

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tecentriq 840 mg, solution à diluer pour perfusion
Tecentriq 1 200 mg, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tecentriq 840 mg, solution à diluer pour perfusion

Un flacon de 14 mL de solution à diluer contient 840 mg d'atezolizumab*

Tecentriq 1 200 mg, solution à diluer pour perfusion

Un flacon de 20 mL de solution à diluer contient 1 200 mg d'atezolizumab*

Après dilution (voir rubrique 6.6), la concentration finale de la solution diluée doit être entre 3,2 et 16,8 mg/mL.

*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

Carcinome urothélial

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 et dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 5\%$ (voir rubrique 5.1).

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stade précoce

Tecentriq en monothérapie est indiqué dans le traitement adjuvant, après résection complète et chimiothérapie à base de platine, des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avec un risque élevé de récurrence, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 50\%$ sur les cellules tumorales (TC) et qui ne présentent pas de CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) (voir rubrique 5.1 pour les critères de sélection).

CBNPC métastatique

Tecentriq, en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique. Chez les patients atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif), Tecentriq, en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, est indiqué seulement après échec des thérapies ciblées appropriées (voir rubrique 5.1).

Tecentriq, en association au nab-paclitaxel et carboplatine, est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique sans EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) (voir rubrique 5.1).

Tecentriq en monothérapie est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 ≥ 50 % sur les TC ou ≥ 10 % sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (IC) et qui ne sont pas atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) (voir rubrique 5.1).

Tecentriq en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. Les patients atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) doivent également avoir reçu des thérapies ciblées avant de recevoir Tecentriq (voir rubrique 5.1).

Cancer bronchique à petites cellules (CBPC)

Tecentriq, en association au carboplatine et à l'étoposide, est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules (CBPC) de stade étendu (voir rubrique 5.1).

Cancer du sein triple négatif (CSTN)

Tecentriq, en association au nab-paclitaxel, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif (CSTN) localement avancé non résécable ou métastatique, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 ≥ 1 % et n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique.

Carcinome hépatocellulaire (CHC)

Tecentriq, en association au bevacizumab, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur (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.

Test PD-L1 pour les patients atteints d'un carcinome urothélial, d'un CSTN ou d'un CBNPC

Tecentriq en monothérapie

Les patients atteints d'un carcinome urothélial en première ligne de traitement (1L), d'un CBNPC de stade précoce ou d'un CBNPC métastatique en 1L doivent être sélectionnés sur la base de l'expression tumorale de PD-L1 confirmée par un test validé (voir rubrique 5.1).

Tecentriq en association

Les patients atteints d'un CSTN non préalablement traité doivent être sélectionnés sur la base de l'expression tumorale de PD-L1 confirmée par un test validé (voir rubrique 5.1).

Posologie

La dose recommandée de Tecentriq est soit de 840 mg administrée par voie intraveineuse toutes les deux semaines, soit de 1 200 mg administrée par voie intraveineuse toutes les trois semaines, soit de 1 680 mg administrée par voie intraveineuse toutes les quatre semaines, comme présenté dans le Tableau 1.

Lorsque Tecentriq est administré en association, veuillez également vous référer aux RCP des produits administrés en association (voir également la rubrique 5.1).

Tableau 1 : Dose recommandée pour Tecentriq en administration par voie intraveineuse

Indication	Dose recommandée et calendrier	Durée du traitement
Tecentriq en monothérapie		
Carcinome urothélial en 1 ^{ère} ligne de traitement	<ul style="list-style-type: none"> ● 840 mg toutes les 2 semaines ou ● 1 200 mg toutes les 3 semaines ou ● 1 680 mg toutes les 4 semaines 	Jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable
CBNPC métastatique en 1 ^{ère} ligne de traitement		
CBNPC de stade précoce	<ul style="list-style-type: none"> ● 840 mg toutes les 2 semaines ou ● 1 200 mg toutes les 3 semaines ou ● 1 680 mg toutes les 4 semaines 	Pendant 1 an ou jusqu'à récurrence de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. Une durée de traitement supérieure à 1 an n'a pas été étudiée.
Carcinome urothélial en 2 ^{ème} ligne de traitement	<ul style="list-style-type: none"> ● 840 mg toutes les 2 semaines ou ● 1 200 mg toutes les 3 semaines ou ● 1 680 mg toutes les 4 semaines 	Jusqu'à perte du bénéfice clinique ou survenue d'une toxicité inacceptable
CBNPC en 2 ^{ème} ligne de traitement		
Tecentriq en association		
CBNPC non-épidermoïde en 1 ^{ère} ligne de traitement avec bevacizumab, paclitaxel et carboplatine	<p>Phases d'induction et d'entretien :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 840 mg toutes les 2 semaines ou ● 1 200 mg toutes les 3 semaines ou ● 1 680 mg toutes les 4 semaines <p>Tecentriq doit être administré en premier lorsque l'administration a lieu le même jour.</p> <p>Phase d'induction pour les traitements en association (quatre ou six cycles) : le bevacizumab, le paclitaxel, puis le carboplatine sont administrés toutes les trois semaines.</p> <p>Phase d'entretien (sans chimiothérapie) : bevacizumab toutes les 3 semaines.</p>	Jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. Des réponses atypiques (c'est-à-dire une progression initiale de la maladie suivie d'un rétrécissement de la tumeur) ont été observées lors de la poursuite du traitement par Tecentriq après progression de la maladie. Un traitement au-delà de la progression de la maladie peut être envisagé à la discrétion du médecin.

Indication	Dose recommandée et calendrier	Durée du traitement
<p>CBNPC non-épidermoïde en 1^{ère} ligne de traitement avec nab-paclitaxel et carboplatine</p>	<p>Phases d'induction et d'entretien :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 840 mg toutes les 2 semaines ou ● 1 200 mg toutes les 3 semaines ou ● 1 680 mg toutes les 4 semaines <p>Tecentriq doit être administré en premier lorsque l'administration a lieu le même jour.</p> <p>Phase d'induction pour les traitements en association (quatre ou six cycles) : le nab-paclitaxel et le carboplatine sont administrés au jour 1 ; de plus, le nab-paclitaxel est administré aux jours 8 et 15 de chaque cycle de 3 semaines.</p>	<p>Jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. Des réponses atypiques (c'est-à-dire une progression initiale de la maladie suivie d'un rétrécissement de la tumeur) ont été observées lors de la poursuite du traitement par Tecentriq après progression de la maladie. Un traitement au-delà de la progression de la maladie peut être envisagé à la discrétion du médecin.</p>
<p>Cancer bronchique à petites cellules (CBPC) de stade étendu en 1^{ère} ligne de traitement avec carboplatine et étoposide</p>	<p>Phases d'induction et d'entretien :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 840 mg toutes les 2 semaines ou ● 1 200 mg toutes les 3 semaines ou ● 1 680 mg toutes les 4 semaines <p>Tecentriq doit être administré en premier lorsque l'administration a lieu le même jour.</p> <p>Phase d'induction pour les traitements en association (quatre cycles) : le carboplatine, puis l'étoposide, sont administrés au jour 1 ; l'étoposide est également administré aux jours 2 et 3 de chaque cycle de 3 semaines.</p>	<p>Jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. Des réponses atypiques (c'est-à-dire une progression initiale de la maladie suivie d'un rétrécissement de la tumeur) ont été observées lors de la poursuite du traitement par Tecentriq après progression de la maladie. Un traitement au-delà de la progression de la maladie peut être envisagé à la discrétion du médecin.</p>
<p>Cancer du sein triple négatif (CSTN) localement avancé non résécable ou métastatique en 1^{ère} ligne de traitement avec nab-paclitaxel</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 840 mg toutes les 2 semaines ou ● 1 200 mg toutes les 3 semaines ou ● 1 680 mg toutes les 4 semaines <p>Tecentriq doit être administré avant le nab-paclitaxel lorsque l'administration a lieu le même jour. Le nab-paclitaxel doit être administré à la dose de 100 mg/m² aux jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours.</p>	<p>Jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.</p>

Indication	Dose recommandée et calendrier	Durée du traitement
Carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résecable avec bevacizumab	<ul style="list-style-type: none"> ● 840 mg toutes les 2 semaines ou ● 1 200 mg toutes les 3 semaines ou ● 1 680 mg toutes les 4 semaines <p>Tecentriq doit être administré avant le bevacizumab lorsque l'administration a lieu le même jour. Le bevacizumab doit être administré à la dose de 15 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines.</p>	Jusqu'à perte du bénéfice clinique 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. Le calendrier d'administration devra être modifié de manière à conserver l'intervalle approprié 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 2 : Recommandations de modification de dose pour Tecentriq

Effet indésirable à médiation immunitaire	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 chez les patients non atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC)	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.

Effet indésirable à médiation immunitaire	Sévérité	Modification du traitement
Hépatite chez les patients atteints d'un CHC	Si ALAT ou ASAT dans les limites normales à l'initiation et augmentation > 3 x à ≤ 10 x LSN <i>ou</i> Si ALAT ou ASAT > 1 à ≤ 3 x LSN à l'initiation et augmentation > 5 x à ≤ 10 x LSN <i>ou</i> Si ALAT ou ASAT > 3 x à ≤ 5 x LSN à l'initiation et augmentation > 8 x à ≤ 10 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.
	Si augmentation de l'ALAT ou ASAT > 10 x LSN <i>ou</i> Si augmentation de la bilirubine totale > 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.
Hypothyroïdie ou hyperthyroïdie	Symptomatique	Suspendre Tecentriq. <u>Hypothyroïdie :</u> Le traitement peut être repris lorsque les symptômes sont contrôlés par un traitement substitutif thyroïdien et lorsque les taux de TSH diminuent. <u>Hyperthyroïdie :</u> 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.

Effet indésirable à médiation immunitaire	Sévérité	Modification du traitement
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.
Éruption cutanée/réactions cutanées sévères	Grade 3 ou suspicion d'un syndrome de Stevens-Johnson ou d'une nécrolyse épidermique toxique ¹	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 4 ou confirmation d'un syndrome de Stevens-Johnson ou d'une nécrolyse épidermique toxique ¹	Arrêt définitif de Tecentriq.
Syndrome myasthénique/ myasthénie, syndrome de Guillain-Barré, méningoencéphalite et parésie faciale	Parésie faciale de grade 1 ou 2	Suspendre Tecentriq Le traitement peut être repris si l'événement est totalement résolu. Si l'événement n'est pas complètement résolu alors que Tecentriq est suspendu, arrêter définitivement Tecentriq.
	Tous grades de syndrome myasthénique/myasthénie, syndrome de Guillain-Barré et méningo-encéphalite ou parésie faciale de grade 3 ou 4	Arrêt définitif de Tecentriq.
Myélite	Grade 2, 3 ou 4	Arrêt définitif de Tecentriq.
Pancréatite	Augmentation des taux sériques d'amylase ou de lipase de grade 3 ou 4 (> 2 x 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.

Effet indésirable à médiation immunitaire	Sévérité	Modification du traitement
	Pancréatite de grade 4 ou récurrence de pancréatite, quel que soit le grade	Arrêt définitif de Tecentriq.
Myocardite	Grade 2 ou supérieur	Arrêt définitif de Tecentriq.
Néphrite	Grade 2 (taux de créatinine > 1,5 à 3,0 x la valeur de début du traitement ou > 1,5 à 3,0 x LSN)	Suspendre Tecentriq. Le traitement peut être repris lorsque l'évènement 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 (taux de créatinine > 3,0 x la valeur de début du traitement ou > 3,0 x LSN)	Arrêt définitif de Tecentriq.
Myosite	Grade 2 ou 3	Suspendre Tecentriq.
	Myosite de grade 4 ou de grade 3 récurrente	Arrêt définitif de Tecentriq.
Troubles péricardiques	Péricardite de grade 1	Suspendre Tecentriq ² .
	Grade 2 ou supérieur	Arrêt définitif de Tecentriq.
Lymphohistiocytose hémophagocytaire	Suspicion de lymphohistiocytose hémophagocytaire ¹	Arrêt définitif de Tecentriq.
Autres effets indésirables à médiation immunitaire	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).
Autres effets indésirables	Sévérité	Modification du traitement
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'évènement.
	Grade 3 ou 4	Arrêt définitif de Tecentriq.

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).

¹ Quelle que soit la sévérité

² Effectuer une évaluation cardiaque détaillée pour déterminer l'étiologie et prendre en charge de manière appropriée

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. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Personnes âgées

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 (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Patients asiatiques

En raison d'une augmentation des toxicités hématologiques observée chez les patients asiatiques au cours de l'essai clinique IMpower150, il est recommandé que la dose initiale de paclitaxel soit de 175 mg/m² toutes les trois semaines.

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 ou modérée. Tecentriq n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique 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, le CSTN, le CBPC de stade étendu, en deuxième ligne du carcinome urothélial et dans le CHC (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Mode d'administration

Il est important de vérifier les étiquettes du produit pour s'assurer que la formulation correcte (intraveineuse ou sous-cutanée) est administrée au patient, conformément à la prescription.

La formulation intraveineuse de Tecentriq n'est pas destinée à l'administration sous-cutanée et doit être administrée uniquement par perfusion 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

Traçabilité

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.

Effets indésirables à médiation immunitaire

La plupart des effets indésirables à médiation immunitaire 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 à médiation immunitaire affectant plus d'un système d'organes ont été observés. Des effets indésirables à médiation immunitaire avec l'atezolizumab peuvent survenir après la dernière dose d'atezolizumab.

En cas de suspicion d'effets indésirables à médiation immunitaire, 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 essais cliniques chez les patients dont les effets indésirables à médiation immunitaire 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 à médiation immunitaire de grade 3 récurrent et pour tout effet indésirable à médiation immunitaire de grade 4, à l'exception d'endocrinopathies contrôlées par un traitement hormonal substitutif (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Chez les patients atteints d'une maladie auto-immune préexistante, les données issues d'études observationnelles suggèrent que le risque d'effets indésirables à médiation immunitaire après un traitement par un inhibiteur de point de contrôle immunitaire peut être augmenté par rapport aux patients ne présentant pas de maladie auto-immune préexistante. De plus, les poussées de la maladie auto-immune sous-jacente étaient fréquentes, mais la majorité était légère et gérable.

Pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire

Des cas de pneumopathie inflammatoire, dont des cas d'évolution 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 et les causes autres que la pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire doivent être exclues.

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 de poids corporel/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 à médiation immunitaire

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.

Chez les patients non atteints d'un CHC, 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 de poids corporel/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).

Chez les patients atteints d'un CHC, le traitement par l'atezolizumab doit être suspendu si les valeurs d'ALAT ou d'ASAT dans les limites normales à l'initiation augmentent jusqu'à > 3 à $\leq 10 \times$ LSN ou si les valeurs d'ALAT ou d'ASAT > 1 à $\leq 3 \times$ LSN à l'initiation augmentent jusqu'à > 5 à $\leq 10 \times$ LSN ou si les valeurs d'ALAT ou d'ASAT > 3 à $\leq 5 \times$ LSN à l'initiation augmentent jusqu'à > 8 à $\leq 10 \times$ LSN, et si elles persistent plus de 5 à 7 jours et un traitement par 1 à 2 mg/kg de poids corporel/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'augmentation de l'ALAT ou de l'ASAT $> 10 \times$ LSN ou de la bilirubine totale $> 3 \times$ LSN.

Colite à médiation immunitaire

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 de poids corporel/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 de poids corporel/jour de méthylprednisolone ou équivalent) doit être instauré. Lorsque les symptômes s'améliorent, un traitement par 1 à 2 mg/kg de poids corporel/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). La perforation gastrointestinale, complication potentielle d'une colite doit être prise en compte.

Endocrinopathies à médiation immunitaire

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'améliore.

En cas d'insuffisance surrénalienne symptomatique, l'atezolizumab doit être suspendu et un traitement par corticoïdes par voie intraveineuse (1 à 2 mg/kg de poids corporel/jour de méthylprednisolone ou équivalent) doit être instauré. Lorsque les symptômes s'améliorent, un traitement relais par 1 à 2 mg/kg de poids corporel/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 de poids corporel/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 de poids corporel/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 à médiation immunitaire

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 de poids corporel/jour de méthylprednisolone ou équivalent) doit être instauré. Lorsque les symptômes s'améliorent, un traitement relais par 1 à 2 mg/kg de poids corporel/jour de prednisone ou équivalent doit être initié.

Neuropathies à médiation immunitaire

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

Des cas de myélite 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 myélite.

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 de poids corporel/jour de prednisone ou équivalent) doit être envisagée.

Le traitement par l'atezolizumab doit être suspendu en cas de parésie faciale de grade 1 ou 2, et un traitement par corticoïdes systémiques (1 à 2 mg/kg de poids corporel/jour de prednisone ou équivalent) doit être envisagé. Le traitement ne peut être repris que si l'événement est totalement résolu. Le traitement par l'atezolizumab doit être arrêté définitivement en cas de parésie faciale de grade 3 ou de grade 4, ou de toute autre neuropathie qui n'est pas totalement résolu malgré l'arrêt du traitement par l'atezolizumab.

Le traitement par l'atezolizumab doit être arrêté définitivement en cas de myélite de grade 2, 3 ou 4.

Pancréatite à médiation immunitaire

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 de poids corporel/jour de méthylprednisolone ou équivalent) doit être instauré. Lorsque les symptômes s'améliorent, un traitement relais par 1 à 2 mg/kg de poids corporel/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 à médiation immunitaire

Des cas de myocardite, dont des cas d'évolution fatale, ont été observés avec l'atezolizumab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe et symptôme de myocardite. Les myocardites peuvent également être des manifestations cliniques de myosites et doivent être traitées en conséquence.

Les patients présentant des symptômes cardiaques ou cardio-pulmonaires doivent être examinés afin d'identifier une myocardite potentielle et garantir la mise en place de mesures appropriées à un stade précoce. Si une myocardite est suspectée, le traitement par l'atezolizumab doit être suspendu, un traitement par des corticoïdes systémiques à une dose de 1 à 2 mg/kg de poids corporel/jour de prednisone ou équivalent doit être rapidement instauré, et une consultation cardiologique rapide avec bilan diagnostique selon les recommandations cliniques en vigueur doit être initiée. Une fois le diagnostic de myocardite établi, le traitement par l'atezolizumab doit être arrêté définitivement en cas de myocardite de grade ≥ 2 (voir rubrique 4.2).

Néphrite à médiation immunitaire

Des cas de néphrite ont été observés au cours des essais cliniques avec l'atezolizumab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout changement de la fonction rénale.

Le traitement par l'atezolizumab doit être suspendu en cas de néphrite de grade 2 et un traitement par corticoïdes systémiques à une dose de 1 à 2 mg/kg de poids corporel/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 néphrite de grade 3 ou 4.

Myosite à médiation immunitaire

Des cas de myosite, dont des cas d'évolution fatale, ont été observés avec l'atezolizumab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe et symptôme de myosite. Les patients avec une possible myosite doivent être surveillés pour des signes de myocardite.

Si un patient développe des signes et symptômes de myosite, une surveillance étroite doit être instaurée et le patient doit être adressé à un spécialiste pour une évaluation et un traitement sans délai. Le traitement par l'atezolizumab doit être suspendu en cas de myosite de grade 2 ou 3 et un traitement par corticoïdes (1 à 2 mg/kg de poids corporel/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, en fonction de l'état clinique. Le traitement par l'atezolizumab peut être repris si l'évènement 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 par voie orale ou équivalent par jour. Le traitement par l'atezolizumab doit être arrêté définitivement en cas de myosite de grade 4 ou de grade 3 récurrente, ou s'il est impossible de réduire la dose de corticoïdes à l'équivalent de ≤ 10 mg de prednisone par jour dans les 12 semaines suivant la survenue de l'évènement.

Réactions cutanées sévères à médiation immunitaire

Des réactions cutanées sévères à médiation immunitaire, y compris des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique, ont été rapportées chez des patients recevant l'atezolizumab. Les patients doivent être surveillés pour la détection de potentielle réaction cutanée sévère et d'autres causes doivent être exclues. Pour les réactions cutanées sévères suspectées, les patients doivent être adressés à un spécialiste pour un diagnostic et une prise en charge approfondis.

Compte tenu de la gravité de l'effet indésirable, le traitement par l'atezolizumab doit être suspendu en cas de réaction cutanée de grade 3 et un traitement par des corticostéroïdes systémiques à une dose de 1 à 2 mg/kg de poids corporel/jour de prednisone ou équivalent doit être instauré. Le traitement par l'atezolizumab peut être repris si l'évènement 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 réaction cutanée de grade 4 et des corticoïdes doivent être administrés.

Le traitement par l'atezolizumab doit être suspendu en cas de suspicion d'un syndrome de Stevens-Johnson ou d'une nécrolyse épidermique toxique. En cas de confirmation d'un syndrome de Stevens-Johnson ou d'une nécrolyse épidermique toxique, le traitement par l'atezolizumab doit être arrêté définitivement.

L'atezolizumab doit être utilisé avec précaution chez un patient présentant un antécédent de réaction cutanée sévère ou mettant en jeu le pronostic vital lors d'un traitement antérieur par un autre médicament anticancéreux immunostimulant.

Troubles péricardiques à médiation immunitaire

Des troubles péricardiques, incluant péricardite, épanchement péricardique et tamponnade cardiaque, dont certains d'issue fatale, ont été observées sous atezolizumab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour la détection de tous signes et symptômes cliniques de troubles péricardiques.

En cas de suspicion de péricardite de grade 1, le traitement par atezolizumab doit être suspendu et une consultation rapide en cardiologie avec des examens diagnostiques conformes aux recommandations cliniques en vigueur doit être instaurée. En cas de suspicion de troubles péricardiques de grade ≥ 2 , le traitement par atezolizumab doit être suspendu, un traitement par corticoïdes systémiques à la dose de 1 à 2 mg/kg de poids corporel/jour de prednisone ou équivalent doit être instauré dans les plus brefs délais et une consultation cardiaque avec un bilan diagnostique conforme aux recommandations cliniques en vigueur doit être instaurée dans les plus brefs délais. Une fois qu'un diagnostic de trouble péricardique a été établi, le traitement par atezolizumab doit être arrêté définitivement en cas de troubles péricardiques de grade ≥ 2 (voir rubrique 4.2).

Lymphohistiocytose hémophagocytaire

Des cas de lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH), incluant des cas d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients recevant de l'atezolizumab (voir rubrique 4.8). Le diagnostic de LHH doit être envisagé en cas de tableau atypique ou prolongé de syndrome de relargage des cytokines. Les patients doivent être surveillés afin de déceler les signes cliniques et les symptômes de la LHH. En cas de suspicion de LHH, le traitement par l'atezolizumab doit être arrêté définitivement et les patients doivent être adressés à un spécialiste pour un diagnostic et une prise en charge plus approfondis.

Autres effets indésirables à médiation immunitaire

Compte tenu du mécanisme d'action d'atezolizumab, d'autres effets indésirables potentiels à médiation immunitaire, y compris des cystites non infectieuses, peuvent survenir.

Évaluer tous les effets indésirables à médiation immunitaire suspectés afin d'exclure d'autres causes. Les patients doivent être surveillés afin de détecter les signes et symptômes d'effets indésirables à médiation immunitaire et, selon la gravité de l'effet, doivent être pris en charge par des modifications du traitement et l'administration de corticoïdes, en fonction de l'état clinique (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion ont été observées 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.

