

09/2017 : EMA/ **AMM européenne** dans le traitement en monothérapie chez l'adulte du :

- **Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique** après une **chimiothérapie antérieure** à base de platine OU considérés **inéligibles au cisplatine**.
- **CBNPC localement avancé ou métastatique** après une **chimiothérapie antérieure ± thérapie ciblée** (chez les patients avec mutations activatrices de l'EGFR ou réarrangement du gène ALK).

12/2017 : ANSM/ **Fin d'octroi des ATU nominatives** → seules les poursuites de traitement initiés sous le régime des ATU font l'objet d'une prise en charge dans le cadre du dispositif post-ATU.

03/2018 : Avis d'efficience.

05/2018 : Avis HAS-CT (dosage 1200mg) :

- Dans l'indication « **CBNPC localement avancé ou métastatique, à l'exception des tumeurs ALK+**, après une chimiothérapie antérieure, traitement en monothérapie chez l'adulte. Les patients avec mutations activatrices de l'EGFR doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir atezolizumab » : **SMR important, ASMR IV** par rapport au docetaxel
- Dans le « **CBNPC localement avancé ou métastatique, ALK+**, après une **chimiothérapie antérieure et une thérapie ciblée** » : **SMR insuffisant**
- Dans le « **carcinome urothélial localement avancé ou métastatique** après une chimiothérapie antérieure à base de platine ou considérés inéligibles au cisplatine » : **retrait de la demande d'inscription au remboursement** par le laboratoire. Par conséquent, **cette indication n'est pas remboursable à ce jour**.

06/2018 : EMA/ **Restriction d'AMM** dans le carcinome urothélial localement avancé ou métastatique chez l'adulte inéligible au cisplatine suite à la mise en évidence d'une réduction de la survie au cours d'un essai clinique (IMvigor130) chez les patients ayant une faible expression de PD-L1 → AMM uniquement chez les patients ayant une expression **PD-L1 ≥ 5%** (voir info EMA du 01/06/2018 et ANSM/lettre aux professionnels de santé 07/2018).

10/2018 : HAS/nouvel avis d'efficience suite au dépôt d'un nouveau dossier d'évaluation économique par l'industriel, visant à apporter des éléments complémentaires susceptibles de lever les réserves méthodologiques majeures émises dans le précédent avis de la CEESP.

11/2018 : EMA / **Retrait de la demande d'AMM** par le laboratoire dans le traitement de 1^{ère} ligne en association au bécacizumab du **carcinome à cellules rénales** non résécable localement avancé ou métastatique avec un niveau d'expression PD-L1 ≥ 1%. Cette décision fait suite aux résultats de l'étude IMmotion151.

02/2019 : JO du 20/02/2019/

- **Agrément aux collectivités** et inscription sur la **liste en sus** dans l'indication « **CBNPC localement avancé ou métastatique, à l'exception des tumeurs ALK+**, après une chimiothérapie antérieure, traitement en monothérapie chez l'adulte. Les patients avec mutations activatrices de l'EGFR doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir atezolizumab ».
- Publication du **prix** : 3569,52 € TTC.

02/2019 : Avis HAS-CT (dosage 1200 mg) dans l'indication ayant fait l'objet d'une restriction d'AMM « **carcinome urothélial localement avancé ou métastatique** chez l'adulte inéligible au cisplatine et dont la tumeur présente une expression de PD-L1 ≥ 5% » : la Commission rappelle que Tecentriq® n'est à ce jour pas inscrit sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des patients ayant un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure à base de platine ou considérés inéligibles au cisplatine, et prend acte de ces modifications de l'indication chez les patients considérés inéligibles au cisplatine.

03/2019 : Extension d'AMM dans le « traitement de **1^{ère} ligne** des patients adultes atteints d'un **CBNPC non-épidermoïde métastatique**, en **association au bevacizumab, au paclitaxel et au carboplatine**. Chez les patients avec CBNPC présentant une mutation de l'EGFR ou ALK-positif, Tecentriq® en association est indiqué uniquement après échec des thérapies ciblées (dosage 1200 mg).

↳ **02/2019** : Décision du collège de la HAS constatant l'impact significatif du produit Tecentriq® sur les dépenses de l'assurance maladie dans cette indication → évaluation par la CEESP.

05/2019 : **ANSM** (dosage 1200 mg) / **ATU de cohorte** d'extension d'indication (ATUc EIT) dans le **CBPC** de stade étendu en **1^{ère} ligne** chez les patients adultes présentant un ECOG de 0 ou 1 en **association au carboplatine et à l'étoposide**.

