

Bilan des ATUc d'extension d'indication

a. Méthodologie de l'étude

Un recueil de données a été réalisé du 11 mars 2019 (date de la première autorisation temporaire de cohorte d'extension d'indication) au 1^{er} juillet 2021, soit une durée totale de 29 mois.

Les données sur les durées des ATUc d'extension d'indication et leur critère d'octroi ont été extraites de la base de données de l'ANSM et des protocoles d'utilisation thérapeutique. Les autres informations concernant la prise en charge de ces ATU de cohorte d'extension sont issues de la base de données de la HAS et des avis de la commission de transparence.

Les données concernant le nombre de patients inclus, les caractéristiques des patients, l'efficacité et la tolérance des traitements sont issues des rapports périodiques intermédiaires et finaux disponibles rédigés par les laboratoires.

b. Résultats généraux sur les ATUc d'extension d'indication

Sur la période de l'étude, soit 29 mois, 20 ATUc d'extension d'indication ont été octroyées par l'ANSM. La majorité des ATU de cohorte d'extension d'indication ont été autorisés pour des indications en oncologie (90 %) dont 14 indications en oncologie solide (77,8 %) et 4 indications en oncohématologie (22,2 %) (Figure 13). Seules deux ATUc d'extension ne concernant pas le domaine de l'oncologie, ont été autorisées en 2019 et 2020 :

- Dupixent 200 mg, et 300 mg en solution injectable préremplie (Dupilumab), indiqué dans le traitement de la **dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent** (12 à 17 ans) qui nécessite un traitement systémique, en cas de contre-indication, d'échec ou d'intolérance aux traitements conventionnels, ATU de cohorte d'extension autorisée en 2019 ;
- Dupixent 200 mg, et 300 mg en solution injectable préremplie (Dupilumab), indiqué dans le traitement de la **dermatite atopique sévère chez les enfants âgés de 6 à 11 ans** qui nécessitent un traitement systémique, en cas de contre-indication, d'échec ou d'intolérance aux traitements conventionnels.

Deux dossiers en onco-hématologie sont en cours de dépôt et feront objet d'une évaluation selon les nouvelles modalités de la réforme des accès précoces conformément à la Loi de financement de la Sécurité Sociale entrée en vigueur le 1^{ER} juillet 2021.

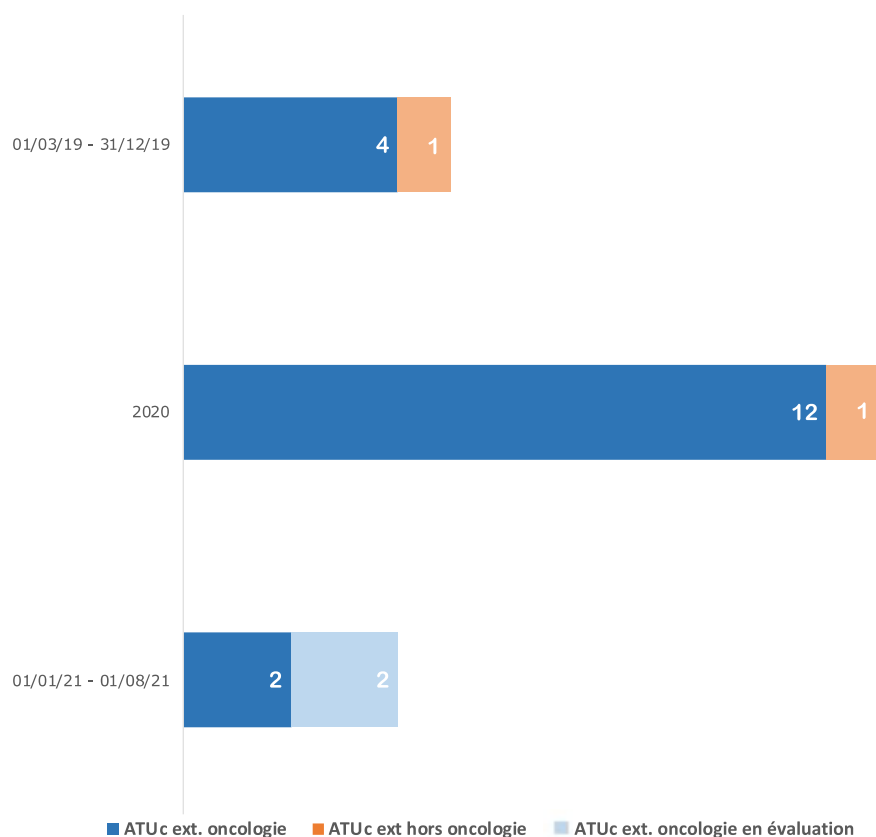


Figure 13 : Nombre des ATUc d’extension d’indication octroyés par année.

Les tableaux 1 et 2 représentent une synthèse des indications autorisées en oncologie et onco-hématologie dans le cadre des ATUc d’extension par indication.

Indication de l’ATUc d’extension d’indication		Ligne thérapeutique	Molécule	Molécule associée
Lymphome T périphérique CD30+		1 ^{ère} ligne de traitement	Brentuximab Vedotin	Cyclophosphamide, Doxorubicine, Prednisone
Lymphome T anaplasique à grandes cellules ALK-positif chez les patients pédiatrique et jeunes adultes	En rechute ou réfractaire	2 ^{ème} ligne	Crizotinib	
Leucémie lymphoïde chronique		1 ^{ère} ligne de traitement	Ibrutinib	Rituximab
Leucémie myéloïde aigue nouvellement diagnostiquée		1 ^{ère} ligne de traitement	Venetoclax	Aziticidine

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des indications autorisées dans le cadre des ATUc d’extension d’indication en onco-hématologie.

Localisation	Indication de l'ATUc d'extension d'indication	Stade de la maladie	Ligne thérapeutique	Molécule	Molécule associée
Ovaire	Cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitifs	Avancé	En entretien après une ligne de CT	Niraparib	
				Olaparib	
				Olaparib	Bevacizumab
Poumon	Cancer bronchique à petites cellules	Localement avancé	1 ^{ère} ligne de traitement	Atezolizumab	Carboplatine + étoposide
			1 ^{ère} ligne de traitement	Durvalumab	Sel de platine + étoposide
	Cancer bronchique non à petites cellules	Localisé	En adjuvant après résection et CT	Osimertinib	
	Mésothéliome pleural malin	Non résécable	1 ^{ère} ligne de traitement	Nivolumab + Ipilimumab	
Prostate	Cancer de la prostate hormonosensible métastatique de haut volume	Métastatique	1 ^{ère} ligne de traitement	Apalutamide	Suppression androgénique
				Enzalutamide	
Gastro-intestinale	Adénocarcinome du pancréas	Métastatique	Entretien après une ligne de CT	Olaparib	
	Carcinome hépatocellulaire	Localement avancé/métastatique	1 ^{ère} ligne de traitement	Atezolizumab	Bevacizumab
	Cancer colorectal	Métastatique	2 ^{ème} ou 3 ^{ème} ligne	Encorafenib	Cetuximab
Sein	Cancer du sein précoce avec maladie résiduelle invasive	Localisé	Adjuvant après une ligne de CT en néoadjuvant	Trastuzumab emtasine	
Vessie	Carcinome urothélial	Localement avancé/métastatique	Entretien après une ligne de CT d'induction	Avelumab	

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des indications autorisées dans le cadre des ATUc d'extension d'indication en oncologie solide.