Précautions spécifiques à la maladie

Utilisation d'atezolizumab en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine dans le CBNPC non épidermoïde métastatique

Les médecins doivent prendre en compte avec précaution les risques combinés des quatre médicaments atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel et carboplatine avant d'initier le traitement (voir rubrique 4.8).

Utilisation d'atezolizumab en association au nab-paclitaxel dans le CSTN métastatique

Les neutropénies et les neuropathies périphériques apparues durant le traitement par atezolizumab et nab-paclitaxel peuvent être réversibles avec l'interruption du nab-paclitaxel. Les médecins doivent consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du nab-paclitaxel pour connaître les précautions spécifiques et les contre-indications de ce médicament.

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

Dans l'essai 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.

Utilisation d'atezolizumab en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine

Les patients atteints d'un CBNPC avec mise en évidence, lors d'un examen d'imagerie, d'une infiltration tumorale des gros vaisseaux thoraciques ou d'une cavitation des lésions pulmonaires, ont été exclus de l'essai clinique pivotal IMpower150 suite à l'observation de plusieurs cas d'hémorragie pulmonaire d'évolution fatale, qui est un facteur de risque connu du traitement par bevacizumab.

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 en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine chez les patients atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ayant progressé après un traitement par erlotinib et bevacizumab

Dans l'essai clinique IMpower150, il n'y a pas de données sur l'efficacité d'atezolizumab en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine chez les patients avec EGFR muté ayant progressé après un traitement par erlotinib en association au bevacizumab.

Utilisation d'atezolizumab en association au bevacizumab dans le CHC

Les données chez les patients atteints d'un CHC de stade Child-Pugh B traités par l'atezolizumab en association au bevacizumab sont très limitées et il n'y a actuellement aucune donnée disponible chez les patients atteints d'un CHC de stade Child-Pugh C.

Les patients traités par le bevacizumab présentent un risque accru d'hémorragie, et des cas d'hémorragie gastro-intestinale sévère, y compris des événements d'issue fatale, ont été rapportés chez les patients atteints d'un CHC traités par l'atezolizumab en association au bevacizumab. Chez les patients atteints d'un CHC, le dépistage et le traitement des varices œsophagiennes doivent être effectués conformément à la pratique clinique avant l'initiation du traitement par l'association d'atezolizumab au bevacizumab. Le bevacizumab doit être arrêté définitivement chez les patients

présentant un saignement de grade 3 ou 4 avec le traitement combiné. Veuillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du bevacizumab.

Un diabète peut survenir durant le traitement avec l'atezolizumab en association au bevacizumab. Les médecins doivent surveiller les concentrations sanguines de glucose avant l'initiation du traitement et périodiquement pendant le traitement avec l'atezolizumab en association au bevacizumab, en fonction de l'évaluation clinique.

Utilisation d'atezolizumab en monothérapie en première ligne de traitement d'un CBNPC métastatique

Les médecins doivent prendre en compte le délai d'efficacité d'atezolizumab avant d'initier un traitement de première ligne en monothérapie chez les patients atteints d'un CBNPC. Un nombre plus élevé de décès a été observé dans les 2,5 mois après randomisation, suivi par un bénéfice de survie à long terme avec l'atezolizumab comparé à la chimiothérapie. Aucun facteur spécifique associé aux décès prématurés n'a pu être identifié (voir rubrique 5.1).

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 (pour les patients non CHC), maladie cardio-vasculaire significative et patients présentant une fonction hématologique et organique altérée. 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 médicament immunosuppresseur systémique dans les 2 semaines avant l'inclusion dans l'essai, une antibiothérapie par voie orale ou intraveineuse dans les 2 semaines avant l'initiation du traitement de l'essai, ont été exclus des essais cliniques.

Carte patient

Le prescripteur doit discuter avec le patient des risques liés au traitement par Tecentriq. Le patient recevra la carte 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 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 à médiation immunitaire (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 à médiation immunitaire 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 d'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 d'atezolizumab en monothérapie est basée sur les données groupées de 4 739 patients atteints de différents types de tumeurs. Les effets indésirables les plus fréquents (> 10 %) étaient les suivants : fatigue (29,9 %), diminution de l'appétit (20,0 %), éruptions cutanées (20,0 %), nausées (19,4 %), diarrhée (18,4%), fièvre (18,3 %), toux (18,1 %), arthralgie (16,6 %), , dyspnée (16,4 %), prurit (13,7 %), asthénie (12,9 %), dorsalgie (12,5 %), vomissements (11,9 %), infection des voies urinaires (11,1 %) et céphalées (10,5 %).

La sécurité d'atezolizumab administré en association à d'autres médicaments, a été évaluée chez 4 535 patients atteints de différents types de tumeurs. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) étaient les suivants : anémie (36,8 %), neutropénie (36,6 %), nausées (35,5 %), fatigue (33,1 %), alopecie (28,1 %), éruption cutanée (27,8 %), diarrhées (27,6 %), thrombopénie (27,1 %), constipation (25,8 %), diminution de l'appétit (24,7 %) et neuropathie périphérique (24,4 %).

Utilisation d'atezolizumab dans le traitement adjuvant d'un CBNPC

Le profil de sécurité d'atezolizumab en traitement adjuvant dans la population de patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) (IMpower010) était généralement cohérent avec le profil de sécurité global en monothérapie chez les patients atteints d'un cancer avancé. Cependant, l'incidence des effets indésirables à médiation immunitaire d'atezolizumab dans l'essai IMpower010 a été de 51,7 %, comparée à 38,4 % dans la population globale en monothérapie chez les patients avec un cancer avancé. Aucun nouvel effet indésirable à médiation immunitaire n'a été identifié en traitement adjuvant.

Utilisation d'atezolizumab en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine

Dans l'essai clinique dans le CBNPC en première ligne (IMpower150), une fréquence globale plus élevée d'effets indésirables a été observée dans le schéma thérapeutique avec les quatre médicaments atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, comparativement à atezolizumab, paclitaxel et carboplatine, dont des effets de grade 3 et 4 (63,6 % comparé à 57,5 %), des effets de grade 5 (6,1 % comparé à 2,5 %), des effets indésirables d'intérêt particulier pour l'atezolizumab (52,4 % comparé à 48,0 %), ainsi que des effets indésirables conduisant à un arrêt de l'un des traitements (33,8 % comparé à 13,3 %). Nausée, diarrhée, stomatite, fatigue, fièvre, inflammation des muqueuses, diminution de l'appétit, perte de poids, hypertension et protéinurie ont été plus fréquemment rapportées (différence ≥ 5 %) chez les patients recevant l'atezolizumab en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine. Les autres effets indésirables cliniquement significatifs qui ont été observés plus fréquemment dans le bras atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel et carboplatine étaient les suivants : épistaxis, hémoptysie, accident vasculaire cérébral, dont des événements d'évolution fatale.

Des informations complémentaires sur les effets indésirables graves sont présentées à la rubrique 4.4.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont listés selon la classification MedDRA par organe et par fréquence dans le Tableau 3 pour l'atezolizumab administré en monothérapie ou en association. Les effets indésirables connus pour l'atezolizumab ou des chimiothérapies administrées seules peuvent survenir durant le traitement avec ces médicaments en association, même si ces effets n'ont pas été rapportés dans les essais cliniques avec des traitements associés. Les catégories suivantes de fréquence ont été utilisées : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 3 : Résumé des effets indésirables survenant chez les patients traités par l'atezolizumab

Atezolizumab en monothérapie		Atezolizumab en association
Infections et infestations		
Très fréquent	infection des voies urinaires ^a	infection pulmonaire ^b
Fréquent		sepsis ^{aj}
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Très fréquent		anémie, thrombopénie ^d , neutropénie ^e , leucopénie ^f
Fréquent	thrombopénie ^d	lymphopénie ^g
Rare	lymphohistiocytose hémophagocytaire	lymphohistiocytose hémophagocytaire
Affections du système immunitaire		
Fréquent	réaction liée à la perfusion ^h	réaction liée à la perfusion ^h

Atezolizumab en monothérapie		Atezolizumab en association
Affections endocriniennes		
Très fréquent		hypothyroïdie ⁱ
Fréquent	hypothyroïdie ⁱ , hyperthyroïdie ^j	hyperthyroïdie ^j
Peu fréquent	diabète ^k , insuffisance surrénalienne ^l	
Rare	hypophysite ^m	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Très fréquent	diminution de l'appétit	diminution de l'appétit
Fréquent	hypokaliémie ^{ae} , hyponatrémie ^{af} , hyperglycémie	hypokaliémie ^{ae} , hyponatrémie ^{af} , hypomagnésémie ^a
Affections du système nerveux		
Très fréquent	céphalée	neuropathie périphérique ^o , céphalée
Fréquent		syncope, vertige
Peu fréquent	syndrome de Guillain-Barré ^p , méningo-encéphalite ^q	
Rare	syndrome myasthénique ^f , parésie faciale, myélite	parésie faciale
Affections oculaires		
Rare	uvéïte	
Affections cardiaques		
Rare	myocardite ^s	
Fréquent	troubles péricardiques ^{ao}	
Peu fréquent		troubles péricardiques ^{ao}
Affections vasculaires		
Très fréquent		hypertension ^{ai}
Fréquent	hypotension	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Très fréquent	dyspnée, toux	dyspnée, toux, rhinopharyngite ^{am}
Fréquent	pneumopathie inflammatoire ^t , hypoxie ^{ag} , rhinopharyngite ^{am}	dysphonie
Affections gastro-intestinales		
Très fréquent	nausées, vomissements, diarrhées ^u	nausées, vomissements, diarrhées ^u , constipation
Fréquent	colite ^v , douleur abdominale, dysphagie, douleur oropharyngée ^w , sécheresse buccale	stomatite, dysgueusie
Peu fréquent	pancréatite ^x	
Affections hépatobiliaires		
Fréquent	augmentation du taux d'ASAT, augmentation du taux d'ALAT,	augmentation du taux d'ASAT, augmentation du taux d'ALAT

Atezolizumab en monothérapie		Atezolizumab en association
	hépatite ^y	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Très fréquent	éruption cutanée ^z , prurit	éruption cutanée ^z , prurit, alopecie ^{ah}
Fréquent	sécheresse cutanée	
Peu fréquent	réactions cutanées sévères ^{ak} , psoriasis ^{an}	réactions cutanées sévères ^{ak} , psoriasis ^{an}
Rare	pemphigoïde	pemphigoïde
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
Très fréquent	arthralgie, dorsalgie	arthralgie, douleur musculo-squelettique ^{aa} , dorsalgie
Fréquent	douleur musculo-squelettique ^{aa}	
Peu fréquent	myosite ^{ab}	
Affections du rein et des voies urinaires		
Fréquent	augmentation de la créatininémie ^c	protéinurie ^{ac} , augmentation de la créatininémie ^c
Peu fréquent	néphrite ^{ad}	
Fréquence indéterminée	cystite non infectieuse ^{al}	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Très fréquent	fièvre, fatigue, asthénie	fièvre, fatigue, asthénie, oedème périphérique
Fréquent	syndrome pseudo-grippal, frissons	
Investigations		
Fréquent		augmentation du taux de phosphatase alcaline dans le sang

^a Inclut des cas rapportés d'infection des voies urinaires, de cystite, de pyélonéphrite, d'infection des voies urinaires par colibacille, d'infection des voies urinaires bactérienne, d'infection rénale, de pyélonéphrite aiguë, de pyélonéphrite chronique, de pyélite, d'abcès rénal, d'infection streptococcique des voies urinaires, d'urétrite, d'infection des voies urinaires fongique, d'infection des voies urinaires à pseudomonas.

^b Inclut des cas rapportés de pneumonie, de bronchite, d'infection des voies respiratoires basses, d'épanchement pleural infectieux, de trachéobronchite, de pneumonie atypique, d'abcès pulmonaire, d'exacerbation infectieuse d'une affection chronique obstructive des voies aériennes, de pneumopathie paranéoplasique, de pyopneumothorax, de pleurésie, de pneumonie post-intervention.

^c Inclut des cas rapportés d'augmentation de la créatininémie, d'hypercréatininémie.

^d Inclut des cas rapportés de thrombopénie, de diminution du nombre de plaquettes.

^e Inclut des cas rapportés de neutropénie, de diminution du nombre de neutrophiles, de neutropénie fébrile, de sepsis neutropénique, de granulocytopenie.

^f Inclut des cas rapportés de diminution du nombre de globules blancs, de leucopénie.

^g Inclut des cas rapportés de lymphopénie, de diminution du nombre de lymphocytes.

^h Inclut des cas rapportés de réaction liée à la perfusion, de syndrome de relargage des cytokines, d'hypersensibilité, d'anaphylaxie.

ⁱ Inclut des cas rapportés de positivité aux anticorps anti-thyroïdiens, d'hypothyroïdie auto-immune, de thyroïdite auto-immune, de thyroïdite auto-immune (TSH) anormale, de diminution de la thyroïdite auto-immune (TSH), d'augmentation de la thyroïdite auto-immune (TSH), de syndrome euthyroïdien, de goitre, d'hypothyroïdie, d'hypothyroïdie à médiation immunitaire, de myxoedème, de coma myxoedémateux, d'hypothyroïdie primaire, de troubles thyroïdiens, de diminution des hormones thyroïdiennes, de paramètres fonctionnels thyroïdiens anormaux, de thyroïdite, de

thyroïdite aiguë, de diminution de la thyroxine, de diminution de la thyroxine libre, d'augmentation de la thyroxine libre, d'augmentation de la thyroxine, de diminution de la tri-iodothyronine, de tri-iodothyronine libre anormale, de diminution de la tri-iodothyronine libre, d'augmentation de la tri-iodothyronine libre, de thyroïdite silencieuse, de thyroïdite chronique.

^j Inclut des cas rapportés d'hyperthyroïdie, de maladie de Basedow, d'ophtalmopathie endocrinienne, d'exophtalmie.

^k Inclut des cas rapportés de diabète, de diabète de type 1, d'acidocétose diabétique, d'acidocétose.

^l Inclut des cas rapportés d'insuffisance surrénalienne, de diminution de la corticotropine sanguine, de déficit en glucocorticoïdes, d'insuffisance surrénalienne primaire, d'insuffisance adrénocorticale secondaire.

^m Inclut des cas rapportés d'hypophysite, de trouble de la régulation de la température.

ⁿ Inclut des cas rapportés d'hypomagnésémie, de diminution du magnésium dans le sang.

^o Inclut des cas rapportés de neuropathie périphérique, de neuropathie auto-immune, de neuropathie sensitive périphérique, de polyneuropathie, de zona, de neuropathie motrice périphérique, d'amyotrophie névralgique, de neuropathie sensitivo motrice périphérique, de neuropathie toxique, de neuropathie axonale, de plexopathie lombo-sacrée, d'arthropathie neuropathique, d'infection des nerfs périphériques, de névrite, de neuropathie à médiation immunitaire.

^p Inclut des cas rapportés de syndrome de Guillain-Barré, de polyneuropathie démyélinisante.

^q Inclut des cas rapportés d'encéphalite, d'encéphalite auto-immune, de méningite, de photophobie.

^r Inclut des cas rapportés de myasthénie grave.

^s Inclut des cas rapportés de myocardite, de myocardite auto-immune et de myocardite à médiation immunitaire.

^t Inclut des cas rapportés de pneumopathie inflammatoire, d'infiltration pulmonaire, de bronchiolite, de pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire, de pneumopathie interstitielle, d'alvéolite, d'opacité pulmonaire, de toxicité pulmonaire, de pneumopathie radique.

^u Inclut des cas rapportés de diarrhée, de selles impérieuses, de selles fréquentes, de diarrhée hémorragique, d'hypermotilité gastro-intestinale.

^v Inclut des cas rapportés de colite, de colite auto-immune, de colite ischémique, de colite microscopique, de colite ulcéreuse, de colite de dérivation, d'entérocolite à médiation immunitaire.

^w Inclut des cas rapportés de douleur oropharyngée, d'inconfort oropharyngé, d'irritation de la gorge.

^x Inclut des cas rapportés de pancréatite auto-immune, de pancréatite, de pancréatite aiguë, de lipase augmentée, d'amylase augmentée.

^y Inclut des cas rapportés d'ascite, d'hépatite auto-immune, de lésion hépatocellulaire, d'hépatite, d'hépatite aiguë, d'hépatite toxique, d'hépatotoxicité, de trouble hépatique, de lésion hépatique d'origine médicamenteuse, d'insuffisance hépatique, de stéatose hépatique, de lésion hépatique, d'hémorragie de varices œsophagiennes, de varices œsophagiennes.

^z Inclut des cas rapportés d'acné, d'acné pustuleuse, de cloque, de bulle hémorragique, de dermatite, de dermatite acnéiforme, de dermatite allergique, de dermatite exfoliatrice, d'éruption médicamenteuse, d'eczéma, d'eczéma infecté, d'érythème, d'érythème de la paupière, d'éruption cutanée de la paupière, d'érythème pigmenté fixe, de folliculite, de furoncle, de dermatite des mains, de bulle labiale, de bulle hémorragique buccale, de syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, de pemphigoïde, d'éruption cutanée, d'éruption cutanée érythémateuse, d'éruption cutanée folliculaire, d'éruption cutanée généralisée, d'éruption cutanée maculaire, d'éruption cutanée maculo-papuleuse, d'éruption cutanée papuleuse, d'éruption cutanée papulosquameuse, d'éruption cutanée pruritique, d'éruption cutanée pustuleuse, d'éruption cutanée vésiculaire, de dermatite scrotale, de dermatite séborrhéique, d'exfoliation cutanée, de toxicité cutanée, d'ulcère cutané.

^{aa} Inclut des cas rapportés de douleur musculo-squelettique, de myalgie, de douleur osseuse.

^{ab} Inclut des cas rapportés de myosite, de rhabdomyolyse, de pseudopolyarthrite rhizomélique, de dermatomyosite, d'abcès musculaire, de myoglobulinurie.

^{ac} Inclut des cas rapportés de protéinurie, de présence de protéines dans les urines, d'hémoglobulinurie, d'anomalie des urines, de syndrome néphrotique, d'albuminurie.

^{ad} Inclut des cas rapportés de néphrite, de néphrite auto-immune, de néphropathie du purpura rhumatoïde (purpura de Henoch-Schönlein), de glomérulonéphrite paranéoplasique, de néphrite tubulo-interstitielle.

^{ae} Inclut des cas rapportés d'hypokaliémie, de diminution du potassium dans le sang.

^{af} Inclut des cas rapportés d'hyponatrémie, de diminution du sodium dans le sang.

^{ag} Inclut des cas rapportés d'hypoxie, de diminution de la saturation en oxygène, de pO₂ diminuée.

^{ah} Inclut des cas rapportés d'alopécie, de madarose, d'alopécie en plaque, d'alopécie totale, d'hypotrichose.

^{ai} Inclut des cas rapportés d'hypertension, d'augmentation de la pression artérielle, de crise hypertensive, d'augmentation de la pression artérielle systolique, d'hypertension diastolique, de pression artérielle insuffisamment contrôlée, de rétinopathie hypertensive, de néphropathie hypertensive, d'hypertension essentielle, d'hypertension orthostatique.

^{aj} Inclut des cas rapportés de sepsis, de choc septique, d'urosepsis, de sepsis neutropénique, de sepsis pulmonaire, de sepsis bactérien, de sepsis à klebsiella, de sepsis abdominal, de sepsis à candida, de sepsis à escherichia, de sepsis à pseudomonas, de sepsis à staphylocoques.

^{ak} Inclut des cas rapportés de dermatite bulleuse, d'éruption cutanée exfoliative, d'érythème polymorphe, de dermatite exfoliative généralisée, de toxidermie, de syndrome de Stevens-Johnson, de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques, de nécrolyse épidermique toxique, de vascularite cutanée.

^{al} Inclut des cas rapportés de cystite non infectieuse et de cystite à médiation immunitaire.

^{am} Inclut des cas rapportés de rhinopharyngite, de congestion nasale, de rhinorrhée.

^{an} Inclut des cas rapportés de psoriasis, de dermatite psoriasiforme, de psoriasis en gouttes.

^{ao} Inclut des cas rapportés de péricardites, d'épanchement péricardique, de tamponnade cardiaque et de péricardite constrictive.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Les données ci-dessous reflètent les informations concernant les effets indésirables significatifs observés avec l'atezolizumab en monothérapie dans les essais cliniques (voir rubrique 5.1). Des informations complémentaires sur les effets indésirables significatifs observés avec l'atezolizumab administré en association sont présentées en cas de différences cliniquement pertinentes par rapport à l'atezolizumab en monothérapie. Les recommandations de prise en charge de ces effets indésirables sont décrites aux rubriques 4.2 et 4.4.

Pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire

Une pneumopathie inflammatoire est survenue chez 2,9 % (138/4 739) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Sur ces 138 patients, deux ont présenté des événements d'évolution fatale. Le délai médian de survenue a été de 4,0 mois (intervalle de 3 jours à 29,8 mois). La durée médiane de l'événement indésirable a été de 1,8 mois (intervalle de 1 jour à 27,8+ mois ; + signale une valeur censurée). La pneumopathie a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 32 patients (0,7 %). Une pneumopathie inflammatoire nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenue chez 1,7 % (80/4 739) des patients recevant l'atezolizumab en monothérapie.

Hépatite à médiation immunitaire

Une hépatite est survenue chez 1,7 % (81/4 739) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Sur ces 81 patients, deux ont présenté des événements d'évolution fatale. Le délai médian de survenue a été de 1,9 mois (intervalle de 6 jours à 18,8 mois). La durée médiane de l'événement indésirable a été de 1,9 mois (intervalle de 1 jour à 32,4+ mois ; + signale une valeur censurée). L'hépatite a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 16 patients (0,3 %). Une hépatite nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenue chez 0,6 % (27/4 739) des patients recevant l'atezolizumab en monothérapie.

Colite à médiation immunitaire

Une colite est survenue chez 1,2 % (59/4 739) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 4,9 mois (intervalle de 15 jours à 17,2 mois). La durée médiane de l'événement indésirable a été de 1,4 mois (intervalle de 3 jours à 50,2+ mois ; + signale une valeur censurée). La colite a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 22 patients (0,5 %). Une colite nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenue chez 0,6 % (27/4 739) des patients recevant l'atezolizumab en monothérapie.

Endocrinopathies à médiation immunitaire

Troubles de la thyroïde

Une hypothyroïdie est survenue chez 8,4 % (400/4 739) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 4,2 mois (intervalle de 1 jour à 34,5 mois). Une hypothyroïdie est survenue chez 17,4 % (86/495) des patients ayant reçu l'atezolizumab en

monothérapie en traitement adjuvant d'un CBNPC. Le délai médian de survenue a été de 4,0 mois (intervalle de 22 jours à 11,8 mois).

Une hyperthyroïdie est survenue chez 2,4 % (114/4 739) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 2,76 mois (intervalle de 1 jour à 24,3 mois). Une hyperthyroïdie est survenue chez 6,5 % (32/495) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie en traitement adjuvant d'un CBNPC. Le délai médian de survenue a été de 2,8 mois (intervalle de 1 jour à 9,9 mois).

