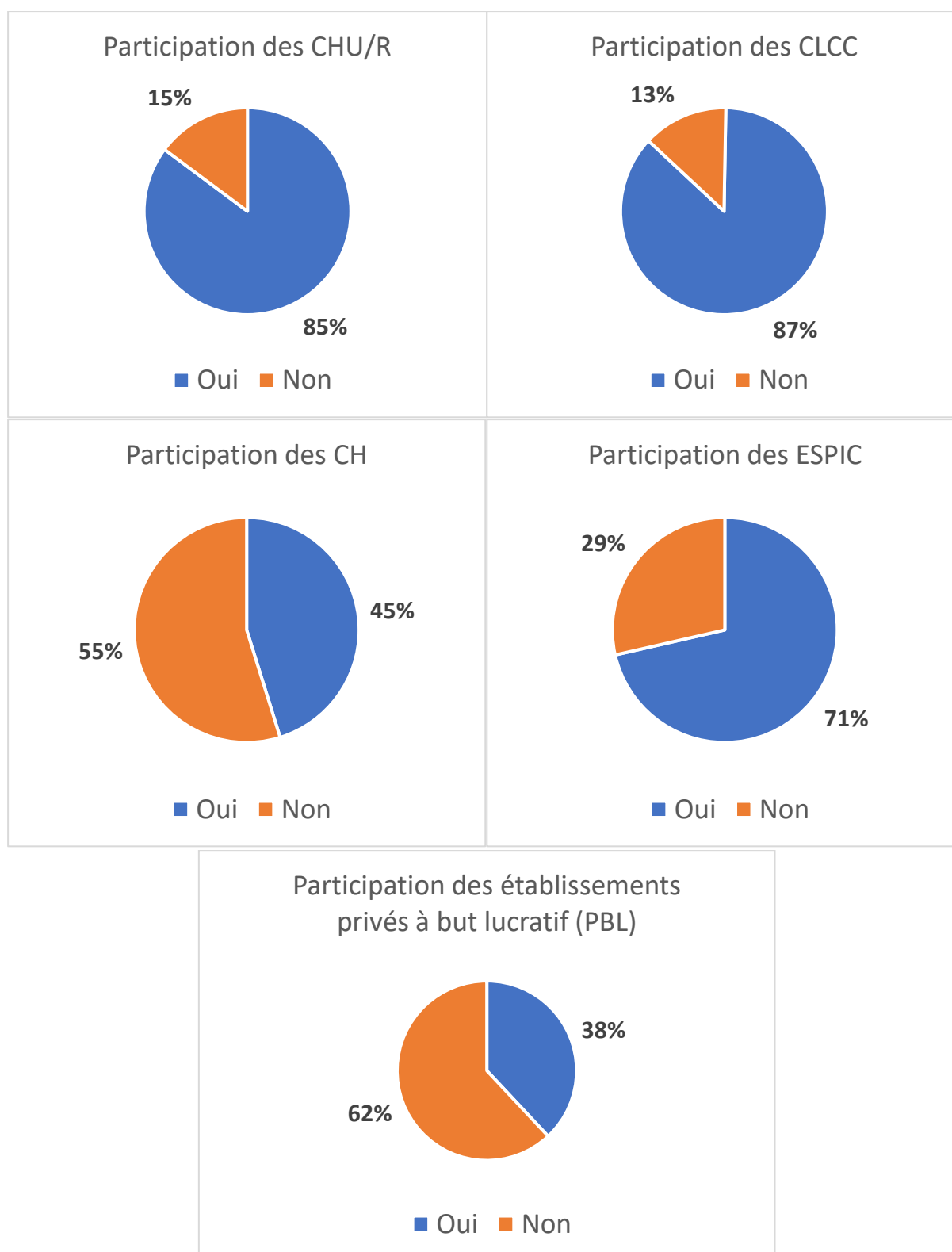


Figure 1. Taux de participation des établissements selon leur statut (parmi les 11 régions répondantes)

➤ Résultats

La répartition par pathologie des situations hors AMM du nivolumab recensées par les OMEDIT est présentée en [figure 2](#).

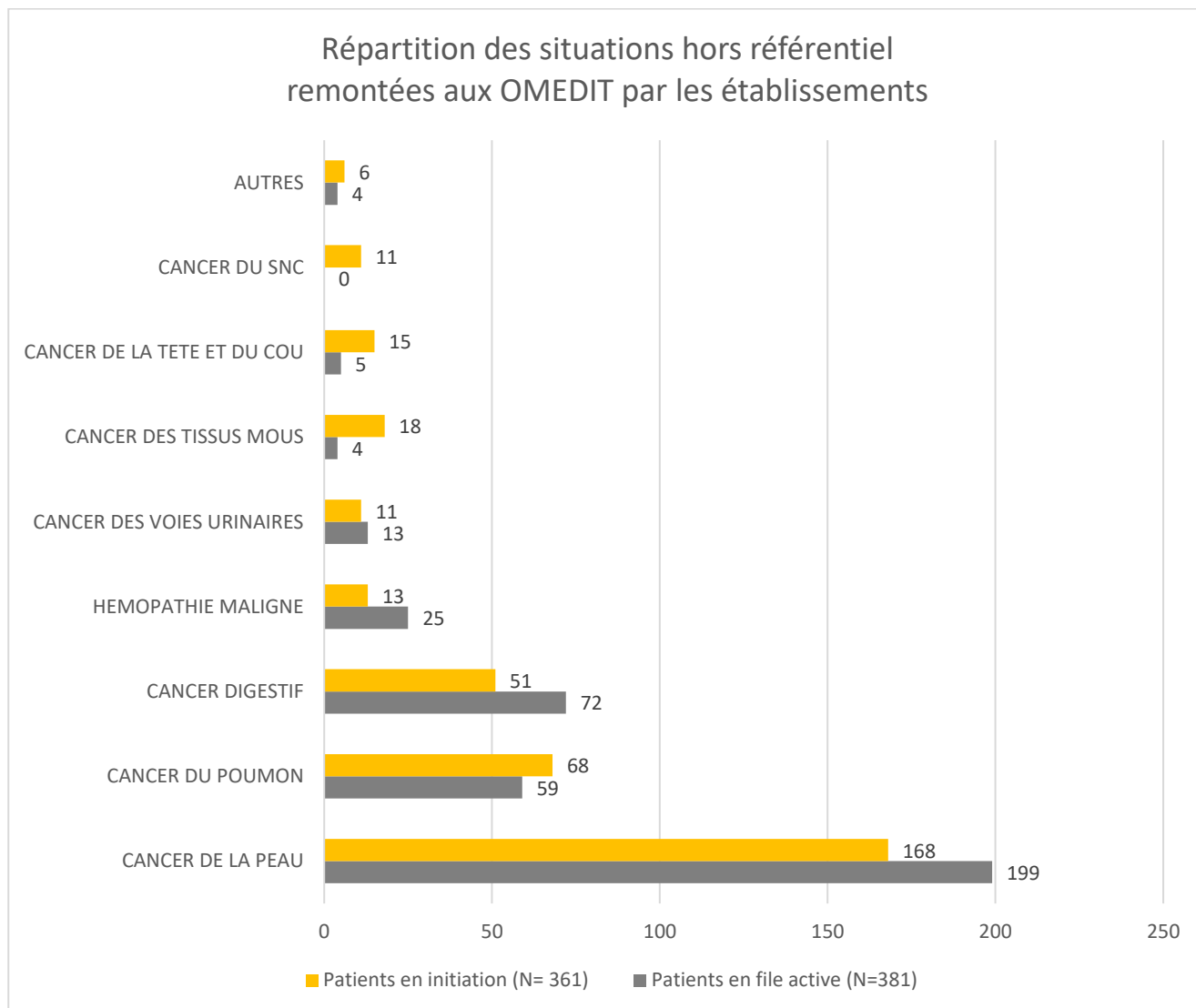


Figure 2. Pathologies traitées par nivolumab (hors indications AMM) - Année 2023 (source : recueil OMEDIT)

Ces données sont en cohérence avec les données PMSI DP/DR présentées dans le chapitre 3.a.i. Même si l'ordre de classement n'est pas strictement le même, les pathologies principalement concernées sont : le cancer de la peau, le cancer du poumon, le cancer digestif, les hémopathies et le cancer des voies urinaires. Il est à noter une surreprésentation des cancers de la peau et une sous-représentation des cancers digestifs et des voies urinaires dans le recueil OMEDIT par rapport aux données PMSI.

- b) Données détaillées par pathologie
- i. Tumeurs malignes de la peau

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

Le **tableau 4** détaille les indications du nivolumab agréées aux collectivités en France dans les tumeurs malignes de la peau, ainsi que le code LES associé et la date de début de prise en charge.

Tableau 4. Indications du nivolumab agréées aux collectivités en France dans les tumeurs malignes de la peau

Mélanome	
Traitement adjuvant	
Adultes	
I000471 (16/07/2019)	En monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète
I000680 (19/02/2025)	En monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade IIB ou IIC, et ayant subi une résection complète
Adolescents de 12 ans et plus	
I000679 (19/02/2025)	En monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète
I000680 (19/02/2025)	En monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB ou IIC, et ayant subi une résection complète
Traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique)	
Adultes	
I000264 (27/12/2016)	En monothérapie
I000397 (19/12/2017)	En association à l'ipilimumab, en 1 ^{ère} ligne de traitement du mélanome au stade avancé chez des patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est B-RAF non muté, ne présentant pas de métastase cérébrale active et avec une administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente ou équivalent
I000677 (19/02/2025)	En association avec l'ipilimumab dans le traitement des adultes atteints d'un mélanome avancé en 1 ^{ère} ligne chez les patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est B-RAF mutée, sans métastase cérébrale active
Adolescents de 12 ans et plus	
I000681 (19/02/2025)	En monothérapie
I000678 (19/02/2025)	En association avec l'ipilimumab dans le traitement des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique) ECOG 0 ou 1 et sans métastase cérébrale active

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

Tableau 5. Nombre de patients par région (file active) ayant bénéficié en 2023 d'une facturation du nivolumab pour tumeur maligne de la peau avec code indication I999999 – source : PMSI

Région	Nb patients	%
Auvergne-Rhône-Alpes	95	9,8%
Bourgogne-Franche-Comté	40	4,1%
Bretagne	8	0,8%
Centre-Val de Loire	20	2,1%
Corse	3	0,3%
Grand Est	47	4,8%
Guyane	6	0,6%
Hauts-de-France	228	23,5%
Ile-de-France	199	20,5%
Normandie	54	5,6%
Nouvelle-Aquitaine	89	9,2%
Occitanie	81	8,4%
Pays de la Loire	36	3,7%
Provence-Alpes-Côte d'Azur	52	5,4%
Réunion	12	1,2%
Total France	970	100%

L'analyse des données du PMSI relatives au DPDR « mélanome » montre une augmentation du nombre de patients associés au codage I999999 jusqu'en 2023 puis une inflexion sur 2024 ([figure 3](#)). Le nombre de patients dans une situation hors référentiel reste relativement important (plus de 700 en 2024).

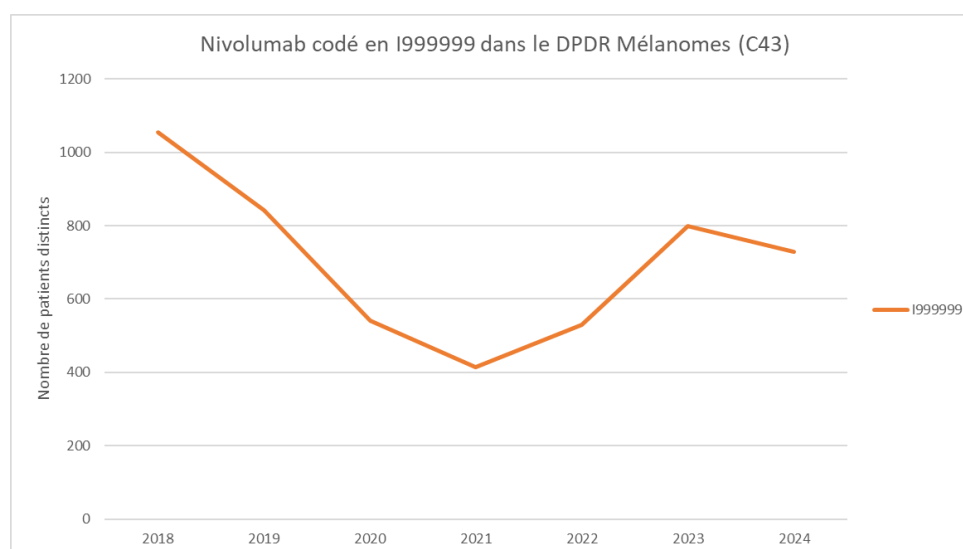


Figure 3. Evolution du nombre de patients distincts traités par nivolumab en hors AMM (code I999999) dans le traitement des mélanomes entre 2018 et 2024. L'évolution des pratiques de codage des indications LES du nivolumab dans le traitement des mélanomes est représentée en [figure 4](#).

Cancers de la peau

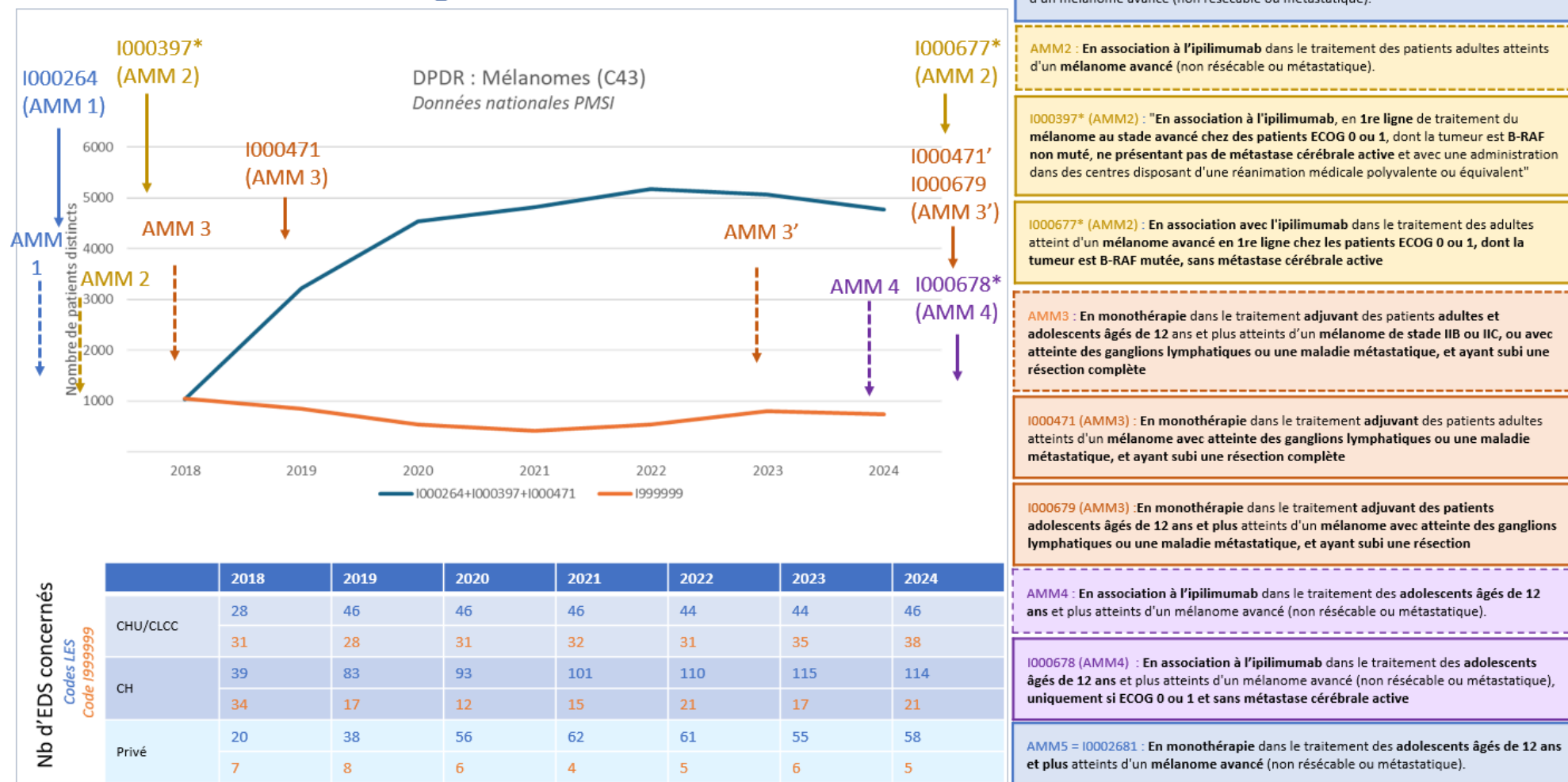


Figure 4. Indications du nivolumab dans les cancers de la peau : pratiques de codage des ES selon l'évolution de la réglementation (2018 -2024)

➤ Description des situations hors AMM rencontrées (recueil OMEDIT)

Le **tableau 6** recense les situations hors AMM dans les tumeurs malignes de la peau déclarées aux OMEDIT dans les régions participantes.

