

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tecentriq 1200 mg, solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de 20 mL de solution à diluer contient 1200 mg d'atezolizumab*.
Après dilution (voir rubrique 6.6), un mL de solution contient environ 4,4 mg d'atezolizumab.

*L'atezolizumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1) de type IgG1, à Fc modifié, produit dans des cellules d'ovaire de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Liquide limpide, incolore à légèrement jaunâtre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Tecentriq en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure à base de platine ou considérés inéligibles au cisplatine (voir rubrique 5.1).

Tecentriq en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. Les patients avec mutations activatrices de l'EGFR ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir Tecentriq (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Tecentriq doit être initié et surveillé par des médecins expérimentés dans le traitement du cancer.

Posologie

La dose recommandée de Tecentriq est de 1200 mg administrée par voie intraveineuse toutes les trois semaines.

Durée du traitement

Il est recommandé que les patients soient traités avec Tecentriq jusqu'à perte du bénéfice clinique (voir rubrique 5.1) ou survenue d'une toxicité inacceptable.

Oubli ou retard de dose

Si une dose programmée de Tecentriq est oubliée, elle doit être administrée dès que possible. Il est recommandé de ne pas attendre la prochaine dose programmée. Le calendrier d'administration devra être modifié de manière à conserver un intervalle de 3 semaines entre les doses.

Modifications de dose pendant le traitement

Les réductions de dose de Tecentriq ne sont pas recommandées.

Retard de dose ou arrêt d'administration (voir également les rubriques 4.4 et 4.8)

Tableau 1 : Recommandations de modification de dose pour Tecentriq

Effet indésirable d'origine immunologique	Sévérité	Modification du traitement
Pneumopathie inflammatoire	Grade 2	Suspendre Tecentriq. Le traitement peut être repris lorsque l'événement s'améliore jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour.
	Grade 3 ou 4	Arrêt définitif de Tecentriq.
Hépatite	Grade 2 : (ALAT ou ASAT > 3 à 5 x la limite supérieure de la normale [LSN]) <i>ou</i> bilirubine plasmatique $> 1,5$ à 3 x LSN)	Suspendre Tecentriq. Le traitement peut être repris lorsque l'événement s'améliore jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour.
	Grade 3 ou 4 : (ALAT ou ASAT > 5 x LSN) <i>ou</i> bilirubine plasmatique > 3 x LSN)	Arrêt définitif de Tecentriq.
Colite	Diarrhée de grade 2 ou 3 (augmentation ≥ 4 selles/jour depuis le début du traitement) <i>ou</i> Colite symptomatique	Suspendre Tecentriq. Le traitement peut être repris lorsque l'événement s'améliore jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour.
	Diarrhée de grade 4 ou colite de grade 4 (mettant en jeu le pronostic vital ; intervention urgente requise)	Arrêt définitif de Tecentriq.

Effet indésirable d'origine immunologique	Sévérité	Modification du traitement
Hypothyroïdie ou hyperthyroïdie	Symptomatique	Suspendre Tecentriq. <i>Hypothyroïdie:</i> Le traitement peut être repris lorsque les symptômes sont contrôlés par un traitement substitutif thyroïdien et lorsque les taux de TSH diminuent. <i>Hyperthyroïdie:</i> Le traitement peut être repris lorsque les symptômes sont contrôlés par un traitement antithyroïdien et lorsque la fonction thyroïdienne s'améliore.
Insuffisance surrénalienne	Symptomatique	Suspendre Tecentriq. Le traitement peut être repris lorsque les symptômes s'améliorent jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines, que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour et que le patient est stable sous traitement substitutif.
Hypophysite	Grade 2 ou 3	Suspendre Tecentriq. Le traitement peut être repris lorsque les symptômes s'améliorent jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines, que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour et que le patient est stable sous traitement substitutif.
	Grade 4	Arrêt définitif de Tecentriq
Diabète de type 1	Hyperglycémie de grade 3 ou 4 (glucose à jeun > 250 mg/dL ou 13,9 mmol/L)	Suspendre Tecentriq. Le traitement peut être repris lorsque le contrôle métabolique est atteint sous traitement substitutif par insuline.
Réactions liées à la perfusion	Grade 1 ou 2	Réduire le débit de perfusion ou interrompre la perfusion. Le traitement peut être repris après résolution de l'événement.
	Grade 3 ou 4	Arrêt définitif de Tecentriq.

Effet indésirable d'origine immunologique	Sévérité	Modification du traitement
Rash	Grade 3	Suspendre Tecentriq. Le traitement peut être repris après résolution du rash et lorsque la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour.
	Grade 4	Arrêt définitif de Tecentriq.
Syndrome myasthénique/ myasthénie, syndrome de Guillain-Barré et méningoencéphalite	Tous grades	Arrêt définitif de Tecentriq.
Pancréatite	Augmentation des taux sériques d'amylase ou de lipase de grade 3 ou 4 ($> 2 \times$ LSN) ou pancréatite de grade 2 ou 3	Suspendre Tecentriq. Le traitement peut être repris lorsque les taux sériques d'amylase et de lipase s'améliorent jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines ou lorsque les symptômes de pancréatite sont résolus et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour.
	Pancréatite de grade 4 ou récurrence de pancréatite, quel que soit le grade	Arrêt définitif de Tecentriq.
Myocardite	Grade 2	Suspendre Tecentriq Le traitement peut être repris lorsque les symptômes s'améliorent jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour.
	Grade 3 et 4	Arrêt définitif de Tecentriq
Autres effets indésirables d'origine immunologique	Grade 2 ou 3	Suspendre Tecentriq jusqu'à ce que les effets indésirables s'améliorent jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour.
	Grade 4 ou grade 3 récurrent	Arrêt définitif de Tecentriq (à l'exception des endocrinopathies contrôlées par un traitement hormonal substitutif)

Remarque : les grades de toxicité correspondent à la classification du National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event Version 4.0 (NCI-CTCAE v.4).

Les patients traités par Tecentriq doivent recevoir la Carte d'Alerte Patient et être informés des risques liés à l'utilisation de Tecentriq (voir également la notice).

Populations particulières

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Tecentriq chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Patients âgés

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population, aucune adaptation posologique de Tecentriq n'est requise chez les patients âgés de 65 ans et plus.

Insuffisance rénale

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population, aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 5.2). Les données chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère sont trop limitées pour tirer des conclusions dans cette population.

Insuffisance hépatique

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population, aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère. Tecentriq n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir rubrique 5.2).

Indice de performance Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2

Les patients avec un indice de performance ECOG ≥ 2 étaient exclus des essais cliniques dans le CBNPC et en deuxième ligne du carcinome urothélial (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Mode d'administration

Tecentriq doit être administré par voie intraveineuse. Les perfusions ne doivent pas être administrées en injection rapide ou bolus intraveineux.

La dose initiale de Tecentriq doit être administrée en 60 minutes. Si la première perfusion est bien tolérée, toutes les perfusions suivantes peuvent être administrées en 30 minutes.

Pour les instructions concernant la dilution et la manipulation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à l'atezolizumab ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de marque et le numéro du lot du produit administré doivent être clairement inscrits dans le dossier du patient.

La plupart des effets indésirables d'origine immunologique survenus au cours du traitement par l'atezolizumab ont été réversibles à l'arrêt d'atezolizumab et l'initiation de corticoïdes et/ou de soins de support. Des effets indésirables d'origine immunologique affectant plus d'un système d'organes ont été observés. Des effets indésirables d'origine immunologique avec l'atezolizumab peuvent survenir après la dernière dose d'atezolizumab.

En cas de suspicion d'effets indésirables d'origine immunologique, il convient de faire une évaluation minutieuse pour confirmer l'étiologie ou éliminer d'autres causes. En fonction de la sévérité de l'effet indésirable, l'atezolizumab doit être suspendu et des corticoïdes doivent être administrés. En cas d'amélioration jusqu'à un grade ≤ 1 , une diminution progressive de la dose de corticoïdes doit être réalisée sur une période ≥ 1 mois. Sur la base de données limitées issues des études cliniques chez les patients dont les effets indésirables d'origine immunologique n'ont pu être contrôlés par des

corticoïdes systémiques, l'administration d'autres immunosuppresseurs systémiques peut être envisagée.

L'atezolizumab doit être arrêté définitivement en cas d'effet indésirable d'origine immunologique de grade 3 récurrent et pour tout effet indésirable d'origine immunologique de grade 4, à l'exception d'endocrinopathies contrôlées par un traitement hormonal substitutif (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Pneumopathie d'origine immunologique

Des cas de pneumopathie inflammatoire, dont des cas d'issue fatale, ont été observés au cours des essais cliniques avec l'atezolizumab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe et symptôme de pneumopathie inflammatoire.

Le traitement par l'atezolizumab doit être suspendu en cas de pneumopathie inflammatoire de grade 2 et un traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent doit être instauré. Si les symptômes s'améliorent jusqu'à un grade ≤ 1 , la dose de corticoïdes doit être réduite progressivement sur une période ≥ 1 mois. Le traitement par l'atezolizumab peut être repris lorsque l'événement s'améliore jusqu'à un grade ≤ 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour. Le traitement par l'atezolizumab doit être arrêté définitivement en cas de pneumopathie inflammatoire de grade 3 ou 4.

Hépatite d'origine immunologique

Des cas d'hépatite, certains conduisant à une issue fatale, ont été observés au cours des essais cliniques avec l'atezolizumab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe et symptôme d'hépatite.

L'aspartate aminotransférase (ASAT), l'alanine aminotransférase (ALAT) et la bilirubine doivent être surveillées avant l'initiation du traitement, périodiquement pendant le traitement avec l'atezolizumab et en fonction de l'évaluation clinique.

Le traitement par l'atezolizumab doit être suspendu si un événement de grade 2 (ALAT ou ASAT > 3 à $5 \times$ LSN ou bilirubine plasmatique $> 1,5$ à $3 \times$ LSN) persiste plus de 5 à 7 jours et un traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent doit être instauré. Si l'événement s'améliore jusqu'à un grade ≤ 1 , la dose de corticoïdes doit être réduite progressivement sur une période ≥ 1 mois.

Le traitement par l'atezolizumab peut être repris si l'événement s'améliore jusqu'à un grade ≤ 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour. Le traitement par l'atezolizumab doit être arrêté définitivement en cas d'événements de grade 3 ou de grade 4 (ALAT ou ASAT $> 5,0 \times$ LSN ou bilirubine plasmatique $> 3 \times$ LSN).

Colite d'origine immunologique

Des cas de diarrhée ou de colite ont été observés au cours des essais cliniques avec l'atezolizumab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe et symptôme de colite.

Le traitement par l'atezolizumab doit être suspendu en cas de diarrhée de grade 2 ou 3 (augmentation ≥ 4 selles/jour depuis l'initiation du traitement) ou de colite de grade 2 ou 3 (symptomatique). En cas de diarrhée ou de colite de grade 2, si les symptômes persistent > 5 jours ou récidivent, un traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent doit être instauré. En cas de diarrhée ou de colite de grade 3, un traitement par corticoïdes par voie intraveineuse (1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent) doit être instauré. Lorsque les symptômes s'améliorent, un traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent doit être instauré. Si les symptômes s'améliorent jusqu'à un grade ≤ 1 , la dose de corticoïdes doit être réduite progressivement sur une période ≥ 1 mois. Le traitement par l'atezolizumab peut être repris si l'événement s'améliore jusqu'à un grade ≤ 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour.

Le traitement par l'atezolizumab doit être arrêté définitivement en cas de diarrhée ou de colite de grade 4 (mettant en jeu le pronostic vital ; intervention urgente requise).

Endocrinopathies d'origine immunologique

Des cas d'hypothyroïdie, d'hyperthyroïdie, d'insuffisance surrénalienne, d'hypophysite et de diabète de type 1, incluant des acidocétoses diabétiques, ont été observés au cours des essais cliniques avec l'atezolizumab (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe et symptôme d'endocrinopathie. La fonction thyroïdienne doit être surveillée avant le traitement et périodiquement pendant le traitement par l'atezolizumab. Une prise en charge appropriée des patients présentant des paramètres fonctionnels thyroïdiens anormaux avant le début du traitement doit être envisagée.