Insuffisance surrénalienne

Une insuffisance surrénalienne est survenue chez 0,5 % (23/4 739) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 6,3 mois (intervalle de 3 jours à 21,4 mois). Une insuffisance surrénalienne a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 5 patients (0,1 %). Une insuffisance surrénalienne nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenue chez 0,4 % (19/4 739) des patients recevant l'atezolizumab en monothérapie.

Hypophysite

Une hypophysite est survenue chez 0,1 % (5/4 739) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 6,9 mois (intervalle de 24 jours à 13,7 mois). Chez quatre patients (< 0,1 %), l'hypophysite a nécessité l'utilisation de corticoïdes et le traitement par l'atezolizumab a été arrêté chez un patient (< 0,1 %).

Une hypophysite est survenue chez 0,8 % (3/393) des patients ayant reçu l'atezolizumab avec le bevacizumab, le paclitaxel et le carboplatine. Le délai médian de survenue a été de 7,7 mois (intervalle de 5,0 à 8,8 mois). Chez deux patients, l'hypophysite a nécessité l'utilisation de corticoïdes.

Une hypophysite est survenue chez 0,4 % (2/473) des patients ayant reçu l'atezolizumab en association au nab-paclitaxel et au carboplatine. Le délai médian de survenue a été de 5,2 mois (intervalle de 5,1 à 5,3 mois). Chez les deux patients, l'hypophysite a nécessité l'utilisation de corticoïdes.

Diabète

Un diabète est survenu chez 0,5 % (26/4 739) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 5,4 mois (intervalle de 3 jours à 29,0 mois). Le diabète a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez < 0,1 % (3/4 739) des patients.

Un diabète est survenu chez 2,0 % (10/493) des patients atteints d'un CHC ayant reçu l'atezolizumab en association au bevacizumab. Le délai médian de survenue a été de 4,4 mois (intervalle de 1,2 mois à 8,3 mois). Aucun cas de diabète n'a conduit à l'arrêt d'atezolizumab.

Méningo-encéphalite à médiation immunitaire

Une méningo-encéphalite est survenue chez 0,5 % (22/4 739) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 16 jours (intervalle de 1 jour à 12,5 mois). La durée médiane de l'événement indésirable a été de 24 jours (intervalle de 6 jours à 14,5+ mois ; + signale une valeur censurée).

Une méningo-encéphalite nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenue chez 0,3 % (12/4 739) des patients recevant l'atezolizumab et huit patients (0,2 %) ont arrêté l'atezolizumab.

Neuropathies à médiation immunitaire

Syndrome de Guillain-Barré et polyneuropathie démyélinisante

Un syndrome de Guillain-Barré et une polyneuropathie démyélinisante sont survenus chez 0,1 % (6/4 739) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 4,1 mois (intervalle de 18 jours à 8,1 mois). La durée médiane de l'événement indésirable a été de 8,0 mois (intervalle de 18 jours à 24,5+ 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 % (3/4 739) des patients recevant l'atezolizumab en monothérapie.

Parésie faciale à médiation immunitaire

Une parésie faciale est survenue chez < 0,1 % (1/4 739) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai de survenue a été de 29 jours. La durée a été de 1,1 mois. L'événement n'a pas nécessité l'utilisation de corticoïdes et n'a pas conduit à l'arrêt d'atezolizumab.

Myélite à médiation immunitaire

Une myélite est survenue chez < 0,1 % (1/4 739) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai de survenue a été de 3 jours. L'événement a nécessité l'utilisation de corticoïdes mais n'a pas conduit à l'arrêt d'atezolizumab.

Syndrome myasthénique

Une myasthénie est survenue chez < 0,1 % (1/4 739) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai de survenue a été de 1,2 mois.

Pancréatite à médiation immunitaire

Une pancréatite, incluant une augmentation de l'amylase et de la lipase, est survenue chez 0,8 % (37/4 739) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 5,5 mois (intervalle de 1 jour à 24,8 mois). La durée médiane de l'événement indésirable a été de 1 mois (intervalle de 3 jours à 40,4+ mois ; + signale une valeur censurée). La pancréatite a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 3 patients (< 0,1 %). Une pancréatite nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenue chez 0,1 % (7/4 739) des patients recevant l'atezolizumab en monothérapie.

Myocardite à médiation immunitaire

Une myocardite est survenue chez < 0,1 % (4/4 739) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Sur les 4 patients, un a présenté un événement d'évolution fatale en traitement adjuvant d'un CBNPC. Le délai médian de survenue a été de 3,4 mois (intervalle de 1,5 à 4,9 mois). La durée médiane de l'événement indésirable a été de 15 jours (intervalle de 12 jours à 2,8 mois). La myocardite a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 3 patients (< 0,1 %). Deux patients (< 0,1 %) ont nécessité l'utilisation de corticoïdes.

Néphrite à médiation immunitaire

Une néphrite est survenue chez 0,2 % (11/4 739) des patients ayant reçu l'atezolizumab. Le délai médian de survenue était de 5,1 mois (intervalle de 3 jours à 17,5 mois). Une néphrite a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 5 patients (0,1 %). Cinq patients (0,1 %) ont nécessité l'utilisation de corticoïdes.

Myosite à médiation immunitaire

Une myosite est survenue chez 0,5 % (25/4 739) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 3,5 mois (intervalle de 12 jours à 11,5 mois). La durée médiane était de 3,2 mois (intervalle de 9 jours à 51,1+ mois ; + signale une valeur censurée). La myosite a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 6 patients (0,1 %). Sept patients (0,1 %) ont nécessité l'utilisation de corticoïdes.

Réactions cutanées sévères à médiation immunitaire

Des réactions cutanées sévères sont survenues chez 0,6 % (30/4 739) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Sur ces 30 patients, un a présenté un événement d'évolution fatale. Le délai médian de survenue a été de 4,8 mois (intervalle de 3 jours à 15,5 mois). La durée médiane était de 2,4 mois (intervalle de 1 jour à 37,5+ mois ; + signale une valeur censurée). Les réactions cutanées sévères ont conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 3 patients (< 0,1 %). Des réactions cutanées sévères nécessitant l'utilisation de corticoïdes systémiques sont survenues chez 0,2 % (9/4 739) des patients recevant l'atezolizumab en monothérapie.

Troubles péricardiques à médiation immunitaire

Des troubles péricardiques sont survenus chez 1,0 % (48/4 739) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 1,4 mois (intervalle de 6 jours à 17,5 mois). La durée médiane était de 1,4 mois (intervalle de 1 jour à 51,5+ mois ; + signale une valeur censurée). Les troubles péricardiques ont conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 3 patients (< 0,1 %). Des troubles péricardiques nécessitant l'utilisation de corticoïdes sont survenues chez 0,1 % (7/4 739) des patients.

Immunogénicité

Dans plusieurs essais cliniques de phase II et III, 13,1 % à 54,1 % des patients ont développé des anticorps anti-médicament (ADA) apparus sous traitement. Les patients qui ont développé des ADA en cours de traitement avaient tendance à présenter, à l'initiation, un moins bon état de santé et des caractéristiques pathologiques plus avancées. Ces déséquilibres dans l'état de santé et les caractéristiques pathologiques à l'initiation peuvent biaiser l'interprétation des analyses pharmacocinétiques (PK), d'efficacité et de sécurité. Des analyses exploratoires ajustant les déséquilibres à l'initiation sur l'état de santé et les caractéristiques pathologiques ont été menées pour évaluer l'effet des ADA sur l'efficacité. Ces analyses n'ont pas exclu une possible atténuation du bénéfice d'efficacité chez les patients ayant développé des ADA en comparaison aux patients n'ayant pas développé des ADA. Le délai médian de survenue des ADA variait de 3 semaines à 5 semaines.

Sur la base des données groupées des patients traités par atezolizumab en monothérapie (N = 3 460) et en association (N = 2 285), les fréquences suivantes d'événements indésirables ont été observées respectivement dans la population ADA positive comparée à la population ADA négative : 46,2 % d'événements indésirables de grade 3-4 vs. 39,4 %, 39,6 % d'événements indésirables graves vs. 33,3 %, 8,5 % d'événements indésirables conduisant à un arrêt de traitement vs. 7,8 % (en monothérapie) ; 63,9 % d'événements indésirables de grade 3-4 vs. 60,9 %, 43,9 % d'événements indésirables graves vs. 35,6 %, 22,8 % d'événements indésirables conduisant à un arrêt de traitement vs. 18,4 % (en association). Cependant, les données disponibles ne permettent pas de tirer des conclusions fermes sur des profils possibles d'événements indésirables.

Population pédiatrique

La sécurité d'atezolizumab chez l'enfant et l'adolescent n'a pas été établie. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé lors d'un essai clinique avec 69 patients pédiatriques (< 18 ans) et le profil de sécurité était comparable aux adultes.

Personnes âgées

Aucune différence globale de sécurité n'a été observée entre les patients âgés de 65 ans et plus et les patients plus jeunes recevant l'atezolizumab en monothérapie. Dans l'essai clinique IMpower150, un âge de 65 ans et plus a été associé à un risque augmenté de développer des effets indésirables chez les patients recevant l'atezolizumab en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine.

Dans les essais cliniques IMpower150, IMpower133 et IMpower110, les données chez les patients âgés de 75 ans et plus sont trop limitées pour tirer des conclusions sur cette population.

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 suspecté 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 : L01FF05

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

Carcinome urothélial

IMvigor211 (GO29294) : essai clinique randomisé chez des patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique préalablement 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. Cet essai 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 médicament 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'essai 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 $\geq 5\%$), 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 1 200 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 néoadjuvante 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'essai 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 préalablement 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 4. La courbe de Kaplan-Meier pour l'OS dans la population globale est présentée en figure 1.

Une analyse exploratoire actualisée de la survie a été réalisée avec une durée médiane de suivi de la survie de 34 mois dans la population ITT. L'OS médiane était de 8,6 mois (IC à 95 % : [7,8 ; 9,6]) dans le bras atezolizumab et de 8,0 mois (IC à 95 % : [7,2 ; 8,6]) dans le bras chimiothérapie, avec un hazard ratio de 0,82 (IC à 95 % : [0,71 ; 0,94]). En cohérence avec la tendance observée lors de l'analyse primaire pour les taux d'OS à 12 mois, des taux d'OS à 24 mois et 30 mois numériquement plus élevés ont été observés chez les patients dans le bras atezolizumab comparé au bras chimiothérapie dans la population ITT. Le pourcentage de patients vivants à 24 mois (estimation de Kaplan-Meier) était de 12,7 % dans le bras chimiothérapie et de 22,5 % dans le bras atezolizumab. Le pourcentage de patients vivants à 30 mois (estimation de Kaplan-Meier) était de 9,8 % dans le bras chimiothérapie et de 18,1 % dans le bras atezolizumab.

Tableau 4 : 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)	
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 ; 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.

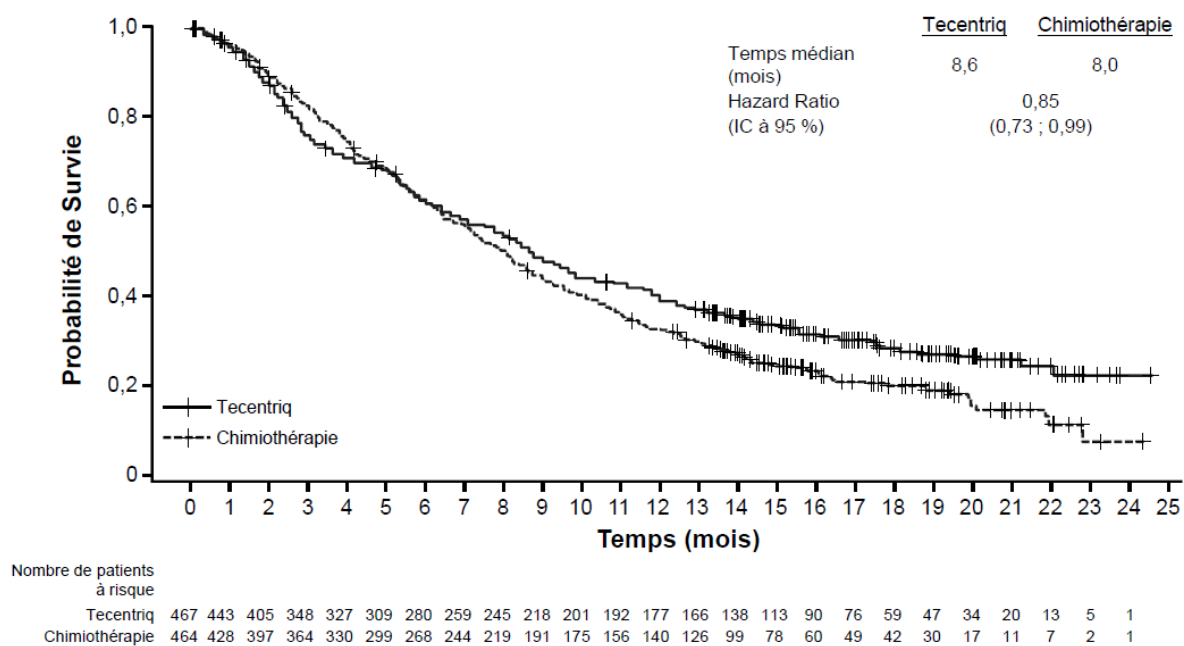
* Une analyse de l'OS dans la population globale a été réalisée à partir du test du log-rank stratifié et le résultat est présenté dans un but descriptif uniquement (p = 0,0378) ; selon la hiérarchie d'analyse pré-spécifiée, la valeur de p pour l'analyse d'OS dans la population globale ne peut pas être considérée comme statistiquement significative.

† 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).

** Basé sur une estimation de Kaplan-Meier.

*** 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 préalablement non traité et inéligibles à un traitement à base de cisplatine et chez des patients atteints d'un carcinome urothélial préalablement 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'essai a inclus au total 438 patients et comportait deux cohortes de patients. La cohorte 1 incluait des patients non préalablement 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 néoadjuvante contenant du platine.

Dans la cohorte 1, 119 patients ont été traités par l'atezolizumab à la dose de 1 200 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 pré-spécifié 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 5. La DOR médiane n'a été atteinte dans aucun des sous-groupes d'expression de PD-L1 ni dans la population globale.

Tableau 5 : 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 1 200 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'essai 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 pré-spécifié 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.

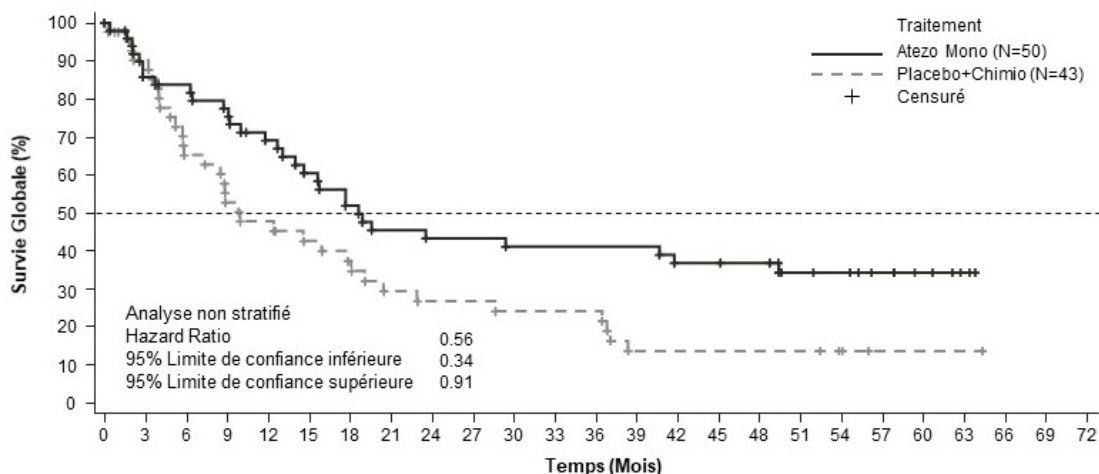
IMvigor130 (WO30070) : essai clinique de phase III, avec atezolizumab en monothérapie et en association à une chimiothérapie à base de platine chez des patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique non préalablement traité

Un essai clinique de phase III multicentrique, randomisé, contrôlé versus placebo et mené partiellement en aveugle (Bras A et C uniquement), IMvigor130, a été mené afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'atezolizumab + chimiothérapie à base de platine (c.-à-d. cisplatine ou carboplatine avec gemcitabine), Bras A, ou d'atezolizumab en monothérapie (Bras B, bras en ouvert) versus placebo + chimiothérapie à base de platine (Bras C) chez des patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur en situation métastatique. Les co-critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient la survie sans progression (PFS) évaluée par l'investigateur dans le Bras A versus le Bras C et la survie globale (OS) dans le Bras A versus C, puis dans le Bras B versus C, analysées de façon hiérarchique. La survie globale n'était pas statistiquement significative pour la comparaison du Bras A versus le Bras C, et aucun autre test formel n'a donc pu être réalisé selon l'ordre hiérarchique des tests prédéfini.

Sur la base d'une recommandation d'un comité de surveillance indépendant après une revue préliminaire des données de survie, le recrutement de patients dans le bras de traitement atezolizumab en monothérapie dont les tumeurs présentaient une faible expression de PD-L1 (moins de 5 % de cellules immunitaires marquées positives pour PD-L1 par immunohistochimie en utilisant le test VENTANA PD-L1 [SP142]) a été arrêté après l'observation d'une survie globale diminuée pour ce sous-groupe lors d'une analyse précoce non programmée, qui s'est, cependant, produite après que la grande majorité des patients ait déjà été incluse.

Sur les 719 patients inclus dans les bras atezolizumab en monothérapie (n = 360) et chimiothérapie seule (n = 359), respectivement 50 et 43 patients étaient inéligibles au cisplatine selon les critères de Galsky et présentaient des tumeurs avec une expression élevée de PD-L1 (\geq 5% des cellules immunitaires marquées positives pour PD-L1 par immunohistochimie en utilisant le test VENTANA PD-L1 [SP142]). Dans une analyse exploratoire dans ce sous-groupe de patients, le HR non stratifié pour l'OS était de 0,56 (IC à 95 % : [0,34 - 0,91]). L'OS médiane était de 18,6 mois (IC à 95 % : [14,0 ; 49,4]) dans le bras utilisant l'atezolizumab en monothérapie contre 10,0 mois (IC à 95 % : [7,4 ; 18,1]) dans le bras utilisant la chimiothérapie seule (voir Figure 2).

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale chez les patients non éligibles au cisplatine dont les tumeurs sont PD-L1 élevées (Bras B vs. Bras C)



Patients restant à risques	
Atezo Mono	50 42 40 37 32 28 24 21 20 20 19 19 19 19 17 17 16 12 11 8 5 2 NE NE NE
Placebo+Chimio	43 36 26 21 19 16 14 11 10 10 9 9 9 5 5 5 5 5 3 1 1 1 NE NE NE

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

Traitement adjuvant du CBNPC de stade précoce

IMpower010 (GO29527) : essai clinique de phase III, randomisé, chez des patients atteints d'un CBNPC, après résection et chimiothérapie à base de platine

Un essai clinique de phase III, multicentrique, randomisé, en ouvert, GO29527 (IMpower010), a été mené afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'atezolizumab dans le traitement adjuvant des patients atteints d'un CBNPC de stade IB (tumeurs ≥ 4 cm) – IIIA (selon la 7^{ième} édition du système de stadification de l'Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer).

Les critères de sélection suivants définissent les patients avec un risque élevé de récurrence qui sont inclus dans l'indication thérapeutique et reflètent la population de patients avec un stade II – IIIA selon la 7^{ième} édition du système de stadification :

Taille de tumeur ≥ 5 cm ; ou des tumeurs de toute taille associées à un statut N1 ou N2 ; ou des tumeurs invasives des structures thoraciques (envahissant directement la plèvre pariétale, la paroi thoracique, le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, le péricarde pariétal, le médiastin, le cœur, les grands vaisseaux, la trachée, le nerf laryngé récurrent, l'œsophage, le corps vertébral, la carène) ; ou des tumeurs atteignant la bronche principale distantes de < 2 cm de la carène mais sans atteinte de celle-ci ; ou des tumeurs associées à une atélectasie ou à une pneumopathie obstructive du poumon entier ; ou des tumeurs avec un(des) nodule(s) séparé(s) dans le même lobe ou dans un lobe ipsilatéral différent de la tumeur primitive.

L'essai n'a pas inclus de patients présentant un statut N2 avec des tumeurs envahissant le médiastin, le cœur, les grands vaisseaux, la trachée, le nerf laryngé récurrent, l'œsophage, le corps vertébral, la carène, ou avec un(des) nodule(s) tumoral(aux) séparé(s) dans un lobe ipsilatéral différent.

Au total, 1 280 patients inclus ont bénéficié d'une résection tumorale complète et étaient éligibles pour recevoir jusqu'à 4 cycles d'une chimiothérapie à base de platine. Les traitements de la chimiothérapie à base de platine sont décrits dans le tableau 6.

Tableau 6 : Traitements de chimiothérapie en adjuvant (IMpower010)

	Vinorelbine 30 mg/m ² intraveineuse, Jours 1 et 8
--	--

Chimiothérapie à base de platine en adjuvant : Cisplatine 75 mg/m ² intraveineux au Jour 1 de chaque cycle de 21 jours avec l'un des traitements suivants	Docétaxel 75 mg/m ² intraveineux, Jour 1
	Gemcitabine 1 250 mg/m ² intraveineuse, Jours 1 et 8
	Pémétréxed 500 mg/m ² intraveineux, Jour 1 (non épidermoïde)

Après l'achèvement de la chimiothérapie à base de platine (jusqu'à quatre cycles), 1 005 patients au total ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir l'atezolizumab (bras A) ou les meilleurs soins de support (bras B). L'atezolizumab a été administré à une dose fixe de 1 200 mg par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines pendant 16 cycles ou jusqu'à récurrence de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. La randomisation a été stratifiée selon le sexe, le stade de la maladie, l'histologie et l'expression de PD-L1.

Les patients ont été exclus s'ils présentaient un antécédent de maladie auto-immune, s'ils avaient reçu un vaccin vivant atténué dans les 28 jours précédant la randomisation, s'ils avaient reçu un traitement immunostimulant systémique dans les 4 semaines ou un médicament immunosuppresseur systémique dans les 2 semaines précédant la randomisation. Des évaluations tumorales ont été réalisées à la randomisation et tous les 4 mois pendant la première année suivant le Jour 1 du Cycle 1, puis tous les 6 mois jusqu'à la cinquième année, puis annuellement par la suite.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques à l'inclusion de la population ITT étaient bien équilibrées entre les bras de traitement. L'âge médian était de 62 ans (étendue : 26 à 84) et 67 % des patients étaient de sexe masculin. La majorité des patients était de type caucasien (73 %) et 24 % étaient d'origine asiatique. La plupart des patients étaient fumeurs ou anciens fumeurs (78 %) et l'indice de performance ECOG à l'inclusion était de 0 (55 %) ou 1 (44 %). Au total, 12 % des patients présentaient une maladie avec un stade IB, 47 % un stade II et 41 % un stade IIIA. Le pourcentage de patients présentant des tumeurs avec une expression de PD-L1 ≥ 1 % et ≥ 50 % sur les TC, mesurée avec le test PD-L1 VENTANA (SP263), était respectivement de 55 % et 26 %.