Tableau 6. Description des situations hors AMM déclarées aux OMEDIT - Tumeurs malignes de la peau

Situations	File active (N=199)		Initiation (N=168)		Total	
	Nombre de patients	% patients	Nombre de patients	% patients	Nombre d'ES concernés	Nombre de régions concernées
Mélanome	187	94,0%	137	81,5%	-	-
Mélanome avancé	88	-	103	-	-	-
En 2 ^{ème} ligne ou plus, en association à l'ipilimumab, BRAF muté AMM 11/05/2016, non agréé aux collectivités 19/12/2017	59	-	28	-	8	4
En 1 ^{ère} ligne, en association à l'ipilimumab, BRAF muté I000677 depuis le 19/02/2025	17	-	48	-	14	8
En 2 ^{ème} ligne ou plus, en association à l'ipilimumab, BRAF sauvage AMM 11/05/2016, non agréé aux collectivités 19/12/2017	1	-	18	-	5	4
En 1 ^{ère} ligne, en association à l'ipilimumab, avec métastases cérébrales AMM 11/05/2016, non agréé aux collectivités 19/12/2017	10	-	6	-	5	4
En 2 ^{ème} ligne ou plus, en association à l'ipilimumab, BRAF inconnu AMM 11/05/2016, non agréé aux collectivités 19/12/2017	0	-	3	-	1	1
En 2 ^{ème} ligne ou plus, en association au tramétinib	1	-	0	-	1	1
Mélanome non caractérisé	89	-	34	-	-	-
En 2 ^{ème} ligne ou plus, en association à l'ipilimumab, BRAF inconnu	42	-	22	-	11	6
En 1 ^{ère} ligne, en association à l'ipilimumab, BRAF muté	47	-	6	-	7	5
En 1 ^{ère} ligne, en association à l'ipilimumab (BRAF muté et/ou métastases cérébrales)	0	-	6	-	2	2
Mélanome, traitement adjuvant	10	-	0	-	-	-
En monothérapie, mélanome stade IIId	10	-	0	-	2	2
Autres	12	6,0%	31	18,5%	-	-
Carcinome épidermoïde cutané, en monothérapie	1	-	17	-	8	4
Carcinome basocellulaire, en 2 ^{ème} ligne ou plus, en monothérapie	5	-	4	-	9	6
Carcinome basocellulaire, en 1 ^{ère} ligne, en monothérapie	2	-	7	-	2	2
Carcinome de Merkel, en 2 ^{ème} ligne ou plus, en association à l'ipilimumab	2	-	2	-	3	3
Carcinome de Merkel, en 2 ^{ème} ligne ou plus, en monothérapie	2	-	0	-	2	2
Carcinome annexiel, en monothérapie	0	-	1	-	1	1

➤ Analyse – discussion

Le traitement du mélanome avancé, tumeur BRAF muté, en association à l'ipilimumab, en 1ère ligne, est pris en charge depuis 2025 suite à la réévaluation de la HAS.

Une situation ressort de l'analyse en termes d'importance de nombre de patients et d'ES concernés : **il s'agit de l'association de nivolumab et d'ipilimumab dans le traitement du mélanome avancé, non opérable, en 2ème ligne ou plus** (60 patients en file active et 49 patients en initiation, correspondant aux 3 lignes surlignées en gris dans le [tableau 9](#)). A noter que certaines déclarations de mélanomes non caractérisés et/ou de statut BRAF inconnu pourraient augmenter le nombre de patients.

Parmi les éléments bibliographiques associés aux justifications des prescriptions figurent :

- Garbe C et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2022. Eur J Cancer. 2022 Jul;170:256-284.
- Pires Da Silva I et al. Anti-PD1 (PD1) monotherapy or in combination with ipilimumab (IPI) after BRAF/MEK inhibitors (BRAF/MEKi) in BRAF mutant metastatic melanoma (MM) patients (pts). ESMO 2021, abstract 1042P.
- Rouquier N et al. Ipilimumab plus nivolumab chez des patients atteints d'un mélanome métastatique et prétraités par une immunothérapie en monothérapie. Le Pharmacien Clinicien ; Volume 59, Issue 2, June 2024.

Cette association n'a pas été positionnée dans la prise en charge dans l'[avis CT de la HAS initial de 2017](#) (SMR insuffisant par absence de données pour cette ligne de traitement). Cependant, certains référentiels régionaux, dont le [Référentiel Onco-Occitanie Mélanomes 2025](#) (Novembre 2024), rapporte également cette proposition thérapeutique pour les tumeurs BRAF muté.

Par ailleurs, dans les plus récentes recommandations ESMO ([Amaral. T et al. « Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up », Annals of oncology, novembre 2024](#)), en 2^{ème} ligne de traitement, l'association nivolumab + ipilimumab est la stratégie thérapeutique selon le statut tumoral BRAF et la 1^{ère} ligne de traitement reçue par le patient.

L'utilisation du nivolumab dans cette situation semble correspondre à un besoin thérapeutique, puisqu'elle apparaît dans plusieurs référentiels et recommandations. Il est néanmoins relevé que cette situation n'est pas éligible à une prise en charge en sus des GHS au titre du 1999999, et ne devrait donc pas être codée par les ES.

Il semble nécessaire de se rapprocher des experts et de l'INCa pour définir la pertinence de cette utilisation, ainsi que :

- Inciter le laboratoire à déposer les données disponibles au regard des recommandations européennes en vue d'une réévaluation par la CT de la HAS
- Et communiquer auprès des établissements pour ne pas coder cette indication sur la LES

Une seconde situation ressort de l'analyse avec le carcinome épidermoïde cutané en monothérapie. Il s'agit d'une situation hors AMM, à mettre en lien avec l'analyse réalisée pour le pembrolizumab (110 patients en file active, 116 en initiation sur 8 régions en 2023) et corroborée par cette affirmation de la société française de dermatologie :

« Seul le cemiplimab est remboursé pour les formes avancées (tumeurs inopérables) ou métastatiques de carcinomes épidermoïdes en seconde ligne de traitement ou pour les patients ayant une contre-indication à la chimiothérapie. Cependant en pratique courante les anti PD-1 représentent plus de 80% des prescriptions de première ligne d'après des données de vie réelle françaises, en accord avec les recommandations internationales et des données françaises robustes. Ces dernières confirment la supériorité en efficacité et tolérance de l'immunothérapie par rapport à la chimiothérapie et /ou aux

anti EGFR (extrait : Carcinome épidermoïde : l'immunothérapie révolutionne la prise en charge des formes avancées » – [société française de dermatologie](#) – janvier 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 cette situation.

ii. Tumeurs malignes digestives

➤ Indications du nivolumab prises en charge dans les tumeurs malignes digestives

Le **tableau 7** détaille les indications du nivolumab agréées aux collectivités en France dans les tumeurs malignes digestives. A noter que pour chaque tableau, la restriction de périmètre de l'indication agréée aux collectivités par rapport à l'AMM est précisée en rouge.

Tableau 7. Indications du nivolumab agréées aux collectivités en France dans les tumeurs malignes digestives

Cancer colorectal	
<i>Pas de prise en charge LES : INTRA GHS (Agréement aux collectivités le 03/12/2021) Pas de code attribué</i>	En association à l' ipilimumab , dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité micro satellitaire élevée après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine <i>Uniquement chez les patients n'ayant pas reçu d'immunothérapie antérieure (indication agréée plus restreinte que l'indication AMM)</i>
Carcinome épidermoïde de l'œsophage	
<i>I000633 (16/06/2023)</i>	En association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en première ligne , dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$
Cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique	
<i>I000612 (01/01/2023)</i>	En monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique et qui ont une maladie résiduelle après une radio chimiothérapie néoadjuvante antérieure et une résection complète (R0 post-chirurgie) dans les 4 à 16 semaines
<i>I000615 (11/03/2023)</i>	En association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en première ligne de traitement , dans le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (Combined Positive Score : CPS) ≥ 5

Par ailleurs, le nivolumab 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 association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) avancé non résécable, récurrent ou

métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ (date AMM avril 2022, demande de non-remboursement par le laboratoire [du 18/12/2023](#)) ;

- En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) avancé non résécable, récurrent ou métastatique, après une chimiothérapie combinée antérieure à base de fluoropyrimidine et de sels de platine (AMM en novembre 2020, avis CT du 21/07/2021 : SMR insuffisant) ;
- En association à l'ipilimumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité micro satellitaire élevée dans le traitement de 1ère ligne du cancer colorectal non résécable ou métastatique (AMM en décembre 2024, SMR important, ASMR IV, prise en charge en attente publication) ;
- En association à l'ipilimumab, en 1ère ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire non résécable ou avancé (AMM en février 2025, non évalué à ce jour, prise en charge en attente de publication).

➤ Analyse des données PMSI

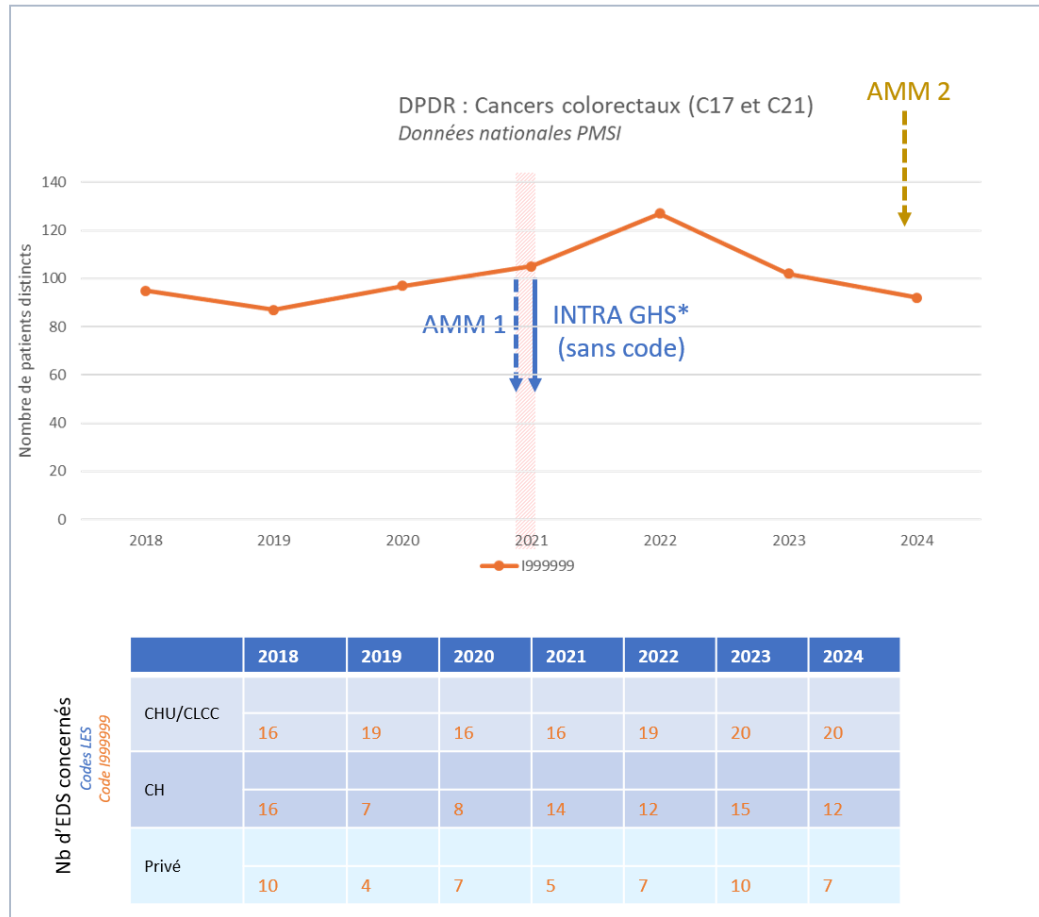
La répartition par région du nombre de patients présentant une prescription hors AMM du nivolumab dans le traitement des tumeurs malignes digestives figure dans le [tableau 8](#).

Tableau 8. Nombre de patients par région (file active) ayant bénéficié en 2023 d'une facturation du nivolumab pour tumeur maligne digestive avec code indication I999999 – source : PMSI

Région	Nb patients	%
Auvergne-Rhône-Alpes	67	8,1%
Bourgogne-Franche-Comté	48	5,8%
Bretagne	34	4,1%
Centre-Val de Loire	32	3,8%
Corse	2	0,2%
Grand Est	88	10,6%
Guyane	4	0,5%
Hauts-de-France	56	6,7%
Ile-de-France	189	22,7%
Martinique	3	0,4%
Normandie	26	3,1%
Nouvelle-Aquitaine	94	11,3%
Occitanie	75	9,0%
Pays de la Loire	59	7,1%
Provence-Alpes-Côte d'Azur	50	6,0%
Réunion	5	0,6%
Total France	832	100,0%

Les pratiques de codage des indications LES du nivolumab dans le traitement des cancers digestifs et selon les évolutions réglementaires sont représentées en [figures 5 et 6](#).