Les patients asymptomatiques avec des paramètres fonctionnels thyroïdiens anormaux peuvent recevoir l'atezolizumab. En cas d'hypothyroïdie symptomatique, l'atezolizumab doit être suspendu et un traitement substitutif thyroïdien doit être instauré, si nécessaire. Une hypothyroïdie isolée peut être prise en charge par un traitement substitutif sans corticoïdes. En cas d'hyperthyroïdie symptomatique, l'atezolizumab doit être suspendu et un traitement antithyroïdien doit être instauré, si nécessaire. Le traitement par l'atezolizumab peut être repris lorsque les symptômes sont contrôlés et que la fonction thyroïdienne s'est améliorée.

En cas d'insuffisance surrénalienne symptomatique, l'atezolizumab doit être suspendu et un traitement par corticoïdes par voie intraveineuse (1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent) doit être instauré. Lorsque les symptômes s'améliorent, un traitement relais par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent doit être initié. Si les symptômes s'améliorent jusqu'à un grade ≤ 1 , la dose de corticoïdes doit être réduite progressivement sur une période ≥ 1 mois. Le traitement peut être repris si l'événement s'améliore jusqu'à un grade ≤ 1 dans les 12 semaines, que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour et que le patient est stabilisé par le traitement substitutif (si nécessaire).

En cas d'hypophysite de grade 2 ou de grade 3, l'atezolizumab doit être suspendu, un traitement par corticoïdes par voie intraveineuse (1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent) doit être instauré et un traitement hormonal substitutif doit être initié, si nécessaire. Lorsque les symptômes s'améliorent, un traitement relais par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent doit être initié. Si les symptômes s'améliorent jusqu'à un grade ≤ 1 , la dose de corticoïdes doit être réduite progressivement sur une période ≥ 1 mois. Le traitement peut être repris si l'événement s'améliore jusqu'à un grade ≤ 1 dans les 12 semaines, que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour et que le patient est stabilisé sous traitement substitutif (si nécessaire). Le traitement par l'atezolizumab doit être arrêté définitivement en cas d'hypophysite de grade 4.

Un traitement par insuline doit être instauré en cas de diabète de type 1. En cas d'hyperglycémie de grade ≥ 3 (glucose à jeun > 250 mg/dL ou $13,9$ mmol/L), l'atezolizumab doit être suspendu. Le traitement par l'atezolizumab peut être repris lorsque le contrôle métabolique est atteint sous traitement substitutif par insuline.

Méningo-encéphalite d'origine immunologique

Des cas de méningo-encéphalite ont été observés au cours des essais cliniques avec l'atezolizumab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe et symptôme de méningite ou d'encéphalite.

Le traitement par l'atezolizumab doit être arrêté définitivement en cas de méningite ou d'encéphalite, quel qu'en soit le grade. Un traitement par corticoïdes par voie intraveineuse (1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent) doit être instauré. Lorsque les symptômes s'améliorent, un traitement relais par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent doit être initié.

Neuropathies d'origine immunologique

Des cas de syndrome myasthénique/myasthénie ou de syndrome de Guillain-Barré, pouvant mettre en jeu le pronostic vital, ont été observés chez des patients recevant l'atezolizumab. Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout symptôme de neuropathie motrice et sensitive.

Le traitement par l'atezolizumab doit être arrêté définitivement en cas de syndrome myasthénique/myasthénie ou de syndrome de Guillain-Barré, quel qu'en soit le grade. L'instauration d'un traitement systémique par corticoïdes (à une dose de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent) doit être envisagée.

Pancréatite d'origine immunologique

Des cas de pancréatite, incluant des augmentations des taux sériques d'amylase et de lipase, ont été observés au cours des essais cliniques avec l'atezolizumab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés étroitement afin de détecter tout signe et symptôme suggérant une pancréatite aiguë.

Le traitement par l'atezolizumab doit être suspendu en cas d'augmentation des taux sériques d'amylase ou de lipase de grade ≥ 3 ($> 2 \times$ LSN) ou de pancréatite de grade 2 ou 3 et un traitement par corticoïdes administré par voie intraveineuse (1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent) doit être instauré. Lorsque les symptômes s'améliorent, un traitement relais par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent doit être initié. Le traitement par l'atezolizumab peut être repris lorsque les taux sériques d'amylase et de lipase s'améliorent jusqu'à un grade ≤ 1 dans les 12 semaines ou que les symptômes de pancréatite sont résolus et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour. Le traitement par l'atezolizumab doit être arrêté définitivement en cas de pancréatite de grade 4 ou de pancréatite récidivante, quel qu'en soit le grade.

Myocardite d'origine immunologique

Des cas de myocardite ont été observés au cours des essais cliniques avec l'atezolizumab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe et symptôme de myocardite.

Le traitement par l'atezolizumab doit être suspendu en cas de myocardite de grade 2 et un traitement par corticoïdes systémiques à une dose de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent doit être instauré. Le traitement par l'atezolizumab peut être repris si l'évènement s'améliore jusqu'au grade ≤ 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour. Le traitement par l'atezolizumab doit être arrêté définitivement en cas de myocardite de grade 3 ou 4.

Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion ont été observées dans les essais cliniques avec l'atezolizumab (voir rubrique 4.8). Le débit de perfusion doit être réduit ou le traitement interrompu chez les patients présentant des réactions liées à la perfusion de grade 1 ou 2. L'atezolizumab doit être définitivement arrêté chez les patients présentant des réactions liées à la perfusion de grade 3 ou 4. Les patients présentant des réactions liées à la perfusion de grade 1 ou 2 peuvent continuer à recevoir l'atezolizumab avec une surveillance étroite ; une prémédication par des antipyrétiques et des antihistaminiques peut être envisagée.

Patients exclus des essais cliniques

Les patients présentant les situations suivantes ont été exclus des essais cliniques : antécédent de maladie auto-immune, antécédent de pneumopathie inflammatoire, métastases cérébrales actives, infection par le VIH, le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Les patients auxquels a été administré un vaccin vivant atténué dans les 28 jours avant l'inclusion, un traitement immunostimulant

systémique dans les 4 semaines ou un traitement immunosuppresseur systémique dans les 2 semaines avant l'inclusion dans l'étude, ont été exclus des essais cliniques.

Les patients avec un indice de performance à l'inclusion ≥ 2 ont été exclus (à l'exception de la cohorte 1 de l'étude clinique GO29293 [IMvigor210] qui a inclus des patients atteints d'un carcinome urothélial inéligibles au cisplatine et autorisé un indice de performance à l'inclusion ≥ 2) (voir rubrique 5.1).

En l'absence de données, l'atezolizumab doit être utilisé avec précaution chez ces populations après une évaluation approfondie de la balance bénéfices/risques pour le patient.

Utilisation d'atezolizumab dans le carcinome urothélial pour des patients précédemment non traités et considérés inéligibles au cisplatine

Dans l'étude clinique IMvigor210, les caractéristiques de la population de la cohorte 1 à l'inclusion ainsi que les facteurs pronostiques étaient globalement comparables à ceux des patients dans la pratique courante qui seraient considérés inéligibles au cisplatine mais éligibles à une association de chimiothérapies à base de carboplatine. Les données sont insuffisantes pour le sous-groupe de patients pour lequel toute chimiothérapie serait inadaptée ; par conséquent, l'atezolizumab doit être utilisé avec précaution chez ces patients, après une évaluation approfondie de la balance bénéfices/risques potentielle dans chaque cas.

Carte d'Alerte Patient

Tous les prescripteurs de Tecentriq doivent connaître l'Information destinée aux Médecins et les Recommandations de Prise en Charge. Le prescripteur doit discuter avec le patient des risques liés au traitement par Tecentriq. Le patient recevra la Carte d'Alerte Patient et sera informé de la nécessité de la conserver sur lui en permanence.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude formelle d'interaction médicamenteuse pharmacocinétique n'a été conduite avec l'atezolizumab. L'atezolizumab étant éliminé de la circulation par catabolisme, aucune interaction médicamenteuse métabolique n'est attendue.

Avant l'initiation d'un traitement par l'atezolizumab, l'utilisation de corticoïdes systémiques ou d'immunosuppresseurs doit être évitée car ils pourraient interférer avec l'activité pharmacodynamique et l'efficacité d'atezolizumab. Cependant, les corticoïdes systémiques ou d'autres immunosuppresseurs peuvent être utilisés après l'initiation d'un traitement par l'atezolizumab pour traiter des effets indésirables d'origine immunologique (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par l'atezolizumab et pendant 5 mois après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation d'atezolizumab chez la femme enceinte. Aucune étude sur le développement et la reproduction n'a été conduite avec l'atezolizumab. Les études chez l'animal ont montré que l'inhibition de la voie PD-L1/PD-1 dans des modèles murins de gestation peut entraîner un rejet d'origine immunologique du fœtus en développement conduisant à une mort fœtale (voir rubrique 5.3). Sur la base du mécanisme d'action d'atezolizumab, ces résultats indiquent un risque potentiel que l'administration d'atezolizumab pendant la grossesse puisse avoir un effet nocif sur le fœtus, incluant des taux plus élevés d'avortement ou d'enfants mort-nés.

Les immunoglobulines humaines G1 (IgG1) sont connues pour traverser la barrière placentaire et l'atezolizumab est une IgG1. Par conséquent, l'atezolizumab peut être transmis de la mère au fœtus en développement.

L'atezolizumab ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si l'état clinique de la femme nécessite un traitement par l'atezolizumab.

Allaitement

On ne sait pas si l'atezolizumab est excrété dans le lait maternel. L'atezolizumab est un anticorps monoclonal qui devrait être présent dans le colostrum et ensuite dans le lait à de faibles concentrations. Un risque pour le nouveau-né/nourrisson ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre le traitement par Tecentriq, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant les effets possibles de l'atezolizumab sur la fertilité. Aucune étude de toxicité sur la reproduction et le développement n'a été conduite avec l'atezolizumab ; toutefois, sur la base de l'étude de toxicité animale à dose répétée de 26 semaines, l'atezolizumab a eu un effet sur les cycles menstruels à une aire sous la courbe (AUC) estimée à environ 6 fois l'AUC chez les patients recevant la dose recommandée et cet effet a été réversible (voir rubrique 5.3). Il n'y a eu aucun effet sur les organes reproducteurs mâles.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Tecentriq a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il doit être recommandé aux patients ressentant une fatigue de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser de machines jusqu'à résolution de ces symptômes (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité de Tecentriq est basée sur les données groupées de 2160 patients atteints d'un carcinome urothélial métastatique et d'un CBNPC métastatique. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les suivants : fatigue (35,4 %), diminution de l'appétit (25,5 %), nausées (22,9 %), dyspnée (21,8 %), diarrhée (18,6 %), rash (18,6 %), fièvre (18,3 %), vomissements (15,0 %), arthralgie (14,2 %), asthénie (13,8 %) et prurit (11,3 %).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont listés ci-dessous selon la classification MedDRA des classes de systèmes d'organes et les catégories de fréquence. Les catégories suivantes de fréquence ont été utilisées : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 : Résumé des effets indésirables survenant chez les patients traités par Tecentriq dans les essais cliniques

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	thrombopénie
Affections du système immunitaire	
Fréquent	hypersensibilité
Affections endocriniennes	
Fréquent	hypothyroïdie ^a , hyperthyroïdie ^b
Peu fréquent	diabète ^c , insuffisance surrénalienne ^d
Rare	hypophysite
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	diminution de l'appétit
Fréquent	hypokaliémie, hyponatrémie
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	syndrome de Guillain-Barré ^e , méningite non infectieuse ^f
Rare	encéphalite non infectieuse ^g , syndrome myasthénique ^h
Affections cardiaques	
Rare	myocardite ^h
Affections vasculaires	
Fréquent	hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	dyspnée
Fréquent	Pneumopathie inflammatoire ⁱ , hypoxie, congestion nasale
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	nausées, vomissements, diarrhées
Fréquent	douleur abdominale, colite ^j , dysphagie
Peu fréquent	pancréatite ^k , lipase augmentée
Rare	amylase augmentée
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	augmentation du taux d'ASAT, augmentation du taux d'ALAT
Peu fréquent	hépatite ^l
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	rash ^m , prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent	arthralgie
Fréquent	douleur musculo-squelettique

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	fièvre, fatigue, asthénie
Fréquent	réaction liée à la perfusion, syndrome pseudo-grippal, frissons

^a Inclut des cas rapportés d'hypothyroïdie, d'augmentation de la thyroïdostimuline (TSH), de thyroïdite, de diminution de la thyroïdostimuline (TSH), de myxoedème, de paramètres fonctionnels thyroïdiens anormaux, de thyroïdite aiguë, de diminution de la thyroxine.