Le critère principal d'efficacité était la survie sans maladie (disease-free survival - DFS) évaluée par l'investigateur. La DFS était définie comme le temps entre la date de randomisation et la date de première apparition de l'un des événements suivants : première récurrence documentée de la maladie, nouveau CBNPC primaire ou décès toutes causes confondues, selon la première de ces éventualités. L'objectif principal d'efficacité était d'évaluer la DFS dans la population de patients de stade II – IIIA avec une expression de PD-L1 ≥ 1 % sur les TC. Les objectifs secondaires d'efficacité clés étaient d'évaluer la DFS dans la population de patients de stade II – IIIA avec une expression de PD-L1 ≥ 50 % sur les TC et la survie globale (OS) dans la population ITT.

Au moment de l'analyse intermédiaire de la DFS, l'essai a atteint son critère principal. La durée médiane de suivi était d'environ 32 mois. Dans l'analyse des patients de stade II – IIIA avec une expression de PD-L1 ≥ 50 % sur les TC et sans EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (n = 209), une amélioration cliniquement significative de la DFS dans le bras atezolizumab a été observée comparé au bras meilleurs soins de support (Tableau 7). Les données d'OS étaient immatures au moment de l'analyse intermédiaire de la DFS, avec environ 16,3 % de décès au total rapportés dans la population de patients de stade II – IIIA avec une expression de PD-L1 ≥ 50 % sur les TC et sans EGFR muté ou réarrangement du gène ALK. Une analyse exploratoire de l'OS a suggéré une tendance en faveur d'atezolizumab comparé aux meilleurs soins de support, avec un HR stratifié de 0,39 (IC à 95 % : [0,18 ; 0,82]) dans cette population de patients.

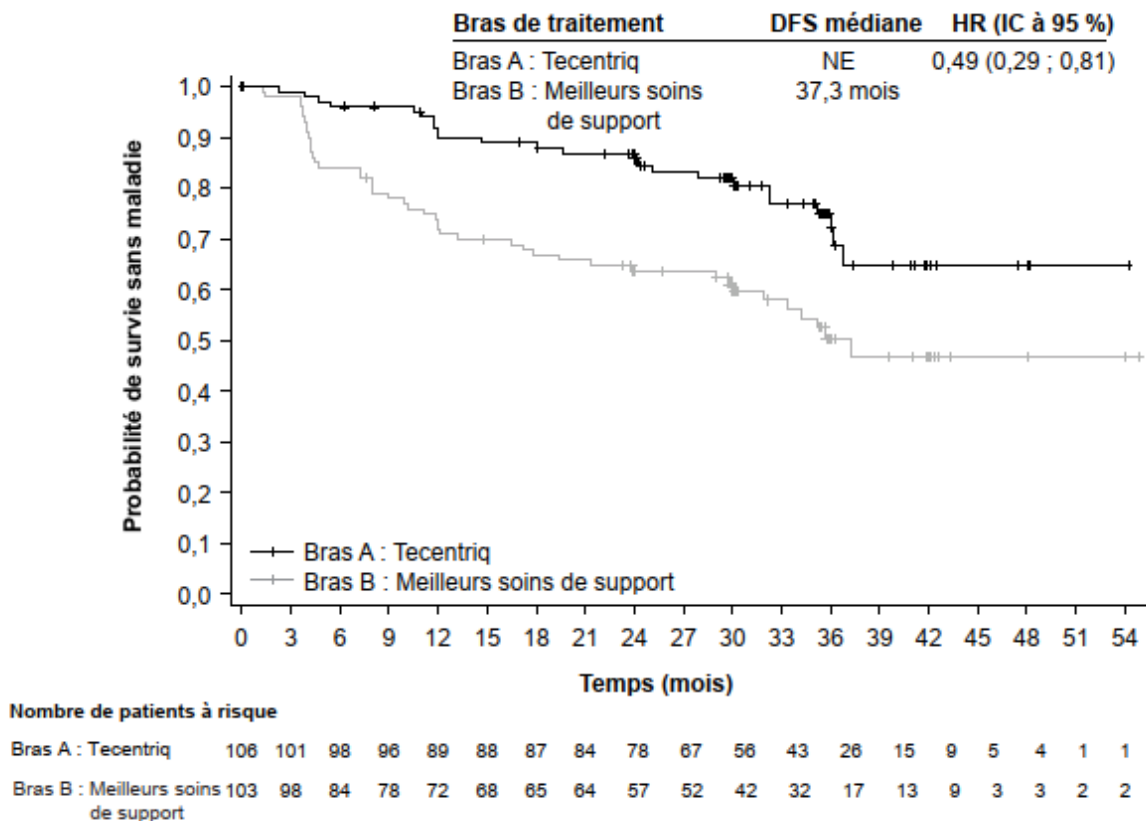
Les résultats d'efficacité clés dans la population de patients de stade II – IIIA avec une expression de PD-L1 ≥ 50 % sur les TC et sans EGFR muté ou réarrangement du gène ALK sont résumés dans le Tableau 7. La courbe de Kaplan-Meier pour la DFS est présentée en Figure 3.

Tableau 7 : Résumé de l'efficacité dans la population de patients de stade II – IIIA avec une expression de PD-L1 ≥ 50 % sur les TC et sans EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (IMpower010)

Critère d'évaluation d'efficacité	Bras A (Atezolizumab)	Bras B (Meilleurs soins de support)
<i>DFS évaluée par l'investigateur</i>	n = 106	n = 103
Nombre d'événements (%)	24 (22,6 %)	45 (43,7 %)
Durée médiane de la DFS (mois)	NE	37,3
IC à 95 %	(NE; NE)	(30,1 ; NE)
Hazard ratio stratifié (IC à 95 %)	0,49 (0,29 ; 0,81)	
Taux de DFS à 3 ans (%)	75,1	50,4

DFS = survie sans maladie ; IC = intervalle de confiance ; NE = non évaluable

Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans maladie dans la population de patients de stade II – IIIA avec une expression de PD-L1 \geq 50 % sur les TC et sans EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (IMpower010)



L'amélioration de la DFS observée dans le bras atezolizumab comparé au bras meilleurs soins de support a été démontrée de façon homogène dans la majorité des sous-groupes pré-spécifiés dans la population de patients de stade II – IIIA avec une expression de PD-L1 \geq 50 % sur les TC et sans EGFR muté ou réarrangement du gène ALK, y compris à la fois chez les patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde (HR non stratifié de 0,35, IC à 95 % : [0,18 ; 0,69] ; DFS médiane NE vs 35,7 mois) et chez les patients atteints d'un CBNPC épidermoïde (HR non stratifié de 0,60, IC à 95 % : [0,29 ; 1,26] ; DFS médiane 36,7 mois vs NE).

Traitement de première ligne du CBNPC métastatique

IMpower150 (GO29436) : essai clinique de phase III, randomisé, chez des patients naïfs de chimiothérapie atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique, en association au paclitaxel et au carboplatine, avec ou sans bevacizumab

Un essai clinique de phase III, multicentrique, international, randomisé, en ouvert, IMpower150, a été mené afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'atezolizumab en association au paclitaxel et au carboplatine, avec ou sans bevacizumab, chez des patients naïfs de chimiothérapie atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique.

Les patients ont été exclus s'ils présentaient un antécédent de maladie auto-immune, s'ils avaient reçu un vaccin vivant atténué dans les 28 jours précédant la randomisation, s'ils avaient reçu un traitement immunostimulant systémique dans les 4 semaines ou un médicament immunosuppresseur systémique dans les 2 semaines précédant la randomisation, s'ils présentaient des métastases cérébrales actives ou non traitées, ainsi qu'en cas de mise en évidence, lors d'un examen d'imagerie, d'une infiltration tumorale des gros vaisseaux thoraciques ou d'une cavitation des lésions pulmonaires. Des évaluations tumorales ont été réalisées toutes les 6 semaines pendant les 48 premières semaines suivant le Jour 1 du Cycle 1, puis toutes les 9 semaines par la suite. Des échantillons tumoraux ont été évalués pour l'expression de PD-L1 sur les cellules tumorales (TC) et 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.

Au total, 1 202 patients ont été inclus et randomisés selon un rapport 1:1:1 pour recevoir l'un des traitements décrits dans le Tableau 8. La randomisation a été stratifiée selon le sexe, la présence de métastases hépatiques et le statut d'expression de PD-L1 sur les TC et les IC.

Tableau 8 : Traitements intraveineux (IMpower150)

Traitement	Induction (4 ou 6 cycles de 21 jours)	Entretien (cycles de 21 jours)
A	Atezolizumab ^a (1 200 mg) + paclitaxel (200 mg/m ²) ^{b,c} + carboplatine ^c (AUC 6)	Atezolizumab ^a (1 200 mg)
B	Atezolizumab ^a (1 200 mg) + bevacizumab ^d (15 mg/kg de poids corporel) + paclitaxel (200 mg/m ²) ^{b,c} + carboplatine ^c (AUC 6)	Atezolizumab ^a (1 200 mg) + bevacizumab ^d (15 mg/kg de poids corporel)
C	Bevacizumab ^d (15 mg/kg de poids corporel) + paclitaxel (200 mg/m ²) ^{b,c} + carboplatine ^c (AUC 6)	Bevacizumab ^d (15 mg/kg de poids corporel)

^a L'atezolizumab est administré jusqu'à perte du bénéfice clinique évaluée par l'investigateur

^b La dose initiale de paclitaxel pour les patients d'origine asiatique était de 175 mg/m² en raison du taux global plus élevé de toxicités hématologiques chez les patients issus de pays asiatiques comparativement aux patients issus de pays non asiatiques

^c Le paclitaxel et le carboplatine sont administrés selon les modalités suivantes : jusqu'à la fin de 4 ou 6 cycles ou jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable, selon l'événement survenant en premier

^d Le bevacizumab est administré jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable

Les caractéristiques démographiques et pathologiques à l'inclusion de la population étudiée étaient bien équilibrées entre les bras de traitement. L'âge médian était de 63 ans (étendue : 31 à 90) et 60 % des patients étaient de sexe masculin. La majorité des patients était de type caucasien (82 %). Environ 10 % des patients avaient une mutation connue de l'EGFR, 4 % avaient des réarrangements du gène ALK connus, 14 % avaient des métastases hépatiques à l'inclusion et la plupart des patients étaient fumeurs ou anciens fumeurs (80 %). L'indice de performance ECOG à l'inclusion était de 0 (43 %) ou 1 (57 %). 51 % des tumeurs des patients présentaient une expression de PD-L1 ≥ 1 % sur les TC ou ≥ 1 % sur les IC et 49 % des tumeurs des patients présentaient une expression de PD-L1 < 1 % sur les TC et < 1 % sur les IC.

Lors de l'analyse finale de la PFS, les patients avaient une durée médiane de suivi de 15,3 mois. La population ITT, incluant les patients avec des mutations de l'EGFR ou des réarrangements du gène ALK ayant dû être préalablement traités par inhibiteurs de tyrosine kinase, a montré une amélioration cliniquement significative de la PFS dans le bras B comparé au bras C (HR de 0,61, IC à 95 % : [0,52 ; 0,72], PFS médiane de 8,3 mois vs 6,8 mois).

Au moment de l'analyse intermédiaire de l'OS, les patients avaient une durée médiane de suivi de 19,7 mois. Les principaux résultats de cette analyse, ainsi que ceux de l'analyse actualisée de la PFS dans la population ITT, sont résumés dans les Tableaux 9 et 10. La courbe de Kaplan-Meier pour l'OS dans la population ITT est présentée en Figure 4. La Figure 5 résume les résultats de l'OS dans la population ITT et les sous-groupes PD-L1. Les résultats de PFS actualisés sont également présentés en Figures 6 et 7.

Tableau 9 : Résumé actualisé de l'efficacité dans la population ITT (IMpower150)

Critère d'évaluation d'efficacité	Bras A (Atezolizumab + Paclitaxel + Carboplatine)	Bras B (Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatine)	Bras C (Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatine)
Critères secondaires d'évaluation[#]			
PFS évaluée par l'investigateur (RECIST v1.1)*	n = 402	n = 400	n = 400
Nombre d'événements (%)	330 (82,1 %)	291 (72,8 %)	355 (88,8 %)
Durée médiane de la PFS (mois)	6,7	8,4	6,8
IC à 95 %	(5,7 ; 6,9)	(8,0 ; 9,9)	(6,0 ; 7,0)
Hazard ratio stratifié [‡] ^ (IC à 95 %)	0,91 (0,78 ; 1,06)	0,59 (0,50 ; 0,69)	---
Valeur de p ^{1,2}	0,2194	< 0,0001	
PFS à 12 mois (%)	24	38	20
Analyse intermédiaire de l'OS*	n = 402	n = 400	n = 400
Nombre de décès (%)	206 (51,2 %)	192 (48,0 %)	230 (57,5 %)
Temps médian avant événements (mois)	19,5	19,8	14,9
IC à 95 %	(16,3 ; 21,3)	(17,4 ; 24,2)	(13,4 ; 17,1)
Hazard ratio stratifié [‡] ^ (IC à 95 %)	0,85 (0,71 ; 1,03)	0,76 (0,63 ; 0,93)	---
Valeur de p ^{1,2}	0,0983	0,006	
OS à 6 mois (%)	84	85	81
OS à 12 mois (%)	66	68	61
Meilleure réponse globale évaluée par l'investigateur^{3*} (RECIST 1.1)	n = 401	n = 397	n = 393
Nombre de répondeurs (%)	163 (40,6 %)	224 (56,4 %)	158 (40,2 %)
IC à 95 %	(35,8 ; 45,6)	(51,4 ; 61,4)	(35,3 ; 45,2)
Nombre de réponses complètes (%)	8 (2,0 %)	11 (2,8 %)	3 (0,8 %)
Nombre de réponses partielles (%)	155 (38,7 %)	213 (53,7 %)	155 (39,4 %)
DOR évaluée par l'investigateur* (RECIST v1.1)	n = 163	n = 224	n = 158
Médiane en mois	8,3	11,5	6,0
IC à 95 %	(7,1 ; 11,8)	(8,9 ; 15,7)	(5,5 ; 6,9)

[#] Les critères principaux d'évaluation d'efficacité étaient la PFS et l'OS et ils ont été analysés dans la population ITT dite "wild-type" (WT), c'est-à-dire excluant les patients avec des mutations de l'EGFR ou des réarrangements du gène ALK.

¹ Basée sur le test du log-rank stratifié

² Pour information ; dans la population ITT, les comparaisons entre le bras B et le bras C, ainsi qu'entre le bras A et le bras C, n'ont pas encore été formellement testées, conformément à la hiérarchie d'analyse pré-spécifiée

³ Meilleure réponse globale incluant une réponse complète ou une réponse partielle

[‡] Stratifié selon le sexe, la présence de métastases hépatiques et l'expression tumorale de PD-L1 sur les TC et les IC

[^] Le bras C est le groupe de comparaison pour tous les hazard ratios

* Analyse actualisée de la PFS et analyse intermédiaire de l'OS sur les données cliniques au 22 Janvier 2018

PFS = survie sans progression ; RECIST = Critères d'Evaluation de la Réponse dans les Tumeurs Solides v1.1.

IC = intervalle de confiance ; DOR = durée de réponse ; OS = survie globale.

Tableau 10 : Résumé actualisé de l'efficacité du bras A vs le bras B dans la population ITT (IMpower150)

Critère d'évaluation d'efficacité	Bras A (Atezolizumab + Paclitaxel + Carboplatine)	Bras B (Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatine)
PFS évaluée par l'investigateur (RECIST v1.1)*	n = 402	n = 400
Nombre d'événements (%)	330 (82,1 %)	291 (72,8 %)
Durée médiane de la PFS (mois)	6,7	8,4
IC à 95 %	(5,7 ; 6,9)	(8,0 ; 9,9)
Hazard ratio stratifié ^{‡ ^} (IC à 95 %)	0,67 (0,57 ; 0,79)	
Valeur de p ^{1,2}	< 0,0001	
Analyse intermédiaire de l'OS*	n = 402	n = 400
Nombre de décès (%)	206 (51,2 %)	192 (48,0 %)
Temps médian avant événements (mois)	19,5	19,8
IC à 95 %	(16,3 ; 21,3)	(17,4 ; 24,2)
Hazard ratio stratifié ^{‡ ^} (IC à 95 %)	0,90 (0,74 ; 1,10)	
Valeur de p ^{1,2}	0,3000	

¹Basée sur le test du log-rank stratifié

² Pour information ; dans la population ITT, les comparaisons entre le bras A et le bras B n'étaient pas planifiées dans l'analyse hiérarchique pré-spécifiée

[‡] Stratifié selon le sexe, la présence de métastases hépatiques et l'expression tumorale de PD-L1 sur les TC et les IC

* Analyse actualisée de la PFS et analyse intermédiaire de l'OS sur les données cliniques au 22 Janvier 2018

[^] Le bras A est le groupe de comparaison pour tous les hazard ratios

Figure 4 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale dans la population ITT (IMpower150)

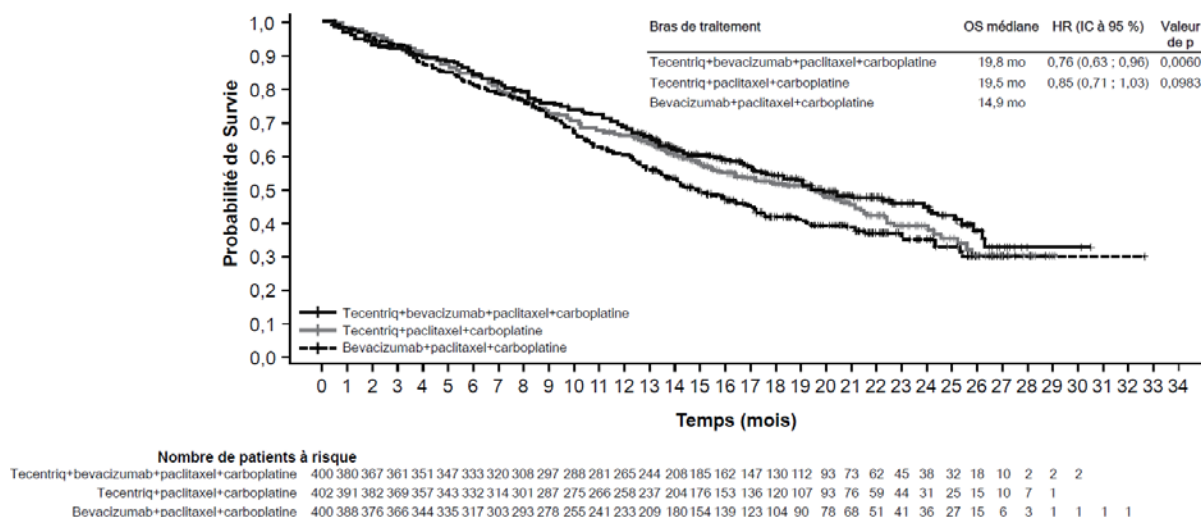


Figure 5 : Forest plot de la survie globale selon l'expression de PD-L1 dans la population ITT, Bras B vs C (IMpower150)

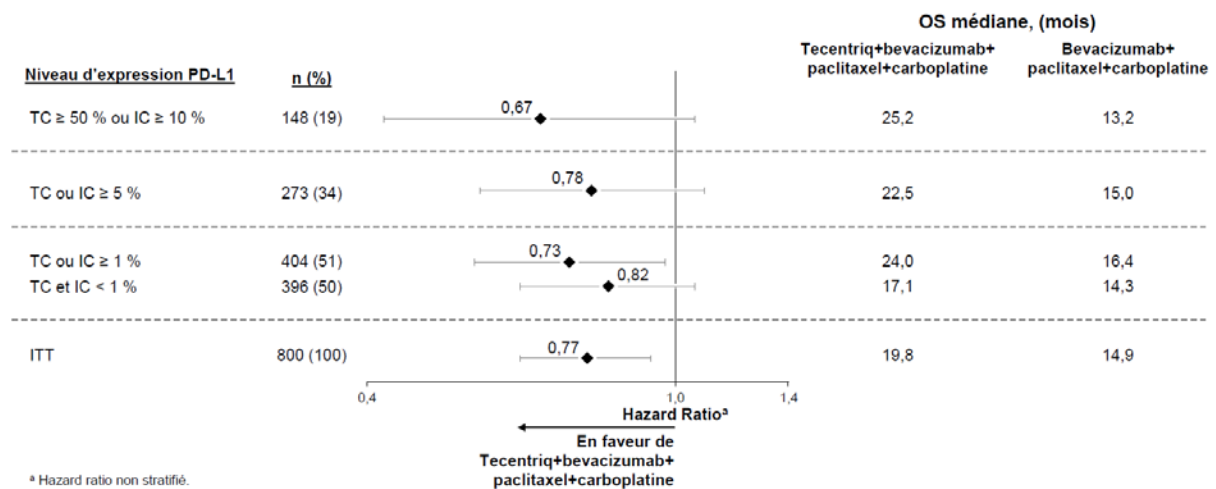


Figure 6 : Courbe de Kaplan-Meier de la PFS dans la population ITT (IMpower150)

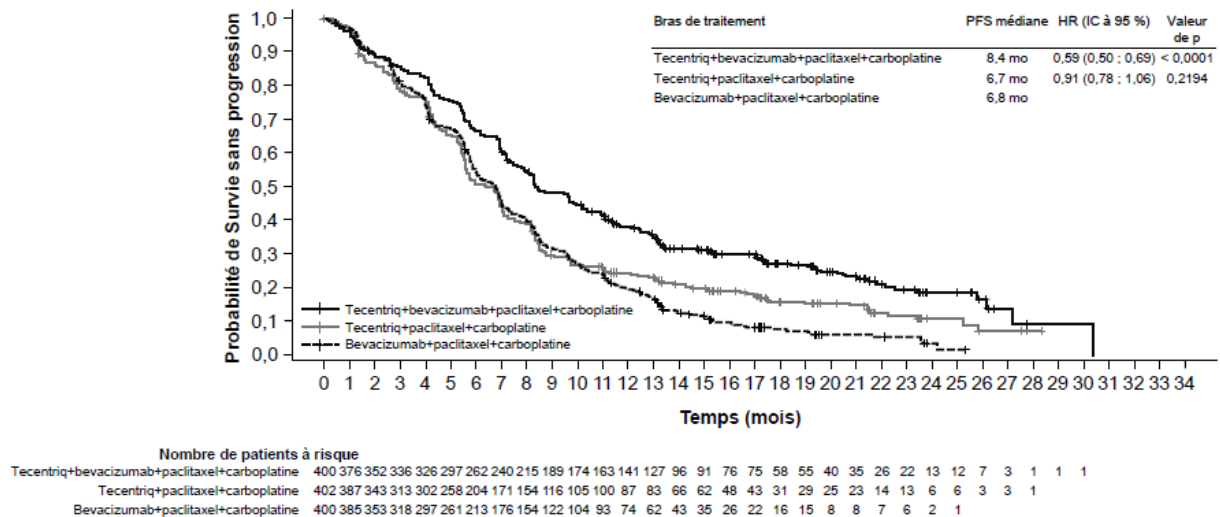
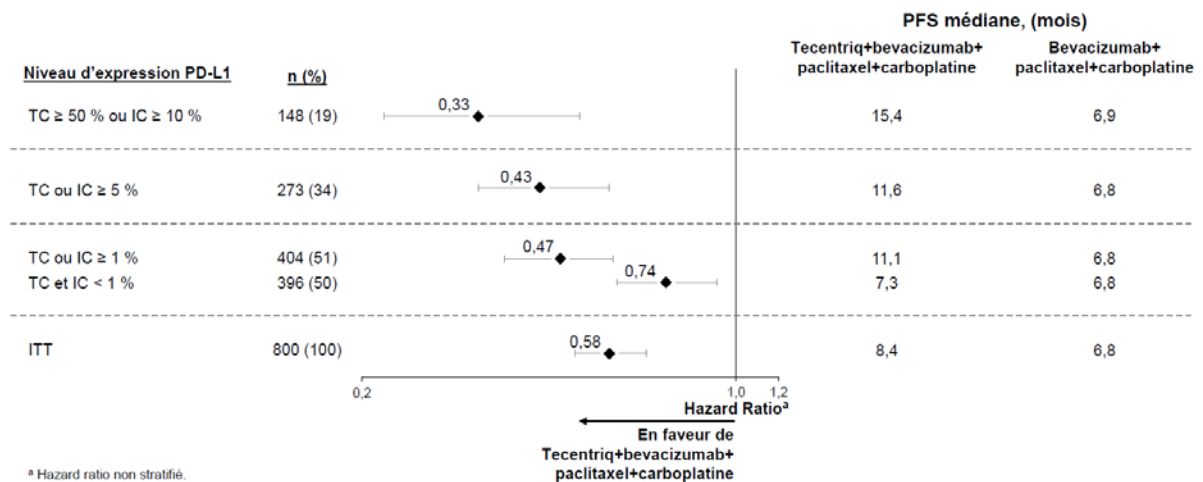


Figure 7 : Forest plot de la survie sans progression selon l'expression de PD-L1 dans la population ITT, Bras B vs C (IMpower150)



Dans le bras B comparé au bras C, les analyses en sous-groupes pré-spécifiées issues de l'analyse intermédiaire de l'OS ont montré une amélioration de l'OS pour les patients avec des mutations de l'EGFR ou des réarrangements du gène ALK (hazard ratio [HR] de 0,54, [IC à 95 % : 0,29 ; 1,03] ; OS médiane non atteinte *vs* 17,5 mois) et des métastases hépatiques (HR de 0,52 [IC à 95 % : 0,33 ; 0,82] ; OS médiane de 13,3 mois *vs* 9,4 mois). Des améliorations de la PFS ont également été observées chez les patients avec des mutations de l'EGFR ou des réarrangements du gène ALK (HR de 0,55 [IC à 95 % : 0,35 ; 0,87] ; PFS médiane de 10,0 mois *vs* 6,1 mois) et des métastases hépatiques (HR de 0,41 [IC à 95 % : 0,26 ; 0,62] ; PFS médiane de 8,2 mois *vs* 5,4 mois). Les résultats de l'OS étaient similaires pour les sous-groupes de patients âgés respectivement de moins de 65 ans et de 65 ans et plus. Les données chez les patients âgés de 75 ans et plus sont trop limitées pour tirer des conclusions sur cette population. Pour toutes les analyses de sous-groupes, aucun test statistique formel n'avait été planifié.