Cancers digestifs



AMM 1: En association à l'ipilimumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité micro satellitaire élevée après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine uniquement chez les patients n'ayant pas reçu d'immunothérapie antérieure

INTRA GHS (sans code) : En association à l'ipilimumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité micro satellitaire élevée après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine uniquement chez les patients n'ayant pas reçu d'immunothérapie antérieure
Indication agréée aux collectivités NON prise en charge en sus

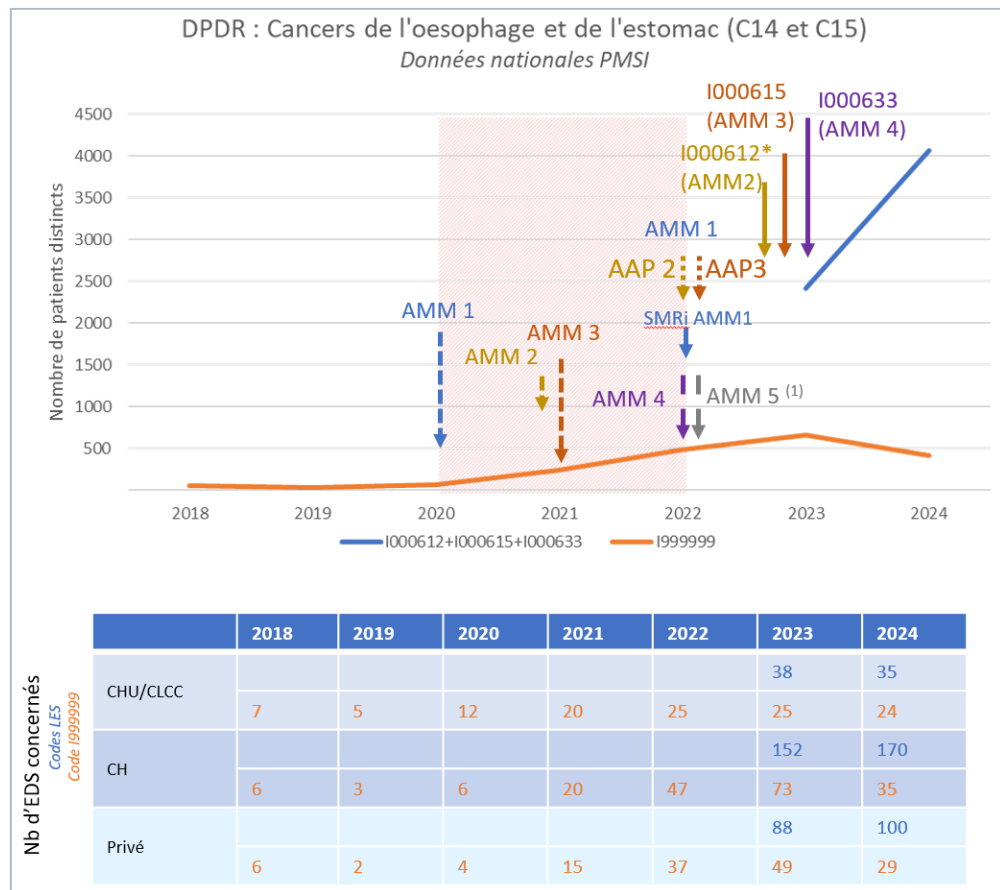
AMM 2: En association à l'ipilimumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité micro satellitaire élevée dans le traitement de première ligne du cancer colorectal non résécable ou métastatique

Période transitoire sans PEC

* Indication PEC plus restreinte que l'indication AMM

Figure 5. Indications du nivolumab dans le traitement des cancers colorectaux : pratiques de codage des ES selon l'évolution de la réglementation (2018 -2024)

Cancers digestifs



AMM 1 : En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'oesophage (CEO) avancé non résecable, récurrent ou métastatique, après une chimiothérapie combinée antérieure à base de fluoropyrimidine et de sels de platine.

AMM 2 : En monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer de l'oesophage ou de la jonction œsogastrique (CO ou CJOG) et qui présentent une maladie résiduelle après une radio chimiothérapie néoadjuvante antérieure

I000612* : En monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer de l'oesophage ou de la jonction œsogastrique (CO ou CJOG) et qui présentent une maladie résiduelle après une radio chimiothérapie néoadjuvante antérieure uniquement si résection complète (R0 post-chirurgie) dans les 4 à 16 semaines

AMM 3 = I000615 : En association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction œsogastrique (JOG) ou de l'oesophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score combiné positif (Combined Positive Score : CPS) ≥ 5 .

AMM 4 = I000633 : En association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'oesophage (CEO) avancé non résecable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$

AMM 5 : En association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'oesophage (CEO) avancé non résecable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$.

Période transitoire sans PEC

* Indication PEC plus restreinte que l'indication AMM

(1) Demande de non remboursement à la demande du laboratoire

Figure 6. Indications du nivolumab dans le traitement des cancers de l'oesophage et de la jonction gastro-oesophagienne : pratiques de codage des ES selon l'évolution de la réglementation (2018 -2024)

➤ Description des situations hors AMM rencontrées (recueil OMEDIT)

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

Tableau 9. Description des situations hors AMM déclarées aux OMEDIT - Tumeurs malignes digestives

Situations	File active (N=72)		Initiation (N=51)		Total	
	Nombre de patients	% patients	Nombre de patients	% patients	Nombre d'ES concernés	Nombre de régions concernées
Adénocarcinome gastrique, de la JOG ou de l'œsophage	56	77,8%	28	54,9%	-	-
Adénocarcinome gastrique, de la jonction œsogastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (Combined Positive Score : CPS) ≥ 5 , en 1ère ligne de traitement, en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine - <i>I000615 depuis le 11/03/2023</i>	21	-	5	-	13	3
Adénocarcinome de la JOG – MSI-H, en 2ème ligne ou plus, en association à FOLFOX	12	-	2	-	8	5
Adénocarcinome de la jonction œsogastrique avec une instabilité micro satellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR), traitement néoadjuvant, en association avec ipilimumab, puis en monothérapie adjuvante	5	-	8	-	9	5
Adénocarcinome gastrique, de la jonction œsogastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (Combined Positive Score : CPS) ≤ 5 , en 1ère ligne, en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine	8	-	2	-	3	3
Cancer de l'œsophage métastatique, en 2ème ligne ou plus, en monothérapie	6	-	3	-	7	3
Cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique : maladie résiduelle après une radio chimiothérapie néoadjuvante et une résection complète (R0 post-chirurgie) dans les 4 à 16 semaines, en adjuvant, en monothérapie - <i>I000612 depuis le 01/01/2023</i>	1	-	3	-	3	2
Cancer de l'œsophage dMMR ou MSI-H, en néoadjuvant, en monothérapie	2	-	0	-	2	2
Adénocarcinome gastrique, de la JOG ou de l'œsophage, en 1ère ligne, en monothérapie	0	-	2	-	2	2
Adénocarcinome gastrique, de la jonction œsogastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER-2 positif , dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (Combined Positive Score : CPS) ≥ 5 , en 1ère ligne, en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine	0	-	2	-	1	1
Adénocarcinome gastrique, de la JOG ou de l'œsophage, en traitement d'entretien	0	-	1	-	1	1
Cancer de l'œsophage, en 2ème ligne ou plus, en association à FOLFIRI	1	-	0	-	1	1

Situations	File active (N=72)		Initiation (N=51)		Total	
	Nombre de patients	% patients	Nombre de patients	% patients	Nombre d'ES concernés	Nombre de régions concernées
Cancer colorectal	10	13,9%	8	15,7%	-	-
Cancer colorectal MSI : en néoadjuvant, en association avec ipilimumab	3	-	3	-	6	5
Adénocarcinome colique avec mutation du gène POLE, en 2ème ligne ou plus, en monothérapie	4	-	0	-	3	3
Cancer colorectal, en 1ère ligne, en association avec ipilimumab AMM : 19/12/2024 Non agréée aux collectivités (en attente de décision sur la prise en charge)	2	-	1	-	3	2
Cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée, après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, en association avec ipilimumab - AMM : 24/06/2021 ; Agréé aux collectivités le 03/12/2021 pour les patients n'ayant pas reçu une immunothérapie antérieure. Non agréé dans les autres cas.	1	-	1	-	2	2
Cancer colorectal métastatique chez l'adulte porteur d'une mutation BRAF V600E, en 2ème ligne ou plus, en association avec l'encorafenib et le cetuximab	0	-	1	-	1	1
Cancer colorectal métastatique, en 2ème ligne ou plus, en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine et une fluoropyrimidine	0	-	1	-	1	1
Cancer colorectal MSI, en monothérapie	0	-	1	-	1	1
Carcinome épidermoïde de l'œsophage	3	4,2%	2	3,9%	-	-
En 1ère ligne, en association avec ipilimumab ou chimiothérapie AMM : 04/2022, non agréée aux collectivités (pas de demande de remboursement par le laboratoire – 10/2022)	2	-	2	-	3	3
En 2ème ligne ou plus après une chimiothérapie combinée antérieure à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en monothérapie AMM : 11/2020, non agréée aux collectivités (SMR insuffisant – avis CT du 21/07/2021)	1	--	0	-	1	1
Cancer de l'anus	1	1,4%	5	9,8%	-	-
Carcinome épidermoïde du canal anal, en 2ème ligne ou plus, en monothérapie	1	-	5	-	6	5
Cancer gastrique	0	0%	5	9,8%	-	-
En 1ère ligne, en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine et une fluoropyrimidine	0	-	4	-	1	1
En 1ère ligne, en association avec ipilimumab	0	-	1	-	1	1
Carcinome hépatocellulaire	0	0%	3	5,9%		
En 2ème ligne, en association avec ipilimumab	0	-	2	--	1	1
En 1ère ligne, en association avec cabozantinib	0	-	1	-	1	1
Cancer du pancréas	2	2,8%	0	0%	-	-
Tumeur neuroendocrine du pancréas MSI et TMB élevé, en 2ème ligne ou plus, en monothérapie	2		0	-	2	2

➤ *Analyse - discussion*

Les indications qui ressortent de l'analyse sont :

- l'adénocarcinome de la JOG – MSI-H, en 2ème ligne ou plus, en association à FOLFOX
- l'adénocarcinome de la JOG – MSI-H ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR), en traitement néoadjuvant, en association avec ipilimumab, puis en monothérapie adjuvante

Cette deuxième indication repose sur la référence bibliographique suivante :

- Andre T., et al. « Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab and Adjuvant Nivolumab in Localized Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability–High Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma : The GERCOR NEONIPIGA Phase II Study », Journal of Clinical Oncology (JCO), Volume 41, Numéro 2, pages 255-265

Il existe également un essai clinique en cours :

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04006262?term=NEONIPIGA&rank=1>

La situation majoritairement retrouvée correspond à une indication qui relève d'une prise en charge LES depuis mars 2023 (code I00615) :

En association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en première ligne de traitement, dans le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction œsogastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (Combined Positive Score : CPS) ≥ 5

Certains prescripteurs utilisent le nivolumab avec un score CPS <5 ou un statut HER-2 positif.

Enfin, en l'absence de transmission systématique du 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. En effet, bien que certaines indications présentent une certaine volumétrie de patients, il s'agit de situations retrouvées dans un nombre limité de régions.

iii. Tumeurs malignes du poumon

➤ Indications du nivolumab prises en charge dans les tumeurs malignes du poumon

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

Tableau 10. Indications du nivolumab agréées aux collectivités en France - Tumeurs malignes du poumon

Cancer bronchique non à petites cellules	
I000265 (27/12/2016)	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules de type épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure
I000266 (04/03/2017)	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules de type non épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure <i>Restriction de prise en charge : uniquement chez les patients en bon état général (ECOG 0 ou 1)</i>
I000674 (19/02/2025)	En association à une chimiothérapie à base de sels de platine dans le traitement néoadjuvant des patients adultes, atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ <i>Restriction de prise en charge : uniquement si résécable et dont les tumeurs ne présentent pas de mutation sensibilisante de l'EGFR connue, ni de translocation ALK connue</i>
Mésothéliome pleural malin	
I000580 (15/02/2022)	En association à l'ipilimumab , en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable
CPC <i>En association à ipilimumab => Code indication : I001003 (16/02/2022) En monothérapie => Code indication : I001005 (16/02/2022)</i>	En monothérapie ou en association à l'ipilimumab est indiqué dans le traitement des patients adultes en progression après une première ligne de traitement à base de pemetrexed-cisplatine

Par ailleurs, le nivolumab dispose d'une AMM européenne non agréée aux collectivités en France dans le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules :

« En association à l'ipilimumab et à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique dont les tumeurs ne présentent pas la mutation sensibilisante de l'EGFR, ni la translocation ALK » (date d'AMM : 05/11/2020, décision de prise en charge non publiée à ce jour).

➤ Analyse des données PMSI

La répartition par région du nombre de patients présentant une prescription hors AMM du nivolumab 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 du nivolumab pour tumeur maligne du poumon avec code indication I999999 – source : PMSI

Région	Nb patients	%
Auvergne-Rhône-Alpes	36	9,2%
Bourgogne-Franche-Comté	7	1,8%
Bretagne	12	3,1%
Centre-Val de Loire	9	2,3%
Grand Est	63	16,1%
Guyane	3	0,8%
Hauts-de-France	48	12,3%
Ile-de-France	68	17,4%
Normandie	28	7,2%
Nouvelle-Aquitaine	17	4,3%
Occitanie	47	12,0%
Pays de la Loire	8	2,0%
Provence-Alpes-Côte d'Azur	45	11,5%
Total France	391	100,0%

L'évolution des pratiques de codage des indications LES du nivolumab est représentée en [figure 7](#) pour le traitement des tumeurs malignes du poumon et en [figure 8](#) pour le traitement des mésothéliomes pleuraux.

Cancers pulmonaires

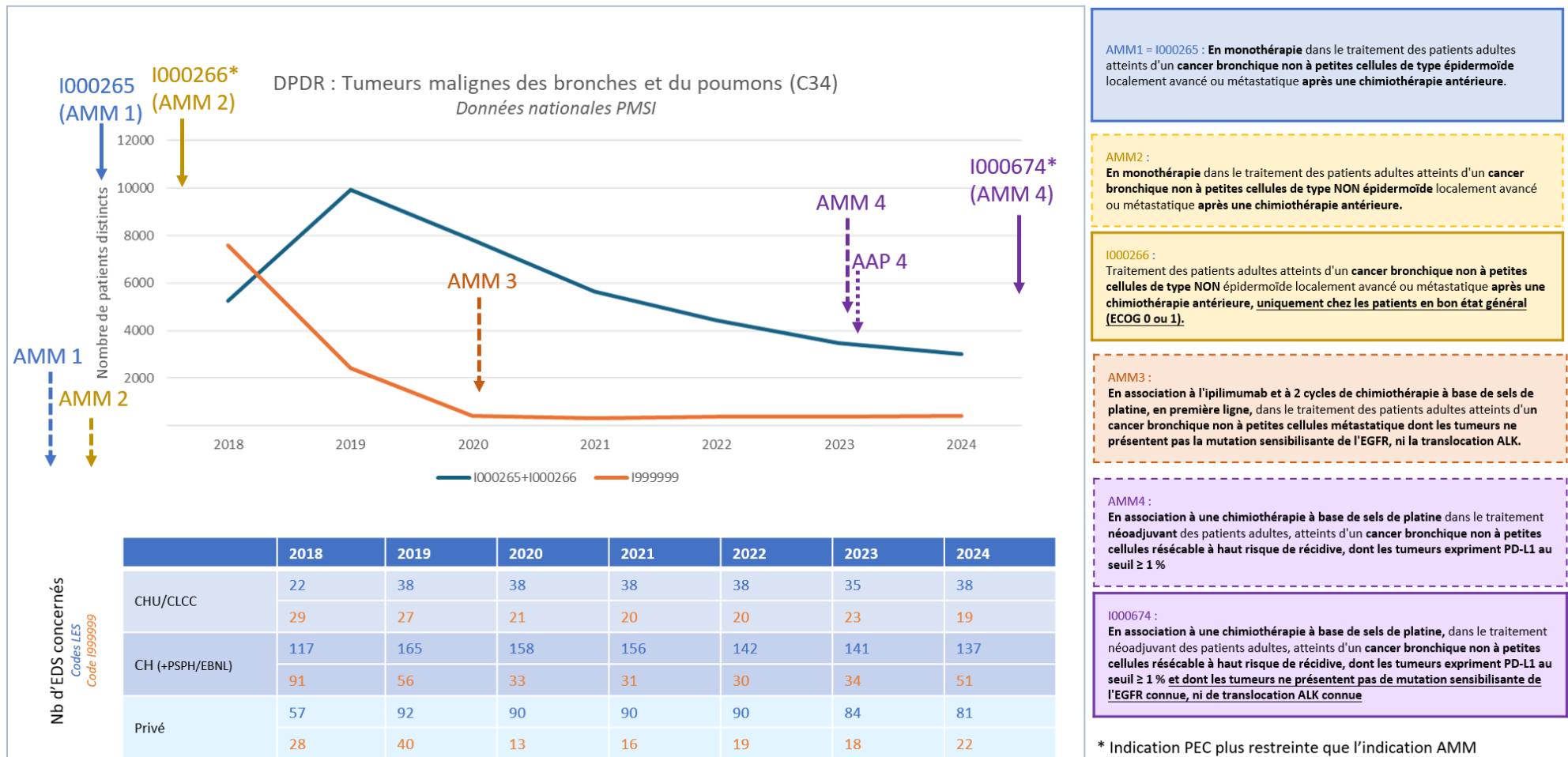
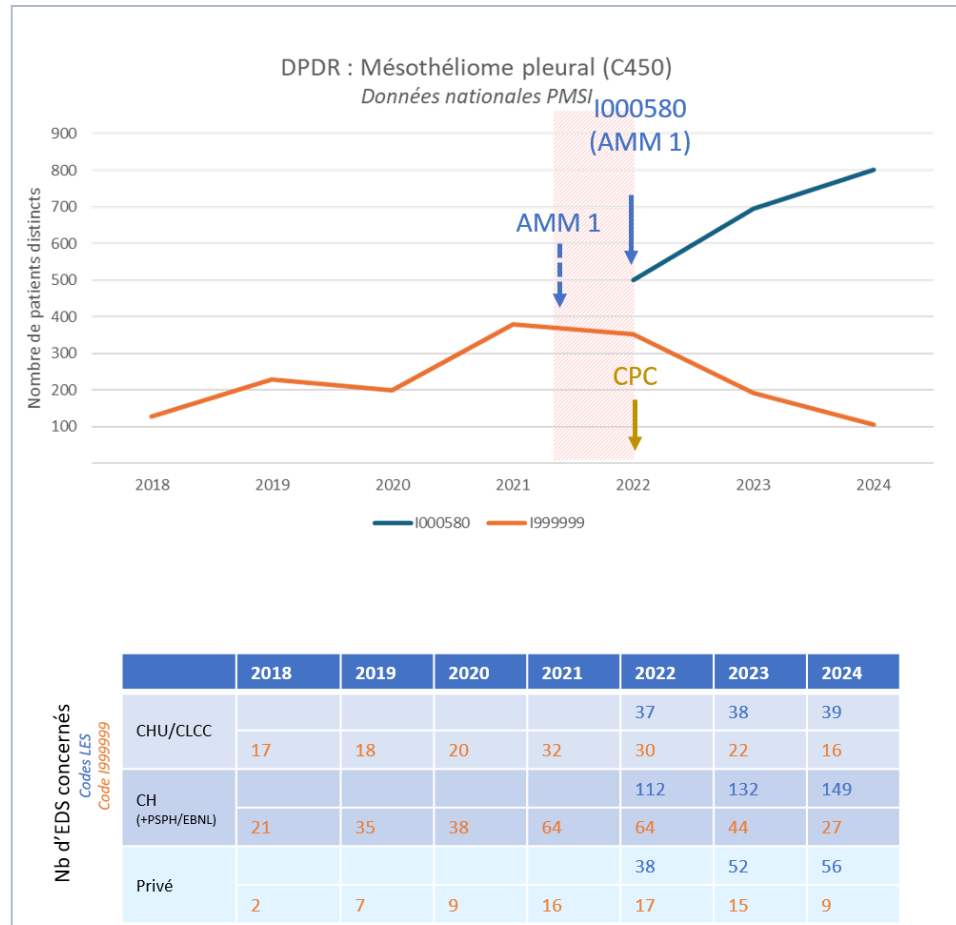