^b Inclut des cas rapportés d'hyperthyroïdie, d'augmentation de la thyroïdostimuline (TSH), de thyroïdite, de diminution de la thyroïdostimuline (TSH), d'ophtalmopathie endocrinienne, d'exophtalmie, de paramètres fonctionnels thyroïdiens anormaux, de thyroïdite aiguë, de diminution de la thyroxine.

^c Inclut des cas rapportés de diabète et de diabète de type 1.

^d Inclut des cas rapportés d'insuffisance surrénalienne, d'insuffisance surrénalienne primaire et de maladie d'Addison.

^e Inclut des cas rapportés de syndrome de Guillain-Barré et de polyneuropathie démyélinisante.

^f Inclut des cas rapportés de méningite.

^g Inclut des cas rapportés d'encéphalite.

^h Rapporté dans des études cliniques autres que celles menées chez des patients atteints d'un carcinome urothélial métastatique et d'un CBNPC métastatique. La fréquence est basée sur l'exposition de 8000 patients dans tous les essais cliniques avec l'atezolizumab.

ⁱ Inclut des cas rapportés de pneumopathie inflammatoire, d'infiltration pulmonaire, de bronchiolite, de pneumopathie interstitielle, de pneumopathie radique.

^j Inclut des cas rapportés de colite, de colite auto-immune, de colite ischémique, de colite microscopique.

^k Inclut des cas rapportés de pancréatite et de pancréatite aiguë.

^l Inclut des cas rapportés d'hépatite auto-immune, d'hépatite, d'hépatite aiguë.

^m Inclut des cas rapportés d'acné, d'eczéma, d'érythème, d'érythème de la paupière, d'érythème polymorphe, de rash exfoliatif, de rash de la paupière, de folliculite, de furoncle, de dermatite, de dermatite acnéiforme, de dermatite allergique, de dermatite bulleuse, de dermatite exfoliative, d'éruption médicamenteuse, de syndrome d'érythrodysthésie palmo-plantaire, de rash, de rash érythémateux, de rash généralisé, de rash maculaire, de rash maculo-papuleux, de rash papuleux, de rash papulosquameux, de rash pruritique, de rash pustuleux, de dermatite séborrhéique, d'exfoliation cutanée, de toxicité cutanée, d'ulcère cutané et de toxidermie.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Les données ci-dessous reflètent l'exposition à l'atezolizumab pour les effets indésirables cliniquement significatifs dans les études cliniques (voir rubrique 5.1). Les recommandations de prise en charge de ces effets indésirables sont décrites aux rubriques 4.2 et 4.4.

Pneumopathie d'origine immunologique

Une pneumopathie inflammatoire est survenue chez 3,1 % (68/2160) des patients ayant reçu l'atezolizumab pour un carcinome urothélial métastatique ou un CBNPC métastatique. Sur ces 68 patients, un a présenté un événement d'issue fatale. Le délai médian de survenue a été de 3,5 mois (intervalle de 3 jours à 20,5 mois). La durée médiane de l'événement indésirable a été de 1,5 mois (intervalle de 0 jour à 15,1+ mois ; + signale une valeur censurée). La pneumopathie a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 10 patients (0,5 %). Une pneumopathie inflammatoire nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenue chez 1,6 % (34/2160) des patients recevant l'atezolizumab.

Hépatite d'origine immunologique

Une hépatite est survenue chez 0,3 % (7/2160) des patients ayant reçu l'atezolizumab pour un carcinome urothélial métastatique ou un CBNPC métastatique. Le délai médian de survenue a été de 1,1 mois (intervalle de 9 jours à 7,9 mois). La durée médiane de l'événement indésirable a été de 1 mois (intervalle de 9 jours à 1,9+ mois ; + signale une valeur censurée). L'hépatite a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 2 patients (< 0,1 %). Une hépatite nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenue chez 0,2 % (5/2160) des patients recevant l'atezolizumab.

Colite d'origine immunologique

Une colite est survenue chez 1,1 % (23/2160) des patients ayant reçu l'atezolizumab pour un carcinome urothélial métastatique ou un CBNPC métastatique. Le délai médian de survenue a été de 4 mois (intervalle de 15 jours à 15,2 mois). La durée médiane de l'événement indésirable a été de

1,4 mois (intervalle de 3 jours à 17,8+ mois ; + signale une valeur censurée). La colite a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 5 patients (0,2 %). Une colite nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenue chez 0,5 % (10/2160) des patients recevant l'atezolizumab.

Endocrinopathies d'origine immunologique

Une hypothyroïdie est survenue chez 4,7 % (101/2160) des patients ayant reçu l'atezolizumab pour un carcinome urothélial métastatique ou un CBNPC métastatique. Le délai médian de survenue a été de 5,5 mois (intervalle de 15 jours à 31,3 mois). Une hyperthyroïdie est survenue chez 1,7 % (36/2160) des patients ayant reçu l'atezolizumab pour un carcinome urothélial métastatique ou un CBNPC métastatique. Le délai médian de survenue a été de 3,5 mois (intervalle de 21 jours à 31,3 mois).

Une insuffisance surrénalienne est survenue chez 0,3 % (7/2160) des patients ayant reçu l'atezolizumab pour un carcinome urothélial métastatique ou un CBNPC métastatique. Le délai médian de survenue a été de 5,7 mois (intervalle de 3 jours à 19 mois). Une insuffisance surrénalienne nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenue chez 0,3 % (6/2160) des patients recevant l'atezolizumab.

Une hypophysite est survenue chez < 0,1 % (1/2160) des patients ayant reçu l'atezolizumab pour un carcinome urothélial métastatique ou un CBNPC métastatique. Le délai de survenue pour ce patient a été de 13,7 mois.

Un diabète est survenu chez 0,3 % (6/2160) des patients ayant reçu l'atezolizumab pour un carcinome urothélial métastatique ou un CBNPC métastatique. Le délai de survenue allait de 3 jours à 6,5 mois. Le diabète a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 1 patient (< 0,1 %).

Méningo-encéphalite d'origine immunologique

Une méningite est survenue chez 0,1 % (3/2160) des patients ayant reçu l'atezolizumab pour un carcinome urothélial métastatique ou un CBNPC métastatique. Le délai de survenue allait de 15 à 16 jours. Les trois patients ont nécessité l'utilisation de corticoïdes et l'arrêt d'atezolizumab.

Une encéphalite est survenue chez < 0,1 % (2/2160) des patients ayant reçu l'atezolizumab pour un carcinome urothélial métastatique ou un CBNPC métastatique. Le délai de survenue a été de 14 et 16 jours. L'encéphalite a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 1 patient (< 0,1 %). Une encéphalite nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenue chez < 0,1 % (1/2160) des patients recevant l'atezolizumab.

Neuropathies d'origine immunologique

Un syndrome de Guillain-Barré et une polyneuropathie démyélinisante sont survenus chez 0,2 % (5/2160) des patients ayant reçu l'atezolizumab pour un carcinome urothélial métastatique ou un CBNPC métastatique. Le délai médian de survenue a été de 7 mois (intervalle de 18 jours à 8,1 mois). La durée médiane de l'événement indésirable a été de 4,6 mois (0+ jour à 8,3+ mois ; + signale une valeur censurée). Le syndrome de Guillain-Barré a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 1 patient (< 0,1 %). Un syndrome de Guillain-Barré nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenu chez < 0,1 % (2/2160) des patients recevant l'atezolizumab.

Syndrome myasthénique

Une myasthénie est survenue chez < 0,1 % (4/6000) des patients parmi tous les essais cliniques d'atezolizumab dans différents types de tumeurs. Le délai de survenue allait de 20 jours à 4 mois. Les quatre patients ont arrêté l'atezolizumab. Un syndrome myasthénique/une myasthénie nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenu chez < 0,1 % (3/6000) des patients recevant l'atezolizumab.

Pancréatite d'origine immunologique

Une pancréatite, incluant une augmentation de l'amylase et de la lipase, est survenue chez 0,5 % (10/2160) des patients ayant reçu l'atezolizumab pour un carcinome urothélial métastatique ou un CBNPC métastatique. Le délai médian de survenue a été de 5,5 mois (intervalle de 9 jours à 16,9 mois). La durée médiane de l'événement indésirable a été de 19 jours (intervalle de 3 jours à 11,2+ mois ; + signale une valeur censurée). Une pancréatite nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenue chez < 0,1 % (2/2160) des patients recevant l'atezolizumab.

Myocardite d'origine immunologique

Une myocardite est survenue chez < 0,1 % (2/8000) des patients parmi tous les essais cliniques d'atezolizumab dans différents types de tumeurs. Le délai de survenue était de 18 jours et de 33 jours. Les deux patients ont reçu des corticoïdes et ont arrêté l'atezolizumab.

Immunogénicité

Dans l'étude IMvigor210, 43,9 % des patients ont été testés positifs aux anticorps anti-atezolizumab à un ou plusieurs temps de prélèvement après l'administration. Dans l'étude OAK (GO28915), le taux d'anticorps anti-atezolizumab a été de 30,4 %. Globalement, la positivité aux anticorps anti-atezolizumab n'a pas semblé avoir d'impact cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique, l'efficacité ou la sécurité.

Aucune donnée n'est disponible pour permettre de tirer des conclusions sur un possible effet des anticorps neutralisants.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspectés via le système national de déclaration - voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucune information n'est disponible concernant le surdosage avec l'atezolizumab.

En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés à la recherche de signes ou symptômes évocateurs d'effets indésirables et un traitement symptomatique approprié doit être instauré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasique, anticorps monoclonal. Code ATC : **non encore attribué**

Mécanisme d'action

Le PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1) peut être exprimé sur les cellules tumorales et/ou sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur. Il peut contribuer à l'inhibition de la réponse immunitaire antitumorale dans le micro-environnement tumoral. La liaison de PD-L1 aux récepteurs PD-1 et B7.1 présents sur les cellules T et sur les cellules présentatrices d'antigène inhibe l'activité cytotoxique des cellules T, la prolifération des cellules T et la production de cytokines.

L'atezolizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline G1 (IgG1), à Fc modifié, qui se lie directement à PD-L1 et assure un double blocage des récepteurs PD-1 et B7.1, empêchant l'inhibition de la réponse immunitaire médiée par PD-L1/PD-1 et réactivant la réponse immunitaire antitumorale sans induire de cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante. L'atezolizumab

n'affecte pas l'interaction PD-L2/PD-1, permettant de maintenir les signaux inhibiteurs médiés par PD-L2/PD-1.

Efficacité et sécurité cliniques

Durée du traitement

Pour les patients non préalablement traités, le traitement par Tecentriq a été autorisé jusqu'à progression de la maladie.

Pour les patients préalablement traités, le traitement par Tecentriq a été autorisé jusqu'à perte du bénéfice clinique dans les études cliniques pivotales. Le bénéfice clinique est défini suivant les critères ci-dessous :

- Absence de symptômes et de signes (incluant une détérioration des paramètres biologiques [p. ex., hypercalcémie nouvelle ou s'aggravant]) indiquant sans équivoque une progression de la maladie
- Absence de déclin de l'indice de performance ECOG
- Absence de progression tumorale au niveau des sites anatomiques critiques (p. ex., atteinte leptoméningée) ne pouvant être facilement traitée et stabilisée par les interventions médicales autorisées par le protocole avant l'administration suivante du médicament
- Preuve d'un bénéfice clinique évalué par l'investigateur

Carcinome urothélial

IMvigor211 (GO29294) : essai clinique randomisé chez des patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique précédemment traité par chimiothérapie

Un essai clinique de phase III, en ouvert, multicentrique, international, randomisé, (IMvigor211), a été mené afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'atezolizumab comparé à une chimiothérapie (choix de l'investigateur d'utiliser la vinflunine, le docétaxel ou le paclitaxel) chez des patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant progressé pendant ou après un traitement à base de platine. Cette étude a exclu les patients présentant un antécédent de maladie auto-immune, des métastases cérébrales actives ou cortico-sensibles, les patients ayant reçu un vaccin vivant atténué dans les 28 jours précédant l'inclusion, les patients ayant reçu un traitement immunostimulant systémique dans les 4 semaines ou un traitement immunosuppresseur systémique dans les 2 semaines précédant l'inclusion. Des évaluations tumorales ont été réalisées toutes les 9 semaines pendant les 54 premières semaines, puis toutes les 12 semaines par la suite. Des échantillons tumoraux ont été évalués de manière prospective pour l'expression de PD-L1 sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (IC) et les résultats ont été utilisés pour définir les sous-groupes d'expression de PD-L1 pour les analyses décrites ci-dessous.