Les indications en oncologie solide ont principalement été accordées pour le traitement de patients atteints de cancers bronchiques (28,6 %), de cancers de l’ovaire (21,4 %) et de la prostate (14,3 %). Il s’agissait à 85,7% (12 sur 14) d’une autorisation d’accès précoce pour le traitement d’un cancer à un stade localement avancé ou métastatique, et à 14,3% (2 sur 14) pour un traitement en adjuvant :

- Traitement d’un cancer métastatique :
 - Cancer de la prostate (apalutamide, enzalutamide) ;
 - Cancer du pancréas (olaparib) ;
 - Cancer colorectal en entretien (encorafenib) ;
- Traitement d’un cancer localement avancé ou métastatique :
 - Carcinome hépatocellulaire (atezolizumab) ;
 - Carcinome urothélial en entretien (avelumab) ;
 - Cancer de l’ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitifs (olaparib, niraparib) ;
 - Cancer bronchique à petites cellules à stade étendu (atezolizumab, durvalumab)
 - Mésothéliome malin pleural (nivolumab associé à l’ipilimumab)
- Traitement d’un cancer en adjuvant :
 - Cancer bronchique non à petite cellule (osimertinib)
 - Cancer du sein précoce avec maladie résiduelle invasive (trastuzumab emtansine)

En onco-hématologie, les autorisations d’accès précoce ont été accordées pour le traitement de patients atteints d’un lymphome T à 50%, d’une leucémie lymphoïde chronique et d’une leucémie aigüe myéloïde pour les deux autres indications.

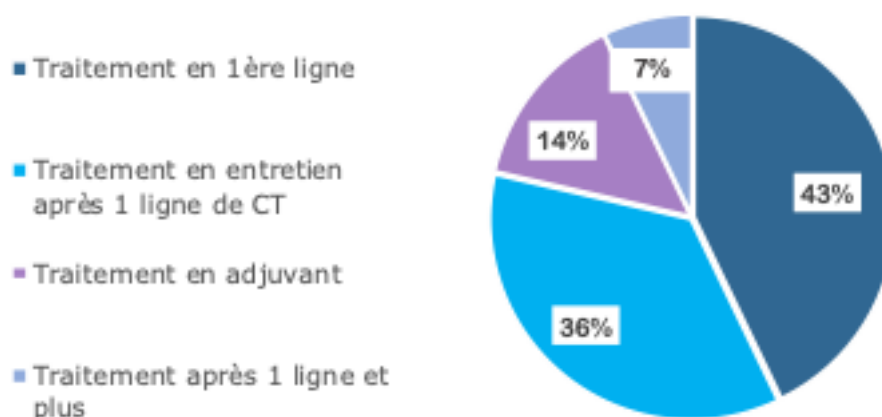


Figure 14 : Répartition des ATUc d'extension d'indication selon la ligne de traitement en oncologie.

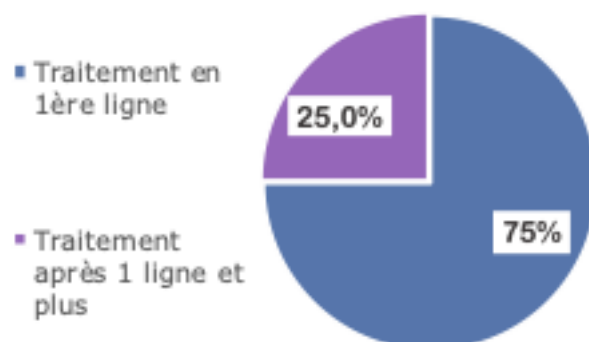


Figure 15 : Répartition des ATUc d'extension d'indication selon la ligne de traitement en onco-hématologie.

Pour toute indication confondue en oncologie, les patients pouvaient être inclus dès la première ligne de traitement dans 43 % des cas (6 indications sur 14), et à 57 % après une première ligne de traitement (8 indications sur 14) (Figure 14). Parmi ces 8 indications après une première ligne de traitement, 5 thérapies ont été autorisées pour le traitement en entretien après une ligne de chimiothérapie et 2 en adjuvant avec une résection et une ligne de chimiothérapie.

En onco-hématologie, 3 indications sur 4 (75%) ont été autorisées pour le traitement de patients non précédemment traités et 1 indication en deuxième ligne de traitement (Figure 15).

Toutes les demandes d'ATU de cohorte d'extension d'indication, sauf une, ont pu être mise en place après leur autorisation par l'ANSM à la suite de l'évaluation de la qualité, des données d'efficacité et sécurité disponible ainsi qu'après la validation des documents indispensables à leur mise en place tels que le PUT, le RCP, la notice et l'étiquetage. Le délai entre la notification par l'ANSM et le début réel des ATUc d'extension n'excédait pas quelques mois, avec un maximum de 3 mois pour l'ATUc ext. Ipilimumab + nivolumab dans le mésothéliome pleural.

Une indication, l'ibrutinib en association au rituximab dans le traitement de patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique, a obtenu l'octroi de l'ATUc d'extension (31/08/2020) mais n'a pas pu être mise en place par le laboratoire pour défaut d'approvisionnement de traitements et donc un risque de rupture thérapeutique important si des patients avaient été inclus.

Les classes thérapeutiques les plus représentées dans les ATUc d'extension sont (Figure 16) :

- Les thérapies ciblées (44,4 %) : anti-PARP, anti-BRAF, inhibiteur de tyrosine-kinase, anti-ALK, inhibiteur de BTK ;
- Les immunothérapies (27,8 %) : anti PDL1, anti-HER2, inhibiteur CTLA-4 ;
- Les médicaments conjugué anticorps-médicament (ADC) (11,1 %).