Figure 7. Indications du nivolumab dans les cancers du poumon : pratiques de codage des ES selon l'évolution de la réglementation (2018 -2024)

Mésothéliome pleural



AMM1 = I000580 : En association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résecable.

CPC : En monothérapie (I001005) ou en association à l'ipilimumab (I001003) est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin (MPM) en progression après une première ligne de traitement à base de pemetrexed-cisplatine

Période transitoire sans PEC

Figure 8. Indications du nivolumab dans le mésothéliome pleural : pratiques de codage des ES selon l'évolution de la réglementation (2018 -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 - Tumeurs malignes du poumon

Situations	File active (N=59)		Initiation (N=68)		Total	
	Nombre de patients	% patients	Nombre de patients	% patients	Nombre d'ES concernés	Nombre de régions concernées
Cancer bronchique non à petites cellules	33	55,9%	44	64,7%	-	-
CBNPC en progression, en 2ème ligne ou plus, en association à l'ipilimumab	0	-	17	-	1	1
CBNPC non épidermoïde, en 2ème ligne ou plus, en monothérapie	2	-	1	-	3	3
CBNPC épidermoïde, en 1ère ligne, en monothérapie	1	-	2	-	3	2
CBNPC en traitement néoadjuvant	30	-	24	-	-	-
CBNPC résécable, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine AAP à partir du 07/09/2023 (CNIVO06) puis I000674 depuis le 19/02/2025	28	-	5	-	13	6
En monothérapie	0	-	11	-	2	2
En association au pemetrexed et un sel de platine	2	-	8	-	8	4
Mésothéliome pleural	22	37,3%	22	32,4%	-	-
En 2ème ligne ou plus (en rechute), en monothérapie, après pemetrexed sels de platine CPC (I001005) depuis le 16/02/2022	20	-	5	-	14	5
En 2ème ligne ou plus, en association à l'ipilimumab, après 1ère ligne à base de sels de platine CPC (I001003) depuis le 16/02/2022	2	-	10	-	10	5
En 2ème ligne ou plus, en monothérapie CPC (I001005) si 2ème ligne après 1ère ligne à base de sels de platine (manque de données pour caractériser le I999999 sur un code CPC)	0	-	4	-	4	2
En 1ère ligne, en association à l'ipilimumab I000580 depuis le 15/02/2022 (si non résécable)	0	-	3	-	1	1
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules	4	6,8%	2	2,9%	-	-
En 2ème ligne ou plus, en monothérapie	4	-	2	-	6	4

➤ *Analyse - discussion*

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

- **Traitement du CBNPC en 2^{ème} ligne ou plus, en association à l'ipilimumab**, basé sur la référence ci-dessous :
 - *Sternschuss M. et al. Can Ipilimumab restore immune response in advanced NSCLC after progression on anti-PD-1/PD-L1 agents? Thorac Cancer. 2020 Aug;11(8):2331-2334.*
- **Traitement du CBNPC, en néoadjuvant, en association ou non à une chimiothérapie à base de sels de platine et pemetrexed**, basé sur la référence ci-dessous :
 - *Patrick M. Forde et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. N Engl J Med 2022; 386:1973-1985*

Il n'a pas été relevé de situation hors AMM particulière susceptible de faire l'objet d'un CPC. En effet, bien que l'indication « CBNPC en progression, en 2^{ème} ligne ou plus, en association à l'ipilimumab » n'est rapportée que sur une seule région et n'a donc pas été retenue.

iv. Tumeurs malignes des voies urinaires et du rein

- *Indications du nivolumab prises en charge dans les tumeurs malignes des voies urinaires et du rein*

Le **tableau 13** détaille les indications du nivolumab agréées aux collectivités en France dans les tumeurs malignes des voies urinaires et du rein.

Tableau 13. Indications du nivolumab agréées aux collectivités en France dans les tumeurs malignes des voies urinaires et du rein

Carcinome à cellules rénales	
<i>I000267 (27/12/2016)</i>	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur <i>Cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé après échec d'un traitement antérieur par anti-VEGF</i>
<i>I000493 (03/03/2020)</i>	En association à l'ipilimumab , en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable <i>Uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires</i>
<i>I000581 (15/02/2022)</i>	En association au cabozantinib , en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé <i>Uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires</i>
Carcinome urothélial	
<i>I000616 (10/03/2023)</i>	En monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints de carcinome urothélial infiltrant le muscle (CUIM) à haut risque de récurrence après exérèse complète, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ <i>uniquement chez les patients</i> <i>- ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante ;</i> <i>- ou n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante et non éligibles/ou ayant refusé une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine.</i>

Par ailleurs, le nivolumab dispose de deux indications avec AMM européennes non agréées aux collectivités :

- En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine (AMM = juin 2017 ; [Retrait de la demande d'avis par le laboratoire suite à une évaluation défavorable](#) octobre 2017),
- En association au cisplatine et à la gemcitabine, en 1ère ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial non résécable ou métastatique (AMM = mai 2024 ; indication non encore évaluée par la CT HAS, décision de prise en charge non publiée).

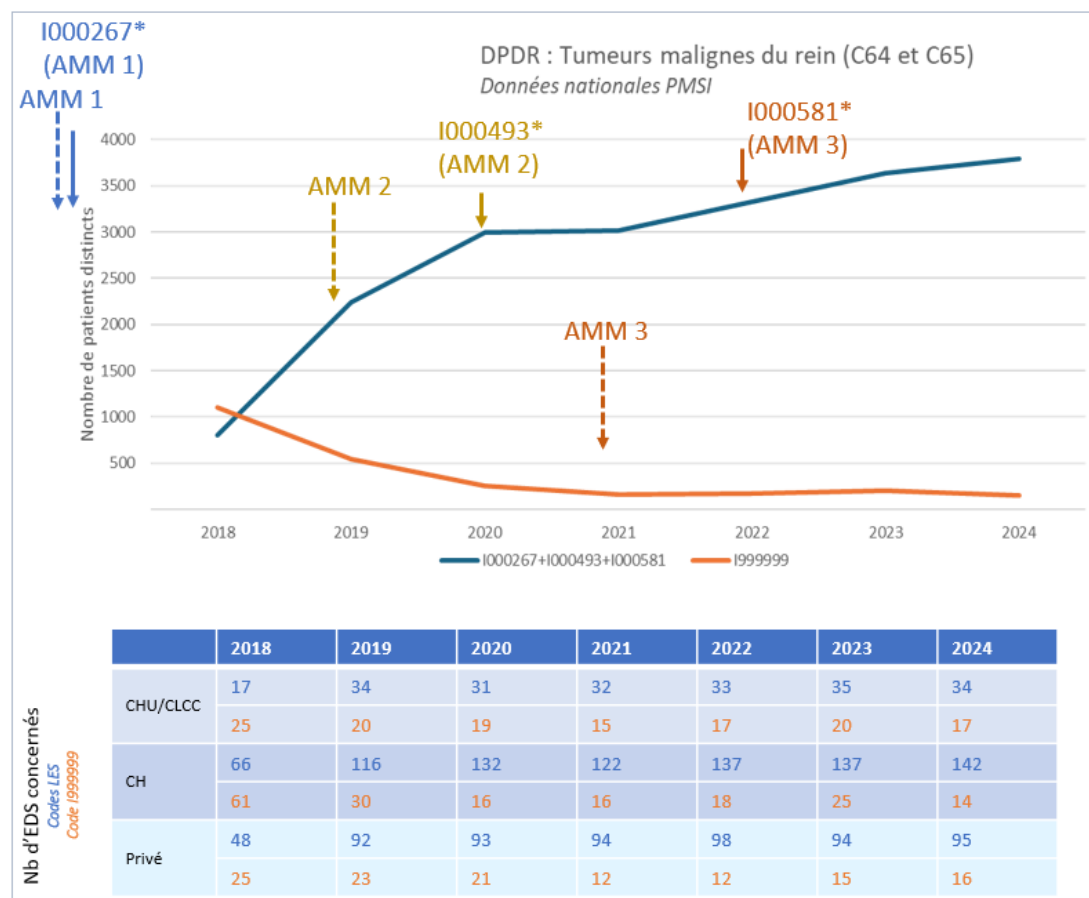
La répartition par région du nombre de patients présentant une prescription hors AMM du nivolumab dans le traitement des tumeurs malignes des voies urinaires et du rein figure dans le [tableau 14](#).

Tableau 14. Nombre de patients par région (file active) ayant bénéficié en 2023 d'une facturation du nivolumab pour tumeur maligne des voies urinaires et du rein avec code indication I999999 – source : PMSI

Région	Nb patients	%
Auvergne-Rhône-Alpes	29	9,5%
Bourgogne-Franche-Comté	5	1,6%
Bretagne	15	4,9%
Centre-Val de Loire	6	2,0%
Corse	4	1,3%
Grand Est	32	10,5%
Guyane	7	2,3%
Hauts-de-France	29	9,5%
Ile-de-France	43	14,1%
Martinique	2	0,7%
Normandie	9	3,0%
Nouvelle-Aquitaine	29	9,5%
Occitanie	25	8,2%
Pays de la Loire	30	9,9%
Provence-Alpes-Côte d'Azur	39	12,8%
Total France	304	100,0%

L'évolution des pratiques de codage des indications LES du nivolumab dans le traitement des tumeurs malignes du rein et des voies urinaires sont respectivement représentées en [figure 9 et 10](#).

Cancers du rein



AMM 1 : En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur

1000267* : Cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé après échec d'un traitement antérieur par anti-VEGF

AMM 2 : En association à l'ipilimumab, en 1ère ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable

1000493* : En association à l'ipilimumab, en 1ère ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable, uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires

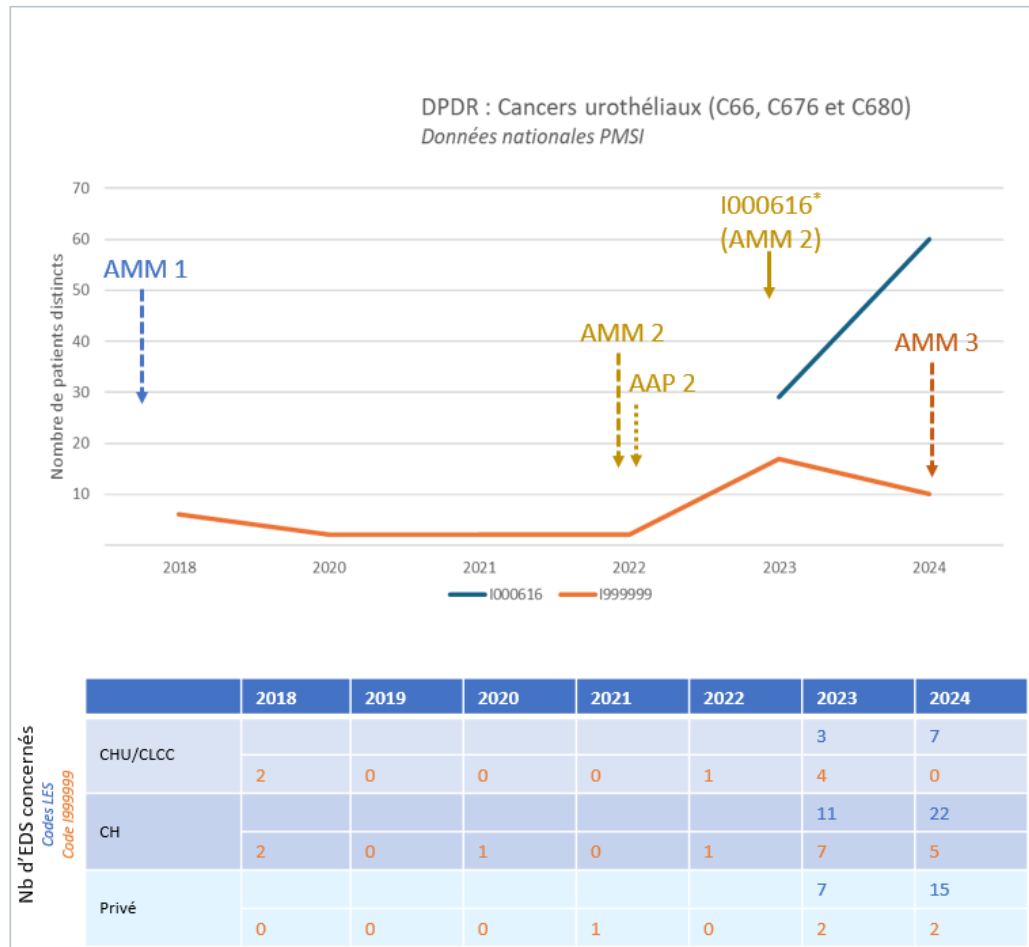
AMM 3 : En association au cabozantinib, en 1ère ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé

1000581* : En association au cabozantinib, en 1ère ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé, uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires

* Indication PEC plus restreinte que l'indication AMM

Figure 9. Indications du nivolumab dans les cancers du rein : pratiques de codage des ES selon l'évolution de la réglementation (2018 -2024)

Cancers urothéliaux



AMM1

En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé non résecable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.