L'étude a inclus au total 931 patients. Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir l'atezolizumab ou une chimiothérapie. La randomisation était stratifiée selon la chimiothérapie (vinflunine vs taxane), le statut d'expression de PD-L1 sur les IC (< 5 % vs ≥ 5 %), le nombre de facteurs de risque pronostiques (0 vs 1-3) et les métastases hépatiques (oui vs non). Les facteurs de risques pronostiques incluaient le délai depuis la précédente chimiothérapie < 3 mois, un indice de performance ECOG > 0 et un taux d'hémoglobine < 10 g/dL.

L'atezolizumab a été administré à une dose fixe de 1200 mg par perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines. Aucune réduction de dose d'atezolizumab n'a été autorisée. Les patients ont été traités jusqu'à perte du bénéfice clinique évaluée par l'investigateur ou toxicité inacceptable. La vinflunine a été administrée à une dose de 320 mg/m² par perfusion intraveineuse le jour 1 de chaque cycle de 3 semaines jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Le paclitaxel a été administré à une dose de 175 mg/m² par perfusion intraveineuse sur 3 heures le jour 1 de chaque cycle de 3 semaines jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Le docétaxel a été administré à une dose de 75 mg/m² par perfusion intraveineuse le jour 1 de chaque cycle de 3 semaines jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Pour tous les patients traités, la durée médiane de

traitement était de 2,8 mois pour le bras atezolizumab, de 2,1 mois pour les bras vinflunine et paclitaxel et de 1,6 mois pour le bras docétaxel.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques à l'inclusion de la population de l'analyse primaire étaient bien équilibrées entre les bras de traitement. L'âge médian était de 67 ans (intervalle : 31 à 88) et 77,1 % des patients étaient de sexe masculin. La majorité des patients était de type caucasien (72,1 %), 53,9 % des patients dans le bras chimiothérapie avaient reçu de la vinflunine, 71,4 % des patients avaient au moins un facteur de risque de mauvais pronostic et 28,8 % avaient des métastases hépatiques à l'inclusion. L'indice de performance ECOG à l'inclusion était de 0 (45,6 %) ou 1 (54,4 %). La vessie était le site primaire de la tumeur pour 71,1 % des patients et 25,4 % des patients avaient un carcinome urothélial des voies supérieures. Il y avait 24,2 % des patients qui avaient reçu uniquement une chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante à base de platine et dont la maladie avait progressé dans les 12 mois.

Le critère principal d'évaluation d'efficacité pour IMvigor211 est la survie globale (Overall Survival - OS). Les critères secondaires d'évaluation d'efficacité évalués par l'investigateur suivant les Critères d'Evaluation de la Réponse dans les Tumeurs Solides (RECIST) v1.1 sont le taux de réponse objective (Objective Response Rate - ORR), la survie sans progression (Progression-Free Survival - PFS) et la durée de réponse (Duration Of Response - DOR). Les comparaisons relatives à l'OS entre le bras de traitement et le bras contrôle dans les populations IC2/3, IC1/2/3 et ITT (Intention de Traiter, c-à-d la population globale) ont été testées en utilisant une procédure hiérarchique d'ordre défini basée sur un test de log-rank stratifié bilatéral à 5 % comme suit : étape 1) population IC2/3 ; étape 2) population IC1/2/3 ; étape 3) population globale. Les résultats d'OS pour chacune des étapes 2 et 3 pouvaient être formellement testés pour leur significativité statistique seulement si le résultat de l'étape précédente était statistiquement significatif.

La durée médiane de suivi de la survie est de 17 mois. L'analyse primaire de l'étude IMvigor211 n'a pas atteint son critère principal d'OS. L'atezolizumab n'a pas démontré un bénéfice de survie statistiquement significatif comparé à la chimiothérapie chez les patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique précédemment traité. Selon l'ordre hiérarchique de test prédéfini, la population IC2/3 a été testée en premier, avec un hazard ratio (HR) d'OS de 0,87 (IC à 95 % : [0,63 ; 1,21] ; OS médiane de 11,1 vs 10,6 mois pour l'atezolizumab et la chimiothérapie, respectivement). La valeur de p selon le test du log-rank stratifié était de 0,41 et par conséquent, les résultats sont considérés comme non statistiquement significatifs dans cette population. En conséquence, aucun test formel de significativité statistique n'a pu être effectué pour l'OS dans la population IC1/2/3 ou dans la population globale et les résultats de ces analyses seraient considérés comme exploratoires. Les résultats clés dans la population globale sont résumés dans le tableau 3. La courbe de Kaplan-Meier pour l'OS dans la population globale est présentée en figure 1.

Tableau 3 : Résumé de l'efficacité dans la population globale (IMvigor211)

Critère d'évaluation d'efficacité	Atezolizumab (n = 467)	Chimiothérapie (n = 464)
<i>Critère principal d'évaluation d'efficacité</i>		
<i>OS</i>		
Nombre de décès (%)	324 (69,4 %)	350 (75,4 %)
Temps médian avant événements (mois)	8,6	8,0
IC à 95 %	(7,8 ; 9,6)	(7,2 ; 8,6)
Hazard ratio stratifié [‡] (IC à 95 %)	0,85 (0,73 ; 0,99)	
Valeur de p ^{**}	0,0378	
OS à 12 mois (%)*	39,2 %	32,4 %
<i>Critères secondaires et exploratoires d'évaluation</i>		
<i>PFS évaluée par l'investigateur (RECIST v1.1)</i>		
Nombre d'événements (%)	407 (87,2 %)	410 (88,4 %)
Durée médiane de la PFS (mois)	2,1	4,0
IC à 95 %	(2,1 ; 2,2)	(3,4 ; 4,2)
Hazard ratio stratifié (IC à 95 %)	1,10 (0,95 ; 1,26)	
<i>ORR évaluée par l'investigateur (RECIST v1.1)</i>		
	n = 462	n = 461
Nombre de répondeurs confirmés (%)	62 (13,4 %)	62 (13,4 %)
IC à 95 %	(10,45 ; 16,87)	(10,47 ; 16,91)
Nombre de réponses complètes (%)	16 (3,5 %)	16 (3,5 %)
Nombre de réponses partielles (%)	46 (10,0 %)	46 (10,0 %)
Nombre de maladies stables (%)	92 (19,9 %)	162 (35,1 %)
<i>DOR évaluée par l'investigateur (RECIST v1.1)</i>		
	n = 62	n = 62
Médiane en mois ***	21,7	7,4
IC à 95 %	(13,0 ; 21,7)	(6,1 ; 10,3)

IC = intervalle de confiance ; DOR = durée de réponse ; IC* = cellules immunitaires infiltrant la tumeur ; ORR = taux de réponse objective ; OS = survie globale ; PFS = survie sans progression ; RECIST = Critères d'Evaluation de la Réponse dans les Tumeurs Solides v1.1.

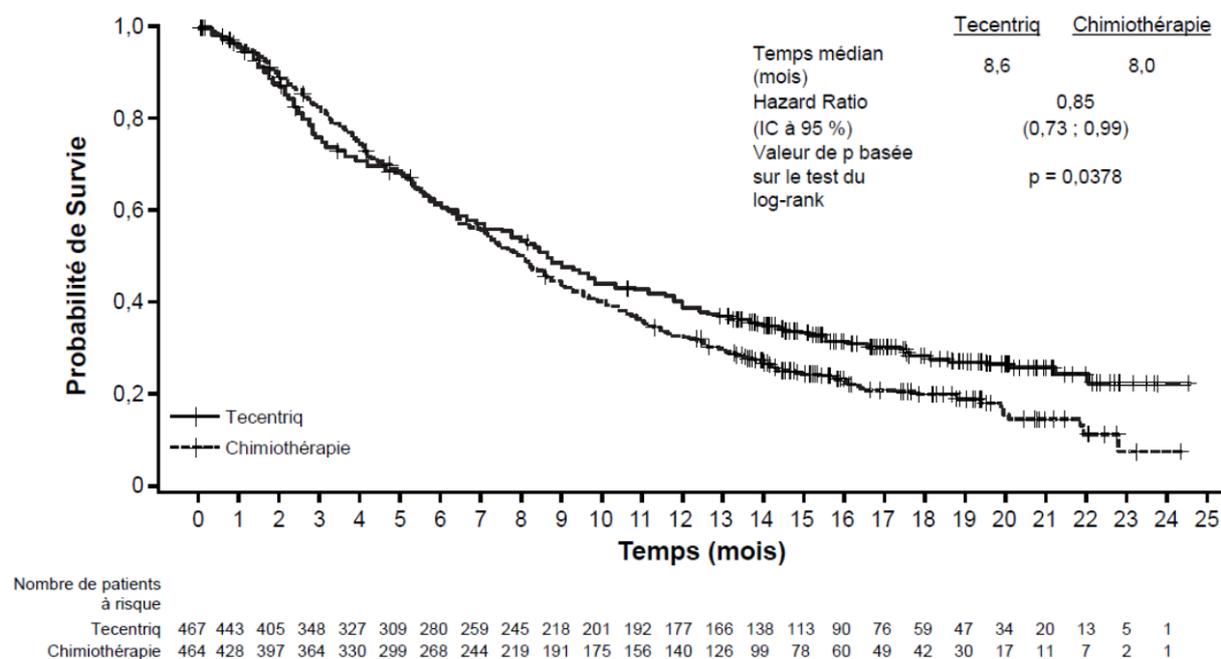
* Basé sur une estimation de Kaplan-Meier.

‡ Stratifié selon la chimiothérapie (vinflunine vs taxane), le statut IC* (<5 % vs >5 %), le nombre de facteurs de risque pronostiques (0 vs 1-3), et les métastases hépatiques (oui vs non).

** Basée sur le test du log-rank stratifié ; présentée dans un but descriptif uniquement ; selon la hiérarchie d'analyse préspecifiée, la valeur de p pour l'analyse d'OS dans la population globale ne peut pas être considérée comme statistiquement significative.

*** Des réponses étaient en cours chez 63 % des répondeurs dans le bras atezolizumab et chez 21 % des répondeurs dans le bras chimiothérapie.

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (IMvigor211)



IMvigor210 (GO29293) : essai clinique à un seul bras chez des patients atteints d'un carcinome urothélial précédemment non traité et inéligibles à un traitement à base de cisplatine et chez des patients atteints d'un carcinome urothélial précédemment traité par chimiothérapie

Un essai clinique de phase II, multicentrique, international, à deux cohortes, à un seul bras, IMvigor210, a été mené chez des patients atteints d'un carcinome urothélial (ou cancer urothélial de la vessie) localement avancé ou métastatique.

L'étude a inclus au total 438 patients et comportait deux cohortes de patients. La cohorte 1 incluait des patients non précédemment traités atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique et inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine ou pour lesquels une telle chimiothérapie n'était pas adaptée ou dont la maladie avait progressé au moins 12 mois après une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante contenant du platine. La cohorte 2 incluait des patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique et ayant reçu au moins une chimiothérapie à base de platine ou dont la maladie avait progressé dans les 12 mois suivant une chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante contenant du platine.

Dans la cohorte 1, 119 patients ont été traités par l'atezolizumab à la dose de 1200 mg par perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines jusqu'à progression de la maladie. L'âge médian était de 73 ans. La plupart des patients étaient de sexe masculin (81 %) et la majorité des patients étaient de type caucasien (91 %).

La cohorte 1 incluait 45 patients (38 %) avec un indice de performance ECOG de 0, 50 patients (42 %) avec un indice de performance ECOG de 1 et 24 patients (20 %) avec un indice de performance ECOG de 2, 35 patients (29 %) sans facteur de risque de Bajorin (indice de performance ECOG \geq 2 et métastase viscérale), 66 patients (56 %) avec un facteur de risque de Bajorin et 18 patients (15 %) avec deux facteurs de risque de Bajorin, 84 patients (71 %) avec une insuffisance rénale (débit de filtration glomérulaire [DFG] < 60 mL/min) et 25 patients (21 %) avec des métastases hépatiques.