↳ **09/2019** : EMA (dosage 1200 mg)/Extension d'AMM dans le **CBPC** à un stade étendu en association au **carboplatine et à l'étoposide**, en **1^{ère} ligne** chez l'adulte. En attente d'évaluation HAS-CT.

↳ **03/2020** : Publication arrêté de prise en charge de l'ATUc EIT le 17/03/2020. Le prescripteur indique sur l'ordonnance la mention : « La prise en charge de cette spécialité intervient dans le cadre d'une prise en charge "précoce" par l'assurance maladie. A ce titre, cette prise en charge ne peut être que transitoire ».

↳ **03/2020** : **Fin ATUc d'extension le 20/03/2020** → prise en charge dans le cadre du **dispositif post-ATU** de l'indication de l'ex-ATUc EIT.

08/2019: Extension d'AMM dans le traitement en association au nab-paclitaxel des patients adultes atteints d'un **cancer du sein triple négatif** non résécable localement avancé ou métastatique, non préalablement traité pour le stade métastatique, avec expression du PD-L1 ≥ 1 % (dosage 840mg).

↳ Une ATU de cohorte a par ailleurs été octroyée à la spécialité Atezolizumab 840 mg dans cette indication, en association au nab-paclitaxel ou au paclitaxel (fin ATUc le 06/08/2021, cf. JO du 11/08/2021).

09/2019 : Extension d'AMM dans le **CBNPC non-épidermoïde métastatique** EGFR et ALK négatifs en association au **nab-paclitaxel et au carboplatine**, en **1^{ère} ligne** chez l'adulte (dosage 1200 mg).

10/2019 :

- **Avis HAS-CT** dans le **CBNPC non-épidermoïde métastatique**, en **association au bevacizumab, au paclitaxel et au carboplatine**, en **1^{ère} ligne** chez l'adulte : SMR modéré, ASMR V uniquement chez les patients EGFR ou ALK négatifs ; SMR insuffisant chez les patients EGFR+ ou ALK+.
- **Mise à jour EPAR**
 - Ajouts de nouveaux EI associés à une CAT (néphrite, myosite).
 - Ajout d'un nouveau dosage à 840 mg (3 indications AMM seulement : carcinome urothélial localement avancé ou métastatique en monothérapie, CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure en monothérapie, et cancer du sein triple négatif localement avancé non résécable ou métastatique, en association au nab-paclitaxel).

11/2019 : **Avis HAS-CT** dans le **CBNPC non-épidermoïde métastatique** EGFR et ALK négatifs en association au **nab-paclitaxel et au carboplatine**, en **1^{ère} ligne** chez l'adulte (dosage 1200 mg) : **Pas de demande d'inscription par le laboratoire → pas d'agrément aux collectivités** dans cette indication.

03/2020 :

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

03/2020 : Avis HAS-CT (dosage 840 mg) :

- **Cancer du sein triple négatif** localement avancé non résécable ou métastatique, en **association au nab-paclitaxel**, chez les patients adultes dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 1\%$ et n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique : **SMR insuffisant**.
- **Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique**, traitement en monothérapie chez les adultes après une chimiothérapie antérieure à base de platine OU considérés inéligibles au cisplatine et dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 5\%$: **SMR insuffisant**.
- **CBNPC localement avancé ou métastatique** après une **chimiothérapie antérieure ± thérapie ciblée** (chez les patients avec mutations activatrices de l'EGFR ou réarrangement du gène ALK) : SMR important uniquement pour le traitement des tumeurs sans réarrangement du gène ALK, ASMR V par rapport au dosage 1200 mg (complément de gamme).

03/2020 : HAS - Avis d'efficience dans le **cancer du sein triple négatif** localement avancé non résécable ou métastatique, en **association au nab-paclitaxel**, chez les patients adultes dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 1\%$.

04/2020 : Mise à jour EPAR/

- Intégration des résultats de l'étude GO29664/iMATRIX demandée par l'EMA, évaluant la sécurité et la pharmacocinétique d'atezolizumab dans la population pédiatrique (n=69) et chez les jeunes adultes (18-30 ans, n=18), atteints de tumeurs solides, de lymphomes hodgkiniens ou non hodgkiniens.
- Intégration des données de survie globale de l'étude pivot dans le carcinome urothélial IMvigor 211 (GO29294).