AMM 2 : En monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints de carcinome urothélial infiltrant le muscle (CUIM) à haut risque de récurrence après exérèse complète, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$

I000616 : En monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints de carcinome urothélial infiltrant le muscle (CUIM) à haut risque de récurrence après exérèse complète, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$, uniquement chez les patients
- ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante ;
- ou n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante et non éligibles/ou ayant refusé une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine

AMM 3 : En association au cisplatine et à la gemcitabine, en 1ère ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial non résecable ou métastatique

* Indication PEC plus restreinte que l'indication AMM

Figure 10. Indications du nivolumab dans les cancers urothéliaux : pratiques de codage des ES selon l'évolution de la réglementation (2018 -2024)

➤ Description des situations hors AMM rencontrées (recueil OMEDIT)

Le **tableau 15** recense les situations hors AMM dans les tumeurs malignes des voies urinaires et du rein déclarées aux OMEDIT dans les régions participantes.

Tableau 15. Description des situations hors AMM déclarées aux OMEDIT - Tumeurs malignes des voies urinaires et du rein

Situations	File active (N=13)		Initiation (N=11)		Total	
	Nombre de patients	% patients	Nombre de patients	% patients	Nombre d'ES concernés	Nombre de régions concernées
Carcinome urothélial	7	53,8%	4	36,4%	-	-
Carcinome urothélial infiltrant le muscle (CUIM) chez des patients ayant ou non reçu de chimiothérapie néoadjuvante et non éligibles/ou ayant refusé une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine, en monothérapie <i>AMM 01/06/2017 et I000616 depuis le 10/03/2023</i>	6		1	-	7	2
En 1ère ligne, en association à la gemcitabine et au cisplatine <i>Extension d'indication de l'AMM européenne le 25/04/2024, non agréé aux collectivités (en attente de l'évaluation HAS)</i>	1	--	3	-	2	2
Carcinome à cellules rénales	6	46,2%	7	63,6%	-	-
Carcinome rénal de type histologique autre qu'à cellules claires au stade avancé, en monothérapie <i>AMM européenne le 04/04/2016, non agréée aux collectivités 27/12/2016 (SMR insuffisant)</i>	1	-	3	-	4	3
Carcinome rénal à cellules chromophobes, en association à l'ipilimumab	3	-	1	-	3	2
Carcinome à cellules rénales métastatique	2	-	3	-	-	-
En 1ère ligne, en monothérapie	1	-	1	-	2	2
En association au cabozantinib	0	-	2	-	2	1
En 2ème ligne, après association ipilimumab, en monothérapie <i>AMM européenne le 04/04/2016, mais non agréée aux collectivités 27/12/2016 (SMR insuffisant)</i>	1	-	0	-	1	1

➤ *Analyse - discussion*

Les situations hors AMM remontées par les ES concernent notamment une indication avec AMM ayant obtenu une prise en charge en sus des GHS en mars 2023 : traitement du carcinome urothélial infiltrant le muscle (CUIM) chez des patients ayant ou non reçu de chimiothérapie néoadjuvante et non éligibles/ou ayant refusé une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine, en monothérapie (code I000616).

Les agréments aux collectivités ont été accordés pour le sous-type histologique de carcinome rénal à cellules claires, or le nivolumab a été utilisé pour traiter d'autres sous-types.

Par ailleurs, 2 situations retrouvées font référence à une partie des indications de l'AMM ayant obtenu un SMR insuffisant pour une prise en charge (non agréés aux collectivités) : le carcinome rénal métastatique en monothérapie après l'association avec l'ipilimumab et le carcinome rénal avancé de type histologique autre qu'à cellules claires, en monothérapie (restriction de l'agrément aux collectivités uniquement dans le cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé après échec d'un traitement antérieur par anti-VEGF). Pour le carcinome urothélial en 1ère ligne, en association à la gemcitabine et au cisplatine, la décision de prise en charge n'a pas encore été publiée à ce jour.

Il n'a pas été relevé de situation hors AMM particulière susceptible de faire l'objet d'un CPC, au vu de la faible volumétrie de patients.

v. Hémopathies malignes

➤ Indication du nivolumab prises en charge dans les hémopathies malignes

Le **tableau 16** détaille les indications du nivolumab agréées aux collectivités en France dans les tumeurs hémopathies malignes

Tableau 16. Indication du nivolumab agréée aux collectivités en France dans les hémopathies malignes

Lymphome de Hodgkin classique	
I000389 Agréé aux collectivités, NON prise en charge en sus (ASMR V)	Traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue et un traitement par brentuximab vedotin

➤ Analyse des données PMSI

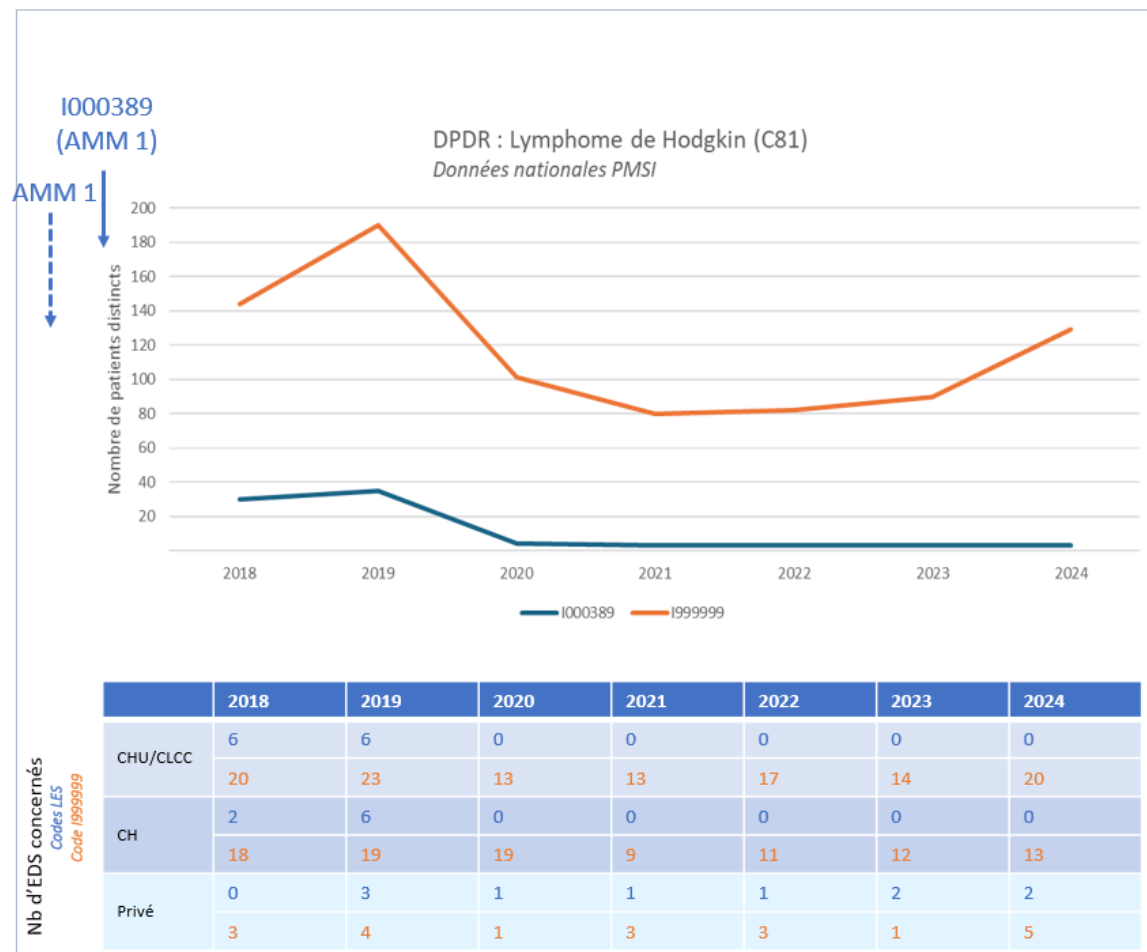
La répartition par région du nombre de patients présentant une prescription hors AMM du nivolumab dans le traitement des hémopathies malignes figure dans le **tableau 17**.

Tableau 17. Nombre de patients par région (file active) ayant bénéficié en 2023 d'une facturation du nivolumab pour une hémopathie maligne avec code indication I999999 – source : PMSI

Région	Nb patients	%
Auvergne-Rhône-Alpes	10	7,4%
Bourgogne-Franche-Comté	1	0,7%
Bretagne	13	9,6%
Centre-Val de Loire	5	3,7%
Grand Est	8	5,9%
Hauts-de-France	12	8,9%
Ile-de-France	52	38,5%
Normandie	7	5,2%
Nouvelle-Aquitaine	2	1,5%
Occitanie	5	3,7%
Pays de la Loire	8	5,9%
Provence-Alpes-Côte d'Azur	7	5,2%
Réunion	5	3,7%
Total France	135	100,0%

L'évolution des pratiques de codage du nivolumab dans le traitement du lymphome de Hodgkin est représentée en **figure 11**.

Cancers hématologiques



AMM1 = I000389 : En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin.
Indication agréée aux collectivités NON prise en charge en sus

Figure 11. Indications du nivolumab dans le lymphome de Hodgkin : pratiques de codage des ES selon l'évolution de la réglementation (2018 -2024)

➤ Description des situations hors AMM rencontrées (recueil OMEDIT)

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

Tableau 8. Description des situations hors AMM déclarées aux OMEDIT - Hémopathies malignes

Situations	File active (N=25)		Initiation (N=13)		Total	
	Nombre de patients	% patients	Nombre de patients	% patients	Nombre d'ES concernés	Nombre de régions concernées
Lymphome de Hodgkin	22	88,0%	5	38,5%	-	-
En 2 ^{ème} ligne ou plus, en association au brentuximab vedotin	12	-	4	-	6	5
En 2 ^{ème} ligne ou plus, en monothérapie I000389 depuis le 29/11/2017, situation agréée aux collectivités mais NON prise en charge en sus (SMR insuffisant)	10	-	1	-	4	3
Lymphome B diffus à grandes cellules	2	8,0%	2	15,4%	-	-
En 2 ^{ème} ligne ou plus, en association au brentuximab vedotin	2	-	0	-	2	2
En monothérapie	0	-	2	-	1	1
Lymphomes T	0	0,0%	4	30,8%	-	-
Syndrome de Sézary	0	0,0%	3	23,1%	-	-
En monothérapie	0	-	3	-	1	1
Lymphome T périphérique	0	0,0%	1	7,7%	-	-
En 2 ^{ème} ligne ou plus, en monothérapie	0	-	1	-	1	1
Lymphome non hodgkinien	1	4,0%	0	0,0%	-	-
En monothérapie (post CAR-T cells)	1	-	0	-	1	1
Myélome multiple	0	0,0%	1	7,7%	-	-
En association au elranatamab	0	-	1	-	1	1
Histiocytose maligne	0	0,0%	1	7,7%	-	-
En 2 ^{ème} ligne ou plus, en monothérapie	0	-	1	-	1	1

➤ Analyse - discussion

Une situation hors AMM ressort de l'analyse en termes d'importance de nombre de patients et d'ES concernés : **il s'agit du traitement du lymphome de Hodgkin, en 2^{ème} ligne ou plus, en association au brentuximab vedotin (12 patients en file active et 4 patients en initiation, 5 régions).**

Parmi les éléments bibliographiques associés aux justifications des prescriptions figurent trois références :

- Advani et al, Brentuximab vedotin in combination with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 3-year study results, *Blood* 2021 Aug 12;138(6):427-438.
- Harker-Murray P et al. Nivolumab and brentuximab vedotin with or without bendamustine for R/R Hodgkin lymphoma in children, adolescents, and young adults. *Blood*. 2023 Apr 27;141(17):2075-2084.
- Macapagal SC et al. Efficacy of Brentuximab Vedotin and Nivolumab in Refractory or Relapsed Hodgkin Lymphoma: A Systematic Review. *Cureus* 14(3): e23452, mars 2022

Les données transmises par les établissements ne donnaient pas systématiquement de précision sur l'âge des patients. Or, pendant nos précédents échanges avec l'ANSM, dans le cadre du rapport sur le pembrolizumab, il a été discuté des éventuelles situations hors AMM des hémopathies malignes en pédiatrie.

Pour le lymphome de Hodgkin, la répartition du nombre de patients par âge et selon le type de traitement hors GHS reçu, ainsi que le codage de l'indication sont reportés dans le **tableau 19**.

Tableau 19. Répartition des patients traités pour un lymphome de Hodgkin selon la population (adulte versus pédiatrie), le traitement proposé et le codage associé (I000XXX versus I999999) en 2023 – Source PMSI

	Indications « I000XXX »	Indication « I999999 »	Total général
ADULTE	780	447	1 227
BRENTUXIMAB	441	272	713
PEMBROLIZUMAB	331	94	425
NIVOLUMAB	4	38	42
BRENTUXIMAB + PEMBROLIZUMAB		25	25
BRENTUXIMAB + NIVOLUMAB	4	15	19
PEMBROLIZUMAB + NIVOLUMAB		3	3
PEDIATRIE	13	13	26
BRENTUXIMAB	12	3	15
BRENTUXIMAB + NIVOLUMAB		7	7
NIVOLUMAB		3	3
PEMBROLIZUMAB	1		1
Total général	793	460	1 253

Pour l'association nivolumab + brentuximab, il s'agit de patients pédiatriques dans un tiers des cas seulement.

Cette situation fait par ailleurs l'objet de plusieurs essais cliniques en cours ou clôturés : [NCT01896999](#), [NCT02572167](#), [NCT05039073](#), [NCT02927769](#) (pédiatrie).