Le critère principal d'évaluation d'efficacité pour la cohorte 1 était le taux de réponse objective (ORR) confirmé, évalué par un comité de revue indépendant (CRI) suivant les critères RECIST v1.1.

L'analyse primaire a été réalisée lorsque tous les patients ont été suivis pendant au moins 24 semaines. La durée médiane de traitement a été de 15,0 semaines et la durée médiane de suivi de la survie a été

de 8,5 mois dans la population globale. Des ORR cliniquement pertinents, évalués par un CRI suivant les critères RECIST v1.1, ont été observés ; toutefois, pour le critère principal, il n'y avait pas de différence statistiquement significative lorsque ces taux ont été comparés à un taux de réponse préséparé de 10 % du comparateur historique. Les ORR confirmés, évalués par un CRI suivant les critères RECIST v1.1, ont été de 21,9 % (IC à 95 % : [9,3 ; 40,0]) chez les patients avec une expression de PD-L1 \geq 5 %, de 18,8 % (IC à 95 % : [10,9 ; 29,0]) chez les patients avec une expression de PD-L1 \geq 1 % et de 19,3 % (IC à 95 % : [12,7 ; 27,6]) dans la population globale. La durée de la réponse (DOR) médiane n'a été atteinte dans aucun des sous-groupes d'expression de PD-L1 ni dans la population globale. Les données d'OS n'étaient pas matures, avec un taux d'événements d'environ 40 %. L'OS médiane dans tous les sous-groupes de patients (expression de PD-L1 \geq 5 % et \geq 1 %) et dans la population globale a été de 10,6 mois.

Une analyse actualisée a été réalisée avec une durée médiane de suivi de la survie de 17,2 mois pour la cohorte 1 et est résumée dans le tableau 4. La DOR médiane n'a été atteinte dans aucun des sous-groupes d'expression de PD-L1 ni dans la population globale.

Tableau 4 : Résumé actualisé de l'efficacité (cohorte 1 d'IMvigor210)

Critère d'évaluation d'efficacité	Expression de PD-L1 \geq 5 % sur IC*	Expression de PD-L1 \geq 1 % sur IC*	Population globale
ORR (évalué par le CRI ; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Nombre de patients répondeurs (%)	9 (28,1 %)	19 (23,8 %)	27 (22,7 %)
IC à 95 %	13,8 ; 46,8	15,0 ; 34,6	15,5 ; 31,3
Nombre de réponses complètes (%)	4 (12,5 %)	8 (10,0 %)	11 (9,2 %)
IC à 95 %	(3,5 ; 29,0)	(4,4 ; 18,8)	(4,7 ; 15,9)
Nombre de réponses partielles (%)	5 (15,6 %)	11 (13,8 %)	16 (13,4 %)
IC à 95 %	(5,3 ; 32,8)	(7,1 ; 23,3)	(7,9 ; 20,9)
DOR (évaluée par le CRI ; RECIST v1.1)	n = 9	n = 19	n = 27
Patients avec événement (%)	3 (33,3 %)	5 (26,3 %)	8 (29,6 %)
Médiane (mois) (IC à 95 %)	NE (11,1 ; NE)	NE (NE)	NE (14,1 ; NE)
PFS (évaluée par le CRI ; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Patients avec événement (%)	24 (75,0 %)	59 (73,8 %)	88 (73,9 %)
Médiane (mois) (IC à 95 %)	4,1 (2,3 ; 11,8)	2,9 (2,1 ; 5,4)	2,7 (2,1 ; 4,2)
OS	n = 32	n = 80	n = 119
Patients avec événement (%)	18 (56,3 %)	42 (52,5 %)	59 (49,6 %)
Médiane (mois) (IC à 95 %)	12,3 (6,0 ; NE)	14,1 (9,2 ; NE)	15,9 (10,4 ; NE)
Taux d'OS à 1 an (%)	52,4 %	54,8 %	57,2 %

IC = intervalle de confiance ; DOR = durée de la réponse ; IC* = cellules immunitaires infiltrant la tumeur ; CRI = comité de revue indépendant ; NE = non évaluable ; ORR = taux de réponse objective ; OS = survie globale ; PFS = survie sans progression ; RECIST = Critères d'Évaluation de la Réponse dans les Tumeurs Solides v1.1

Dans la cohorte 2, les co-critères principaux d'évaluation d'efficacité étaient les ORR confirmés, évalués par un CRI suivant les critères RECIST v1.1 et les ORR évalués par l'investigateur suivant les critères RECIST modifiés (mRECIST). Il y a eu 310 patients traités par l'atezolizumab 1200 mg par perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines jusqu'à perte du bénéfice clinique. L'analyse primaire de la cohorte 2 a été réalisée lorsque tous les patients ont été suivis pendant au moins 24 semaines. Les co-critères principaux d'évaluation de l'étude ont été atteints dans la cohorte 2, démontrant des ORR statistiquement significatifs, évalués par un CRI suivant les critères RECIST v1.1 et évalués par l'investigateur suivant les critères mRECIST, comparés à un taux de réponse préséparé de 10 % du comparateur historique.

Une analyse a également été réalisée avec une durée médiane de suivi de la survie de 21,1 mois pour la cohorte 2. Les ORR confirmés par le CRI suivant les critères RECIST v1.1 étaient de 28,0 % (IC à 95 % : [19,5 ; 37,9]) chez les patients avec une expression de PD-L1 \geq 5 %, de 19,3 % (IC à 95 % : [14,2 ; 25,4]) chez les patients avec une expression de PD-L1 \geq 1 % et de 15,8 % (IC à 95 % : [11,9 ; 20,4]) dans la population globale. Les ORR confirmés évalués par l'investigateur suivant les critères mRECIST étaient de 29,0 % (IC à 95 % : [20,4 ; 38,9]) chez les patients avec une expression de PD-L1 \geq 5 %, de 23,7 % (IC à 95 % : [18,1 ; 30,1]) chez les patients avec une expression de PD-L1 \geq 1 % et de 19,7 % (IC à 95 % : [15,4 ; 24,6]) dans la population globale. Le taux de réponse complète par le CRI suivant les critères RECIST v1.1 dans la population globale était de 6,1 % (IC à 95 % : [3,7 ; 9,4]). Pour la cohorte 2, la DOR médiane n'a été atteinte dans aucun sous-groupe d'expression de PD-L1, ni dans la population globale. Toutefois, la DOR médiane a été atteinte chez les patients avec une expression de PD-L1 $<$ 1 % (13,3 mois ; IC à 95 % : [4,2 ; NE]). Le taux d'OS à 12 mois a été de 37 % dans la population globale.

Cancer bronchique non à petites cellules

OAK (GO28915) : essai clinique randomisé de phase III chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique précédemment traité par chimiothérapie

Un essai clinique de phase III, multicentrique, international, randomisé, en ouvert, OAK, a été mené afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'atezolizumab comparé au docétaxel chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique ayant progressé pendant ou après un traitement à base de platine. Cette étude a exclu les patients présentant un antécédent de maladie auto-immune, des métastases cérébrales actives ou cortico-sensibles, les patients ayant reçu un vaccin vivant atténué dans les 28 jours précédant l'inclusion, les patients ayant reçu un traitement immunostimulant systémique dans les 4 semaines ou un traitement immunosuppresseur systémique dans les 2 semaines précédant l'inclusion. Des évaluations tumorales ont été réalisées toutes les 6 semaines pendant les 36 premières semaines, puis toutes les 9 semaines par la suite. Des échantillons tumoraux ont été évalués de manière prospective pour l'expression de PD-L1 sur les cellules tumorales (TC) et sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (IC).

L'étude a inclus au total 1225 patients et selon le plan d'analyse, les 850 premiers patients randomisés étaient inclus dans l'analyse primaire d'efficacité. La randomisation a été stratifiée selon le statut d'expression de PD-L1 sur les IC, le nombre de chimiothérapies antérieures et l'histologie. Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir l'atezolizumab ou du docétaxel.

L'atezolizumab a été administré à une dose fixe de 1200 mg par perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines. Aucune réduction de dose n'a été autorisée. Les patients ont été traités jusqu'à perte du bénéfice clinique évaluée par l'investigateur. Le docétaxel a été administré à une dose de 75 mg/m² par perfusion intraveineuse le jour 1 de chaque cycle de 3 semaines jusqu'à progression de la maladie. Pour tous les patients traités, la durée médiane de traitement a été de 2,1 mois pour le bras docétaxel et de 3,4 mois pour le bras atezolizumab.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques à l'inclusion de la population de l'analyse primaire étaient généralement bien équilibrées entre les bras de traitement. L'âge médian était de 64 ans (étendue : 33 à 85) et 61 % des patients étaient de sexe masculin. La majorité des patients étaient de type caucasien (70 %). Environ les trois quarts des patients présentaient un carcinome d'histologie non épidermoïde (74 %), 10 % avaient une mutation connue de l'EGFR, 0,2 % avaient des réarrangements du gène ALK connus, 10 % avaient des métastases cérébrales à l'inclusion et la plupart des patients étaient fumeurs ou anciens fumeurs (82 %). L'indice de performance ECOG à l'inclusion était de 0 (37 %) ou 1 (63 %). Soixante-quinze pour cent des patients avaient reçu un seul traitement antérieur à base de platine.

Le critère principal d'évaluation d'efficacité était la survie globale (OS). Les principaux résultats de l'analyse primaire de cette étude avec un suivi médian de la survie de 21 mois sont résumés dans le tableau 5. Les courbes de Kaplan-Meier pour l'OS dans la population ITT sont présentées en figure 2.

La figure 3 résume les résultats de l'OS dans la population ITT et les sous-groupes PD-L1, démontrant un bénéfice d'OS avec l'atezolizumab dans tous les sous-groupes, incluant ceux avec une expression de PD-L1 < 1 % sur les TC et les IC.

Tableau 5 : Résumé de l'efficacité dans la population de l'analyse primaire (population globale*) (OAK)

Critère d'évaluation d'efficacité	Atezolizumab (n = 425)	Docétaxel (n = 425)
Critère principal d'évaluation d'efficacité		
OS		
Nombre de décès (%)	271 (64 %)	298 (70 %)
Temps médian avant événements (mois)	13,8	9,6
IC à 95 %	(11,8 ; 15,7)	(8,6 ; 11,2)
Hazard ratio stratifié [†] (IC à 95 %)	0,73 (0,62 ; 0,87)	
Valeur de p ^{**}	0,0003	
OS à 12 mois (%) ^{***}	218 (55 %)	151 (41 %)
OS à 18 mois (%) ^{***}	157 (40 %)	98 (27 %)
Critères secondaires d'évaluation		
PFS évaluée par l'investigateur (RECIST v1.1)		
Nombre d'événements (%)	380 (89 %)	375 (88 %)
Durée médiane de la PFS (mois)	2,8	4,0
IC à 95 %	(2,6 ; 3,0)	(3,3 ; 4,2)
Hazard ratio stratifié (IC à 95 %)	0,95 (0,82 ; 1,10)	
ORR évalué par l'investigateur (RECIST v1.1)		
Nombre de répondeurs (%)	58 (14 %)	57 (13 %)
IC à 95 %	(10,5 ; 17,3)	(10,3 ; 17,0)
DOR évaluée par l'investigateur (RECIST v1.1)		
	n = 58	n = 57
Médiane en mois	16,3	6,2
IC à 95 %	(10,0 ; NE)	(4,9 ; 7,6)

IC = intervalle de confiance ; DOR = durée de la réponse ; NE = non évaluable ; ORR = taux de réponse objective ; OS = survie globale ; PFS = survie sans progression ; RECIST = Critères d'Évaluation de la Réponse dans les Tumeurs Solides v1.1.

* La population de l'analyse primaire est composée des 850 premiers patients randomisés.