IMpower130 (GO29537) : essai clinique de phase III, randomisé, chez des patients naïfs de chimiothérapie atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique, en association au nab-paclitaxel et au carboplatine

Un essai clinique de phase III, randomisé, en ouvert, GO29537 (IMpower130), a été mené afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'atezolizumab en association au nab-paclitaxel et au carboplatine, chez des patients naïfs de chimiothérapie atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique. Les patients avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK devaient avoir été traités au préalable avec des inhibiteurs de la tyrosine kinase.

Le stade de la maladie chez les patients a été établi selon la 7^{ème} édition de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC). Les patients ont été exclus s'ils présentaient un antécédent de maladie auto-immune, s'ils avaient reçu un vaccin vivant atténué dans les 28 jours précédant la randomisation, s'ils avaient reçu un traitement immunostimulant systémique dans les 4 semaines ou un médicament immunosuppresseur systémique dans les 2 semaines précédant la randomisation et s'ils présentaient des métastases cérébrales actives ou non traitées. Les patients ayant déjà reçu un traitement par des agonistes CD137 ou des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (anticorps thérapeutiques anti-PD-1 et anti-PD-L1) n'étaient pas éligibles. Toutefois, les patients ayant déjà reçu un traitement par un anti-CTLA-4 pouvaient être inclus, à condition que la dernière dose ait été reçue au moins 6 semaines avant la randomisation et qu'aucun antécédent d'évènement indésirable grave à médiation immunitaire n'ait été observé avec l'anti-CTLA-4 (grades 3 et 4 selon NCI-CTCAE). Des évaluations tumorales ont été réalisées toutes les 6 semaines pendant les 48 premières semaines suivant le Cycle 1, puis toutes les 9 semaines par la suite. Des échantillons tumoraux ont été évalués pour l'expression de PD-L1 sur les cellules tumorales (TC) et 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.

Les patients, y compris ceux avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK, ont été inclus et randomisés selon un rapport 2 : 1 pour recevoir l'un des traitements décrits dans le Tableau 11. La randomisation a été stratifiée selon le sexe, la présence de métastases hépatiques et le statut d'expression de PD-L1 sur les TC et les IC. Les patients recevant le traitement B ont pu changer de traitement et recevoir l'atezolizumab en monothérapie après progression de la maladie.

Tableau 11 : Traitements intraveineux (IMpower130)

Traitement	Induction (quatre ou six cycles de 21 jours)	Entretien (cycles de 21 jours)
A	Atezolizumab (1 200 mg) ^a + nab-paclitaxel (100 mg/m ²) ^{b,c} + carboplatine (AUC 6) ^c	Atezolizumab (1 200 mg) ^a
B	Nab-paclitaxel (100 mg/m ²) ^{b,c} + carboplatine (AUC 6) ^c	Meilleurs soins de soutien ou pémétréxed

^a L'atezolizumab est administré jusqu'à perte du bénéfice clinique évaluée par l'investigateur

^b Le nab-paclitaxel est administré les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle

^c Le nab-paclitaxel et le carboplatine sont administrés jusqu'à la fin de 4-6 cycles ou progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable, selon l'évènement survenant en premier

Les caractéristiques démographiques et pathologiques à l'inclusion de la population étudiée, définie comme la population ITT-WT (n = 679), étaient bien équilibrées entre les bras de traitement. L'âge médian était de 64 ans (étendue de 18 à 86 ans). La majorité des patients était de sexe masculin (59 %) et de type caucasien (90 %). 14,7 % des patients avaient des métastases hépatiques à l'inclusion et la plupart des patients étaient fumeurs ou anciens fumeurs (90 %). La majorité des patients présentaient un indice de performance ECOG à l'inclusion de 1 (59 %) et une expression de PD-L1 < 1 % (environ 52 %). Parmi les 107 patients du bras B ayant un statut de maladie stable, réponse partielle ou réponse complète après la phase d'induction, 40 ont reçu un traitement d'entretien à base de pémétréxed.

L'analyse principale a été réalisée chez tous les patients, en excluant ceux avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK, définie comme la population ITT-WT (n = 679). Les patients avaient une durée médiane de suivi de la survie de 18,6 mois et présentaient une amélioration de l'OS et de la PFS avec l'atezolizumab en association au nab-paclitaxel et au carboplatine, comparé au bras contrôle. Les principaux résultats sont résumés dans le Tableau 12 et les courbes de Kaplan-Meier pour l'OS et la PFS sont présentées en Figures 8 et 10, respectivement. Les résultats exploratoires de l'OS et de la PFS selon l'expression de PD-L1 sont résumés en Figures 9 et 11, respectivement. Les patients atteints de métastases hépatiques ne présentaient pas d'amélioration de la PFS ou de l'OS avec l'atezolizumab en association au nab-paclitaxel et au carboplatine, comparé au nab-paclitaxel et carboplatine (HR de 0,93, [IC à 95 % : 0,59 ; 1,47] pour la PFS et HR de 1,04, [IC à 95 % : 0,63 ; 1,72] pour l'OS, respectivement).

59 % des patients du bras nab-paclitaxel et carboplatine ont reçu une immunothérapie anticancéreuse après progression de la maladie, ce qui inclut l'atezolizumab en traitement de substitution (41 % de tous les patients), comparé à 7,3 % des patients du bras atezolizumab, nab-paclitaxel et carboplatine.

Dans une analyse exploratoire avec un suivi plus long (médiane : 24,1 mois), l'OS médiane pour les deux bras était inchangée par rapport à l'analyse principale, avec un HR = 0,82 [IC à 95 % : 0,67 ; 1,01].

Tableau 12 : Résumé de l'efficacité dans la population ITT-WT de l'analyse principale (IMpower130)

Critères d'évaluation d'efficacité	Bras A (Atezolizumab + nab-paclitaxel + carboplatine)	Bras B (Nab-paclitaxel + carboplatine)
Co-critères principaux d'évaluation		
OS	n = 451	n = 228
Nombre de décès (%)	226 (50,1 %)	131 (57,5 %)
Temps médian avant événements (mois)	18,6	13,9
IC à 95 %	(16,0 ; 21,2)	(12,0 ; 18,7)
Hazard ratio stratifié ‡ (IC à 95 %)	0,79 (0,64 ; 0,98)	
Valeur de p	0,033	
OS à 12 mois (%)	63	56
PFS évaluée par l'investigateur (RECIST v1.1)	n = 451	n = 228
Nombre d'événements (%)	347 (76,9 %)	198 (86,8 %)
Durée médiane de la PFS (mois)	7,0	5,5
IC à 95 %	(6,2 ; 7,3)	(4,4 ; 5,9)
Hazard ratio stratifié ‡ (IC à 95 %)	0,64 (0,54 ; 0,77)	
Valeur de p	< 0,0001	
PFS à 12 mois (%)	29 %	14 %
Autres critères		
ORR évaluée par l'investigateur (RECIST v1.1)^	n = 447	n = 226
Nombre de répondeurs confirmés (%)	220 (49,2 %)	72 (31,9 %)
IC à 95 %	(44,5 ; 54,0)	(25,8 ; 38,4)
Nombre de réponses complètes (%)	11 (2,5 %)	3 (1,3 %)
Nombre de réponses partielles (%)	209 (46,8 %)	69 (30,5 %)
DOR confirmée évaluée par l'investigateur (RECIST v1.1)^	n = 220	n = 72
Médiane en mois	8,4	6,1
IC à 95 %	(6,9 ; 11,8)	(5,5 ; 7,9)

‡ Stratifiée selon le sexe et l'expression de PD-L1 sur les TC et les IC

^ L'ORR et la DOR confirmés sont des critères exploratoires

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

Figure 8 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (IMpower130)

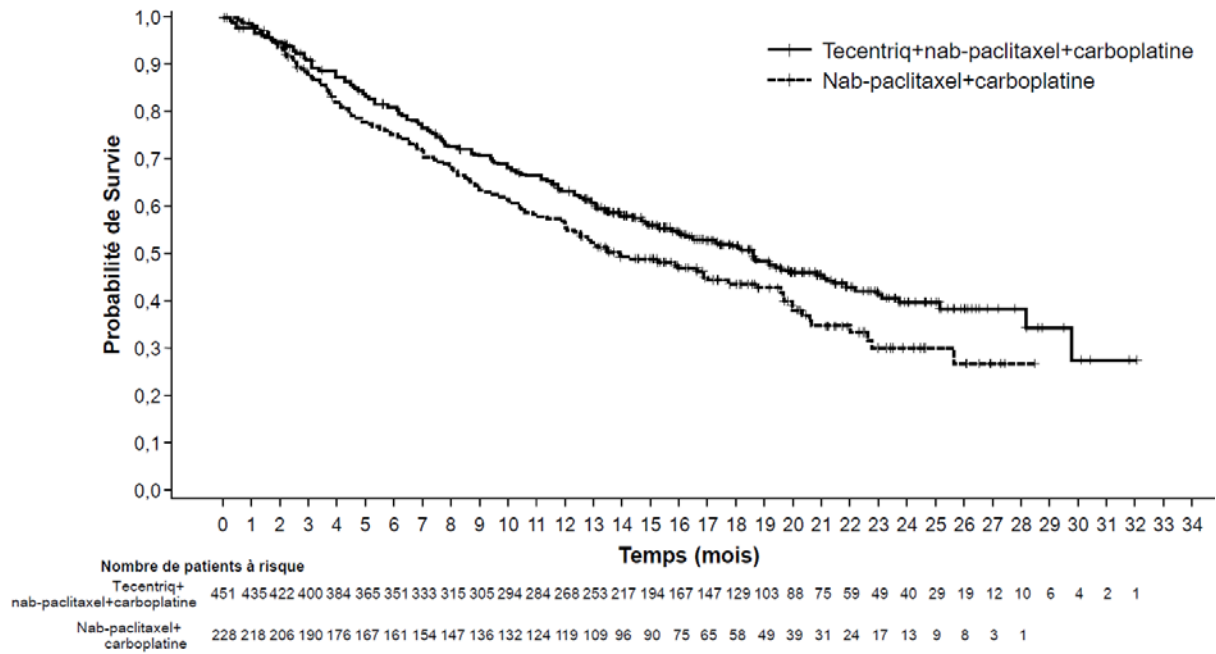


Figure 9 : Forest plot de la survie globale selon l'expression de PD-L1 (IMpower130)

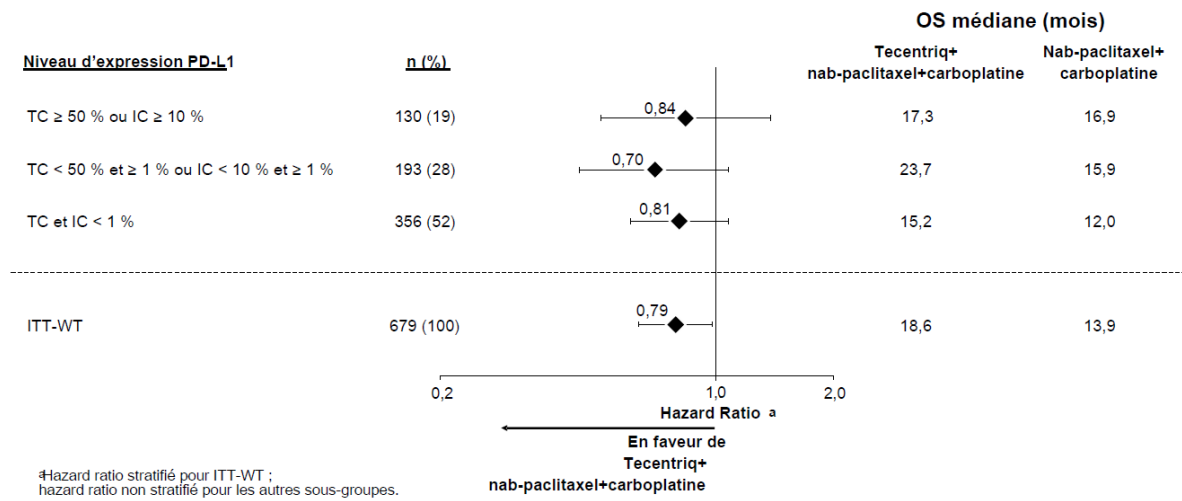


Figure 10 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (IMpower130)

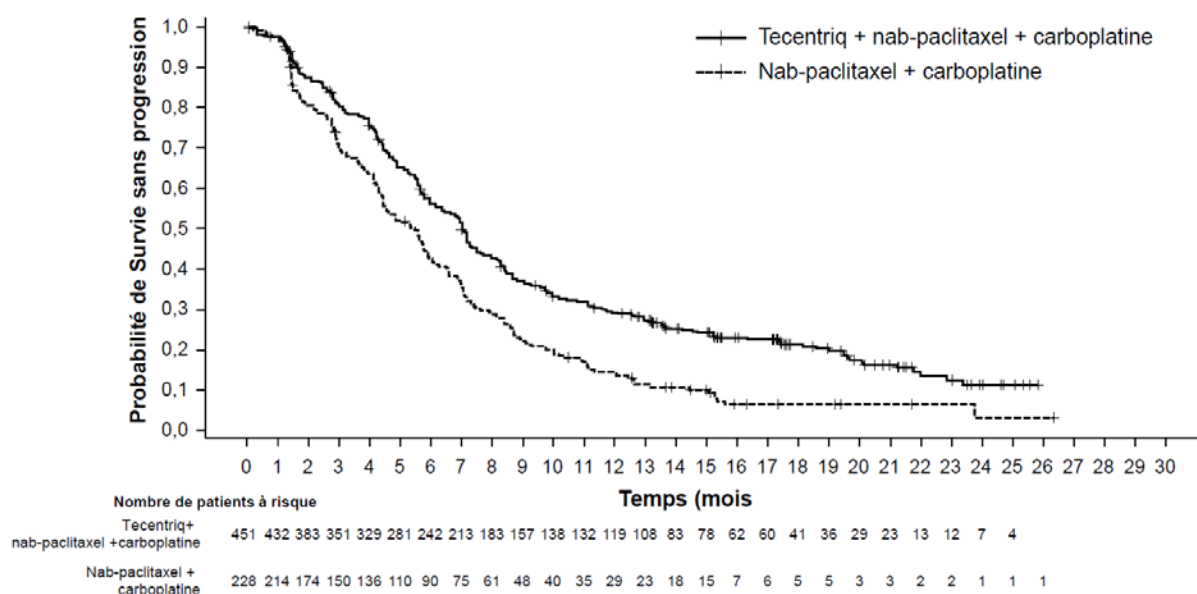
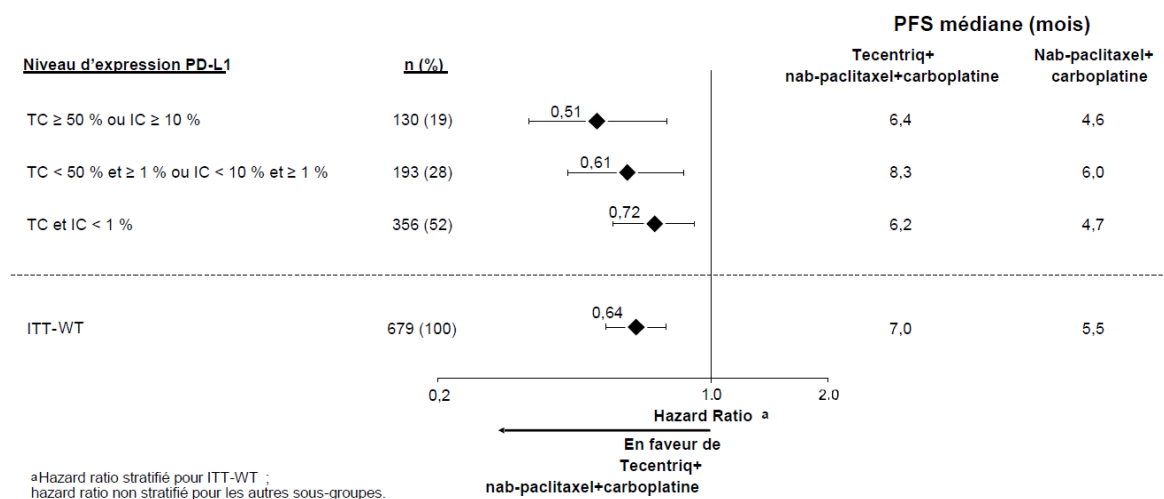


Figure 11 : Forest plot de la survie sans progression selon l'expression de PD-L1 (IMpower130)



IMpower110 (GO29431) : essai clinique randomisé de phase III chez des patients naïfs de chimiothérapie atteints d'un CBNPC métastatique

Un essai clinique de phase III, en ouvert, multicentrique, randomisé, IMpower 110, a été mené afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'atezolizumab chez des patients naïfs de chimiothérapie atteints d'un CBNPC métastatique. Les patients présentaient une expression de PD-L1 ≥ 1 % sur les cellules tumorales (TC) (marquage de PD-L1 ≥ 1 % des cellules tumorales) ou ≥ 1 % sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (IC) (cellules immunitaires infiltrant la tumeur avec marquage de PD-L1 couvrant ≥ 1 % de la surface tumorale) d'après le test VENTANA PD-L1 (SP142).

Au total, 572 patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir atezolizumab (bras A) ou une chimiothérapie (bras B). L'atezolizumab a été administré à une dose fixe de 1 200 mg par perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines jusqu'à la perte du bénéfice clinique évaluée par l'investigateur ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Les schémas thérapeutiques de chimiothérapie sont décrits dans le Tableau 13. La randomisation a été stratifiée selon le sexe, l'indice de performance ECOG, l'histologie, et l'expression de PD-L1 sur les cellules tumorales (TC) et les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (IC).

Tableau 13 : Schémas thérapeutiques de chimiothérapie par voie intraveineuse (IMpower110)

Schéma thérapeutique ^e	Induction (4 ou 6 cycles de 21 jours)	Entretien (cycles de 21 jours)
B (non épidermoïde)	Cisplatine ^a (75 mg/m ²) + pémétréxed ^a (500 mg/m ²) OU Carboplatine ^a (AUC 6) + pémétréxed ^a (500 mg/m ²)	Pémétréxed ^{b,d} (500 mg/m ²)
B (épidermoïde)	Cisplatine ^a (75 mg/m ²) + gemcitabine ^{a,c} (1 250 mg/m ²) OU Carboplatine ^a (AUC 5) + gemcitabine ^{a,c} (1 000 mg/m ²)	Meilleurs soins de soutien ^d

^a Le cisplatine, le carboplatine, le pémétréxed et la gemcitabine sont administrés jusqu'à la fin des 4 ou 6 cycles, ou progression de la maladie, ou survenue d'une toxicité inacceptable

^b Le pémétréxed est administré comme traitement d'entretien tous les 21 jours jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable

^c La gemcitabine est administrée les jours 1 et 8 de chaque cycle

^d Aucun cross-over n'a été autorisé depuis le bras contrôle (chimiothérapie à base de platine) vers le bras atezolizumab (bras A)

Les patients ont été exclus s'ils présentaient un antécédent de maladie auto-immune, s'ils avaient reçu un vaccin vivant atténué dans les 28 jours précédant la randomisation, s'ils avaient reçu des traitements immunostimulants systémiques dans les 4 semaines ou des médicaments immunosuppresseurs systémiques dans les 2 semaines précédant la randomisation, s'ils présentaient des métastases cérébrales actives ou non traitées. Des évaluations tumorales ont été réalisées toutes les 6 semaines pendant les 48 premières semaines suivant le jour 1 du cycle 1, puis toutes les 9 semaines par la suite.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques à l'inclusion des patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 1 % sur les cellules tumorales ou ≥ 1 % sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur, sans EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (n = 554), étaient bien équilibrées entre les bras de traitement. L'âge médian était de 64,5 ans (étendue : 30 à 87) et 70 % des patients étaient de sexe masculin. La majorité des patients était de type caucasien (84 %) et asiatique (14 %). La plupart des patients étaient fumeurs ou anciens fumeurs (87 %) et l'indice de performance ECOG à l'inclusion était de 0 (36 %) ou 1 (64 %). Globalement, 69 % des patients présentaient un CBNPC de type non-épidermoïde et 31 % présentaient un CBNPC de type épidermoïde. Les caractéristiques démographiques et pathologiques à l'inclusion des patients présentant une expression élevée de PD-L1 (PD-L1 ≥ 50 % sur les cellules tumorales ou ≥ 10 % sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur), sans EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (n = 205), étaient généralement représentatives de l'ensemble de la population de l'essai et étaient bien équilibrées entre les bras de traitement.