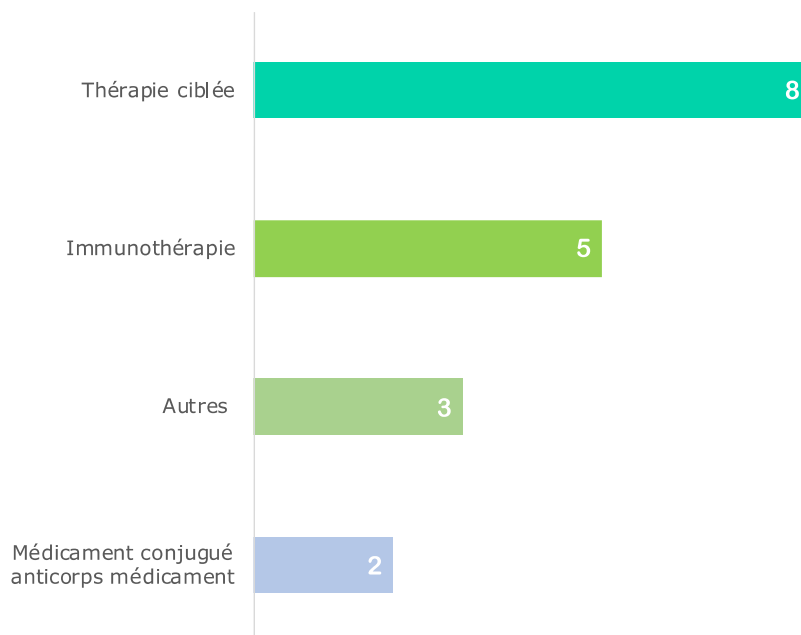


Figure 16 : Répartition des classes thérapeutiques autorisées dans le cadre des ATUc d'extension d'indication.

A la date du 1^{er} juillet 2020, les ATU de cohorte d'extension d'indication étaient clôturées pour treize d'entre elles, quatre ATUc d'extension sont en cours (ouvert à l'inclusion des patients), et une ATUc extension n'a pas été mise en place (ibrutinib).

Concernant les données transmises pour les 17 ATU de cohorte d'extension autorisées et mise en place durant notre période d'étude, les rapports finaux ont été transmis pour 8 indications sur 13 ATUc d'extension clôturées. Des rapports intermédiaires ont été transmis pour une ATUc d'extension en cours et une clôturée. Seul, le nombre de patients inclus ont été transmis pour deux ATUc d'extension clôturées et deux en cours. Pour trois ATUc d'extension (17,7 %), aucune donnée n'a été transmise. Deux de ces ATUc d'extension sont clôturées et une est toujours en cours.

En général, les rapports finaux sont transmis à l'ANSM pour validation puis pour diffusion aux professionnels de santé plusieurs mois après la notification de clôture (environ 4 à 6 mois). En tenant compte de cette information, l'absence des rapports finaux pour les ATUc de cohorte d'extension clôturées est :

- Non justifié pour deux d'entre elles, car les dates de clôture sont supérieures au délai de 6 mois : apalutamide, encorafenib ;
- Justifié pour les trois autres avec une notification de clôture de l'ATUc d'extension en 2021 : enzalutamide, niraparib et venetoclax.

c. Résultats en termes d'efficacité et de survie

Les données récoltées sont extraites des rapports périodiques intermédiaires ou finaux produits par les laboratoires. Les données présentées d'efficacité et de sécurité dans ce travail sont données à titre d'information. En effet, ces données ne permettent pas une comparaison des ATUc d'extension au sein d'une même indication ou une conclusion en raison de l'hétérogénéité des populations, des indications, des informations transmises dans les rapports, et de la difficulté de collecte des données de vie réelle auprès des prescripteurs sur les patients inclus.

Durant la période de l'étude, 3 938 patients ont fait l'objet d'une demande d'ATUc d'extension d'indication ont été transmises aux différents laboratoires exploitants pour une évaluation. Sur ces 3 938 demandes d'initiation, 3 457 demandes étaient conformes aux critères d'octroi (87,7 %). Sur la base des données issues des commandes de traitement, 3 059 patients ont pu bénéficier d'au minimum une cure de traitement, soit pour 88,5 % des patients inclus dans les cohortes d'extension d'indication. Cette information sur le nombre de patients inclus ayant bénéficié, sur la base des données de commande de produit, était manquante pour quatre indications soit pour 5,8 % des patients.

En oncologie solide, la majorité des patients inclus (86%) étaient atteints de cancers métastatiques ou localement avancés (2 973 patients). Au moins une localisation métastatique a été confirmée pour 14,8 % de ces patients (512 patients). 10,4 % des patients ont été inclus pour le traitement de leur cancer en adjuvant après une résection tumorale précédée ou non par une chimiothérapie néoadjuvante (Figure 17).

Les données des patients en onco-hématologie ne sont disponibles que pour deux des quatre indications. La population inclus en oncohématologie représente, au total, 3,6 % du nombre total des patients inclus dans les ATUc d'extension. Une ATU de cohorte d'extension d'indication a pu être mise en place pour une population pédiatrique : le crizotinib indiqué dans le traitement du Lymphome T anaplasique à grandes cellules ALK-positif, en rechute ou réfractaire, à partir de la 2ème ligne de traitement, chez les patients pédiatriques à partir de 6 ans et les jeunes adultes. Seul, un patient a pu bénéficier de cette ATU de cohorte au 07/01/21.

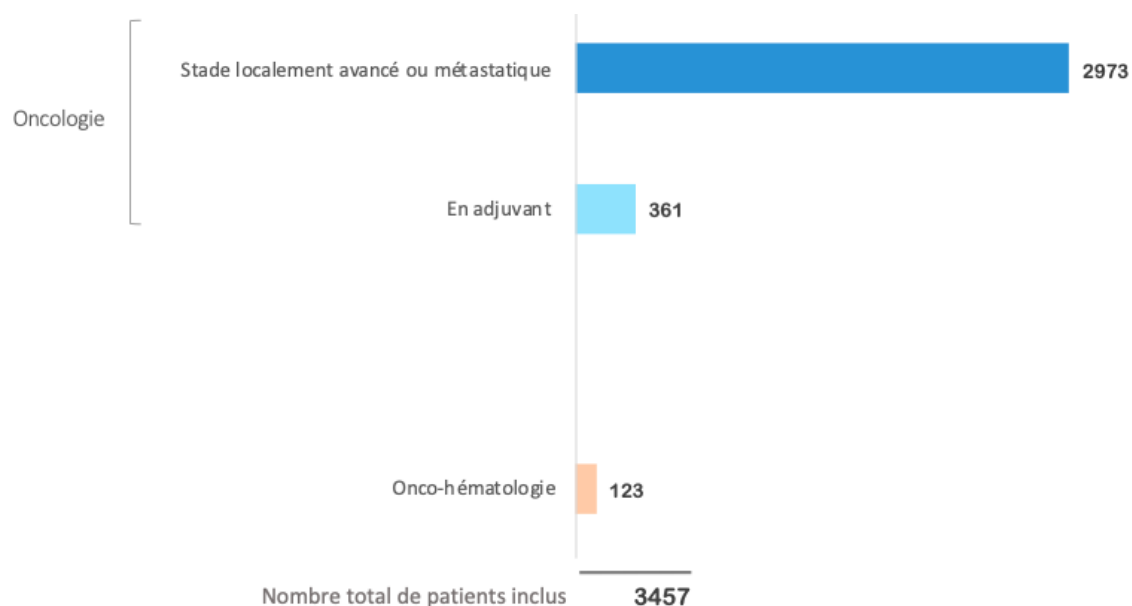


Figure 17 : Répartition du nombre de patients inclus dans les ATUc d’extension d’indication selon l’indication thérapeutique, en oncologie et onco-hématologie.