† Stratifié selon l'expression de PD-L1 sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur, le nombre de chimiothérapies antérieures et l'histologie

** Basée sur le test du log-rank stratifié

*** Basée sur les estimations de Kaplan-Meier

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale dans la population de l'analyse primaire (population globale) (OAK)

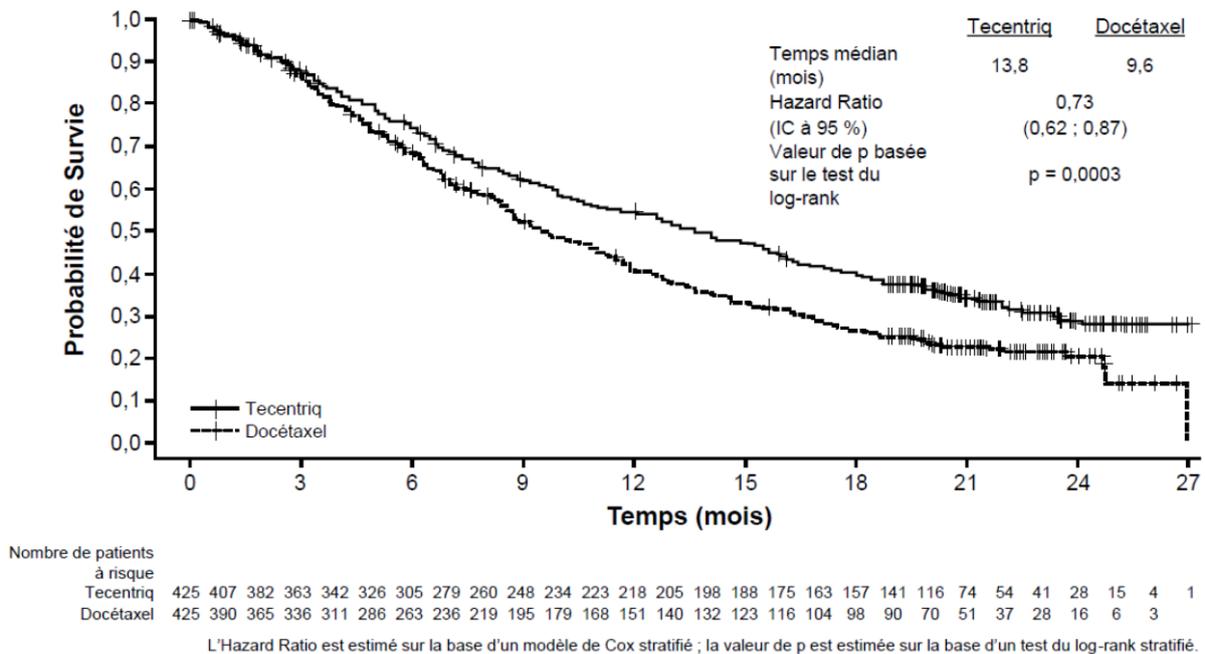
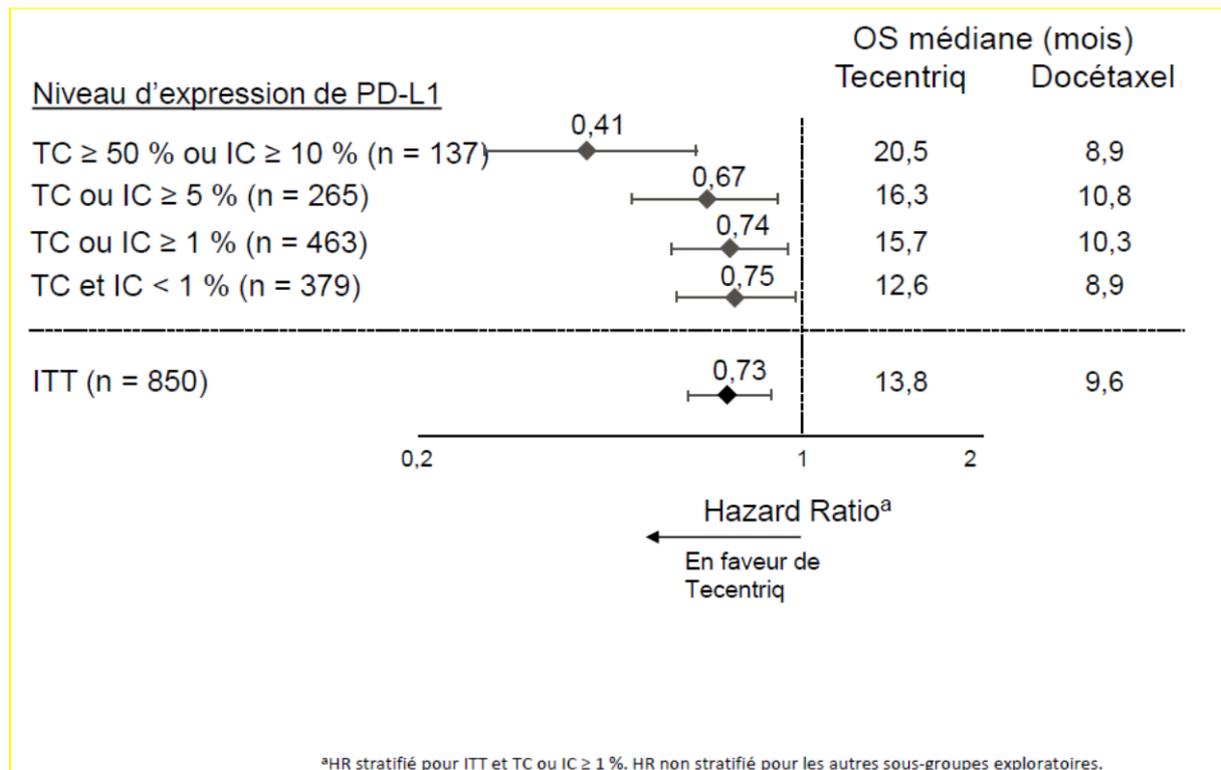


Figure 3 : Forest plot de la survie globale selon l'expression de PD-L1 dans la population de l'analyse primaire (OAK)



Une amélioration de l'OS a été observée avec l'atezolizumab comparé au docétaxel chez les patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde (hazard ratio [HR] de 0,73, IC à 95 % : [0,60 ; 0,89] ; OS médiane de 15,6 mois vs 11,2 mois pour l'atezolizumab et le docétaxel, respectivement) et chez les patients atteints d'un CBNPC épidermoïde (HR de 0,73, IC à 95 % : [0,54 ; 0,98] ; OS médiane de 8,9 mois vs 7,7 mois pour l'atezolizumab et le docétaxel, respectivement). L'amélioration observée de l'OS a été démontrée de manière homogène dans tous les sous-groupes de patients, y compris ceux

avec des métastases cérébrales à l'inclusion (HR de 0,54, IC à 95 % : [0,31 ; 0,94] ; OS médiane de 20,1 mois vs 11,9 mois pour l'atezolizumab et le docétaxel, respectivement) et chez les patients non-fumeurs (HR de 0,71, IC à 95 % : [0,47 ; 1,08] ; OS médiane de 16,3 mois vs 12,6 mois pour l'atezolizumab et le docétaxel, respectivement). Toutefois, les patients avec des mutations de l'EGFR n'ont pas montré d'amélioration de l'OS avec l'atezolizumab comparé au docétaxel (HR de 1,24, IC à 95 % : [0,71 ; 2,18] ; OS médiane de 10,5 mois vs 16,2 mois pour l'atezolizumab et le docétaxel, respectivement).

Un allongement du délai jusqu'à aggravation de la douleur thoracique rapportée par le patient, mesurée par l'EORTC QLQ-LC13, a été observé avec l'atezolizumab comparé au docétaxel (HR de 0,71, IC à 95 % : [0,49 ; 1,05] ; médiane non atteinte dans aucun des bras). Le délai jusqu'à détérioration d'autres symptômes du cancer du poumon (c.-à-d. toux, dyspnée et douleur dans le bras/l'épaule), mesurée par l'EORTC QLQ-LC13, a été similaire entre l'atezolizumab et le docétaxel. Ces résultats doivent être interprétés avec précaution en raison du design en ouvert de l'essai clinique.

POPLAR (GO28753) : essai clinique randomisé de phase II chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique précédemment traité par chimiothérapie

Une étude de phase II, multicentrique, internationale, randomisée, en ouvert, contrôlée, POPLAR a été menée chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique ayant progressé pendant ou après un traitement à base de platine, quel que soit le statut d'expression de PD-L1. Le critère principal d'évaluation d'efficacité était la survie globale. Au total, 287 patients ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir l'atezolizumab (1200 mg par perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines jusqu'à perte du bénéfice clinique) ou le docétaxel (75 mg/m² par perfusion intraveineuse le jour 1 de chaque cycle de 3 semaines jusqu'à progression de la maladie). La randomisation a été stratifiée selon le statut d'expression de PD-L1 sur les IC, le nombre de chimiothérapies antérieures et l'histologie. Une analyse actualisée avec au total 200 décès observés et un suivi médian de survie de 22 mois a montré une OS médiane de 12,6 mois chez les patients traités par l'atezolizumab vs 9,7 mois chez les patients traités par le docétaxel (HR de 0,69, IC à 95 % : [0,52 ; 0,92]). L'ORR a été de 15,3 % vs 14,7 % et la DOR médiane a été de 18,6 mois vs 7,2 mois pour l'atezolizumab vs le docétaxel, respectivement.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Tecentriq dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des tumeurs malignes (à l'exception des tumeurs du système nerveux central, des tumeurs hématopoïétiques et du tissu lymphoïde) (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'exposition à l'atezolizumab a augmenté de manière proportionnelle à la dose sur l'intervalle de dose de 1 mg/kg à 20 mg/kg, incluant la dose fixe de 1200 mg administrée toutes les 3 semaines. Une analyse de population incluant 472 patients a décrit la pharmacocinétique d'atezolizumab pour l'intervalle de dose de 1 à 20 mg/kg avec un modèle d'élimination bi-compartimental linéaire avec élimination de premier ordre. Une analyse pharmacocinétique de population indique que l'état d'équilibre est obtenu après 6 à 9 semaines (2 à 3 cycles) d'administration répétée. L'accumulation systémique s'est traduite par une multiplication de l'aire sous la courbe, de la concentration maximale et de la concentration résiduelle de 1,91, 1,46 et 2,75 fois, respectivement.

Absorption

L'atezolizumab s'administre en perfusion intraveineuse. Aucune étude n'a été réalisée avec d'autres voies d'administration.

Distribution

Une analyse pharmacocinétique de population indique que le volume de distribution du compartiment central est de 3,28 L et que le volume à l'état d'équilibre est de 6,91 L chez un patient type.

Biotransformation

Le métabolisme d'atezolizumab n'a pas été étudié directement. Les anticorps sont éliminés principalement par catabolisme.

Élimination

Une analyse pharmacocinétique de population indique que la clairance d'atezolizumab est de 0,200 L/jour et que la demi-vie d'élimination terminale type est de 27 jours.

Populations particulières

Sur la base des analyses de réponse pharmacocinétique de la population et des données d'exposition, l'âge (21- 89 ans), l'origine ethno-géographique, l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique légère, le niveau d'expression de PD-L1 ou l'indice de performance ECOG n'ont pas d'effet sur la pharmacocinétique d'atezolizumab. Le poids corporel, le sexe, la présence d'anticorps anti-atezolizumab, les taux d'albumine et la charge tumorale ont un impact statistiquement significatif mais non cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique d'atezolizumab. Aucun ajustement de dose n'est recommandé.

Patients âgés

Aucune étude spécifique d'atezolizumab n'a été menée chez des patients âgés. L'effet de l'âge sur la pharmacocinétique d'atezolizumab a été évalué dans une analyse pharmacocinétique de population. L'âge n'a pas été identifié comme une covariable significative influençant la pharmacocinétique d'atezolizumab pour des patients allant de 21 à 89 ans (n = 472) et un âge médian de 62 ans. Aucune différence cliniquement importante n'a été observée dans la pharmacocinétique d'atezolizumab entre les patients < 65 ans (n = 274), les patients de 65 – 75 ans (n = 152) et les patients > 75 ans (n = 46) (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Aucun essai n'a été mené pour étudier la pharmacocinétique d'atezolizumab chez les enfants ou les adolescents.

Insuffisance rénale

Aucune étude spécifique d'atezolizumab n'a été réalisée chez des patients insuffisants rénaux. Dans l'analyse pharmacocinétique de population, aucune différence cliniquement importante n'a été observée pour la clairance d'atezolizumab entre les patients atteints d'insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] de 60 à 89 mL/min/1,73 m² ; n = 208) ou modérée (DFGe de 30 à 59 mL/min/1,73 m² ; n = 116) comparé aux patients présentant une fonction rénale normale (DFGe supérieur ou égal à 90 mL/min/1,73 m² ; n = 140). Seuls quelques patients souffraient d'insuffisance rénale sévère (DFGe de 15 à 29 mL/min/1,73 m² ; n = 8) (voir rubrique 4.2). L'effet de l'insuffisance rénale sévère sur la pharmacocinétique d'atezolizumab n'est pas connu.