Le critère principal d'évaluation d'efficacité était la survie globale (OS). Au moment de l'analyse intermédiaire de l'OS, les patients présentant une expression élevée de PD-L1 à l'exclusion des patients ayant une mutation de l'EGFR ou des réarrangements du gène ALK (n = 205) ont montré une amélioration statistiquement significative de la survie globale pour les patients randomisés recevant l'atezolizumab (bras A) comparé à la chimiothérapie (bras B) (HR de 0,59, IC à 95 % : [0,40 ; 0,89] ; OS médiane de 20,2 mois vs 13,1 mois) avec une valeur de p bilatérale de 0,0106. Les patients présentant une expression élevée de PD-L1 avaient une durée médiane de suivi de la survie de 15,7 mois.

Dans une analyse exploratoire de l'OS avec un plus long suivi (médiane : 31,3 mois) pour ces patients, l'OS médiane pour le bras atezolizumab était inchangée par rapport à l'analyse intermédiaire principale de l'OS (20,2 mois) et était de 14,7 mois pour le bras chimiothérapie (HR de 0,76, IC à 95 % : [0,54 ; 1,09]). Les résultats clés issus de l'analyse exploratoire sont résumés dans le Tableau 14. Les courbes de Kaplan-Meier pour l'OS et la PFS chez les patients présentant une expression élevée de PD-L1 sont présentées en Figures 12 et 13. Une proportion plus élevée de patients est décédée au cours des 2,5 premiers mois dans le bras atezolizumab (16/107, 15,0 %) par rapport au bras

chimiothérapie (10/98, 10,2 %). Aucun facteur spécifique associé aux décès prématurés n'a pu être identifié.

Tableau 14 : Résumé de l'efficacité chez les patients présentant une expression élevée de PD-L1 ≥ 50 % sur les cellules tumorales ou ≥ 10 % sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (IMpower110)

Critères d'évaluation de l'efficacité	Bras A (Atezolizumab)	Bras B (Chimiothérapie)
Critère principal d'évaluation de l'efficacité		
Survie globale (OS)	n = 107	n = 98
Nombre de décès (%)	64 (59,8 %)	64 (65,3 %)
Temps médian avant événements (mois)	20,2	14,7
IC à 95 %	(17,2 ; 27,9)	(7,4 ; 17,7)
Hazard ratio stratifié [‡] (IC à 95 %)	0,76 (0,54 ; 1,09)	
OS à 12 mois (%)	66,1	52,3
Critères secondaires d'évaluation		
PFS évaluée par l'investigateur (RECIST v1.1)	n = 107	n = 98
Nombre d'événements (%)	82 (76,6 %)	87 (88,8 %)
Durée médiane de la PFS (mois)	8,2	5,0
IC à 95 %	(6,8 ; 11,4)	(4,2 ; 5,7)
Hazard ratio stratifié [‡] (IC à 95 %)	0,59 (0,43 ; 0,81)	
PFS à 12 mois (%)	39,2	19,2
ORR évalué par l'investigateur (RECIST v1.1)	n = 107	n = 98
Nombre de répondeurs (%)	43 (40,2 %)	28 (28,6 %)
IC à 95 %	(30,8 ; 50,1)	(19,9 ; 38,6)
Nombre de réponses complètes (%)	1 (0,9 %)	2 (2,0 %)
Nombre de réponses partielles (%)	42 (39,3 %)	26 (26,5 %)
DOR évaluée par l'investigateur (RECIST v1.1)	n = 43	n = 28
Médiane en mois	38,9	8,3
IC à 95 %	(16,1 ; NE)	(5,6 ; 11,0)

[‡] Stratifié selon le sexe et l'indice de performance ECOG (0 vs 1)

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

Figure 12 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale chez les patients présentant une expression élevée de PD-L1 ≥ 50 % sur les cellules tumorales ou ≥ 10 % sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (IMpower110)

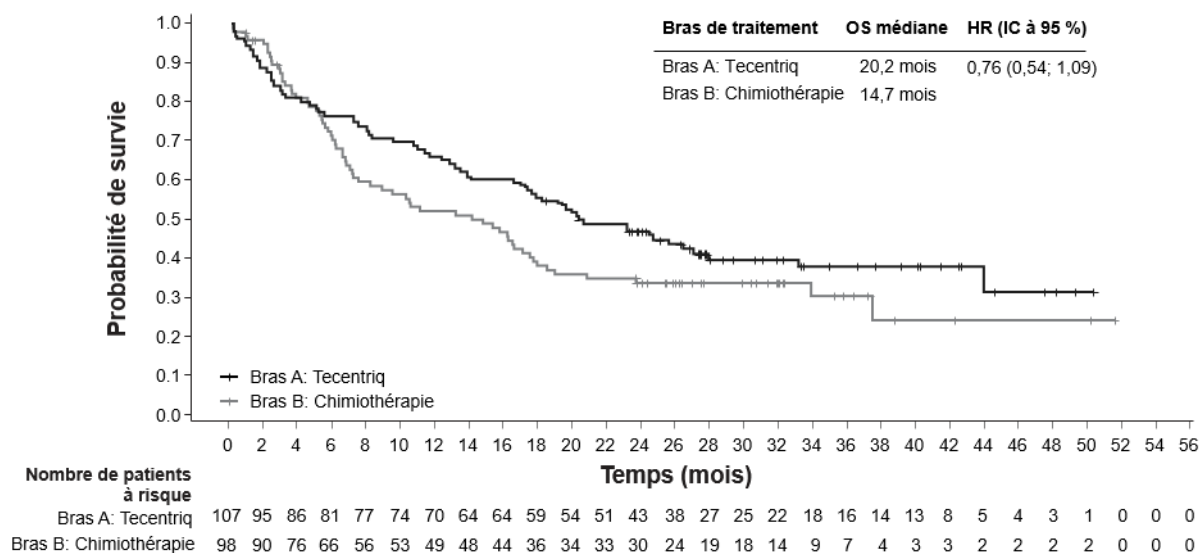
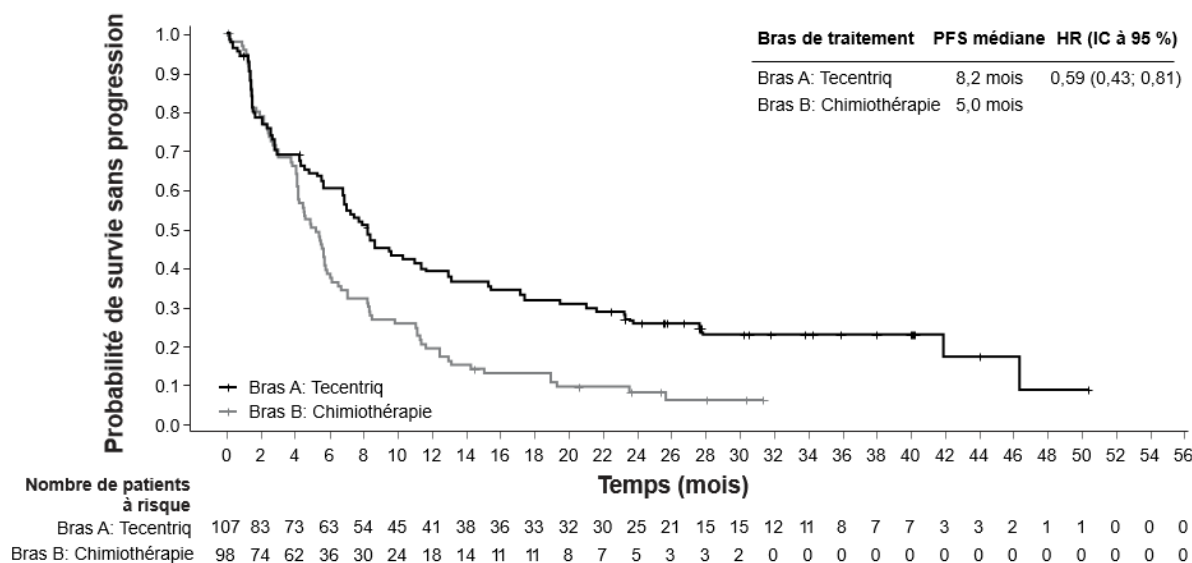


Figure 13 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression chez les patients présentant une expression élevée de PD-L1 ≥ 50 % sur les cellules tumorales ou ≥ 10 % sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (IMpower110)



L'amélioration observée de l'OS dans le bras atezolizumab en comparaison avec le bras chimiothérapie a été montrée de manière homogène dans tous les sous-groupes de patients présentant une expression élevée de PD-L1, incluant à la fois les patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde (hazard ratio [HR] de 0,62, IC à 95 % : [0,40 ; 0,96] ; OS médiane de 20,2 mois vs 10,5 mois) et les patients atteints d'un CBNPC épidermoïde (HR de 0,56, IC à 95 % : [0,23 ; 1,37] ; OS médiane non atteinte vs 15,3 mois). Les données obtenues pour les patients ≥ 75 ans et les patients n'ayant jamais été fumeurs sont trop limitées pour tirer des conclusions dans ces sous-groupes.

Traitement de deuxième ligne du CBNPC

OAK (GO28915) : essai clinique randomisé de phase III chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique préalablement 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. Cet essai 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 médicament 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'essai a inclus au total 1 225 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 1 200 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 était 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 cet essai avec un suivi médian de la survie de 21 mois sont résumés dans le Tableau 15. Les courbes de Kaplan-Meier pour l'OS dans la population ITT sont présentées en Figure 14. La Figure 15 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 15 : 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'Evaluation 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 14 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale dans la population de l'analyse primaire (population globale) (OAK)

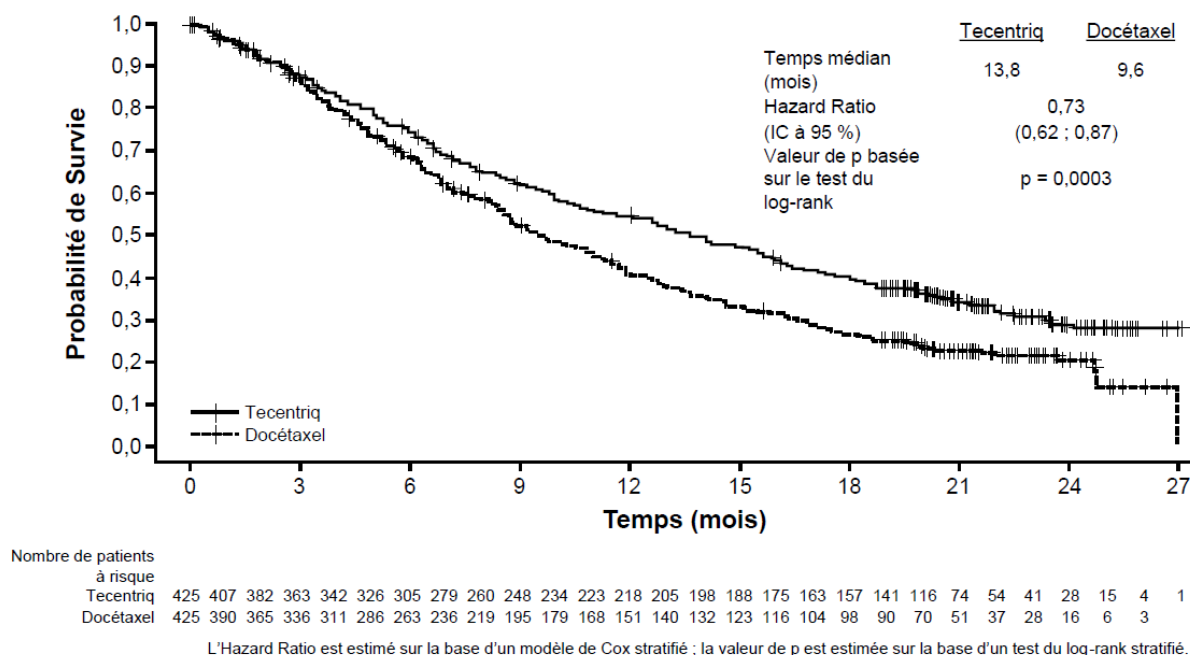
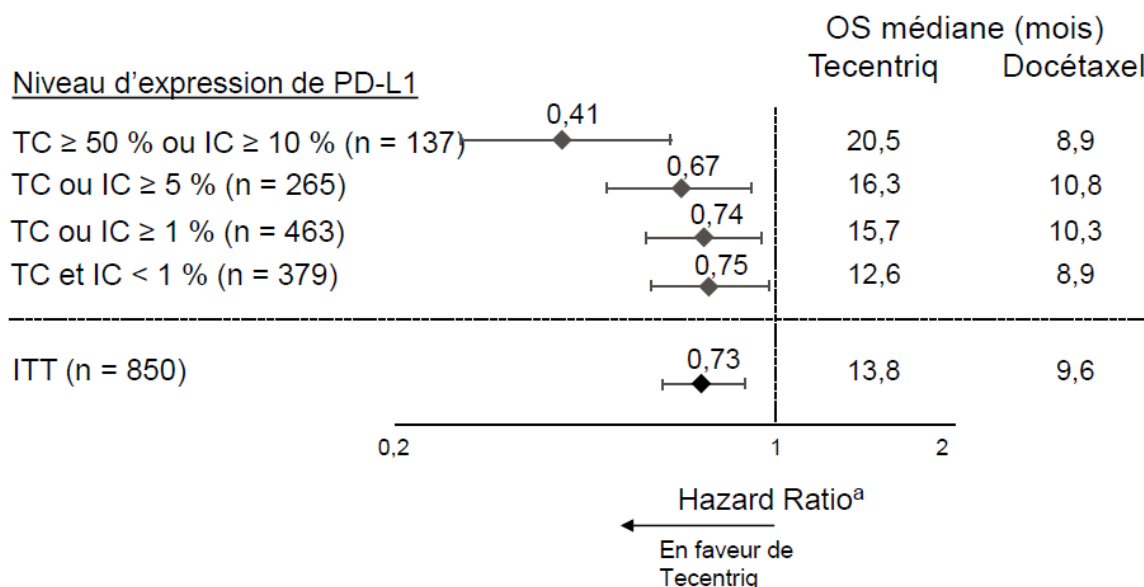


Figure 15 : Forest plot de la survie globale selon l'expression de PD-L1 dans la population de l'analyse primaire (OAK)



^aHR stratifié pour ITT et TC ou IC ≥ 1 %. HR non stratifié pour les autres sous-groupes exploratoires.

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 préalablement traité par chimiothérapie

Un essai de phase II, multicentrique, international, randomisé, en ouvert, contrôlé, POPLAR a été mené 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 (1 200 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.

Cancer bronchique à petites cellules (CBPC)

IMpower133 (GO30081) : essai clinique de phase I/III, randomisé, chez des patients naïfs de chimiothérapie atteints d'un CBPC de stade étendu, en association au carboplatine et à l'étoposide

Un essai clinique de phase I/III, multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo, IMpower133, a été mené afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'atezolizumab en association au carboplatine et à l'étoposide, chez des patients naïfs de chimiothérapie atteints d'un CBPC de stade étendu.

Les patients ont été exclus s'ils présentaient des métastases cérébrales actives ou non traitées, un antécédent de maladie auto-immune, s'ils avaient reçu un vaccin vivant atténué dans les 4 semaines précédant la randomisation, s'ils avaient reçu un médicament immunosuppresseur systémique dans la semaine précédant la randomisation. Des évaluations tumorales ont été réalisées toutes les 6 semaines pendant les 48 premières semaines suivant le Jour 1 du Cycle 1, puis toutes les 9 semaines par la suite. Les patients répondant aux critères établis et acceptant d'être traités au-delà de la progression de la maladie ont fait l'objet d'une évaluation tumorale toutes les 6 semaines jusqu'à l'arrêt du traitement.

Au total, 403 patients ont été inclus et randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir l'un des traitements décrits dans le Tableau 16. La randomisation a été stratifiée selon le sexe, l'indice de performance ECOG et la présence de métastases cérébrales.

Tableau 16 : Traitements intraveineux (IMpower133)

Traitement	Induction (quatre cycles de 21 jours)	Entretien (cycles de 21 jours)
A	Atezolizumab (1 200 mg) ^a + carboplatine (AUC 5) ^b + étoposide (100 mg/m ²) ^{b,c}	Atezolizumab (1 200 mg) ^a
B	Placebo + carboplatine (AUC 5) ^b + étoposide (100 mg/m ²) ^{b,c}	Placebo

^a L'atezolizumab est administré jusqu'à perte du bénéfice clinique évaluée par l'investigateur

^b Le carboplatine et l'étoposide ont été administrés jusqu'à la fin des 4 cycles ou jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable, selon l'événement survenant en premier

^c L'étoposide a été administré aux jours 1, 2 et 3 de chaque cycle

Les caractéristiques démographiques et pathologiques à l'inclusion de la population étudiée étaient bien équilibrées entre les bras de traitement. L'âge médian était de 64 ans (étendue : 26 à 90 ans) avec 10 % des patients âgés de 75 ans et plus. La majorité des patients était de sexe masculin (65 %), de type caucasien (80 %) et 9 % présentaient des métastases cérébrales. La plupart des patients étaient fumeurs ou anciens fumeurs (97 %). L'indice de performance ECOG à l'inclusion était de 0 (35 %) ou 1 (65 %).

Au moment de l'analyse principale, les patients avaient une durée médiane de suivi de la survie de 13,9 mois. Une amélioration statistiquement significative de l'OS a été observée avec l'atezolizumab en association au carboplatine et à l'étoposide, comparé au bras contrôle (HR de 0,70, IC à 95 % : [0,54 ; 0,91] ; OS médiane de 12,3 mois vs 10,3 mois). Dans l'analyse finale exploratoire de l'OS avec un plus long suivi (médiane : 22,9 mois), l'OS médiane pour les deux bras était inchangée par rapport à l'analyse intermédiaire principale de l'OS. Les résultats de PFS, d'ORR et de DOR issus de l'analyse principale, ainsi que l'analyse finale exploratoire de l'OS, sont résumés dans le Tableau 17. Les courbes de Kaplan-Meier pour l'OS et la PFS sont présentées en Figures 16 et 17. Les données sur les patients présentant des métastases cérébrales sont trop limitées pour tirer des conclusions sur cette population.

Tableau 17 : Résumé de l'efficacité (IMpower133)

Critères principaux d'évaluation d'efficacité	Bras A (Atezolizumab + carboplatine + étoposide)	Bras B (Placebo + carboplatine + étoposide)
<i>Co-critères principaux d'évaluation</i>		
<i>Analyse de l'OS*</i>	n = 201	n = 202
Nombre de décès (%)	142 (70,6 %)	160 (79,2 %)
Temps médian avant événements (mois)	12,3	10,3
IC à 95 %	(10,8 ; 15,8)	(9,3 ; 11,3)
Hazard ratio stratifié [‡] (IC à 95 %)	0,76 (0,60 ; 0,95)	
Valeur de p	0,0154	
OS à 12 mois (%)	51,9	39,0
<i>PFS évaluée par l'investigateur (RECIST v1.1)**</i>		
	n = 201	n = 202
Nombre d'événements (%)	171 (85,1 %)	189 (93,6 %)
Durée médiane de la PFS (mois)	5,2	4,3
IC à 95 %	(4,4 ; 5,6)	(4,2 ; 4,5)
Hazard ratio stratifié [‡] (IC à 95 %)	0,77 (0,62 ; 0,96)	
Valeur de p	0,0170	
PFS à 6 mois (%)	30,9	22,4
PFS à 12 mois (%)	12,6	5,4
<i>Autres critères d'évaluation</i>		
<i>ORR évalué par l'investigateur (RECIST v1.1)** ^</i>		
	n = 201	n = 202
Nombre de répondeurs (%)	121 (60,2 %)	130 (64,4 %)
IC à 95 %	(53,1 ; 67,0)	(57,3 ; 71,0)
Nombre de réponses complètes (%)	5 (2,5 %)	2 (1,0 %)
Nombre de réponses partielles (%)	116 (57,7 %)	128 (63,4 %)
<i>DOR évaluée par l'investigateur (RECIST v1.1)** ^</i>		
	n = 121	n = 130
Médiane en mois	4,2	3,9
IC à 95 %	(4,1 ; 4,5)	(3,1 ; 4,2)

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

[‡] Stratifié selon le sexe et l'indice de performance ECOG

* Analyse finale exploratoire de l'OS sur les données cliniques au 24 Janvier 2019

** Analyses de la PFS, de l'ORR et de la DOR sur les données cliniques au 24 Avril 2018

*** Dans un but descriptif uniquement

^ L'ORR et la DOR confirmés sont des critères exploratoires

Figure 16 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (IMpower133)