Une évaluation initiale de l’état général des patients a été renseignée lors de la transmission de la fiche d’initiation de traitement pour 2 737 patients (89,5 %). La majorité d’entre eux avait un score PS entre 0 (asymptomatique) à 1 (symptomatique mais autonome) lors de l’évaluation prétraitement avec respectivement une valeur de 38,9 % et 57,4 %, signe d’un bon état général.

Le PUT prévoit pour le suivi des patients, une fois inclus, l’envoi de fiches de suivi par les prescripteurs ou pharmaciens hospitaliers au laboratoire exploitant à intervalles réguliers (tous les 3 premiers cycles puis tous les 3 ou 4 cycles par exemple) pour permettre la surveillance de la balance bénéfice/risque des patients. Au moins une fiche de suivi a été transmise au laboratoire, indépendamment de l’indication de l’ATUc d’extension, pour 1 532 patients soit 50,1 % des patients ayant bénéficié du traitement. La plupart de ces fiches de suivi ont été transmises à l’issue du premier cycle de traitement. Le nombre de fiches de suivi transmises diminue drastiquement avec l’augmentation du nombre de cure par patient.

Les médianes de suivi ont été renseignées pour 7 ATUc d’extension. Le minimum et maximum renseignés sont, respectivement, de 1,8 mois (0 – 5,7) pour les patients inclus dans la cohorte « atezolizumab dans le traitement du carcinome hépatocellulaire localement avancé ou métastatique » et de 6 mois (1,27 – 10,9) dans la cohorte « enzalutamide dans le cancer de la prostate hormono-sensible métastatique ».

Les durées médianes de traitement ont été indiquées pour 6 ATUc d'extension avec, en général, une durée aux alentours de 2 mois pour 5 d'entre elles.

Concernant des données d'efficacité issues des patients inclus dans les ATUc d'extension, une évaluation tumorale a été renseignée pour seulement 841 des patients inclus (27,5 %). Les données sur la première évaluation tumorale sont donc manquantes pour près des 3/4 des patients inclus. Les données des premières évaluations tumorales ont été précisées pour 8 indications. Lors de la première évaluation tumorale, la médiane de réponse au traitement (réponse partielle et complète) est de 67,25 % (25,4 – 95). Près de 456 patients (54,2 %) ont présenté une réponse partielle ou complète à la première évaluation. Une stabilité de la maladie a été obtenue pour 181 patients (21,5 %) après la première évaluation. La figure 18 illustre ces résultats.

Une progression a été confirmée pour 107 patients (12,7 %) lors de la première évaluation d'après le recueil de données réelles obtenues des différents ATUc. Les résultats des évaluations tumorales étaient non interprétables pour 97 patients (11,5%).

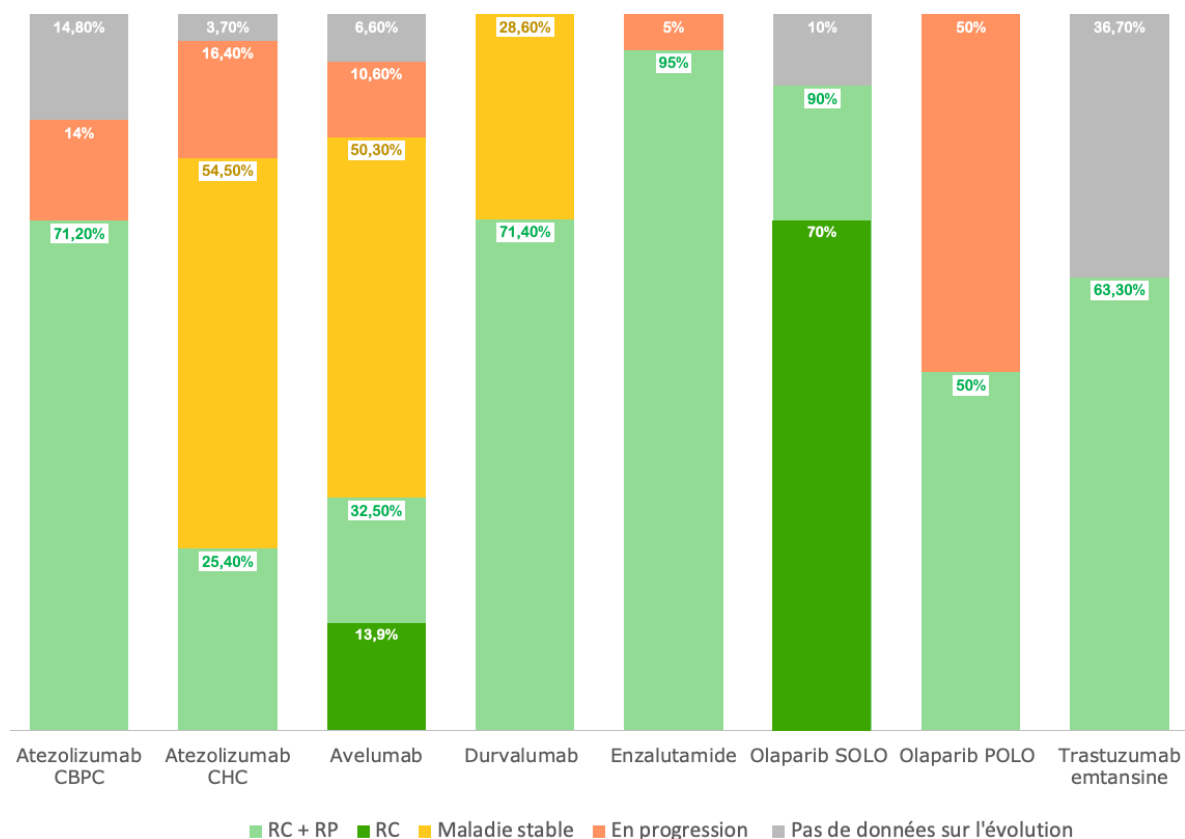


Figure 18 : Réponse au traitement au cours de la 1^{ère} évaluation tumorale selon les indications des ATUc d'extension d'indication. (RC : Réponse complète, RP : réponse partielle)

Une fiche d'arrêt de traitement a été renseignée pour 396 patients soit, 13% des patients ayant bénéficié du traitement. Dans plus de 50 % des cas, la cause d'arrêt de traitement était une progression tumorale (Figure 19). La deuxième cause d'arrêt de traitement renseignée pour ces patients était le décès du patient (22,7 %).

En raison du nombre non négligeable de données patient manquantes au sein d'une cohorte et de manière générale sur la totalité des patients inclus (près de 50% de données manquantes), ces données ne sont pas exploitables.