Insuffisance hépatique

Aucune étude spécifique d'atezolizumab n'a été réalisée chez des patients insuffisants hépatiques. Dans l'analyse pharmacocinétique de population, aucune différence cliniquement importante n'a été observée pour la clairance d'atezolizumab entre les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (bilirubine ≤ LSN et ASAT > LSN ou bilirubine > 1,0 × LSN à 1,5 × LSN et quel que soit l'ASAT,

n = 71) et ceux présentant une fonction hépatique normale (bilirubine et ASAT \leq LSN, n = 401). Aucune donnée n'est disponible chez des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère. L'insuffisance hépatique a été définie par les critères de dysfonctionnement hépatique du National Cancer Institute (NCI) (voir rubrique 4.2). L'effet d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère (bilirubine $> 1,5 \times$ LSN à $3 \times$ LSN et quel que soit l'ASAT ou bilirubine $> 3 \times$ LSN et quel que soit l'ASAT) sur la pharmacocinétique d'atezolizumab n'est pas connu.

5.3 Données de sécurité préclinique

Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée pour établir le potentiel carcinogène d'atezolizumab.

Mutagénicité

Aucune étude de mutagénicité n'a été réalisée pour établir le potentiel mutagène d'atezolizumab. Les anticorps monoclonaux ne devraient toutefois pas entraîner d'altérations de l'ADN ou des chromosomes.

Fertilité

Aucune étude de fertilité n'a été menée avec l'atezolizumab ; toutefois, une évaluation des organes reproducteurs mâles et femelles de singes cynomolgus a été incluse dans l'étude de toxicité chronique. L'administration hebdomadaire d'atezolizumab à des singes femelles ayant une AUC estimée approximativement à 6 fois l'AUC chez les patients recevant la dose recommandée a entraîné un cycle menstruel irrégulier et un manque de formation de nouveaux corps jaunes dans les ovaires, qui était réversible. Il n'y a eu aucun effet sur les organes reproducteurs mâles.

Tératogénicité

Aucune étude sur la reproduction ni étude de tératogénicité n'a été menée chez l'animal avec l'atezolizumab. Les études chez l'animal ont montré que l'inhibition de la voie PD-L1/PD1 peut entraîner un rejet du fœtus d'origine immunologique, entraînant la mort de celui-ci. L'administration d'atezolizumab pourrait avoir des effets nocifs sur le fœtus, y compris une mortalité embryo-fœtale.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

L-histidine
Acide acétique glacial
Saccharose
Polysorbate 20
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

3 ans.

Solution diluée

La stabilité physique et chimique du médicament après dilution a été démontrée pendant au maximum 24 heures entre 2°C et 8°C ou 24 heures à $\leq 30^\circ\text{C}$ depuis le moment de la préparation.

D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion préparée doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et conditions de conservation après dilution et jusqu'à l'utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C ou 8 heures à température ambiante ($\leq 25^\circ\text{C}$).

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation après dilution du médicament, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de type I muni d'un bouchon en élastomère butyle contenant 20 mL de solution.

Boîte de un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tecentriq ne contient aucun conservateur antimicrobien et doit être préparé par un professionnel de santé en utilisant une technique aseptique.

Ne pas agiter.

Instructions pour la dilution

20 mL de solution à diluer de Tecentriq doivent être prélevés du flacon et dilués dans une poche pour perfusion en PVC, polyéthylène (PE) ou polyoléfine de 250 mL contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Après dilution, un mL de solution contient environ 4,4 mg de Tecentriq (1200 mg/270 mL). La poche doit être doucement retournée pour mélanger la solution afin d'éviter la formation de mousse. Une fois la solution pour perfusion préparée, elle doit être administrée immédiatement (voir rubrique 6.3).

Les médicaments pour usage parentéral doivent être inspectés visuellement avant l'administration afin de détecter toute présence éventuelle de particules ou une décoloration. Si des particules ou une décoloration sont observées, la solution ne doit pas être utilisée.

Aucune incompatibilité n'a été observée entre Tecentriq et les poches pour perfusion ayant des surfaces en contact avec la solution en polychlorure de vinyle (PVC), polyéthylène (PE) ou polyoléfine (PO). De plus, aucune incompatibilité n'a été observée avec les membranes de filtres en ligne composées de polyéthersulfone ou de polysulfone et les sets de perfusion ou autres dispositifs de perfusion composés de PVC, PE, polybutadiène ou polyétheruréthane. L'utilisation de filtres en ligne est optionnelle.

Élimination

La libération de Tecentriq dans l'environnement doit être minimisée. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1220/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21 septembre 2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel
SUISSE

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Whylen
ALLEMAGNE

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Préalablement au lancement de Tecentriq dans chaque Etat Membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit obtenir l'accord de l'Autorité Nationale Compétente sur le contenu et le format du programme éducationnel, et notamment les moyens de communication, les modalités de distribution, et tout autre aspect du programme.

Le programme éducationnel a pour objectif d'améliorer la connaissance et de donner des informations concernant les signes et symptômes de certains risques importants identifiés d'atezolizumab et sur la manière de les prendre en charge, ces risques incluant les effets indésirables d'origine immunologique tels que pneumopathie inflammatoire, hépatite, colite, hypothyroïdie, hyperthyroïdie, insuffisance surrénalienne, hypophysite, diabète de type 1, neuropathies, méningoencéphalite et pancréatite, ainsi que les réactions liées à la perfusion.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer qu'au sein de tous les Etats Membres commercialisant Tecentriq, tous les professionnels de santé et les patients/personnels soignants susceptibles de prescrire et d'utiliser Tecentriq reçoivent ou ont accès au matériel éducationnel suivant :

- Matériel éducationnel destiné aux médecins
- Carte d'alerte patient

Le Matériel éducationnel destiné aux médecins doit contenir :

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit
- Un guide destiné aux professionnels de santé

- **Le Guide destiné aux professionnels de santé** doit contenir les éléments clés suivants :

- Information pertinente (par exemple gravité, sévérité, fréquence, délai de survenue, réversibilité si applicable) concernant les problèmes de sécurité suivants associés à l'utilisation de Tecentriq :
 - Hépatites d'origine immunologique
 - Pneumopathies d'origine immunologique
 - Colites d'origine immunologique
 - Pancréatites d'origine immunologique
 - Endocrinopathies d'origine immunologique (diabète de type 1, hypothyroïdie, hyperthyroïdie, insuffisance surrénalienne et hypophysite)
 - Neuropathies d'origine immunologique (Syndrome de Guillain-Barré, syndrome myasthénique / myasthénie)
 - Méningo-encéphalites d'origine immunologique
 - Myocardites d'origine immunologique
 - Réactions liées à la perfusion
- Description des signes et symptômes des effets indésirables d'origine immunologique.
- Détails sur la manière de minimiser les problèmes de sécurité par une surveillance et une gestion appropriées.
- Rappel de la nécessité de remettre la carte d'alerte patient à tous les patients recevant Tecentriq et de leur conseiller de la présenter à tout professionnel de santé susceptible de les traiter.
- Rappel de la nécessité de sensibiliser les patients/personnels soignants aux symptômes des effets indésirables d'origine immunologique et à la nécessité d'en informer immédiatement le médecin.

La carte d'alerte patient doit contenir les messages clés suivants :

- Brève introduction à l'atezolizumab (indications et objectif de cet outil)
- Information sur le fait que l'atezolizumab peut provoquer des effets indésirables graves pendant ou après le traitement, nécessitant un traitement immédiat

- Description des principaux signes et symptômes des problèmes de sécurité suivants et rappel de l'importance d'en informer immédiatement leur médecin traitant si les symptômes surviennent, persistent ou s'aggravent :
 - Hépatites d'origine immunologique
 - Pneumopathies d'origine immunologique
 - Colites d'origine immunologique
 - Pancréatites d'origine immunologique
 - Endocrinopathies d'origine immunologique (diabète de type 1, hypothyroïdie, hyperthyroïdie, insuffisance surrénalienne et hypophysite)
 - Neuropathies d'origine immunologique (Syndrome de Guillain-Barré, syndrome myasthénique / myasthénie)
 - Méningo-encéphalites d'origine immunologique
 - Myocardites d'origine immunologique
 - Réactions liées à la perfusion
- Message de mise en garde pour les patients sur l'importance de consulter leur médecin immédiatement au cas où ils développent l'un des signes et symptômes listés et sur l'importance de ne pas essayer de les traiter eux-mêmes.
- Rappel de la nécessité de conserver la carte d'alerte patient sur eux en permanence et de la présenter à tout professionnel de santé susceptible de les traiter.
- La carte doit également inciter à renseigner les coordonnées du médecin et doit inclure un message de mise en garde pour les professionnels de santé traitant le patient à tout moment, y compris en situations d'urgence, sur le fait que le patient reçoit Tecentriq.
- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en oeuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
Étude d'efficacité post-autorisation (PAES) : afin de poursuivre les investigations sur l'efficacité d'atezolizumab pour le traitement des patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats d'OS finaux de l'étude IMvigor210.	Soumission des résultats de l'étude : 30 Juin 2019
Étude d'efficacité post autorisation (PAES) : afin de poursuivre les investigations sur l'efficacité d'atezolizumab comparé à une chimiothérapie pour la deuxième/troisième ligne de traitement des patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre le rapport d'étude (CSR) final de l'étude IMvigor211.	Soumission des résultats de l'étude : 31 Mai 2019
Etude d'efficacité post autorisation (PAES) : afin d'évaluer l'efficacité d'atezolizumab en monothérapie <i>versus</i> atezolizumab plus carboplatine/gemcitabine <i>versus</i> placebo plus cisplatine/gemcitabine chez les patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique qui sont inéligibles et éligibles au cisplatine, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre le CSR final de l'étude IMvigor130.	Soumission des résultats de l'étude : 31 Juillet 2021

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tecentriq 1200 mg, solution à diluer pour perfusion
atezolizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon de 20 mL de solution à diluer contient 1200 mg d'atezolizumab.
Après dilution, 1 mL de solution contient environ 4,4 mg d'atezolizumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : L-histidine, acide acétique glacial, saccharose, polysorbate 20, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
1200 mg/20 mL
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie intraveineuse après dilution

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas agiter le flacon.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1220/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Tecentriq 1200 mg, solution à diluer pour perfusion
atezolizumab
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après dilution.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1200 mg/20 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Tecentriq 1200 mg, solution à diluer pour perfusion atezolizumab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Tecentriq et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Tecentriq
3. Comment Tecentriq vous est administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Tecentriq
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Tecentriq et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Tecentriq

Tecentriq est un médicament anticancéreux qui contient la substance active atezolizumab. Il appartient à un groupe de médicaments appelés anticorps monoclonaux. Un anticorps monoclonal est un type de protéine conçu pour reconnaître et se lier à une cible spécifique dans le corps.

Dans quels cas est utilisé Tecentriq

Tecentriq est utilisé pour traiter les adultes présentant :

- un cancer qui affecte la vessie et l'appareil urinaire, appelé carcinome urothélial ; il est utilisé lorsque ce cancer :
 - s'est étendu à d'autres parties du corps
 - est réapparu après un précédent traitement
 - ou si vous ne pouvez pas recevoir un traitement par le cisplatine.
- un cancer qui affecte les poumons, appelé cancer bronchique non à petites cellules ; il est utilisé lorsque ce cancer :
 - s'est étendu à d'autres parties du corps
 - est réapparu après un précédent traitement.