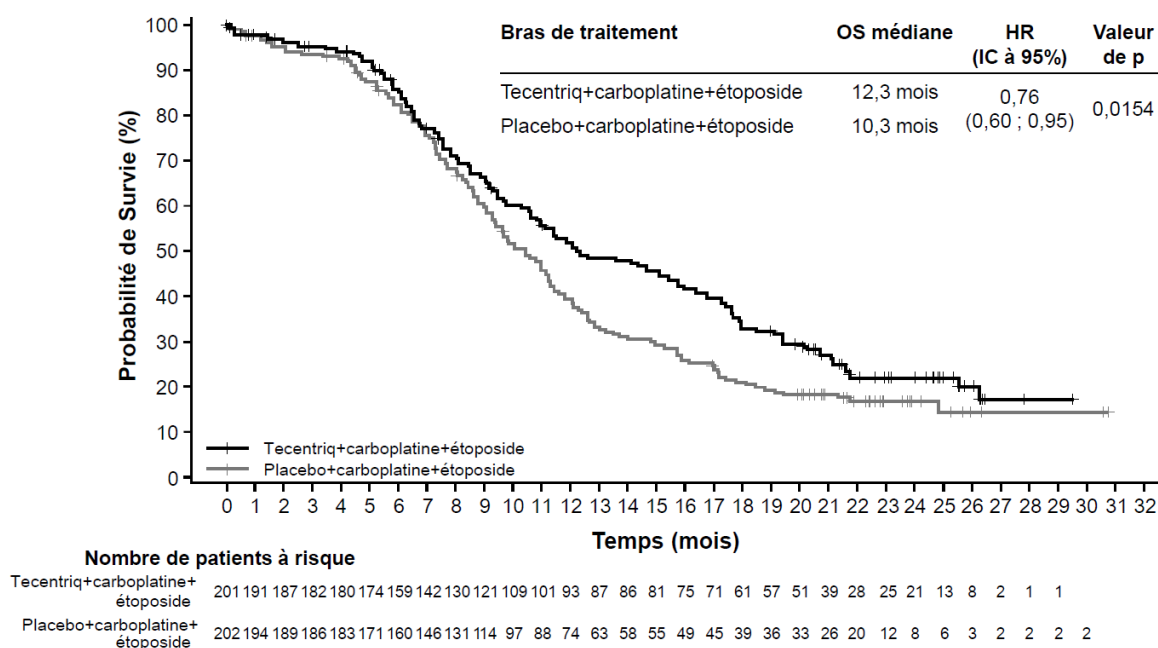
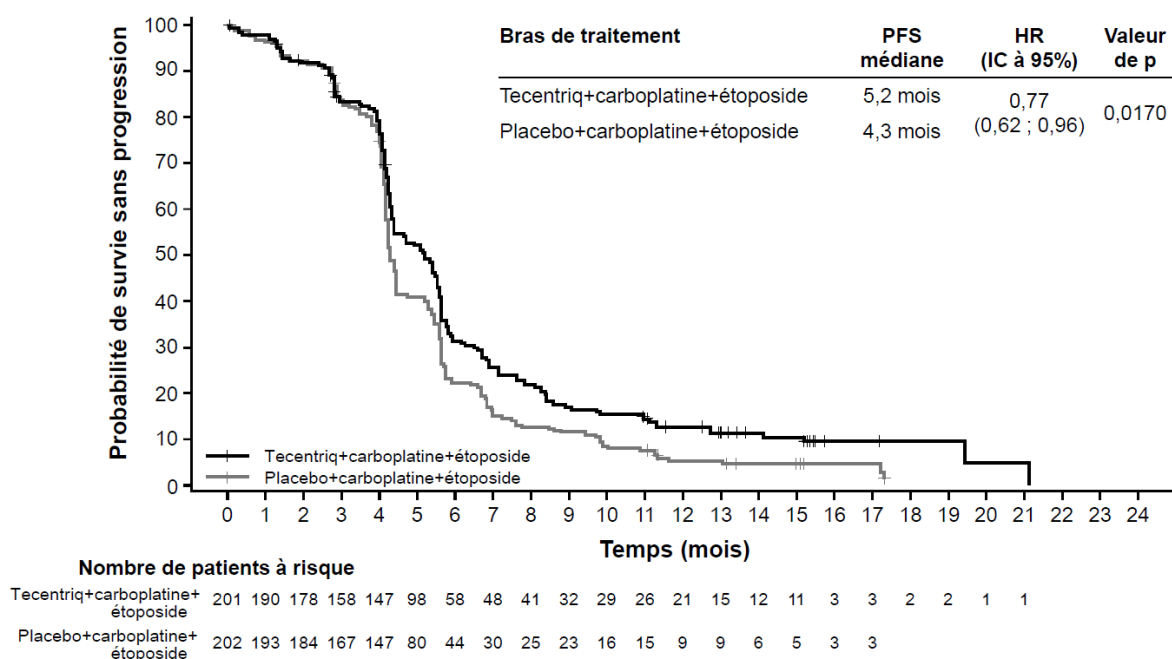


Figure 17 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (IMpower133)



Cancer du sein triple négatif (CSTN)

IMpassion130 (WO29522) : essai clinique de phase III, randomisé, chez des patients atteints d'un CSTN localement avancé ou métastatique non préalablement traités en situation métastatique

Un essai clinique de phase III, en double aveugle, à deux bras, multicentrique, international, randomisé, contrôlé versus placebo, IMpassion130, a été mené afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'atezolizumab en association au nab-paclitaxel, chez des patients atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé non résecable ou métastatique n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique. Les patients devaient être éligibles à une monothérapie par taxane (c'est-à-dire, absence de progression clinique rapide, de métastases viscérales menaçant le pronostic vital ou de besoin d'un contrôle rapide des symptômes et/ou de la maladie). Ils étaient exclus

s'ils avaient précédemment reçu une chimiothérapie en néoadjuvant ou adjuvant au cours des 12 derniers mois, s'ils présentaient des antécédents de maladie auto-immune, s'ils avaient reçu un vaccin vivant atténué dans les 4 semaines précédant la randomisation ou des médicaments immunostimulateurs systémiques dans les 4 semaines précédant la randomisation ou des médicaments immunosuppresseurs systémiques dans les 2 semaines précédant la randomisation, ou s'ils présentaient des métastases cérébrales non traitées, symptomatiques ou corticodépendantes. Des évaluations tumorales étaient réalisées toutes les 8 semaines (± 1 semaine) pendant les 12 premiers mois après le jour 1 du Cycle 1 et toutes les 12 semaines (± 1 semaine) par la suite.

Un total de 902 patients a été inclus et stratifié en fonction de la présence de métastases hépatiques, d'un précédent traitement par taxane et du statut d'expression de PD-L1 dans les cellules immunitaires (CI) infiltrant la tumeur (cellules immunitaires [CI] infiltrant la tumeur avec marquage de PD-L1 < 1 % de la surface tumorale vs. ≥ 1 % de la surface tumorale) évalué au moyen du test VENTANA PD-L1 (SP142).

Les patients étaient randomisés pour recevoir atezolizumab 840 mg ou un placebo par perfusion intraveineuse aux jours 1 et 15 de chaque cycle de 28 jours, plus nab-paclitaxel (100 mg/m²) par perfusion intraveineuse aux jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours. Les patients ont reçu le traitement jusqu'à progression radiologique de la maladie selon les critères RECIST v1.1 ou survenue d'une toxicité inacceptable. Le traitement par atezolizumab pouvait être poursuivi lorsque le nab-paclitaxel était arrêté en raison d'une toxicité inacceptable. Le nombre médian de cycles de traitement était de 7 pour l'atezolizumab et de 6 pour le nab-paclitaxel dans chaque bras de traitement.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques à l'inclusion de la population étaient bien équilibrées entre les bras de traitement de l'essai clinique. La majorité des patients était des femmes (99,6 %), 67,5 % étaient de type caucasien et 17,8 % étaient d'origine asiatique. L'âge médian était de 55 ans (intervalle : 20 - 86). Le statut de performance ECOG à l'inclusion était de 0 (58,4 %) ou de 1 (41,3 %). Globalement, 41 % des patients inclus présentaient une expression de PD-L1 ≥ 1 %, 27 % avaient des métastases hépatiques et 7 % avaient des métastases cérébrales asymptomatiques à l'inclusion. Environ la moitié des patients avait reçu un taxane (51 %) ou une anthracycline (54 %) en (néo-)adjuvant. Les caractéristiques démographiques et pathologiques à l'inclusion de la population chez les patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 1 % étaient généralement représentatives de l'ensemble de la population de l'essai.

Les co-critères principaux d'évaluation d'efficacité étaient la survie sans progression (PFS) évaluée par l'investigateur dans la population ITT et chez les patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 1 % selon les critères RECIST v1.1, ainsi que la survie globale (OS) dans la population ITT et chez les patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 1 %. Les critères secondaires d'évaluation d'efficacité étaient le taux de réponse objective (ORR) et la durée de réponse (DOR) selon les critères RECIST v1.1.

Les résultats de PFS, ORR et DOR dans IMpassion130 chez les patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 1 % au moment de l'analyse finale pour la PFS avec un suivi de la survie médian de 13 mois sont résumés dans le Tableau 18 avec les courbes de Kaplan-Meier de la PFS en Figure 18. Les patients présentant une expression de PD-L1 < 1 % n'ont pas montré d'amélioration de la PFS lorsque l'atezolizumab était ajouté au nab-paclitaxel (HR de 0,94 ; IC à 95 % [0,78 ; 1,13]).

L'analyse finale de l'OS a été réalisée chez les patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 1 % avec un suivi médian de 19,12 mois. Les résultats d'OS sont présentés dans le Tableau 18 et les courbes de Kaplan-Meier en Figure 19. Les patients présentant une expression de PD-L1 < 1 % n'ont pas montré d'amélioration de l'OS lorsque l'atezolizumab était ajouté au nab-paclitaxel (HR de 1,02 ; IC à 95 % [0,84 ; 1,24]).

Des analyses exploratoires en sous-groupe ont été réalisées chez les patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 1 %, en explorant la présence de traitement (néo-)adjuvant précédemment reçu, d'une mutation des gènes BRCA1/2 et de métastases cérébrales asymptomatiques à l'inclusion.

Chez les patients ayant précédemment reçu un traitement (néo-)adjuvant (n = 242), le hazard ratio pour la Survie Sans Progression (PFS) issu de l'analyse principale (finale) était de 0,79 et de 0,77 pour la Survie Globale (OS) finale tandis que chez les patients n'ayant pas précédemment reçu de traitement (néo-)adjuvant (n = 127), le hazard ratio pour la PFS issu de l'analyse principale (finale) était de 0,44 et de 0,54 pour l'OS finale.

Dans l'essai clinique IMpassion130, sur les 614 patients testés, 89 (15 %) étaient porteurs des mutations pathogéniques BRCA1/2. Dans le sous-groupe PD-L1+/ mutation des gènes BRCA1/2, 19 patients ont reçu atezolizumab plus nab-paclitaxel et 26 ont reçu placebo plus nab-paclitaxel. Sur la base de l'analyse exploratoire et compte-tenu de la petite taille de l'échantillon, la présence d'une mutation des gènes BRCA1/2 ne semble pas impacter le bénéfice clinique de la Survie Sans Progression (PFS) d'atezolizumab et du nab-paclitaxel.

Il n'y avait pas de preuve d'efficacité chez les patients présentant des métastases cérébrales asymptomatiques à l'inclusion, bien que le nombre de patients traités soit petit ; la médiane de PFS était de 2,2 mois dans le bras atezolizumab plus nab-paclitaxel (n = 15) contre 5,6 mois dans le bras placebo plus nab-paclitaxel (n = 11) (HR de 1,40 ; IC à 95 % [0,57 ; 3,44]).

Tableau 18 – Résumé de l'efficacité chez les patients présentant une expression de PD-L1 \geq 1 % (IMpassion130)

Critères majeurs d'évaluation de l'efficacité	Atezolizumab + nab-paclitaxel	Placebo + nab-paclitaxel
<i>Critères principaux d'évaluation d'efficacité</i>	n = 185	n = 184
PFS évaluée par l'investigateur (RECIST v1.1) – Analyse principale³		
Nombre d'événements (%)	138 (74,6 %)	157 (85,3 %)
Durée médiane de PFS (mois)	7,5	5,0
IC à 95 %	(6,7 ; 9,2)	(3,8 ; 5,6)
Hazard ratio stratifié [‡] (IC à 95 %)	0,62 (0,49 ; 0,78)	
Valeur de p ¹	< 0,0001	
PFS à 12 mois (%)	29,1	16,4
PFS évaluée par l'investigateur (RECIST v1.1) – Analyse exploratoire actualisée⁴		
Nombre d'événements (%)	149 (80,5 %)	163 (88,6 %)
Durée médiane de PFS (mois)	7,5	5,3
IC à 95 %	(6,7 ; 9,2)	(3,8 ; 5,6)
Hazard ratio stratifié [‡] (IC à 95 %)	0,63 (0,50 ; 0,80)	
Valeur de p ¹	< 0,0001	
PFS à 12 mois (%)	30,3	17,3
OS^{1,2,5}		
Nombre de décès (%)	120 (64,9 %)	139 (75,5 %)
Délai médian avant événements (mois)	25,4	17,9
IC à 95 %	(19,6 ; 30,7)	(13,6 ; 20,3)
Hazard ratio stratifié [‡] (IC à 95 %)	0,67 (0,53 ; 0,86)	
<i>Critères secondaires et exploratoires d'évaluation</i>		
ORR évalué par l'investigateur (RECIST v1.1)³	n = 185	n = 183
Nombre de répondeurs (%)	109 (58,9 %)	78 (42,6 %)
IC à 95 %	(51,5 ; 66,1)	(35,4 ; 50,1)
Nombre de réponses complètes (%)	19 (10,3 %)	2 (1,1 %)
Nombre de réponses partielles (%)	90 (48,6 %)	76 (41,5 %)
Nombre de maladies stables	38 (20,5 %)	49 (26,8 %)
DOR évaluée par l'investigateur³	n = 109	n = 78
Médiane en mois	8,5	5,5
IC à 95 %	(7,3 ; 9,7)	(3,7 ; 7,1)

¹. Basé sur le test du log-rank stratifié.

². Les comparaisons de l'OS entre les bras de traitement chez les patients présentant une expression de PD-L1 \geq 1 % n'ont pas été testées formellement, conformément à la hiérarchie d'analyse prédéfinie.

³. Selon l'analyse finale de la PFS, l'ORR, la DOR et la première analyse intermédiaire de l'OS sur les données cliniques au 17 Avril 2018

⁴. Selon l'analyse exploratoire de la PFS sur les données cliniques au 2 Janvier 2019

⁵. Selon l'analyse finale de l'OS sur les données cliniques au 14 Avril 2020

[‡] Stratifié par la présence de métastases hépatiques et d'un précédent traitement par taxane.

PFS = survie sans progression (progression-free survival) ; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1. ; IC = intervalle de confiance ; ORR = taux de réponse objective (objective response rate) ; DOR = durée de réponse (duration of response) ; OS = survie globale (overall survival) ; NE = non évaluable

Figure 18 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression chez les patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 1 % (IMpassion130)

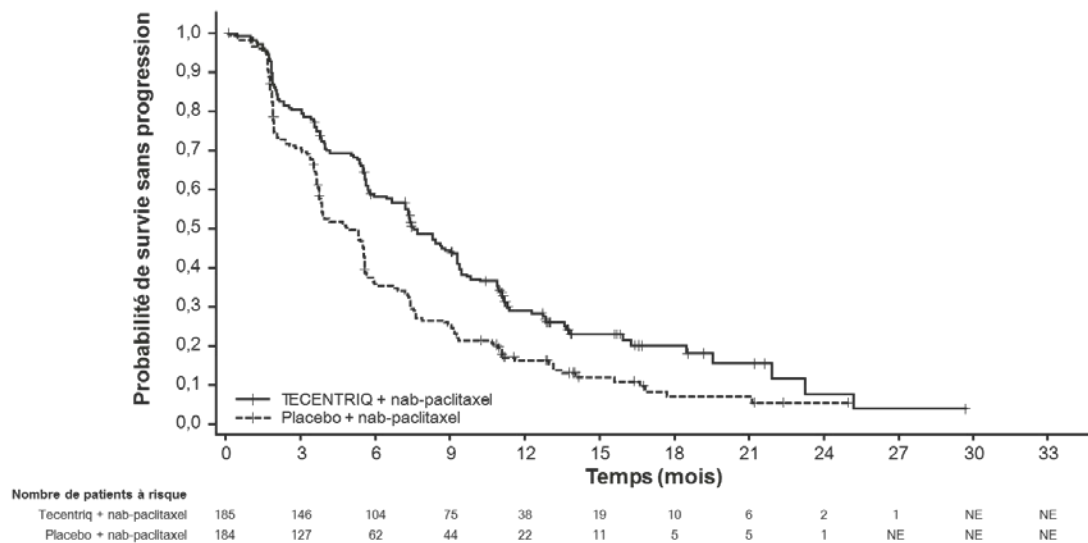
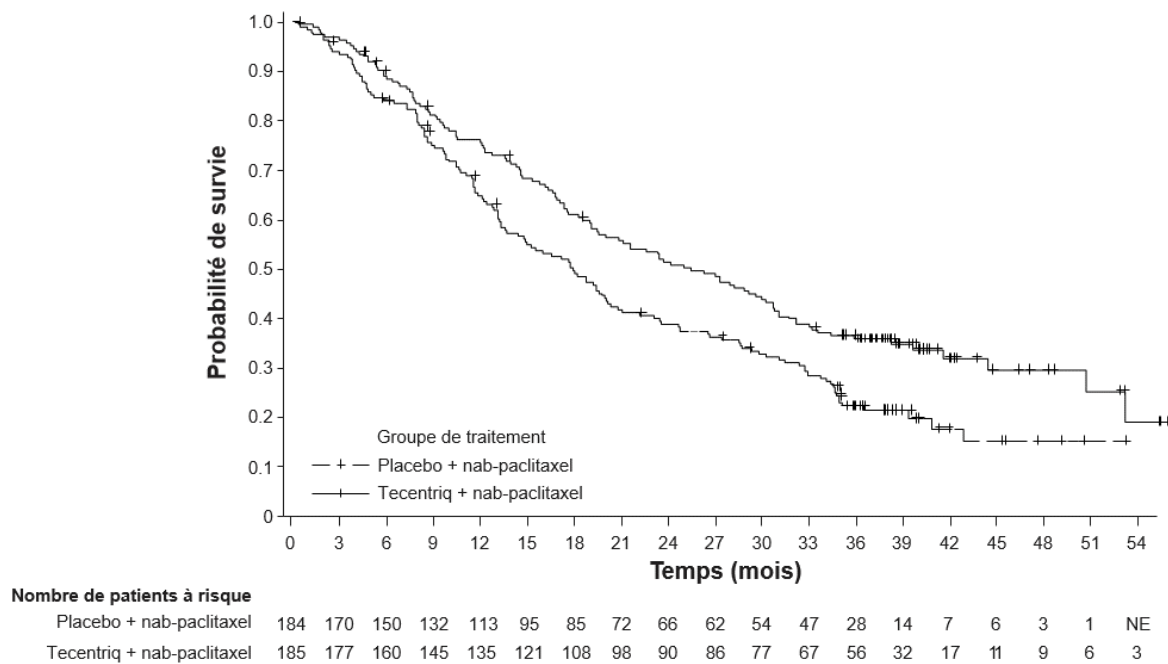


Figure 19 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale chez les patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 1 % (IMpassion130)



Le délai jusqu'à détérioration (une détérioration ≥ 10 points en moins par rapport au score à l'inclusion) de l'état de santé global/qualité de vie liée à la santé, rapporté par les patients, mesuré par le questionnaire EORTC QLQ-C30, était similaire dans chaque groupe de traitement, indiquant que tous les patients ont conservé leur qualité de vie liée à la santé à l'inclusion pendant une durée comparable.

Carcinome hépatocellulaire (CHC)

IMbrave150 (YO40245) : essai clinique de phase III, randomisé, chez des patients atteints d'un CHC non résecable n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, en association au bevacizumab

Un essai clinique de phase III, randomisé, multicentrique, international, en ouvert, IMbrave150, a été mené afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'atezolizumab en association au bevacizumab, chez des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire localement avancé ou métastatique et/ou non résecable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur. Un total de 501 patients a été randomisés (selon un rapport 2:1) pour recevoir, soit l'atezolizumab (1 200 mg) et 15 mg/kg de poids corporel de bevacizumab toutes les 3 semaines par perfusion intraveineuse, soit le sorafénib 400 mg par voie orale deux fois par jour. La randomisation a été stratifiée selon la zone géographique, l'invasion macrovasculaire et/ou l'extension extra-hépatique, le taux d'alpha-fœtoprotéine (AFP) à l'inclusion et l'indice de performance ECOG. Les patients dans les deux bras ont reçu le traitement jusqu'à perte du bénéfice clinique ou toxicité inacceptable. Les patients ont pu arrêter, soit l'atezolizumab, soit le bevacizumab, (p. ex., en raison d'événements indésirables) et continuer le traitement en monothérapie jusqu'à perte du bénéfice clinique ou toxicité inacceptable associée à la monothérapie.

L'essai a inclus des adultes dont la maladie ne relevait pas d'un traitement par chirurgie et/ou de traitements locorégionaux, ou avait progressé après ces traitements, qui présentaient un stade Child-Pugh A, un indice de performance ECOG 0/1 et n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur. Une hémorragie (dont des événements d'issue fatale) est un effet indésirable connu du bevacizumab et une hémorragie gastro-intestinale haute est une complication fréquente et menaçant le pronostic vital chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire. Par conséquent, la présence de varices devait avoir été évaluée chez les patients dans les 6 mois précédant le traitement et les patients ont été exclus en cas de saignement variqueux dans les 6 mois précédant le traitement, de varices non traitées ou partiellement traitées avec saignement ou risque élevé de saignement. Pour les patients atteints d'hépatite B active, un ADN VHB < 500 UI/mL était requis dans les 28 jours précédant l'initiation du traitement de l'essai, et un traitement anti-VHB standard devait être initié pendant au moins 14 jours avant l'entrée dans l'essai et pour la durée de l'essai.

Les patients ont également été exclus en cas d'ascites modérées ou sévères, d'antécédent d'encéphalopathie hépatique, de CHC fibrolamellaire connu, de CHC sarcomatoïde, de cholangiocarcinome et CHC mixtes, de co-infection active par le VHB et le VHC, d'antécédent de maladie auto-immune, d'administration d'un vaccin vivant atténué dans les 4 semaines précédant la randomisation, d'administration d'un traitement immunostimulant systémique dans les 4 semaines ou d'un médicament immunosuppresseur systémique dans les 2 semaines précédant la randomisation, de métastases cérébrales non traitées ou cortico-dépendantes. Des évaluations tumorales ont été réalisées toutes les 6 semaines pendant les 54 premières semaines suivant le Jour 1 du Cycle 1, puis toutes les 9 semaines par la suite.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques à l'inclusion de la population de l'essai étaient bien équilibrées entre les bras de traitement. L'âge médian était de 65 ans (étendue : 26 à 88 ans) et 83 % des patients étaient de sexe masculin. La majorité des patients étaient asiatiques (57 %) ou de type caucasien (35 %). 40 % des patients étaient originaires d'Asie (à l'exclusion du Japon), tandis que 60 % étaient originaires du reste du monde. Environ 75 % des patients présentaient une invasion macrovasculaire et/ou une propagation extra-hépatique et 37 % avaient à l'inclusion un taux d'AFP \geq 400 ng/mL. L'indice de performance ECOG à l'inclusion était de 0 (62 %) ou 1 (38 %). Les facteurs de risques principaux pour le développement d'un carcinome hépatocellulaire étaient une infection par le virus de l'hépatite B chez 48 % des patients, une infection par le virus de l'hépatite C chez 22 % des patients et 31 % des patients présentaient une maladie non virale. Le carcinome hépatocellulaire a été catégorisé selon la classification Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) de stade C chez 82 % des patients, de stade B chez 16 % des patients et de stade A chez 3 % des patients.

Les co-critères principaux d'efficacité étaient la survie globale (OS) et la survie sans progression (PFS) évaluée par un comité de revue indépendant (CRI) selon les critères RECIST v1.1. Au moment de l'analyse primaire, les patients avaient une durée médiane de suivi de la survie de 8,6 mois. Les données ont démontré une amélioration statistiquement significative de l'OS et de la PFS évaluée par le CRI selon les critères RECIST v1.1 avec l'association atezolizumab + bevacizumab comparé au sorafénib. Une amélioration statistiquement significative du taux de réponse objective (ORR) confirmé par le CRI selon les critères RECIST v1.1 et les critères RECIST modifiés pour le CHC (mRECIST) a également été observée. Les résultats clés d'efficacité issus de l'analyse primaire sont résumés dans le Tableau 19.

Une analyse d'efficacité actualisée descriptive a été réalisée avec une durée médiane de suivi de la survie de 15,6 mois. L'OS médiane a été de 19,2 mois (IC à 95 % : [17,0 ; 23,7]) dans le bras atezolizumab + bevacizumab versus 13,4 mois (IC à 95 % : [11,4 ; 16,9]) dans le bras sorafénib avec un HR de 0,66 (IC à 95 % : [0,52 ; 0,85]). La PFS médiane évaluée par le CRI selon les critères RECIST v1.1 a été de 6,9 mois (IC à 95 % : [5,8 ; 8,6]) dans le bras atezolizumab + bevacizumab versus 4,3 mois (IC à 95 % : [4,0 ; 5,6]) dans le bras sorafénib avec un HR de 0,65 (IC à 95 % : [0,53 ; 0,81]).