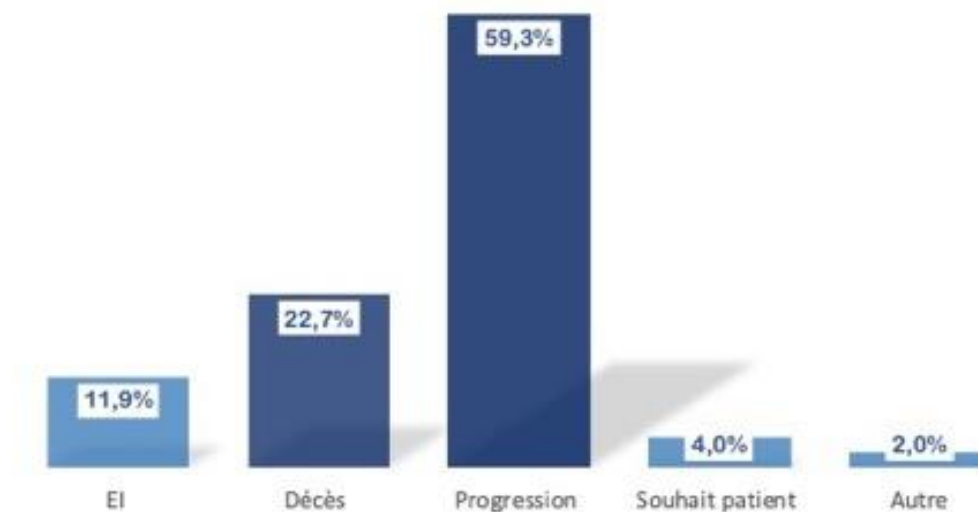


Figure 19 : Causes des interruptions de traitement au cours des ATUc d’extension. (EI : *effet indésirable*)

d. Résultats sur la tolérance

Le PUT prévoit une analyse de la sécurité des patients au terme de leur inclusion dans les ATU de cohorte d’extension. Sont précisées dans ce rapport, les causes d’arrêt de traitement, les nombres de cas de pharmacovigilance, d’effets indésirables graves ou non, inattendus ou non, les effets indésirables (EI) d’évolution fatale.

Une fiche d’arrêt de traitement a été transmise pour 13 % des patients ayant bénéficié du traitement. Les deux premières causes d’arrêt de traitement renseignées étaient la progression des patients (59,3 %), un décès (22,7 %). La survenue d’un ou plusieurs effets indésirables a été le motif d’arrêt de traitement dans 11,9 % des situations. Le traitement a été arrêté dans 4% des cas par le souhait du patient ou d’un proche.

Sur la durée d’étude, 311 cas de pharmacovigilances (PV) ont été déclarés. Cela signifie que près de 10,2 % des patients, ayant bénéficié du traitement, ont eu la survenue d’un ou de plusieurs effets indésirables. Ce nombre de cas de pharmacovigilance varie selon les indications avec une médiane à 12,4 % (1,1 – 100 %) (Figure 20). Le taux le plus bas de cas de PV (1,1 %) a obtenu avec le trastuzumab emtansine dans le traitement en adjuvant de patients atteints de cancer du sein précoce avec maladie résiduelle.

Le taux le plus élevé (100 %) a, quant à lui, été retrouvé dans la cohorte olaparib dans le traitement d'entretien des patients adultes atteints d'adénocarcinome du pancréas métastatique où tous les patients inclus ont déclaré au moins un effet indésirable. Cependant, de nombreux facteurs tels que la sous-déclaration des effets indésirables, et des problèmes de codification dans la base de données de pharmacovigilance Eudravigilance ne permettent pas de déterminer avec fiabilité les profils de tolérance des traitements autorisés en ATUc d'extension d'indication.

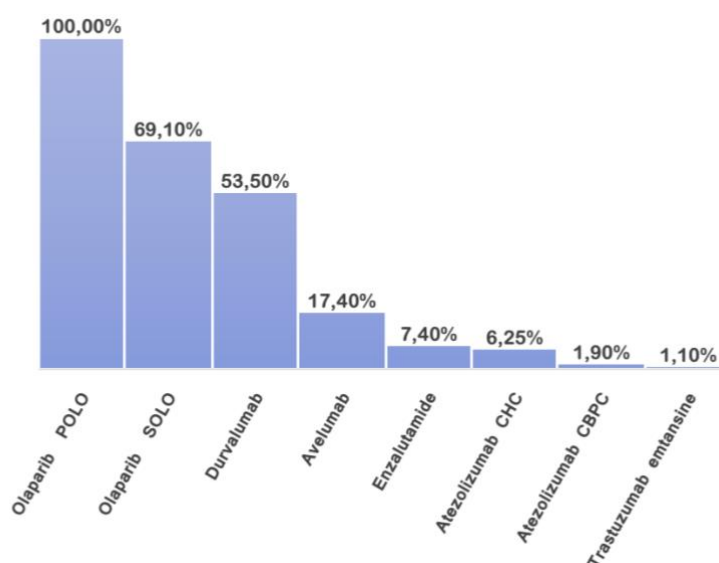


Figure 20 : Pourcentage de patients ayant déclarés un ou plusieurs EI au cours de leur traitements sur la base du recueil de données effectué sur la période de l'étude.

Sur la période concernée, 381 effets indésirables ont été déclarés pour 7 indications d'ATUc d'extension. La majorité des effets indésirables déclarés était non grave et rapidement résolutive et n'a pas engendré d'arrêt de traitement (60,4 %) (Figure 21). Parmi ces déclarations d'événements indésirables, 38,1 % des EI étaient des EI dit grave dont près de 50 % étaient inattendus c'est à dire non décrit dans les RCP. Un ou plusieurs EI ont engendré le décès de 9 patients. Ceci représente une proportion de 0,29 % des patients ayant bénéficié des traitements avec un taux maximum de 11 % de décès lié aux EIs dans la cohorte traitée par atezolizumab dans le cancer bronchique à petites cellules.

A l'issue de cette période pour les ATUc d'extension clôturées, le RCP a été mis à jour pour une molécule avelumab afin d'ajouter la survenue d'effets indésirables suivant : « myasthénie grave et syndrome myasthénique ».