Comment agit Tecentriq

Tecentriq agit en se liant à une protéine spécifique dans votre corps appelée PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1). Cette protéine inhibe le système immunitaire (défense) du corps, protégeant ainsi les cellules cancéreuses d'une attaque par les cellules immunitaires. En se liant à cette protéine, Tecentriq aide votre système immunitaire à lutter contre votre cancer.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Tecentriq

Vous ne devez pas recevoir Tecentriq si :

- vous êtes allergique à l'atezolizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Si vous avez un doute, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère avant de recevoir Tecentriq.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre infirmier/ère avant de recevoir Tecentriq si :

- vous avez une maladie auto-immune (une affection dans laquelle le corps attaque ses propres cellules)
- l'on vous a dit que votre cancer s'est propagé à votre cerveau
- vous avez des antécédents d'inflammation des poumons (appelée pneumopathie inflammatoire)
- vous avez ou avez eu une infection virale chronique du foie, incluant une hépatite B ou une hépatite C
- vous êtes séropositif pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou avez un syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA)
- vous avez présenté des effets indésirables graves à cause d'autres traitements à base d'anticorps qui aident votre système immunitaire à combattre le cancer
- vous avez reçu des médicaments pour stimuler votre système immunitaire
- vous avez reçu des médicaments pour bloquer votre système immunitaire
- vous avez reçu un vaccin vivant atténué

Si vous êtes concerné par un des cas précédents (ou que vous avez un doute), parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère avant de recevoir Tecentriq.

Tecentriq peut provoquer des effets indésirables dont vous devez parler immédiatement à votre médecin. Ces effets peuvent apparaître plusieurs semaines ou plusieurs mois après la dernière dose.

Informez immédiatement votre médecin si vous constatez l'un des symptômes suivants :

- inflammation des poumons (pneumopathie inflammatoire) : les symptômes peuvent inclure une toux qui apparaît ou qui s'aggrave, un essoufflement ou une douleur dans la poitrine
- inflammation du foie (hépatite) : les symptômes peuvent inclure une coloration jaune de la peau ou des yeux, des nausées, des vomissements, un saignement ou des ecchymoses, des urines foncées et une douleur d'estomac
- inflammation des intestins (colite) : les symptômes peuvent inclure des diarrhées (selles liquides ou molles), du sang dans les selles et une douleur d'estomac
- inflammation de la glande thyroïde, des glandes surrénales et de l'hypophyse (hypothyroïdie, hyperthyroïdie, insuffisance surrénalienne ou hypophysite) : les symptômes peuvent inclure fatigue, perte de poids, prise de poids, modification de l'humeur, chute des cheveux, constipation, vertiges, maux de tête, augmentation de la soif, augmentation de l'envie d'uriner et des changements de la vision
- diabète de type 1, incluant la production d'acides dans le sang due au diabète (acidocétose diabétique) : les symptômes peuvent inclure une augmentation de l'appétit ou une plus grande soif que d'habitude, un besoin d'uriner plus fréquent, une perte de poids et une sensation de fatigue
- inflammation du cerveau (encéphalite) ou inflammation de la membrane qui entoure la moelle épinière et le cerveau (méningite) : les symptômes peuvent inclure une raideur du cou, des maux de tête, de la fièvre, des frissons, des vomissements, une sensibilité des yeux à la lumière, une confusion et une somnolence
- inflammation ou problèmes affectant les nerfs (neuropathie) : les symptômes peuvent inclure une faiblesse musculaire et un engourdissement, des picotements dans les mains et les pieds
- inflammation du pancréas (pancréatite) : les symptômes peuvent inclure une douleur abdominale, des nausées et des vomissements

- inflammation du muscle cardiaque (myocardite) : les symptômes peuvent inclure un essoufflement, une diminution de la tolérance à l'effort, une sensation de fatigue, une douleur dans la poitrine, un gonflement des chevilles ou des jambes, un rythme cardiaque irrégulier et une perte de connaissance
- réactions sévères liées à la perfusion (événements survenant pendant la perfusion ou dans la journée qui suit), pouvant inclure de la fièvre, des frissons, un essoufflement et des bouffées de chaleur.

Si l'un de ces symptômes apparaît, parlez-en immédiatement avec votre médecin.

N'essayez pas de vous traiter vous-même avec d'autres médicaments. Votre médecin peut :

- Vous prescrire d'autres médicaments afin de prévenir des complications et réduire vos symptômes,
- Retarder la prochaine dose de Tecentriq,
- Arrêter votre traitement par Tecentriq.

Surveillance et analyses biologiques

Avant votre traitement, votre médecin vérifiera votre état de santé général. Vous aurez également des analyses de sang pendant votre traitement.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être administré aux enfants et adolescents de moins de 18 ans, car les effets de Tecentriq dans cette classe d'âge ne sont pas connus.

Autres médicaments et Tecentriq

Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela inclut les médicaments obtenus sans ordonnance et les médicaments à base de plantes.

Grossesse et contraception

- Prévenez votre médecin si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse.
- Tecentriq ne vous sera pas administré si vous êtes enceinte, à moins que votre médecin considère que ce soit nécessaire. Les effets de Tecentriq sur la femme enceinte ne sont pas connus ; il est possible que Tecentriq soit nocif pour votre bébé à naître.
- Si vous êtes en âge de procréer, vous devez utiliser une contraception efficace :
 - pendant que vous êtes traitée par Tecentriq et
 - pendant 5 mois après la dernière dose.
- Si vous tombez enceinte pendant que vous êtes traitée par Tecentriq, prévenez immédiatement votre médecin.

Allaitement

Le passage de Tecentriq dans le lait maternel n'est pas connu. Demandez à votre médecin si vous devez arrêter d'allaiter ou si vous devez arrêter le traitement par Tecentriq.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Tecentriq a une influence mineure sur votre capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si vous vous sentez fatigué(e), ne conduisez pas de véhicule ou n'utilisez pas de machines tant que vous ne vous sentez pas mieux.

3. Comment Tecentriq vous est administré

Tecentriq vous sera administré par un médecin spécialisé dans le traitement du cancer, dans un hôpital ou dans une clinique.

Quelle quantité de Tecentriq est administrée

La dose recommandée est de 1200 milligrammes (mg) administrés toutes les trois semaines.

Comment est administré Tecentriq

Tecentriq est administré par un goutte-à-goutte dans une veine (perfusion intraveineuse).

Votre première perfusion vous sera administrée pendant 60 minutes.

- Votre médecin vous surveillera étroitement pendant la première perfusion.
- Si vous n'avez pas de réaction à la perfusion pendant la première perfusion, les perfusions suivantes vous seront administrées pendant 30 minutes.

Combien de temps dure le traitement

Votre médecin continuera à vous administrer Tecentriq jusqu'à ce qu'il ne vous soit plus bénéfique. Toutefois, le traitement pourra être arrêté si des effets indésirables deviennent trop problématiques.

Si vous manquez une dose de Tecentriq

Si vous manquez un rendez-vous, établissez un autre rendez-vous dès que possible. Pour que le traitement soit pleinement efficace, il est très important de continuer à recevoir les perfusions.

Si vous arrêtez de recevoir Tecentriq

N'arrêtez pas le traitement par Tecentriq, sauf si vous en avez discuté avec votre médecin. Arrêter votre traitement peut arrêter l'efficacité du médicament.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Informez immédiatement votre médecin si vous constatez l'un des effets indésirables suivants ou si l'un de ces effets s'aggrave. Ces effets peuvent apparaître plusieurs semaines ou plusieurs mois après la dernière dose. N'essayez pas de vous traiter vous-même avec d'autres médicaments.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors des essais cliniques avec Tecentriq :

Très fréquents : peut affecter plus d'1 personne sur 10

- fièvre
- nausées
- vomissements
- sensation de grande fatigue et absence d'énergie
- manque d'énergie
- démangeaison de la peau
- diarrhées
- douleurs articulaires
- éruption cutanée

- perte d'appétit
- essoufflement

Fréquents : peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- inflammation des poumons
- faibles taux d'oxygène pouvant provoquer un essoufflement comme conséquence de l'inflammation des poumons (pneumopathie inflammatoire)
- douleur d'estomac
- augmentation des enzymes hépatiques (mise en évidence par des analyses), pouvant être un signe d'inflammation du foie
- difficulté à avaler
- analyses sanguines mettant en évidence un faible taux de potassium (hypokaliémie) ou de sodium (hyponatrémie)
- pression artérielle basse (hypotension)
- glande thyroïde insuffisamment active (hypothyroïdie)
- réaction allergique (réaction liée à la perfusion ou hypersensibilité)
- syndrome grippal
- douleur dans les muscles et les os
- frissons
- glande thyroïde trop active (hyperthyroïdie)
- inflammation de l'intestin
- nombre réduit de plaquettes pouvant davantage vous exposer aux bleus ou aux saignements
- nez bouché (congestion nasale)

Peu fréquents : peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100

- inflammation du foie
- inflammation du pancréas
- engourdissement ou paralysie, qui peuvent être des signes d'un syndrome de Guillain-Barré
- inflammation de la membrane qui entoure la moelle épinière et le cerveau
- faibles taux d'hormones surrénaliennes
- diabète de type 1
- taux élevés de lipase, qui peuvent être un signe d'inflammation du pancréas (mise en évidence par des analyses sanguines)

Rares : peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1000

- inflammation du muscle cardiaque
- inflammation du cerveau
- myasthénie, une maladie qui peut provoquer une faiblesse musculaire
- inflammation de l'hypophyse située à la base du cerveau
- taux élevés d'amylase, qui peuvent être un signe d'inflammation du pancréas (mise en évidence par des analyses sanguines)

Si l'un des effets indésirables ci-dessus apparaît ou s'aggrave, contactez immédiatement votre médecin.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Tecentriq

Tecentriq sera conservé par les professionnels de santé à l'hôpital ou à la clinique. Les conditions de conservation sont les suivantes :

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
- Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
- La solution diluée ne doit pas être conservée plus de 24 heures entre 2°C et 8°C ou plus de 8 heures à température ambiante.
- Ne pas utiliser ce médicament s'il est trouble, décoloré ou qu'il contient des particules

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Votre professionnel de santé éliminera tout médicament qui n'est plus utilisé. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Tecentriq

- La substance active est l'atezolizumab. Chaque mL contient 60 mg d'atezolizumab. Chaque flacon contient 1200 mg d'atezolizumab (dans 20 mL).
- Les autres composants sont : L-histidine, acide acétique glacial, saccharose, polysorbate 20 et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Tecentriq et contenu de l'emballage extérieur

Tecentriq est une solution à diluer pour perfusion. C'est un liquide limpide, incolore à légèrement jaunâtre.

Tecentriq est disponible en boîte contenant 1 flacon en verre.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

Fabricant

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639
Grenzach-Wyhlen
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. O.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 (1) 4722 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malte

(ara Renju Unit)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Royaume-Uni

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Instructions pour la dilution

20 mL de solution à diluer de Tecentriq doivent être prélevés du flacon et dilués dans une poche pour perfusion en PVC, polyéthylène (PE) ou polyoléfine de 250 mL contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Après dilution, un mL de solution contient environ 4,4 mg de Tecentriq (1200 mg/270 mL). La poche doit être doucement retournée pour mélanger la solution afin d'éviter la formation de mousse. Une fois la solution pour perfusion préparée, elle doit être administrée immédiatement.

Les médicaments pour usage parentéral doivent être inspectés visuellement avant l'administration afin de détecter toute présence éventuelle de particules ou une décoloration. Si des particules ou une décoloration sont observées, la solution ne doit pas être utilisée.

Aucune incompatibilité n'a été observée entre Tecentriq et les poches de perfusion ayant des surfaces en contact avec la solution en polychlorure de vinyle (PVC), polyéthylène (PE) ou polyoléfine (PO). De plus, aucune incompatibilité n'a été observée avec les membranes de filtres en ligne composées de polyéthersulfone ou de polysulfone et les sets de perfusion ou autres dispositifs de perfusion composés de PVC, PE, polybutadiène ou polyétheruréthane. L'utilisation de membranes de filtres en ligne est optionnelle.

Solution diluée

La stabilité physique et chimique du médicament après dilution a été démontrée pendant au maximum 24 heures entre 2°C et 8°C ou 24 heures à $\leq 30^\circ\text{C}$ depuis le moment de la préparation.

D'un point de vue microbiologique, la solution préparée pour perfusion doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et conditions de conservation après dilution et jusqu'à l'utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C ou 8 heures à température ambiante ($\leq 25^\circ\text{C}$).

Mode d'administration

Tecentriq doit être administré par voie intraveineuse. Les perfusions de Tecentriq ne doivent pas être administrées en injection rapide ou bolus intraveineux.

La dose initiale de Tecentriq doit être administrée en 60 minutes. Si la première perfusion est bien tolérée, toutes les perfusions suivantes peuvent être administrées en 30 minutes.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.