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

vi. Tumeurs de la tête et du cou

➤ Indication du nivolumab prises en charge dans les tumeurs de la tête et du cou

Le **tableau 20** détaille les indications du nivolumab agréées aux collectivités en France dans les tumeurs de la tête et du cou

Tableau 20. Indication du nivolumab agréées aux collectivités en France dans les tumeurs de la tête et du cou

Cancer de la tête et du cou	
I000419 (05/06/2018)	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer épidermoïde de la tête et du cou, en rechute ou métastatique, en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine <i>En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine</i>

➤ Analyse des données PMSI

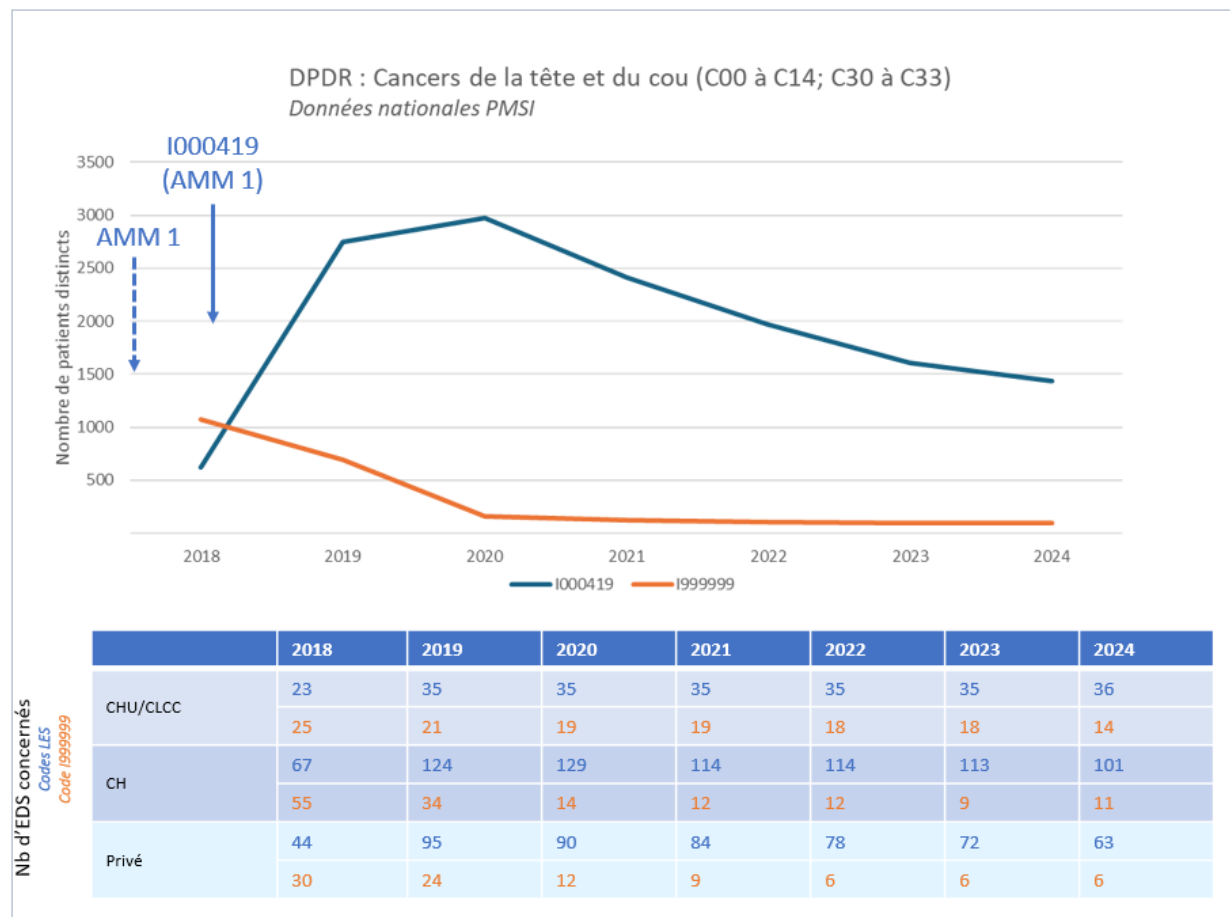
La répartition par région du nombre de patients présentant une prescription hors AMM du nivolumab dans le traitement des tumeurs malignes de la tête et du cou figure dans le **tableau 21**.

Tableau 21. Nombre de patients par région (file active) ayant bénéficié en 2023 d'une facturation du nivolumab pour tumeur maligne de la tête et du cou avec code indication I999999 – source : PMSI

Région	Nb patients	%
Auvergne-Rhône-Alpes	12	10,8%
Bourgogne-Franche-Comté	3	2,7%
Bretagne	2	1,8%
Centre-Val de Loire	2	1,8%
Grand Est	26	23,4%
Guyane	6	5,4%
Hauts-de-France	23	20,7%
Ile-de-France	16	14,4%
Normandie	2	1,8%
Nouvelle-Aquitaine	8	7,2%
Occitanie	4	3,6%
Pays de la Loire	2	1,8%
Provence-Alpes-Côte d'Azur	5	4,5%
Total France	111	100,0%

L'analyse de l'évolution des pratiques de codage par les ES des indications de la liste en sus du nivolumab en fonction des évolutions réglementaires est représentée dans la **figure 12** pour les tumeurs malignes de la tête et du cou.

Carcinomes de la tête et du cou



AMM 1 : En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer épidermoïde de la tête et du cou, en rechute ou métastatique, en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine

=

I000419 : En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine

Figure 12. Indications du nivolumab dans les cancers de la tête et du cou : pratiques de codage des ES selon l'évolution de la réglementation (2018 -2024)

➤ *Description des situations hors AMM rencontrées (recueil OMEDIT)*

Le **tableau 22** recense les situations hors AMM dans les tumeurs malignes de la tête et du cou déclarées aux OMEDIT dans les régions participantes.

Tableau 42. Description des situations hors AMM déclarées aux OMEDIT - Tumeurs malignes de la tête et du cou

Situations	File active (N=5)		Initiation (N=15)		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	4	80%	11	73%	-	-
En 1ère ligne, en monothérapie	1	-	3	-	4	4
En monothérapie, en traitement adjuvant	0	-	3	-	2	1
En 2ème ligne ou plus, en association au paclitaxel	0	-	3	-	1	1
En association avec cetuximab	3	-	0	-	1	1
En 2ème ligne ou plus, après sels de platine, en monothérapie I000419 depuis le 05/06/2018	0	-	2	-	2	1
Carcinome nasopharyngé	1	20%	2	13%	-	-
En monothérapie	1	-	2	-	3	3
Cancer de la Thyroïde	0	0%	1	7%	-	-
En 2ème ligne ou plus (3ème ligne), en association à l'axitinib	0	-	1	-	1	1
Carcinome très indifférencié de primitif inconnu	0	0%	1	7%	-	-
En 2ème ligne ou plus, en monothérapie à faible dose	0	-	1	-	1	1

➤ *Analyse - discussion*

Il n'a pas été relevé de situation hors AMM particulière susceptible de faire l'objet d'un CPC, au vu de la faible volumétrie de patients.

Le traitement d'un cancer de la thyroïde en 3ème ligne par l'association nivolumab et axitinib n'est pas médicalement justifié *a priori*, ce qui a fait l'objet d'échanges entre l'établissement concerné et l'OMEDIT régional.

vii. Cancers des tissus mous

➤ *Indications du nivolumab prises en charge dans les tumeurs malignes des tissus mous*

A ce jour, il n'existe aucune indication AMM pour le nivolumab dans les cancers des tissus mous.

➤ *Analyse des données PMSI*

La répartition par région du nombre de patients présentant une prescription hors AMM du nivolumab dans le traitement des cancers des tissus mous figure dans le **tableau 23**.

Tableau 23. Nombre de patients par région (file active) ayant bénéficié en 2023 d'une facturation du nivolumab pour un cancer des tissus mous avec code indication I999999 – source : PMSI

Région	Nb patients	%
Auvergne-Rhône-Alpes	3	10,0%
Bourgogne-Franche-Comté	1	3,3%
Grand Est	2	6,7%
Hauts-de-France	3	10,0%
Ile-de-France	8	26,7%
Normandie	1	3,3%
Nouvelle-Aquitaine	7	23,3%
Provence-Alpes-Côte d'Azur	4	13,3%
Réunion	1	3,3%
Total France	30	100%

➤ *Description des situations hors AMM rencontrées (recueil OMEDIT)*

Le **tableau 24** recense les situations hors AMM dans les sarcomes déclarés aux OMEDIT dans les régions participantes

Tableau24. Description des situations hors AMM déclarées aux OMEDIT - Sarcomes

Situations	File active (N=4)		Initiation (N=18)		Total	
	Nombre de patients	% patients	Nombre de patients	% patients	Nombre d'ES concernés	Nombre de régions concernées
Autres sarcomes	1	25,0%	12	66,7%	-	-
En 2ème ligne ou plus, en monothérapie	1	-	11	-	3	2
Tumeur fibreuse solitaire métastatique, en 2ème ligne ou plus, en monothérapie à faible dose	0	-	1	-	1	1
Sarcome de Kaposi	3	75,0%	4	22,2%	-	-
En 2ème ligne ou plus, en monothérapie	0	-	4	-	3	3
En 2ème ligne ou plus, en association à l'ipilimumab	3	-	0	-	2	1
Angiosarcome	0	0,0%	2	11,1%	-	-
Cuir chevelu, inopérable, en 2ème ligne ou plus, en monothérapie	0	-	1	-	1	1
En 2ème ligne, en association à l'ipilimumab	0	-	1	-	1	1

➤ *Analyse - discussion*

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

- **Sarcome de Kaposi, en 2ème ligne ou plus** basé sur les références ci-dessous :
 - *Delyon J et al. PD-1 blockade with nivolumab in endemic Kaposi sarcoma. Annals of Oncology, Volume 29, Issue 4, April 2018, Pages 1067–1069*
 - *Zer A et al. Phase II single-arm study of nivolumab and ipilimumab (Nivo/Ipi) in previously treated classical Kaposi sarcoma (cKS). Ann Oncol. 2022 Jul;33(7):720-727.*
- **Sarcome, en monothérapie** basé sur les références ci-dessous :
 - *Paoluzzi L et al. Response to anti-PD1 therapy with nivolumab in metastatic sarcomas. Clin Sarcoma Res. 2016 Dec 30;6:24.*
 - *Puty TC et al. Immunotherapy with nivolumab for the treatment of soft tissue sarcoma with pulmonary metastasis: A case report. Mol Clin Oncol. 2020 Aug;13(2):191-194.*

Il n'a pas été relevé de situation hors AMM particulière susceptible de faire l'objet d'un CPC, au vu de la faible volumétrie de patients, ou d'un nombre limité de régions concernées.

viii. Tumeurs du système nerveux central

➤ Indications du nivolumab prises en charge dans les tumeurs du système nerveux central

A ce jour, il n'existe aucune indication AMM du nivolumab pour la prise en charge de tumeurs du système nerveux central.

➤ Analyse des données PMSI

La répartition par région du nombre de patients présentant une prescription hors AMM du nivolumab dans le traitement des tumeurs du système nerveux central figure dans le [tableau 25](#).

Tableau 25. Nombre de patients par région (file active) ayant bénéficié en 2023 d'une facturation du nivolumab pour tumeur du système nerveux central avec code indication I999999 – source : PMSI

Région	Nb patients	%
Auvergne-Rhône-Alpes	5	17,9%
Grand Est	7	25,0%
Ile-de-France	4	14,3%
Nouvelle-Aquitaine	3	10,7%
Provence-Alpes-Côte d'Azur	9	32,1%
Total France	28	100%

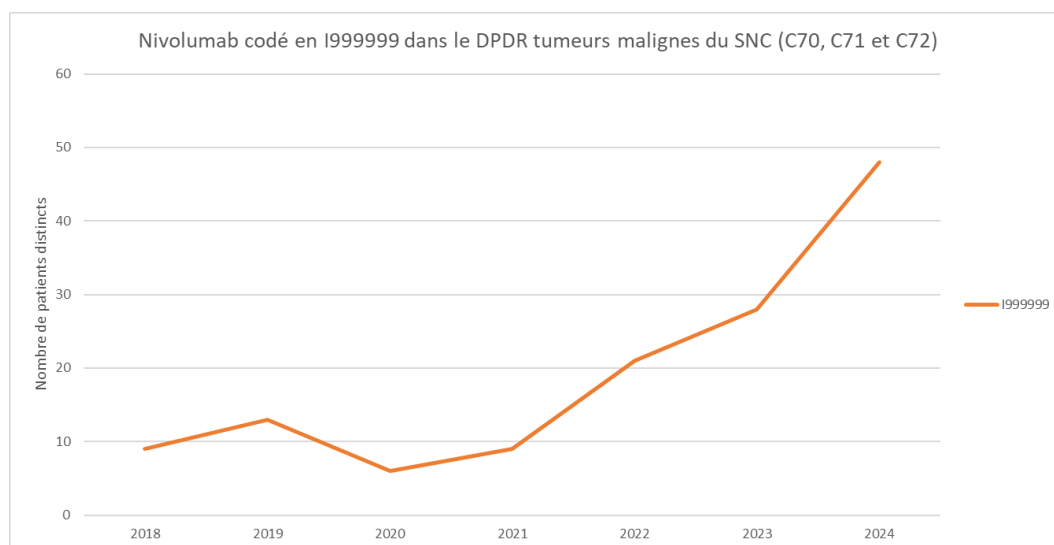


Figure 13. Evolution du nombre de patients distincts traités par nivolumab en hors AMM (code I999999) dans le traitement des cancers du système nerveux central entre 2018 et 2024

On observe une augmentation de l'utilisation du nivolumab dans les cancers du système nerveux central (de moins de 10 patients avant 2021 à 48 patients en 2024) ([figure 13](#)).

➤ *Description des situations hors AMM rencontrées (recueil OMEDIT)*

Le **tableau 26** recense les situations hors AMM dans les tumeurs du système nerveux central déclarées aux OMEDIT dans les régions participantes

Tableau26. Description des situations hors AMM déclarées aux OMEDIT pour les tumeurs du système nerveux central

Situations	File active (N=0)		Initiation (N=11)		Total	
	Nombre de patients	% patients	Nombre de patients	% patients	Nombre d'ES concernés	Nombre de régions concernées
Gliome	0	0,0%	10	90,9%	-	-
Glioblastome (ou astrocytome) avec syndrome de Lynch	0	-	8	-	-	-
En monothérapie	0	-	8	-	5	4
Gliolastome MSI de haut grade avec altération MMR	0	-	1	-	-	-
Traité par chirurgie puis en association à la radiothérapie	0	-	1	-	1	1
Gliome de haut grade	0	-	1	-	-	-
En 1ère ligne, en association avec le témozolomide et la radiothérapie	0	-	1	-	1	1
Carcinome hypophysaire évolutif	0	0,0%	1	9,1%	-	-
En 1ère ligne, en association à l'ipilimumab	0	-	1	-	1	1

➤ *Analyse - discussion*

Une situation hors AMM ressort de l'analyse en termes d'importance de nombre de patients et d'ES concernés :

- **Glioblastome (ou astrocytome), avec syndrome de Lynch, en monothérapie**, basé sur les références ci-dessous :
 - *Anghileri E et al. High tumor mutational burden and T-cell activation are associated with long-term response to anti-PD1 therapy in Lynch syndrome recurrent glioblastoma patient. Cancer Immunol Immunother. 2021 Mar;70(3):831-842.*
 - *Finocchiaro G. et al. Hupermutations in gliomas : a potential immunotherapy target. Discovery Medicine Discov Med. 2017 Feb;23(125):113-120.*
 - *Sherman WJ et al. Anti-PD1 Therapy in Lynch Syndrome-associated Recurrent Glioblastoma. J Cancer Immunol. 2021; 3(3): 151-153.*
 - *Sherman WJ et al. Nivolumab with radiation therapy in a glioblastoma patient with Lynch syndrome. BMJ Case Rep. 2021 Apr 27;14(4):e241026.*

Il existe des essais terminés sur l'utilisation du nivolumab dans les cancers du système nerveux central :

- *A Study of the Effectiveness and Safety of Nivolumab Compared to Bevacizumab and of Nivolumab With or Without Ipilimumab in Glioblastoma Patients (CheckMate 143)*
- *An Investigational Immuno-therapy Study of Temozolomide Plus Radiation Therapy With Nivolumab or Placebo, for Newly Diagnosed Patients With Glioblastoma (GBM, a Malignant Brain Cancer) (CheckMate548)*
- *An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab Compared to Temozolomide, Each Given With Radiation Therapy, for Newly-diagnosed Patients With Glioblastoma (GBM, a Malignant Brain Cancer) (CheckMate 498)*
- *Efficacy of Nivolumab for Recurrent IDH Mutated High-Grade Gliomas (REVOLUMAB)*

Les résultats de ces essais semblent peu concluants.

Par ailleurs, le nivolumab n'apparaît pas dans les recommandations du référentiel ANOCEF : [Référentiel Glioblastome Anocéf 2025.](#)

Les utilisations du nivolumab dans ces situations pourraient s'infléchir à partir de 2025.

Dans ce contexte, il n'a pas été relevé de situation hors AMM particulière susceptible de faire l'objet d'un CPC.

ix. Autres pathologies

➤ Autres pathologies cancéreuses

Les autres pathologies cancéreuses sont présentées dans le **tableau 27**.