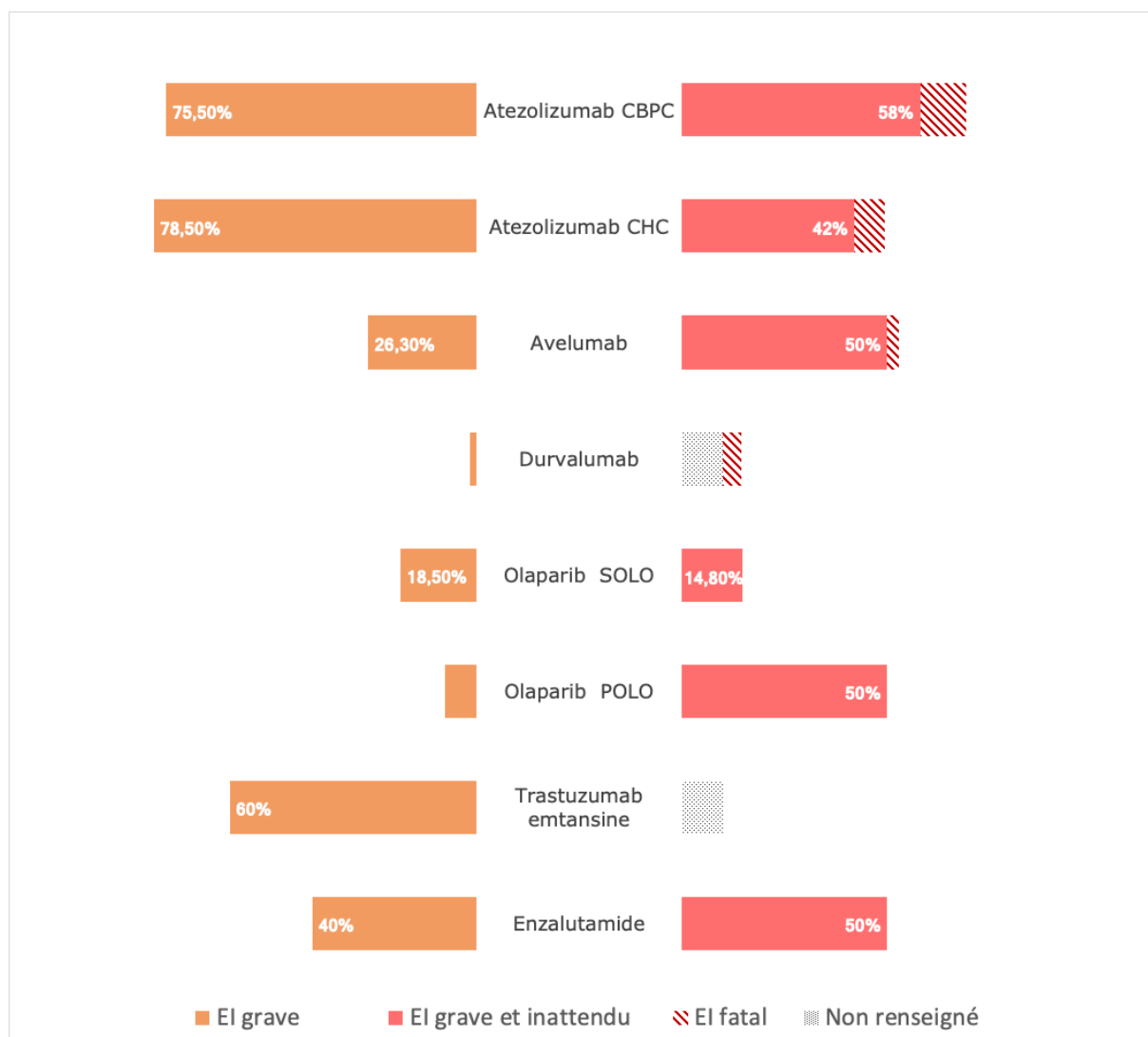


Figure 21 : Proportion des événements indésirables (EI) graves, graves et inattendus et fatals déclarés.

e. Gain par rapport aux procédures de droit commun AMM

Tous les dossiers d'ATUc déposés dans l'objectif d'une extension d'indication en oncologie ou oncohématologie ont été autorisés par l'ANSM.

La durée médiane des ATUc est de 7 mois. La durée d'ATUc d'extension la plus courte est de 3,5 mois pour la cohorte traitée par olaparib associé au bevacizumab dans le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de traitement associant une chimiothérapie à base de platine au bévazumab et dont le cancer est associé à un statut positif de la déficience en recombinaison homologue (HRD) défini par une mutation des gènes BRCA1/2 et/ou une instabilité génomique. Tandis que la période d'ATUc d'extension la plus longue est de 18,5 mois pour la cohorte traitée par enzalutamide dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer de la prostate hormono-sensible métastatique de haut volume, et pour lesquels un traitement par acétate d'abiratéronne ou docétaxel ne peut être considéré, en association avec un traitement par suppression androgénique.

Parmi les 18 indications octroyées en ATUc d'extension d'indication, 15 d'entre elles ont obtenu une AMM et 3 dossiers sont en cours d'évaluation. Le délai médian entre le début de notification de l'ATUc d'extension et son autorisation de mise sur le marché est de 4 mois avec la durée la plus courte de 0 mois, c'est-à-dire que la notification de l'ATUc de cohorte d'extension et l'octroi de l'AMM correspond au même jour (encorafénib). Le délai le plus long entre la notification d'ATUc d'extension et la notification d'AMM est de 16,5 mois (enzalutamide) (Tableau 4).

Il n'y a pas eu de modifications majeures entre le libellé de l'indication de l'ATUc d'extension d'indication et celui de l'AMM finale (Tableau 3). Seule, une indication a été plus restrictive. Cette restriction d'indication concerne le brentuximab indiqué en ATUc d'extension d'indication dans les lymphomes T périphériques (PTCL) CD 30+ chez les patients adultes non précédemment traités, en association au cyclophosphamide, à la doxorubicine et à la prednisone (CHP) après accord d'un centre ayant accès à une réunion de concertation pluridisciplinaire d'expertise lymphome pouvant valider l'indication. L'indication de l'AMM a été restreinte à l'indication suivante : lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs) chez les patients adultes non précédemment traités, en association avec le cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone (CHP). L'indication a été restreinte à une sous-population de lymphome qui était la plus représentative de la population étudiée dans l'essai pivot ECHELON-2 et en raison de l'hétérogénéité de traitements des sous-types de lymphomes T périphérique et du faible niveau de preuves de l'efficacité dans les analyses en sous-groupe.

La commission de la HAS s'est positionnée sur le remboursement de 12 indications. Tous les traitements ont obtenu un avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables avec 11 indications qui ont obtenu un SMR important. Seul l'olaparib dans le traitement du cancer du pancréas métastatique a obtenu un SMR modéré. Un avis favorable pour une prise en charge dérogatoire a été accordé, par la CT, à l'association nivolumab et ipilimumab dans le traitement du mésothéliome pleural non résécable. Le prix a été publié, dans le JORF, uniquement pour trois indications avec un délai moyen entre la notification de l'AMM et la publication du prix de 327 jours. La chronologie des différentes étapes des indications autorisée dans le cadre des ATUc d'extension est résumée dans la figure 22.

Après évaluation de l'intérêt des traitements par rapport aux stratégies thérapeutiques disponibles dans chacun des indications ainsi que l'appréciation de l'amélioration du service médical rendu, les indications ont reçu :

- ASMR III, modéré pour 6 indications ;
- ASMR IV mineur pour 5 indications ;
- ASMR V pour une indication avec pas d'amélioration du service médical rendu.