05/2020 : Avis HAS-CT dans le **CBPC** de stade étendu en **1^{ère} ligne** chez les patients adultes en **association au carboplatine et à l'étoposide** : **SMR important**, **ASMR IV** par rapport à la chimiothérapie seule.

07/2020 : **ANSM** (dosage 1200 mg) / ATUc EIT dans le **carcinome hépatocellulaire (CHC)** localement avancé ou métastatique, non résécable, en **association au bevacizumab**, chez les adultes n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, de stade Child-Pugh A et présentant un score ECOG de 0 ou 1.

↳ **10/2020** : JO de prise en charge de l'ATUc-EIT.

↳ **11/2020** : Extension d'AMM dans le **CHC** (indication faisant l'objet d'une ATUc-EIT) avec le libellé suivant : « CHC avancé ou non résécable de l'adulte non préalablement traité par voie systémique, en association au bevacizumab ».

↳ **02/2021** : Avis HAS-CT

- **SMR important/ ASMR III** par rapport au sorafénib dans le traitement des patients adultes atteints d'un CHC avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, avec une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A), un score ECOG 0 ou 1, et non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements.
- **SMR insuffisant** dans les autres situations.

↳ **09/2021** : JO du 30/09/2021 / Agrément aux collectivités et inscription sur la liste en sus dans l'indication « 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, et non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements. »

07/2020 : Nouveau dosage 840 mg / Agrément aux collectivités et inscription liste en sus (indication prise en charge superposable à celle du dosage existant 1200 mg) ; prix (2498,66 € TTC/UCD).

08/2020 : Déclaration de **commercialisation** de **Tecentriq® 840 mg/14ml**.

09/2020 : **Mise à jour EPAR**/ Mise à jour de la fréquence des EI ; risque d'hyperthyroïdie (EI fréquent lors d'un traitement en association), d'hypertension (EI très fréquent en association), d'uvéïte (rare en monothérapie) et de psoriasis (peu fréquent).

10/2020 :

- **Mise à jour EPAR** :
- Données limitées chez les patients atteints d'un CHC de stade Child-Pugh B. Aucune donnée chez les patients atteints d'un CHC de stade Child-Pugh C.
- Risque accru d'hémorragie et cas d'hémorragie gastro-intestinale sévère, y compris d'issue fatale, rapportés → dépistage et traitement des varices œsophagiennes avant l'initiation du traitement. Arrêt définitif du bevacizumab si saignement de grade 3 ou 4 avec le traitement combiné.
- Risque de diabète : surveillance.
- Mise à jour de la fréquence des EI.
- **Rappel de l'EMA** : atezolizumab ne doit être utilisé qu'en association au nab-paclitaxel (et non au paclitaxel) dans le cancer du sein triple négatif, compte-tenu des résultats de l'essai IMpassion131.
- **Mise à jour EPAR** : Mise à jour de la fréquence des EI. Ajout des risques de céphalées, de sécheresse cutanée et d'augmentation de la créatininémie.
- **Réévaluation HAS-CT** dans le traitement en 1^{ère} ligne du **CBNPC non-épidermoïde métastatique**, en association au bevacizumab, au paclitaxel et au carboplatine: **SMR modéré** (inchangé), **ASMR modifiée** V→ IV (par rapport à l'association bevacizumab, paclitaxel et carboplatine) **uniquement** chez les patients ne présentant **pas** de mutation EGFR ou ALK.

12/2020 :

- Avis collège HAS/Impact significatif du produit Tecentriq® sur les dépenses de l'Assurance maladie
- Revue Cochrane comparant les traitements par **immunothérapie** (seules ou en association) versus les traitements par **chimiothérapie** chez les patients atteints d'un **CBNPC avancé** et n'ayant **jamais été traités** auparavant.

01/2021 : Baisse de prix le 01/01/2021 pour Tecentriq® 840 mg (JO du 04/11/2020) : 2498,66 € → 2379,68 € TTC (soit - 4,8%).

01/2021 : EMA / **Retrait de la demande d'AMM** par le laboratoire dans le traitement en **1^{ère} ligne** du **carcinome urothélial métastatique en association** à une chimiothérapie à base de sels de platine. Cette décision fait suite aux résultats de l'étude IMvigor130.

04/2021 : **Information ANSM** / Risque de réactions cutanées sévères, incluant des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique.