Tableau27. Description des situations hors AMM déclarées aux OMEDIT pour les autres pathologies cancéreuses

Situations	File active (N=0)		Initiation (N=4)		Total	
	Nombre de patients	% patients	Nombre de patients	% patients	Nombre d'ES concernés	Nombre de régions concernées
Mésothéliome péritonéal	0	0,0%	2	50,0%	-	-
En 1ère ligne, en association à l'ipilimumab	0	-	1	-	1	1
En 2ème ligne, en association à l'ipilimumab	0	-	1	-	1	1
Cancer de la verge	0	0,0%	1	25,0%	-	-
En monothérapie	0	-	1	-	1	1
Cancer du col de l'utérus	0	0,0%	1	25,0%	-	-
En monothérapie	0	-	1	-	1	1

➤ Pathologies non cancéreuses

Trois pathologies hors cancérologie ont été retrouvées parmi les déclarations hors AMM ; ces données sont présentées dans le **tableau 28**.

Tableau28. Description des situations hors AMM déclarées aux OMEDIT pour des pathologies non cancéreuses

Situations	File active (N=4)		Initiation (N=2)		Total	
	Nombre de patients	% patients	Nombre de patients	% patients	Nombre d'ES concernés	Nombre de régions concernées
Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)	2	0,0%	2	100,0%	-	-
En monothérapie	2	-	2	-	3	3
Abcès cérébral à <i>Cladophialophora bantiana</i>	1	0,0%	0	0,0%	-	-
En association avec IFN et antifongiques	1	-	0	-	1	1
Tests allergologiques de médicaments anticancéreux	1	0,0%	0	0,0%	-	-
En monothérapie	1	-	0	-	1	1

Quelques prescriptions hors AMM ont été relevées dans la pathologie suivante :

- **Leuco encéphalopathies multifocales progressives (LEMP)**

Plusieurs références ont été rapportées :

- Hoang E et al. *Progressive multifocal leukoencephalopathy treated with nivolumab. J Neurovirol* 2019;25:284-287.
- Uzunov M et al. *Postallogeic transplantation progressive multifocalleukoencephalopathy successfully treated by nivolumab, British Journal of Haematology, 2020, 188, e80–e112.*
- Walter O et al. *Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy with Nivolumab. N Engl J Med* 2019; 380:1674-1676.

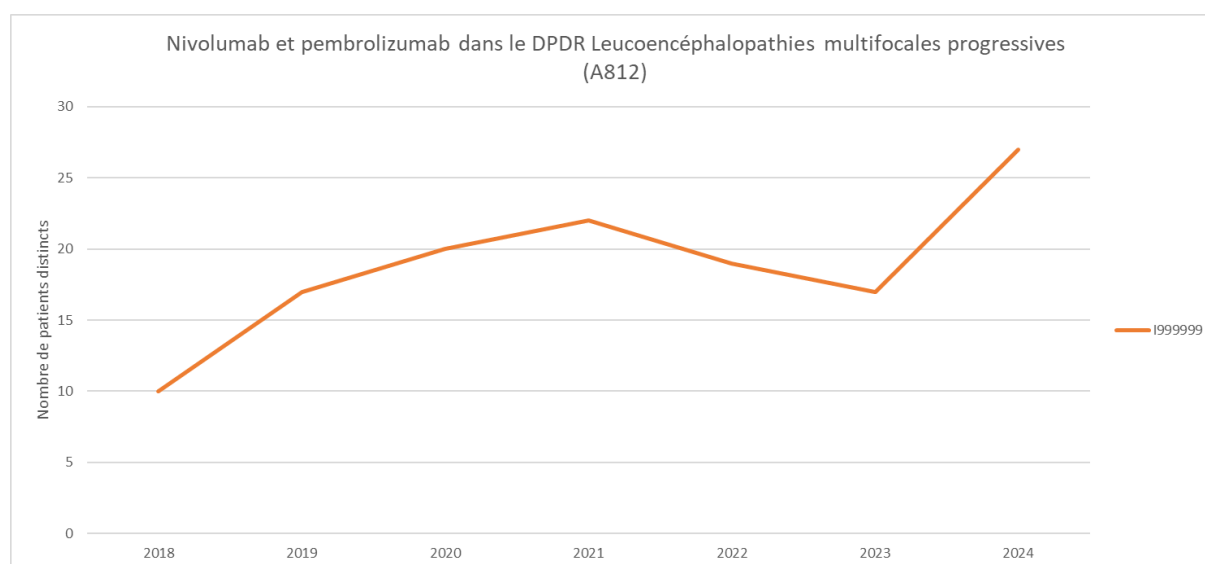


Figure 14. Evolution du nombre de patients distincts traités par nivolumab ou pembrolizumab en hors AMM (code 1999999) dans le traitement des leuco encéphalopathies multifocales progressives entre 2018 et 2024 (code 1999999)

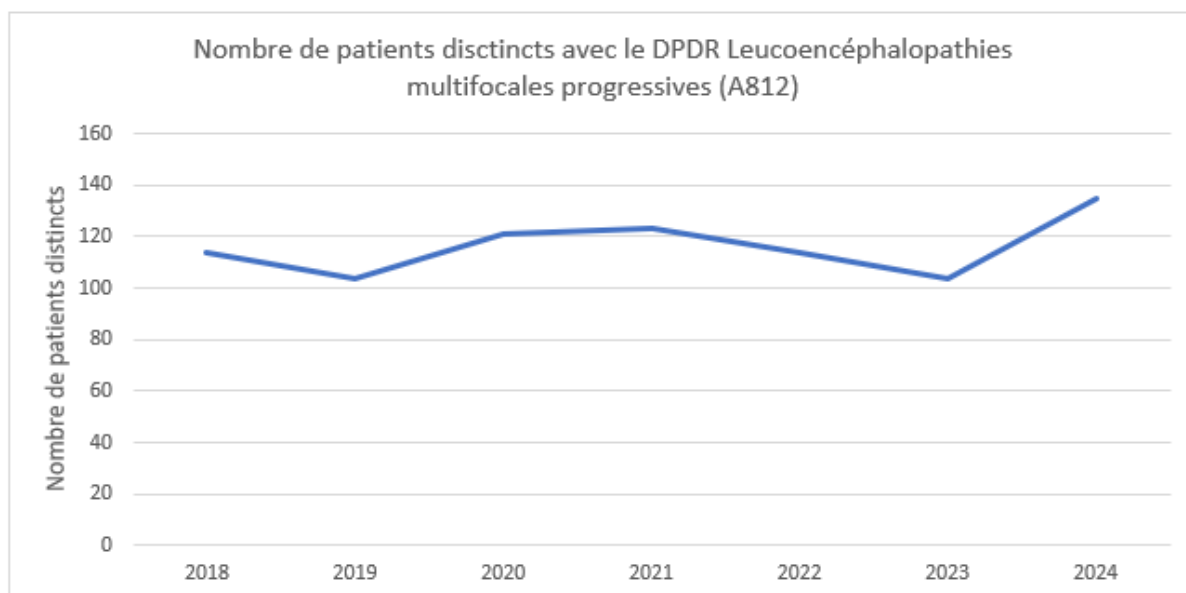


Figure 15. Evolution du nombre de patients distincts hospitalisés pour une leuco encéphalopathie multifocale progressive entre 2018 et 2024 (tous traitements confondus)

D'après les données PMSI, la prise en charge par nivolumab ou pembrolizumab concernerait environ 20% des patients avec DP/DR LEMP ([figure 14](#) et [figure 15](#)).

Les données du PMSI dans cette pathologie doivent être interprétées avec précaution car une étude a montré une valeur prédictive positive de 50% ([Joly, Brain 2023](#)). Cependant la part de traitement par les inhibiteurs du point de contrôle immunitaire (ICI) semble en nette augmentation ces dernières années.

Un PHRC est en cours, mais uniquement pour le pembrolizumab et sur un périmètre restreint de patients. Cette étude de phase II, multicentrique, à un seul bras, inclut des patients présentant une cause sous-jacente d'immunosuppression difficilement réversible, c'est-à-dire pas les patients atteints du VIH ni ceux recevant des produits biologiques pour des maladies inflammatoires chroniques (traitement par -imid ou patients transplantés).

[Pembrolizumab in Progressive Multifocal Leukoencephalopathy \(PML\) in Immunocompromised Patients Without HIV Infection \(PENALTY\), 2024 \(pilotage APHP\).](#)

A noter qu'il existe une RCP nationale « JC » (Polyomavirus John Cunningham) active depuis octobre 2023, créée à la demande de l'ANSM et coordonnée par Toulouse. Cette RCP a pour objet de discuter des dossiers des patients atteints de LEMP et d'un traitement possible par immunothérapie (inhibiteurs de check-point ou thérapie cellulaire). Cette RCP a évalué environ 130 patients en 2 ans.

Pour les patients traités par nivolumab ou par pembrolizumab non couverts par le PHRC, ou plus largement par les antiPD-1 ou antiPD-L1, 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.

4. Synthèse - Conclusion

L'analyse des données sur les prescriptions hors AMM du nivolumab 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 11 régions).

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 11 régions, les données recueillies par les OMEDIT sont 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 du nivolumab sont le cancer de la peau, le cancer digestif 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 nivolumab 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.

L'analyse a mis en exergue **9 situations hors AMM qui ont été retrouvées de façon récurrente (en excluant les situations relevant d'une AMM européenne et les indications désormais prises en charge en sus des GHS) dans plusieurs régions et ES**. Elles regroupent à elles seules **10 % des patients en file active et 21 % des patients en initiation de traitement et concernés par une prescription hors AMM de nivolumab en 2023**.

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

- **CBNPC, en traitement néoadjuvant, en association ou non à une chimiothérapie à base de sels de platine et pemetrexed**
2 patients en file active et 19 en initiation (dans 4 régions)
- **Carcinome épidermoïde cutané, en monothérapie**
1 patient en file active et 17 en initiation (dans 4 régions)
- **Lymphome de Hodgkin, en 2ème ligne ou plus, en association au brentuximab vedotin**
12 patients en file active et 4 en initiation (dans 5 régions)
- **Adénocarcinome de la JOG – MSI-H, en 2ème ligne ou plus, en association à FOLFOX**
12 patients en file active et 2 en initiation (dans 5 régions)

- **Adénocarcinome de la JOG – MSI-H ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR), en traitement néoadjuvant, en association avec ipilimumab, puis en monothérapie adjuvante**
5 patients en file active et 8 en initiation (dans 5 régions)
- **Autres Sarcomes (hors Kaposi et angiosarcomes), 2^{ème} ligne, en monothérapie**
1 patient en file active et 11 en initiation (dans 2 régions)
- **Glioblastome (ou astrocytome) avec syndrome de Lynch, en monothérapie**
0 patient en file active et 8 en initiation (dans 4 régions)
- **Sarcome de Kaposi, en 2^{ème} ligne ou plus**
3 patients en file active et 4 en initiation (dans 4 régions)
- **LEMP**
2 patients en file active et 2 en initiation (dans 3 régions)

Parmi ces 9 situations qui concernent toutes un nombre limité de régions (maximum 5) et de patients, deux situations nécessiteraient une analyse approfondie, au regard des recommandations existantes, pour déterminer la pertinence d'un dépôt de demande de 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 :

- le carcinome épidermoïde cutané, en monothérapie, comme retrouvé également dans la précédente analyse sur le pembrolizumab ;
- le traitement des leucoencéphalopathies multifocales progressives (LEMP) par nivolumab (et par pembrolizumab pour les patients non éligibles au PHRC en cours, et plus largement par antiPD-1/antiPD-L1), malgré un nombre limité de patients concernés.

Une situation AMM mais non prise en charge en sus représente 16% des cas remontés en file active et 14% en initiation : le mélanome avancé, non opérable, en 2^{ème} ligne ou plus, en association nivolumab/ipilimumab.

Cette association n'a pas été positionnée dans la prise en charge dans l'[avis CT de la HAS initial de 2017](#) (SMR insuffisant par absence de données pour cette ligne de traitement). Cependant, certains référentiels régionaux, dont le [Référentiel Onco-Occitanie Mélanomes 2025](#) (Novembre 2024), rapporte également cette proposition thérapeutique pour les tumeurs BRAF muté.

Par ailleurs, dans les plus récentes recommandations ESMO ([Amaral. T et al. « Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up », Annals of oncology, novembre 2024](#)), en 2^{ème} ligne de traitement, l'association nivolumab + ipilimumab est la stratégie thérapeutique selon le statut tumoral BRAF et la 1^{ère} ligne de traitement reçue par le patient.

Il serait nécessaire de définir le cadre de cette utilisation qui correspond à une indication d'AMM européenne non prise en charge en France, et qui ne devrait pas être codée par les ES au titre du I999999, notamment par l'intermédiaire d'une expertise nationale et réévaluation par la HAS.

Concernant l'utilisation du nivolumab dans cette situation semble correspondre à un besoin thérapeutique, puisqu'elle apparaît dans plusieurs référentiels et recommandations. Il est néanmoins relevé que cette situation n'est pas éligible à une prise en charge en sus des GHS au titre du I999999, et ne devrait donc pas être codée par les ES.

Il semble nécessaire de se rapprocher des experts et de l'INCa pour définir la pertinence de cette utilisation, ainsi que :

- Inciter le laboratoire à déposer les données disponibles au regard des recommandations européennes en vue d'une réévaluation par la CT de la HAS
- Et communiquer auprès des établissements pour ne pas coder cette indication sur la LES

Enfin, l'arrivée de l'OPDIVO en formulation sous-cutanée dans le courant 2026, pourrait entraîner une modification des pratiques.