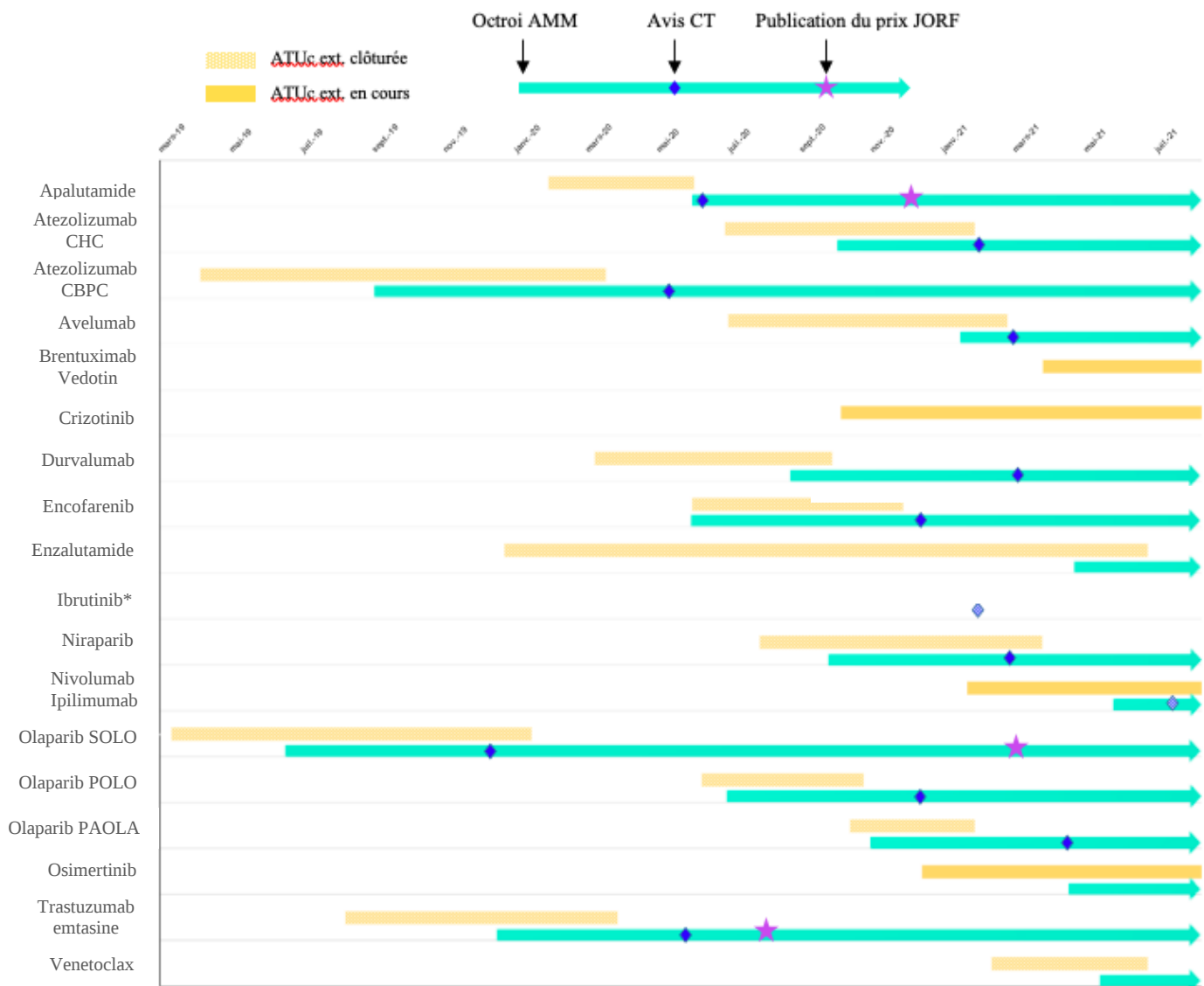


Figure 22 : Chronologie des étapes d'accès précoce à l'autorisation d'une AMM des traitements autorisés dans le cadre d'une ATU de cohorte d'extension d'indication.

**Ibrutinib n'a pas été mise en place dans le cadre des ATU d'extension en raison d'un défaut d'approvisionnement de traitements.*

Molécule	Indication ATUc d'extension	Indication AMM	Différences notables
Apalutamide	Indiqué dans le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) de haut volume, pour lesquels un traitement par acétate d'abiratéronne ± prednisone ou prednisolone, ou par docétaxel ne peut être considéré , en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT)	Indiqué dans le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT)	Proposition dans l'arsenal thérapeutique en 1er ligne depuis l'AMM
Atezolizumab	Indiqué, en association au bevacizumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) localement avancé ou métastatique, non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, de stade Child-Pugh A et présentant un score ECOG de 0 ou 1	Indiqué, en association au bevacizumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur uniquement chez les patients avec une fonction hépatique préservée (stade Child - Pugh A), un score ECOG 0 ou 1	
Atezolizumab	Indiqué en association au carboplatine et à l'étoposide, en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules (CBPC) de stade étendu et présentant un score ECOG de 0 ou 1	Indiqué en association au carboplatine et à l'étoposide en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules (CBPC) de stade étendu	Suppression de l'indication score ECOG de 0 à 1
Avélumab	Indiqué en monothérapie dans le traitement d'entretien de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial (CU) localement avancé ou métastatique, dont la maladie n'a pas progressé après une chimiothérapie d'induction de première ligne à base de sels de platine et présentant un score ECOG 0 ou 1	Indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien de première ligne des patients adultes atteints de carcinome urothélial (CU) à un stade localement avancé ou métastatique, dont la maladie n'a pas progressé après la chimiothérapie à base de platine	Suppression de l'indication score ECOG de 0 à 1
Brentuximab vedotin	Indiqué dans le traitement des lymphomes T périphériques (PTCL) CD30+ chez les patients adultes non précédemment traités, en association au cyclophosphamide, à la doxorubicine et à la prednisone (CHP) après accord d'un centre ayant accès à une réunion de concertation pluridisciplinaire d'expertise lymphome pouvant valider l'indication	Indiqué dans le lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs) chez les patients adultes non précédemment traités, en association avec le cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone (CHP)	Restriction de l'indication : en raison la population majoritaire inclus dans l'étude ECHELON -2 = patients atteints de LAGCs et de l'hétérogénéité entre les sous -types de lymphomes T périphériques
Durvalumab	Indiqué, en association à l'étoposide et aux sels de platine (carboplatine ou cisplatine), dans le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules à un stade étendu (CBPC-SE)	Indiqué, en association à l'étoposide et au carboplatine ou au cisplatine, dans le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules à un stade étendu (CBPC-SE)	
Encorafenib	Indiqué, en association au cetuximab, dans le traitement de patients adultes atteints de cancer colorectal (CCR) métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E, ayant progressé après un ou deux traitement(s) antérieur(s) systémique(s) au stade métastatique et présentant un score ECOG 0 ou 1	Indiqué, en association au cetuximab, dans le traitement de patients adultes atteints de cancer colorectal (CCR) métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E, ayant reçu un traitement systémique antérieur	Suppression de l'indication score ECOG de 0 à 1 et de la nécessité d'un traitement par 1 ou plusieurs lignes en stade métastatique
Enzalutamide	Indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer de la prostate hormono-sensible métastatique de haut volume, et pour lesquels un traitement par acétate d'abiratéronne ou docétaxel ne peut être considéré , en association avec un traitement par suppression androgénique	Indiqué dans le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT)	Proposition dans l'arsenal thérapeutique en 1er ligne depuis l'AMM
Niraparib	Indiqué pour le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer avancé de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, sans mutation du gène BRCA , qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) à une première ligne de chimiothérapie à base de platine et non éligibles au bevacizumab	Indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) à une première ligne de chimiothérapie à base de platine.	Suppression de l'indication "sans mutation du gène BRCA" en l'absence d'étude comparative entre le niraparib et olaparib sur les patients BRCA mutés.
Olaparib	Indiqué pour le traitement en entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif avec mutation des gènes BRCA1/2 (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine	Indiqué en monothérapie dans le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif avec mutation des gènes BRCA1/2 (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine	