05/2021 : **Rappel de l'EMA** : atezolizumab ne doit être utilisé qu'en association au nab-paclitaxel (et non au paclitaxel) dans le cancer du sein triple négatif, compte-tenu des résultats de l'essai IMpassion131. N.B : pour rappel, un SMR insuffisant a été attribué par la HAS à l'indication en association au nab-paclitaxel.

06/2021 : EMA/ **Retrait de la demande d'AMM** par le laboratoire dans le traitement **néoadjuvant** du **cancer du sein triple négatif** précoce ou localement avancé chez l'adulte, en association au nab-paclitaxel et à une chimiothérapie à base d'anthracyclines. Cette décision fait suite aux résultats de l'étude IMpassion031.

07/2021 : EMA / Extension d'AMM dans le CBNPC métastatique en 1^{ère} ligne en monothérapie chez les patients **EGFR- et ALK-** et ayant une tumeur avec un niveau d'expression **PD-L1 ≥ 50%** des cellules tumorale ou **≥ 10% cellules immunitaires infiltrant la tumeur**.

08/2021 : DGS – Note d'information N° DGS/PP2/DGOS/PF2/DSS/1C/2021/183

Modalités de poursuite des traitements par Atezolizumab 840mg initiés au cours de l'ATU, dans l'indication « en association au nab-paclitaxel ou au paclitaxel des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé non résécable ou métastatique, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 ≥ 1% et n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique » à compter du 12 août 2021.

10/2021 :

- Avis HAS-CT dans le traitement de **1^{ère} ligne en monothérapie** des patients adultes atteints d'un **CBNPC métastatique EGFR- et ALK-** et dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 ≥ 50 % sur les cellules tumorales (TC) ou ≥ 10 % sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (IC): **SMR important, ASMR IV** par rapport à la chimiothérapie.
- Mise à jour EPAR/ risque de cystite non infectieuse (fréquence indéterminée).

11/2021 :

- Avis HAS-CT rendu pour Tecentriq® 840 mg suite à la variation d'AMM de type II de Tecentriq® obtenue le 20/08/2021, étendant les schémas posologiques de 840 mg toutes les deux semaines, et 1680 mg toutes les quatre semaines à toutes les indications de Tecentriq®. Même niveau de SMR octroyé aux 3 indications concernées par cette variation que le dosage à 1200 mg.
- Recommandations ESMO pour le diagnostic, le traitement et le suivi du **cancer de la vessie**.

03/2022 :

- JO baisse de prix à compter du 30/03 pour Tecentriq 1200mg/20ml : 3569,52 → 3462,43 € TTC soit -3%.
- Mise à jour EPAR : recommandation d'arrêt définitif de l'atezolizumab en cas de myocardite de grade ≥ 2.

06/2022 :

- **JO du 22/06/2022**
 - **Tecentriq 840 mg et 1200 mg :**
 - Agrément aux collectivités et inscription LES pour l'indication « en monothérapie, dans le traitement 1^{ère} ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique, EGFR- et ALK-, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 ≥ 50 % sur les cellules tumorales (TC) ou ≥ 10 % sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (IC) »
 - Agrément aux collectivités (**840mg ; 1200mg**) et inscription LES pour l'indication « CBPC de stade étendu en 1^{ère} ligne chez les patients adultes en association au carboplatine et à l'étoposide »
 - **Tecentriq 840 mg :**
 - CBNPC non épidermoïde métastatique, en association, L1, uniquement EGFR- ou ALK- : Agrément aux collectivités pour l'indication « en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, en 1^{ère} ligne de traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique EGFR- et ALK- ».
 - Agrément aux collectivités et inscription sur la LES dans le CHC.
 - Baisse de prix (2308,29 € TTC à compter du 30/06/2022) (antérieurement 2379,68 € TTC).

- **Extension d'AMM** dans le **CBNPC** avec un **risque élevé de récurrence, EGFR- et ALK-**, dont les tumeurs présentent une expression de **PD-L1 ≥ 50 %** des cellules tumorales, **traitement adjuvant en monothérapie** chez l'adulte après résection complète et chimiothérapie à base de platine.

↳ 11/2022 : Collège HAS / **Refus AAP** dans cette indication.

↳ 12/2022 : Avis HAS-CT / **SMR insuffisant**.

03/2023 : Mise à jour EPAR / Risques de troubles péricardiques (EI peu fréquent en monothérapie ; fréquent en association), de lymphohistiocytose hémophagocytaire (EI rare) et conduites à tenir associées.

07/2023 : Mise à jour EPAR / Risques de parésie faciale (EI rare), de myélite (EI rare) et conduites à tenir associées.