Annexe 1 - Indications AMM du nivolumab : agrément aux collectivités et prise en charge (liste en sus, dérogatoire ou intra-GHS) - au 15/10/2025

omed+

OSIMMIA 44

Référentiel de Bon Usage (RBU)

Version MAJ
15/10/2025

Nivolumab IV : OPDIVO®

OPDIVO® (nivolumab) 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion, flacon de 4 mL [3400894094692] ; flacon de 10 mL [3400894094524] ; flacon de 12 mL [3400890018708] ; flacon de 24 mL [3400894389798]

Indications	Statut	Agrément aux collectivités	Prise en charge en sus des GHS	Evaluation Commission de Transparence (CT HAS)	Lien avis CT HAS
Mélanome					
En monothérapie dans le traitement des <u>patients adultes</u> atteints d'un <u>mélanome avancé</u> (non résecable ou métastatique).	AMM 19/06/2015	OUI 27/12/2016	OUI 27/12/2016 Code LES : I000264	Avis CT du 13/01/2016 : Première évaluation - SMR important - ASMR III	Avis CT du 13/03/2016
En monothérapie dans le traitement des <u>adolescents âgés de 12 ans et plus</u> atteints d'un <u>mélanome avancé</u> (non résecable ou métastatique).	AMM 31/05/2023	OUI 19/02/2025	OUI 19/02/2025 Code LES : I000681	Avis CT du 22/11/2023 : Extension d'indication - SMR important - ASMR III dans le cadre de la monothérapie	Avis CT du 22/11/2023
En association à l'ipilimumab dans le traitement des <u>patients adultes</u> atteints d'un <u>mélanome avancé</u> (non résecable ou métastatique).	AMM 11/05/2016	OUI 19/12/2017 "En association à l'ipilimumab, en 1 ^{ère} ligne de traitement du mélanome au stade avancé chez des patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est B-RAF non muté, ne présentant pas de métastase cérébrale active et avec une administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente ou équivalent"	OUI 19/12/2017 rectificatif 01/02/2018 Code LES : I000397 "En association à l'ipilimumab, <u>en 1^{ère} ligne de traitement</u> du mélanome au stade avancé chez des patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est B-RAF non muté, <u>ne présentant pas de métastase cérébrale active</u> et avec une administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente ou équivalent"	Avis CT du 03/05/2017 : Extension d'indication SMR important <u>uniquement en 1^{ère} ligne chez les patients ECOG 0 ou 1</u> , dont la tumeur est B-RAF non muté, ne présentant pas de métastase cérébrale active et avec une administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente ou équivalent → SMR insuffisant dans les autres situations de l'indication	Avis CT du 03/05/2017
		19/02/2025 "En association avec l'ipilimumab dans le traitement des adultes atteint d'un mélanome avancé en 1 ^{ère} ligne chez les patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est B-RAF mutée, sans métastase cérébrale active"	19/02/2025 Code LES : I000677 "En association avec l'ipilimumab dans le traitement des adultes atteint d'un mélanome avancé en 1 ^{ère} ligne chez les patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est B-RAF mutée, sans métastase cérébrale active"	Avis CT du 22/11/2023 : Réévaluation suite à résultats étude - SMR important en cas d'association OPDIVO/VERVOY en 1 ^{ère} ligne chez les patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est B-RAF muté, sans métastase cérébrale active - ASMR V	Avis CT du 22/11/2023
En association à l'ipilimumab dans le traitement des <u>adolescents âgés de 12 ans et plus</u> atteints d'un <u>mélanome avancé</u> (non résecable ou métastatique).	AMM 31/05/2023	OUI 19/02/2025 uniquement si ECOG 0 ou 1 et sans métastase cérébrale active	OUI 19/02/2025 Code LES : I000678 uniquement si ECOG 0 ou 1 et sans métastase cérébrale active	Avis CT du 22/11/2023 : Extension d'indication SMR important : <u>uniquement si ECOG 0 ou 1 et sans métastase cérébrale active</u> ASMR V en cas d'association OPDIVO/VERVOY → SMR insuffisant dans les autres situations de l'indication	Avis CT du 22/11/2023
En monothérapie dans le traitement adjuvant des <u>patients adultes</u> d'un <u>mélanome</u> avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète	AMM 30/07/2018	OUI 16/07/2019	OUI 16/07/2019 Code LES : I000471	Avis CT du 05/12/2018 : Extension d'indication - SMR important - ASMR III dans la stratégie thérapeutique incluant uniquement le traitement historique par interféron Avis CT du 02/06/2021 : Réévaluation suite à résultats étude post-inscription SMR reste important ASMR III par rapport à l'abstention thérapeutique, au même titre que pembrolizumab, et l'association dabrafenib/trametinib pour les patients porteurs d'une mutation BRAF V600	Avis CT 05/12/2018
Traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète	AMM 30/07/2018 ↓ AMM Extension d'indication 31/05/2023 chez l'adolescent ≥ 12 ans avec atteintes ganglionnaires ou maladie métastatique ↓	OUI 19/02/2025	OUI 19/02/2025 - Atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique Adolescents : Code LES : I000679 Adultes : Code LES : I000471 - Stade I/II et I/IC Code LES : I000680	Avis CT du 05/12/2018 : Extension d'indication - SMR important - ASMR III dans la stratégie thérapeutique incluant uniquement le traitement historique par interféron.	Avis CT du 05/12/2018
↓ Modification : Traitement adjuvant chez les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète ↓ Modification : En monothérapie dans le traitement adjuvant des patients <u>adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus</u> atteints d'un mélanome de <u>stade IIB</u> ou <u>IIC</u> , ou avec atteinte des <u>ganglions lymphatiques</u> ou une <u>maladie métastatique</u> , et ayant subi une résection complète	AMM Extension d'indication 21/08/2023 mélanome de stade I/II ou I/IC AAP refusée le 06/07/2023			Avis CT du 22/11/2023 : Extension d'indication - SMR important - ASMR III	Avis CT du 22/11/2023
				Avis CT du 20/12/2023 : Extension d'indication - SMR important - ASMR IV au même titre que KEYTRUDA (pembrolizumab)	Avis CT 20/12/2023

Indications	Statut	Agrément aux collectivités	Prise en charge en sus des GHS	Evaluation Commission de Transparence (CT HAS)	Lien avis CT HAS
Cancer bronchique non à petites cellules					
En association à l'ipilimumab et à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, en 1ère ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique dont les tumeurs ne présentent pas la mutation sensibilisante de l'EGFR, ni la translocation ALK.	AMM 05/11/2020	Non publié	Non publié	Avis CT du 16/06/2021 : Extension d'indication - SMR modéré - ASMR IV par rapport à la chimiothérapie	Avis CT 16/06/2021
En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules de type épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.	AMM 28/10/2015	OUI 27/12/2016	OUI 27/12/2016 Code LES : I000265	Avis CT du 03/02/2016 : Extension d'indication - SMR important - ASMR III par rapport au docétaxel Avis CT du 05/09/2018 : Modification des conditions d'inscription suite aux modifications du RCP (concerne le type épidermoïde et le type non épidermoïde) - les données actualisées de ces 2 études ne sont pas de nature à modifier l'avis précédent	Avis CT 03/02/2016 Avis CT 05/09/2018
En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules de type non épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.	AMM 04/04/2016	OUI 04/03/2017 uniquement chez les patients en bon état général (ECOG 0 ou 1)	OUI 04/03/2017 uniquement chez les patients en bon état général (ECOG 0 ou 1) Code LES : I000266	Avis CT du 11/01/2017 : - SMR important uniquement chez les patients en bon état général (ECOG 0 ou 1) - ASMR IV par rapport au docétaxel → SMR insuffisant dans les autres situations de l'indication Avis CT du 05/09/2018 : Modification des conditions d'inscription suite aux modifications du RCP (concerne le type épidermoïde et le type non épidermoïde) - les données actualisées de ces 2 études ne sont pas de nature à modifier l'avis précédent	Avis CT 11/01/2017 Avis CT 05/09/2018
En association à une chimiothérapie à base de sels de platine dans le traitement néoadjuvant des patients adultes, atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil ≥ 1 %	AMM 26/06/2023 AAP refusée 20/06/2024 AAP arrêtée du 07/09/2023 au 19/02/2025 [CNIVO06]	OUI 19/02/2025 uniquement si les tumeurs ne présentent pas de mutation sensibilisante de l'EGFR connue, ni de translocation ALK connue	OUI 19/02/2025 uniquement si les tumeurs ne présentent pas de mutation sensibilisante de l'EGFR connue, ni de translocation ALK connue Code LES : I000674	Avis CT du 18/10/2023 : Extension d'indication - SMR important uniquement si les tumeurs ne présentent pas de mutation sensibilisante de l'EGFR connue, ni de translocation ALK connue. ASMR IV par rapport par rapport aux chimiothérapies à base de sels de platine → SMR insuffisant dans les autres situations de l'indication	Avis CT 18/10/2023
Mésothéliome pleural malin (MPM)					
En association à l'ipilimumab, en 1ère ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable.	AMM 01/06/2021 AAP arrêtée du 23/09/2021 au 16/02/2022 [CNIVO01]	OUI 15/02/2022 modifié par JO 2/03/2022	OUI 15/02/2022 Code LES : I000580	Avis CT du 15/09/2021 : Demande d'AAP Post-AMM - AAP octroyée le 23/09/2021 Avis CT du 17/11/2021 : Extension d'indication - SMR important - ASMR IV par rapport à la chimiothérapie à base de pemetrexed et de sels de platine	Avis CT 15/09/2021 Avis CT 17/11/2021
En monothérapie ou en association à l'ipilimumab est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin (MPM) en progression après une 1ère ligne de traitement à base de pemetrexed-cisplatine	CPC (ex : RTU) 16/02/2022	NA	CPC début le 16/02/2022 En association à YERVOY => Code CPC : I001003 En monothérapie => Code CPC : I001005	Avis CT du 21/07/2021 : Prise en charge dérogatoire dans une recommandation temporaire d'utilisation - la CT estime bien fondée la prise en charge à titre dérogatoire des spécialités OPDIVO (nivolumab) en monothérapie ou en association avec YERVOY (ipilimumab)	Avis CT 21/07/2021
Lymphome					
En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin.	AMM 21/11/2016	OUI 29/11/2017	NON Code LES : I000389	Avis CT du 19/04/2017 : Extension d'indication - SMR important - ASMR V Avis CT du 05/06/2019 : Réévaluation de l'ASMR - SMR reste important - ASMR reste V : Pas de nouvelle donnée ou information susceptible de modifier le 1er avis	Avis CT 19/04/2017 Avis CT 05/06/2019
Cancer de la tête et du cou					
En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer épidermoïde de la tête et du cou, en rechute ou métastatique, en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine	AMM 28/04/2017	OUI 05/06/2018	OUI 05/06/2018 en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine Code LES : I000419	Avis CT du 31/01/2018 : Extension d'indication - SMR important - ASMR IV par rapport à une monothérapie par docétaxel, cétuximab ou méthotrexate	Avis CT 31/01/2018

Indications	Statut	Agrément aux collectivités	Prise en charge en sus des GHS	Evaluation Commission de Transparence (CT HAS)	Lien avis CT HAS
Carcinome à cellules rénales					
En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur	AMM 04/04/2016	OUI 27/12/2016 Cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé après échec d'un traitement antérieur par anti-VEGF	OUI 27/12/2016 Cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé après échec d'un traitement antérieur par anti-VEGF Code LES : I000267	Avis CT du 05/10/2016 : Extension d'indication - SMR important uniquement dans le traitement du cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé après échec d'un traitement antérieur par anti-VEGF - ASMR III par rapport à évérolimus chez les patients adultes atteints d'un cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires, avancé ou métastatique ayant reçu un traitement antérieur par anti-VEGF → SMR insuffisant dans les autres situations de l'indication	Avis CT 05/10/2016
En association à l'ipilimumab, en 1ère ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable	AMM 11/01/2019	OUI 03/03/2020 uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires	OUI 03/03/2020 uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires Code LES : I000493	Avis CT du 10/07/2019 : Extension d'indication - SMR important uniquement dans le traitement de 1ère ligne au stade avancé du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires de pronostic intermédiaire ou défavorable. - ASMR III par rapport au sunitinib → SMR insuffisant dans les autres situations de l'indication	Avis CT 10/07/2019
En association au cabozantinib, en 1ère ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé	AMM 13/04/2021	OUI 15/02/2022 uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires	OUI 15/02/2022 uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires Code LES : I000581	Avis CT du 22/09/2021 : Extension d'indication SMR important uniquement dans le traitement de 1ère ligne, au stade avancé, du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires ASMR III par rapport au sunitinib → SMR insuffisant dans le traitement de 1ère ligne, au stade avancé, du carcinome rénal <u>avec une histologie autre qu'à cellules claires</u> compte tenu de l'absence de données	Avis CT 22/09/2021
Carcinome urothélial					
En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.	AMM 02/06/2017	NON	NON	Retrait de la demande d'avis par le laboratoire suite à une évaluation défavorable	
En association au cisplatine et à la gemcitabine, en 1ère ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial non résécable ou métastatique	AMM 23/05/2024	Non publié	Non publié	Non évalué	
En monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints de carcinome urothélial infiltrant le muscle (CUIM) à haut risque de récidive après exérèse complète, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil ≥ 1 %	AMM 01/04/2022 AAP arrêtée du 13/07/2022 au 11/03/2023 [CNIVO05]	OUI 10/03/2023 uniquement chez la patients - ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante ; - ou n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante et non éligibles/ou ayant refusé une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine	OUI 10/03/2023 Code LES : I000616 uniquement chez la patients - ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante ; - ou n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante et non éligibles/ou ayant refusé une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine	Avis CT du 13/07/2022 : Demande d'AAP post- AMM - AAP octroyée le 13/04/2022 uniquement si patient : - ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante ; - ou n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante et non éligibles/ou ayant refusé une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine	Avis CT 13/07/2022
				Avis CT du 12/10/2022 : Extension d'indication - SMR important uniquement si patient : - ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante ; - ou n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante et non éligibles/ou ayant refusé une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine - ASMR IV → SMR insuffisant dans les autres situations de l'indication	Avis CT du 12/10/2022

Indications	Statut	Agrément aux collectivités	Prise en charge en sus des GHS	Evaluation Commission de Transparence (CT HAS)	Lien avis CT HAS
Cancer colorectal					
En association à l'ipilimumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine	AMM 24/06/2021 AAP refusée 29/09/2021	OUI 03/12/2021 uniquement chez les patients n'ayant pas reçu d'immunothérapie antérieure	NON	Avis CT du 03/11/2021 : Extension d'indication - SMR modéré uniquement chez les patients n'ayant pas reçu d'immunothérapie antérieure - ASMR V → SMR insuffisant dans les autres situations de l'indication	Avis CT 03/11/2021
En association à l'ipilimumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée dans le traitement de 1ère ligne du cancer colorectal non résécable ou métastatique	AMM 12/2024 AAP refusée 12/12/2024	Non publié	Non publié	Avis CT du 24/09/2025 : Extension d'indication - SMR important uniquement en 1ère ligne du cancer colorectal non résécable ou métastatique - ASMR IV par rapport à la chimiothérapie ± thérapie ciblée → SMR insuffisant dans les autres situations de l'indication	Avis CT du 24/09/2025
Cancers de l'œsophage, de la jonction oeso-gastrique, de l'estomac					
En association à l'ipilimumab, en 1ère ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) avancé non résécable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil ≥ 1 %.	AMM 01/04/2022	NON	NON	10/2022 : Demande de non remboursement par le laboratoire	Non évalué
En association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en 1ère ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) avancé non résécable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil ≥ 1 %	AMM 01/04/2022	OUI 16/06/2023	OUI 16/06/2023 Code LES : I000633	Avis CT du 12/10/2022 : Extension d'indication - SMR important - ASMR III par rapport à la chimiothérapie seule	Avis CT 12/10/2022
En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) avancé non résécable, récurrent ou métastatique, après une chimiothérapie combinée antérieure à base de fluoropyrimidine et de sels de platine.	AMM 20/11/2020	NON	NON	Avis CT du 21/07/2021 : Extension d'indication → SMR insuffisant	Avis CT 21/07/2021
En monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction oeso-gastrique (CO ou CJOG) et qui présentent une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure	AMM 28/07/2021 AAP arrêtée du 24/01/2022 au 01/01/2023 [CNIVO03]	OUI 01/01/2023 uniquement si résection complète (R0 post-chirurgie) dans les 4 à 16 semaines	OUI 01/01/2023 uniquement si résection complète (R0 post-chirurgie) dans les 4 à 16 semaines Code LES : I000612	Avis CT du 19/01/2022 : Demande d'AAP post-AMM AAP octroyée le 24/01/2022 dans une indication plus restreinte que l'AMM : uniquement si résection complète (R0 post-chirurgie) dans les 4 à 16 semaines Avis de la CT du 02/02/2022 : Extension d'indication - SMR important uniquement si résection complète (R0 post-chirurgie) dans les 4 à 16 semaines - ASMR IV par rapport à la stratégie de prise en charge actuelle	Avis CT 19/01/2022 Avis CT 02/02/2022
En association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en 1ère ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction oeso-gastrique (JOG) ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score combiné positif ≥ 5.	AMM 19/10/2021 AAP arrêtée du 17/02/2022 au 11/03/2023 [CNIVO04]	OUI 10/03/2023	OUI 10/03/2023 Code LES : I000615	Avis CT du 09/02/2022 : Demande d'AAP post-AMM AAP octroyée le 17/02/2022 Avis CT du 23/03/2022 : Extension d'indication - SMR important - ASMR III par rapport à la chimiothérapie seule	Avis CT 09/02/2022 Avis CT 23/03/2022
Carcinome hépatocellulaire					
En association à l'ipilimumab, en 1ère ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire non résécable ou avancé.	AMM 28/02/2025	Non publié	Non publié	Non évalué	
Autres / Remarques					
 					