Molécule	Indication ATUc d'extension	Indication AMM	Différences notables
Olaparib	Indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patients adultes atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique avec mutation germinale des gènes BRCA1/2 et dont la maladie n'a pas présenté de progression après au moins 16 semaines d'une chimiothérapie de première ligne à base de platine	Indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patients adultes atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique avec mutation germinale des gènes BRCA1/2 et dont la maladie n'a pas présenté de progression après au moins 16 semaines d'une chimiothérapie de première ligne à base de platine	
Olaparib	Indiqué, en association au bévacizumab, pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de traitement associant une chimiothérapie à base de platine au bévacizumab et dont le cancer est associé à un statut positif de la déficience en recombinaison homologue (HRD) défini par une mutation des gènes BRCA1/2 et/ou une instabilité génomique	Indiqué, en association au bévacizumab, pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de traitement associant une chimiothérapie à base de platine au bévacizumab et dont le cancer est associé à un statut positif de la déficience en recombinaison homologue (HRD), défini par une mutation des gènes BRCA1/2 et/ou une instabilité génomique	
Trastuzumab emtansine	Indiqué, en monothérapie, dans le traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif qui présentent une maladie résiduelle invasive, au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques, après un traitement néoadjuvant à base de trastuzumab	Indiqué, en monothérapie, dans le traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif qui présentent une maladie résiduelle invasive, au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques, après un traitement néoadjuvant à base de taxane et d'un traitement anti-HER2	

Tableau 3 : Comparatif entre le libellé des indications d'ATUc d'extension d'indication et les libellés des AMM en oncologie

Tableau 4 : Résumé des ATUc d'extension autorisées : Accès patient et accès au marché (NR : Non renseigné)

Princeps	Molécule	Indication	Date notification ATUc ext.	Durée totale ATUc ext. (mois)	Nombre de patients inclus	Date obtention AMM	Délai entre le début de l'ATUc ext. et AMM (mois)	Date de publication du prix	Avis CT SMR	Avis CT ASMR
ERLEADA 60 mg, comprimé pelliculé	Apalutamide	Prostate métastatique hormonosensible de haut volume	30/01/2020	4	NR	04/06/2020	4	30/11/2020	Important	III modéré
TECENTRIQ 1200 mg, solution à diluer pour perfusion	Atezolizumab	Carcinome hépatocellulaire localement avancé ou métastatique, non résécable	30/06/2020	7	702	07/10/2020	3,5	-	Important	III modéré
TECENTRIQ 1200 mg, solution à diluer pour perfusion	Atezolizumab	Cancer bronchique à petites cellules de stade étendu	05/04/2019	11,5	1402	03/09/2019	5	-	Important	IV mineur
BAVENCIO 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion	Avélumab	Carcinome urothélial (CU) localement avancé ou métastatique	03/07/2020	8	442	21/01/2021	6,5	-	Important	III modéré
ADCETRIS 50 mg, solution pour perfusion	Brentuximab vedotin	Lymphome T périphériques (PTCL) CD30+	31/03/2020	En cours	NR	En cours	-	-	-	-
XALKORI 200 mg, gélules	Crizotinib	Lymphome T anaplasique à grandes cellules ALK-positif	08/10/2020	DR	1	En cours	-	-	-	-
IMFINZI 50 mg/mL, solution à diluer pour perfusion	Durvalumab	Cancer bronchique à petites cellules à un stade étendu	10/03/2020	7,00	47	27/08/2020	5,5	-	Important	IV mineur
BRAFTOVI 75 mg, gélule	Encorafenib	Cancer colorectal (CCR) métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E	02/06/2020	6,00	72	02/06/2020	0	-	Important	III modéré
XTANDI 40 mg, comprimé pelliculé	Enzalutamide	Cancer de la prostate hormono-sensible métastatique de haut volume	23/12/2019	18,5	34	30/04/2021	16,5	-	-	-
IMBRUVICA 140 mg, gélules	Ibrutinib	Leucémie lymphoïde chronique	31/08/2020	Non*		En cours	-	-	Important	III modéré
ZEJULA 100 mg, gélules	Niraparib	Cancer avancé de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, sans mutation du gène BRCA	30/07/2020	8,00	NR	29/09/2020	2	-	Important	IV mineur
Opdivo + Yervoy, solution pour perfusion	Nivolumab Ipilimumab	Mésothéliome pleural malin non résécable	25/01/2021	En cours	79	01/06/2021	4	-	-	-
LYNPARZA 100 mg, comprimé pelliculé	Olaparib SOLO	Cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif avec mutation des gènes BRCA1/2	11/03/2019	10,50	201	19/06/2019	3,5	26/01/2021	Important	IV mineur
LYNPARZA 100 mg et 150 mg, comprimé pelliculé	Olaparib POLO	Adénocarcinome du pancréas métastatique avec mutation germinale des gènes BRCA1/2	10/06/2020	4,50	10	03/07/2020	1	-	Modéré	Pas d'amélioration du SMR V
LYNPARZA 100 mg, comprimé pelliculé	Olaparib PAOLA	Cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif	16/10/2020	3,50	4	03/11/2020	0,5	-	Important	IV mineur
TAGRISSO 40 mg/80mg, comprimé pelliculé	Osimertinib	Cancer bronchique non à petites cellules avec mutations activatrices EGFR par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R)	17/12/2020	En cours	5	22/04/2021	4	-		
KADCYLA 160 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion	Trastuzumab emtansine	Cancer du sein précoce HER2 positif	08/08/2019	7,50	356	16/12/2019	4,5	20/07/2020	Important	III modéré
VENCLYXTO 100 mg, comprimé pelliculé	Venetoclax	Leucémie aiguë myéloïde nouvellement diagnostiquée	15/02/2021	4,50	122	19/05/2021	3	-	-	-