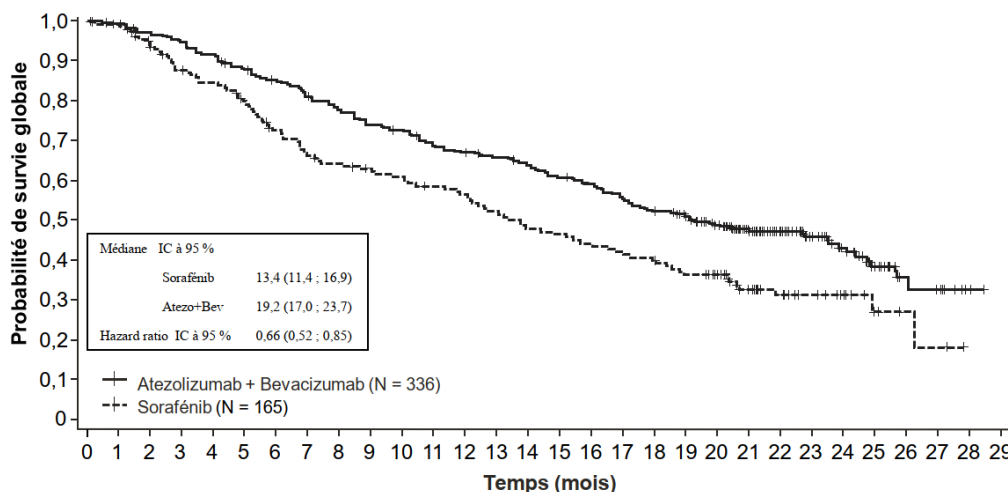
L'ORR évaluée par le CRI selon les critères RECIST v1.1 a été de 29,8 % (IC à 95 % : [24,8 ; 35,0]) dans le bras atezolizumab + bevacizumab et de 11,3 % (IC à 95 % : [6,9 ; 17,3]) dans le bras sorafénib. La durée de la réponse (DOR) médiane évaluée par le CRI selon les critères RECIST v1.1 chez les répondeurs confirmés a été de 18,1 mois (IC à 95 % : [14,6 ; NE]) dans le bras atezolizumab + bevacizumab comparé à 14,9 mois (IC à 95 % : [4,9 ; 17,0]) dans le bras sorafénib.

Les courbes de Kaplan-Meier de l'OS (analyse actualisée) et de la PFS (analyse primaire) sont présentées respectivement en Figures 20 et 21.

Tableau 19 : Résumé de l'efficacité (analyse primaire d'IMbrave150)

Critères d'évaluation d'efficacité	Atezolizumab + Bevacizumab	Sorafénib
OS	n = 336	n = 165
Nombre de décès (%)	96 (28,6 %)	65 (39,4 %)
Temps médian avant événement (mois)	NE	13,2
IC à 95 %	(NE ; NE)	(10,4 ; NE)
Hazard ratio stratifié [‡] (IC à 95 %)	0,58 (0,42 ; 0,79)	
Valeur de <i>p</i> ¹	0,0006	
OS à 6 mois (%)	84,8 %	72,3 %
PFS évaluée par le CRI, RECIST 1.1	n = 336	n = 165
Nombre d'événements (%)	197 (58,6 %)	109 (66,1 %)
Durée médiane de la PFS (mois)	6,8	4,3
IC à 95 %	(5,8 ; 8,3)	(4,0 ; 5,6)
Hazard ratio stratifié [‡] (IC à 95 %)	0,59 (0,47 ; 0,76)	
Valeur de <i>p</i> ¹	< 0,0001	
PFS à 6 mois	54,5 %	37,2 %
ORR évaluée par le CRI, RECIST 1.1	n = 326	n = 159
Nombre de répondeurs confirmés (%)	89 (27,3 %)	19 (11,9 %)
IC à 95 %	(22,5 ; 32,5)	(7,4 ; 18,0)
Valeur de <i>p</i> ²	< 0,0001	
Nombre de réponses complètes (%)	18 (5,5 %)	0
Nombre de réponses partielles (%)	71 (21,8 %)	19 (11,9 %)
Nombre de maladies stables (%)	151 (46,3 %)	69 (43,4 %)
DOR évaluée par le CRI, RECIST 1.1	n = 89	n = 19
Médiane en mois	NE	6,3
IC à 95 %	(NE ; NE)	(4,7 ; NE)
Etendue (mois)	(1,3+ ; 13,4+)	(1,4+ ; 9,1+)
ORR évaluée par le CRI, mRECIST CHC	n = 325	n = 158
Nombre de répondeurs confirmés (%)	108 (33,2 %)	21 (13,3 %)
IC à 95 %	(28,1 ; 38,6)	(8,4 ; 19,6)
Valeur de <i>p</i> ²	< 0,0001	
Nombre de réponses complètes (%)	33 (10,2 %)	3 (1,9 %)
Nombre de réponses partielles (%)	75 (23,1 %)	18 (11,4 %)
Nombre de maladies stables (%)	127 (39,1 %)	66 (41,8 %)
DOR évaluée par le CRI, mRECIST CHC	n = 108	n = 21
Médiane en mois	NE	6,3
IC à 95 %	(NE ; NE)	(4,9 ; NE)
Etendue (mois)	(1,3+ ; 13,4+)	(1,4+ ; 9,1+)
[‡] Stratifié selon la zone géographique (Asie excluant le Japon vs. le reste du monde), l'invasion macrovasculaire et/ou l'extension extra-hépatique (présence vs. absence) et le taux d'alpha-fœtoprotéine (AFP) à l'inclusion (< 400 vs. ≥ 400 ng/mL) ¹ . Basé sur le test du log-rank stratifié bilatéral ² . Valeurs de <i>p</i> nominales basées sur le test de Cochran-Mantel-Haenszel bilatéral + Indique une valeur censurée PFS = survie sans progression ; RECIST = Critères d'Evaluation de la Réponse dans les Tumeurs Solides v1.1 ; mRECIST CHC = évaluation selon les critères RECIST modifiés pour le carcinome hépatocellulaire ; IC = intervalle de confiance ; ORR = taux de réponse objective ; DOR = durée de la réponse ; OS = survie globale ; NE = non évaluable		

Figure 20 : Courbe de Kaplan-Meier de l'OS dans la population ITT (analyse actualisée d'IMbrave150)

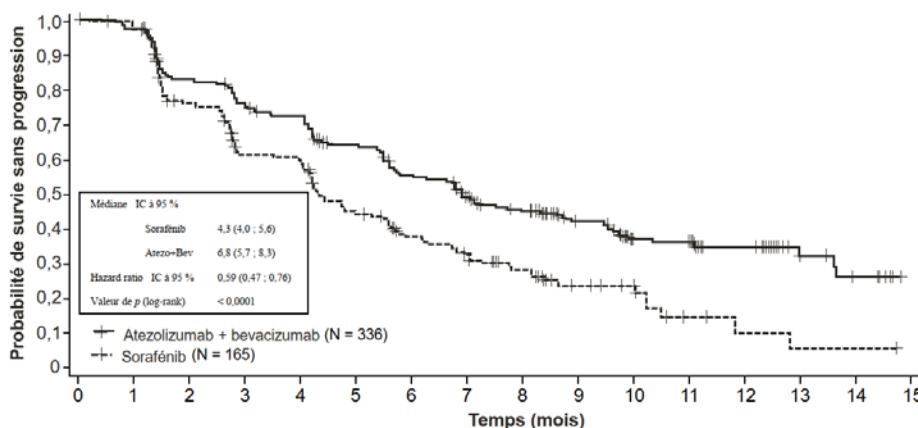


Nombre de patients à risque

Atezolizumab + Bevacizumab	336	329	320	312	302	288	276	263	252	240	233	221	214	209	202	192	186	175	164	156	134	105	80	57	42	24	12	11	2	NE
Sorafénib	165	158	144	133	128	119	106	96	92	88	85	81	78	72	66	64	61	58	55	49	44	32	24	18	12	7	3	2	NE	NE

Hazard ratio issu de l'analyse stratifiée. Les facteurs de stratification incluent la zone géographique (Asie excluant le Japon vs. le reste du monde), l'invasion macrovasculaire et/ou l'extension extra-hépatique (présence vs. absence) et le taux d'AFP à l'inclusion (< 400 vs. ≥ 400 ng/mL) selon le système de réponse vocal/web interactif (ixRS).

Figure 21 : Courbe de Kaplan-Meier de la PFS évaluée par le CRI selon les critères RECIST v1.1 dans la population ITT (analyse primaire d'IMbrave150)



Nombre de patients à risque	
Atezolizumab + bevacizumab	336 322 270 243 232 201 169 137 120 74 50 46 34 11 7 NE
Sorafénib	165 148 109 84 80 57 44 34 27 15 9 4 2 1 1 NE

Hazard ratio et valeur de p sont issus de l'analyse stratifiée. Les facteurs de stratification incluent la zone géographique (Asie excluant le Japon vs. le reste du monde), l'invasion macrovasculaire et/ou l'extension extra-hépatique (présence vs. absence) et le taux d'AFP à l'inclusion (< 400 vs. ≥ 400 ng/mL) selon le système de réponse vocal/web interactif (ixRS).

Efficacité chez les personnes âgées

Aucune différence globale d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés de 65 ans et plus et les patients plus jeunes recevant l'atezolizumab en monothérapie. Dans l'essai clinique IMpower150, un âge de 65 ans et plus a été associé à un effet diminué d'atezolizumab chez les patients recevant l'atezolizumab en association au carboplatine et au paclitaxel.

Dans les essais cliniques IMpower150, IMpower133 et IMpower110, les données chez les patients âgés de 75 ans et plus sont trop limitées pour tirer des conclusions sur cette population.

Population pédiatrique

Un essai de phase précoce, multicentrique, en ouvert, a été mené chez des patients pédiatriques (< 18 ans, n = 69) et chez des jeunes adultes (18 - 30 ans, n = 18) atteints de tumeurs solides en rechute ou en progression, ou d'un lymphome Hodgkinien ou non Hodgkinien, afin d'évaluer la sécurité et la pharmacocinétique d'atezolizumab. Les patients étaient traités par 15 mg/kg de poids corporel d'atezolizumab intraveineux toutes les 3 semaines (voir rubrique 5.2).

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 de poids corporel à 20 mg/kg de poids corporel, incluant la dose fixe de 1 200 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 de poids corporel avec un modèle d'élimination bi-compartimental linéaire avec élimination de premier ordre. Les propriétés pharmacocinétiques de 840 mg d'atezolizumab intraveineux administrés toutes les 2 semaines, 1 200 mg administrés toutes les 3 semaines et 1 680 mg administrés toutes les 4 semaines sont identiques ; des expositions totales comparables sont attendues avec ces trois schémas posologiques. Une analyse pharmacocinétique de population indique que l'état d'équilibre est obtenu après 6 à 9 semaines d'administration multiple. 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.

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 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.

Personnes âgées

Aucun essai spécifique d'atezolizumab n'a été mené 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

Les résultats pharmacocinétiques issus d'un essai en phase précoce, multicentrique, en ouvert, mené chez des patients pédiatriques (< 18 ans, n = 69) et chez des jeunes adultes (18 - 30 ans, n = 18), montrent que la clairance et le volume de distribution d'atezolizumab étaient comparables entre les patients pédiatriques recevant 15 mg/kg de poids corporel d'atezolizumab et les jeunes adultes recevant 1 200 mg d'atezolizumab toutes les 3 semaines après normalisation du poids corporel, avec une tendance à une exposition plus faible chez les patients pédiatriques associée à la diminution du poids corporel. Ces différences n'étaient pas associées à une diminution des concentrations d'atezolizumab en dessous de l'exposition thérapeutique cible. Les données pour les enfants < 2 ans étant limitées, aucune conclusion ne peut être faite.

Insuffisance rénale

Aucun essai spécifique d'atezolizumab n'a été réalisé 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

Aucun essai spécifique d'atezolizumab n'a été réalisé chez des patients insuffisants hépatiques. Dans l'analyse pharmacocinétique de population, aucune différence cliniquement importante n'a été observée pour la clairance d'atezolizumab observée chez 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) ou ceux présentant une insuffisance hépatique modérée (bilirubine > 1,5 à 3 x LSN et quel que soit l'ASAT) en comparaison aux patients présentant une fonction hépatique normale (bilirubine ≤ LSN et ASAT ≤ LSN). Aucune donnée n'est disponible chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (bilirubine > 3 x LSN et quel que soit l'ASAT). L'insuffisance hépatique a été définie par les critères de dysfonctionnement hépatique du National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG) (voir rubrique 4.2). L'effet d'une insuffisance hépatique sévère (bilirubine > 3 × 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 à médiation immunitaire du fœtus, entraînant la mort de celui-ci. L'administration d'atezolizumab pourrait avoir des effets nocifs sur le fœtus, y compris une mortalité embryon-fœtale.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, 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 24 heures à $\leq 30^{\circ}\text{C}$ et pendant 30 jours entre 2°C et 8°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 ($\leq 25^{\circ}\text{C}$), sauf en cas de dilution réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

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 et d'une capsule en aluminium avec un opercule de type flip-off en plastique gris ou bleu contenant 14 mL ou 20 mL de solution à diluer pour perfusion.

Boîte de un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tecentriq ne contient aucun conservateur antimicrobien ou agent bactériostatique et doit être préparé par un professionnel de santé en utilisant une technique aseptique afin d'assurer la stérilité des solutions préparées. Utiliser une seringue et une aiguille stériles pour préparer Tecentriq.

Préparation, manipulation et conservation aseptiques

Les manipulations inhérentes à la préparation de la perfusion doivent être effectuées de façon aseptique. La préparation doit être :

- effectuée dans des conditions aseptiques par du personnel qualifié conformément aux règles de bonnes pratiques, en particulier en ce qui concerne la préparation aseptique des produits administrés par voie parentérale.
- réalisée sous une hotte à flux laminaire ou un poste de sécurité biologique en prenant les précautions standards en matière de manipulation sans risque des produits intraveineux.
- suivie par la conservation appropriée de la solution préparée pour perfusion intraveineuse afin d'assurer le maintien des conditions aseptiques.

Ne pas agiter.

Instructions pour la dilution

Pour la dose recommandée de 840 mg : 14 mL de solution à diluer de Tecentriq doivent être prélevés du flacon et dilués dans une poche pour perfusion en polychlorure de vinyle (PVC), polyoléfine (PO), polyéthylène (PE) ou polypropylène (PP) contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

Pour la dose recommandée de 1 200 mg : 20 mL de solution à diluer de Tecentriq doivent être prélevés du flacon et dilués dans une poche pour perfusion en polychlorure de vinyle (PVC), polyoléfine (PO), polyéthylène (PE) ou polypropylène (PP) contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

Pour la dose recommandée de 1 680 mg : 28 mL de solution à diluer de Tecentriq doivent être prélevés de deux flacons de Tecentriq 840 mg et dilués dans une poche pour perfusion en polychlorure de vinyle (PVC), polyoléfine (PO), polyéthylène (PE) ou polypropylène (PP) contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

Après dilution, la concentration finale de la solution diluée doit être entre 3,2 et 16,8 mg/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 PVC, PO, PE ou PP. 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.

Ne pas administrer simultanément avec d'autres médicaments sur la même ligne de perfusion.

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
EU/1/17/1220/002

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

Date de première autorisation : 21 septembre 2017
Date de dernier renouvellement : 25 avril 2022

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>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tecentriq 1 875 mg, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de 15 mL de solution injectable contient 1 875 mg d'atezolizumab.
Chaque mL de solution contient 125 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 injectable.

Liquide limpide, incolore à légèrement jaunâtre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Carcinome urothélial

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 et dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 5\%$ (voir rubrique 5.1).

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stade précoce

Tecentriq en monothérapie est indiqué dans le traitement adjuvant, après résection complète et chimiothérapie à base de platine, des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avec un risque élevé de récurrence, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 50\%$ sur les cellules tumorales (TC) et qui ne présentent pas de CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) (voir rubrique 5.1 pour les critères de sélection).

CBNPC métastatique

Tecentriq, en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique. Chez les patients atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif), Tecentriq, en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, est indiqué seulement après échec des thérapies ciblées appropriées (voir rubrique 5.1).

Tecentriq, en association au nab-paclitaxel et carboplatine, est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique sans EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) (voir rubrique 5.1).

Tecentriq en monothérapie est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 ≥ 50 % sur les TC ou ≥ 10 % sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (IC) et qui ne sont pas atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) (voir rubrique 5.1).

Tecentriq en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. Les patients atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) doivent également avoir reçu des thérapies ciblées avant de recevoir Tecentriq (voir rubrique 5.1).

Cancer bronchique à petites cellules (CBPC)

Tecentriq, en association au carboplatine et à l'étoposide, est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules (CBPC) de stade étendu (voir rubrique 5.1).

Cancer du sein triple négatif (CSTN)

Tecentriq, en association au nab-paclitaxel, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif (CSTN) localement avancé non résécable ou métastatique, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 ≥ 1 % et n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique.

Carcinome hépatocellulaire (CHC)

Tecentriq, en association au bevacizumab, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur (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.

Les patients actuellement traités par l'atezolizumab par voie intraveineuse peuvent passer à Tecentriq solution injectable.

Test PD-L1 pour les patients atteints d'un carcinome urothélial, d'un CSTN ou d'un CBNPC

Tecentriq en monothérapie

Les patients atteints d'un carcinome urothélial en première ligne de traitement (1L), d'un CBNPC de stade précoce ou d'un CBNPC métastatique en 1L doivent être sélectionnés sur la base de l'expression tumorale de PD-L1 confirmée par un test validé (voir rubrique 5.1).

Tecentriq en association

Les patients atteints d'un CSTN non préalablement traité doivent être sélectionnés sur la base de l'expression tumorale de PD-L1 confirmée par un test validé (voir rubrique 5.1).

Posologie

La dose recommandée de Tecentriq solution injectable est de 1 875 mg administrée toutes les trois semaines, comme présenté dans le Tableau 1.

Lorsque Tecentriq est administré en association, veuillez également vous référer aux RCP des produits administrés en association (voir également la rubrique 5.1).

Tableau 1 : Dose recommandée pour Tecentriq en administration par voie sous-cutanée

Indication	Dose recommandée et calendrier	Durée du traitement
Tecentriq en monothérapie		
Carcinome urothélial en 1 ^{ère} ligne de traitement	1 875 mg toutes les 3 semaines	Jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable
CBNPC métastatique en 1 ^{ère} ligne de traitement		
CBNPC de stade précoce	1 875 mg toutes les 3 semaines	Pendant 1 an ou jusqu'à récurrence de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. Une durée de traitement supérieure à 1 an n'a pas été étudiée.
Carcinome urothélial en 2 ^{ème} ligne de traitement	1 875 mg toutes les 3 semaines	Jusqu'à perte du bénéfice clinique ou survenue d'une toxicité inacceptable
CBNPC en 2 ^{ème} ligne de traitement		
Tecentriq en association		
CBNPC non-épidermoïde en 1 ^{ère} ligne de traitement avec bevacizumab, paclitaxel et carboplatine	<p>Phases d'induction et d'entretien : 1 875 mg toutes les 3 semaines</p> <p>Tecentriq doit être administré en premier lorsque l'administration a lieu le même jour.</p> <p>Phase d'induction pour les traitements en association (quatre ou six cycles) : le bevacizumab, le paclitaxel, puis le carboplatine sont administrés toutes les trois semaines.</p> <p>Phase d'entretien (sans chimiothérapie) : bevacizumab toutes les 3 semaines.</p>	Jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. Des réponses atypiques (c'est-à-dire une progression initiale de la maladie suivie d'un rétrécissement de la tumeur) ont été observées lors de la poursuite du traitement par Tecentriq après progression de la maladie. Un traitement au-delà de la progression de la maladie peut être envisagé à la discrétion du médecin.

Indication	Dose recommandée et calendrier	Durée du traitement
<p>CBNPC non-épidermoïde en 1^{ère} ligne de traitement avec nab-paclitaxel et carboplatine</p>	<p>Phases d'induction et d'entretien : 1 875 mg toutes les 3 semaines</p> <p>Tecentriq doit être administré en premier lorsque l'administration a lieu le même jour.</p> <p>Phase d'induction pour les traitements en association (quatre ou six cycles) : le nab-paclitaxel et le carboplatine sont administrés au jour 1 ; de plus, le nab-paclitaxel est administré aux jours 8 et 15 de chaque cycle de 3 semaines.</p>	<p>Jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. Des réponses atypiques (c'est-à-dire une progression initiale de la maladie suivie d'un rétrécissement de la tumeur) ont été observées lors de la poursuite du traitement par Tecentriq après progression de la maladie. Un traitement au-delà de la progression de la maladie peut être envisagé à la discrétion du médecin.</p>
<p>Cancer bronchique à petites cellules (CBPC) de stade étendu en 1^{ère} ligne de traitement avec carboplatine et étoposide</p>	<p>Phases d'induction et d'entretien : 1 875 mg toutes les 3 semaines</p> <p>Tecentriq doit être administré en premier lorsque l'administration a lieu le même jour.</p> <p>Phase d'induction pour les traitements en association (quatre cycles) : le carboplatine, puis l'étoposide, sont administrés au jour 1 ; l'étoposide est également administré aux jours 2 et 3 de chaque cycle de 3 semaines.</p>	<p>Jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. Des réponses atypiques (c'est-à-dire une progression initiale de la maladie suivie d'un rétrécissement de la tumeur) ont été observées lors de la poursuite du traitement par Tecentriq après progression de la maladie. Un traitement au-delà de la progression de la maladie peut être envisagé à la discrétion du médecin.</p>
<p>Cancer du sein triple négatif (CSTN) localement avancé non résécable ou métastatique en 1^{ère} ligne de traitement avec nab-paclitaxel</p>	<p>1 875 mg toutes les 3 semaines</p> <p>Tecentriq doit être administré avant le nab-paclitaxel lorsque l'administration a lieu le même jour. Le nab-paclitaxel doit être administré à la dose de 100 mg/m² aux jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours.</p>	<p>Jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.</p>

Indication	Dose recommandée et calendrier	Durée du traitement
Carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résecable avec bevacizumab	1 875 mg toutes les 3 semaines Tecentriq doit être administré avant le bevacizumab lorsque l'administration a lieu le même jour. Le bevacizumab doit être administré à la dose de 15 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines.	Jusqu'à perte du bénéfice clinique 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. Le calendrier d'administration devra être modifié de manière à conserver l'intervalle approprié 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 2 : Recommandations de modification de dose pour Tecentriq

Effet indésirable à médiation immunitaire	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 chez les patients non atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC)	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.

Effet indésirable à médiation immunitaire	Sévérité	Modification du traitement
Hépatite chez les patients atteints d'un CHC	Si ALAT ou ASAT dans les limites normales à l'initiation et augmentation > 3 x à ≤ 10 x LSN <i>ou</i> Si ALAT ou ASAT > 1 à ≤ 3 x LSN à l'initiation et augmentation > 5 x à ≤ 10 x LSN <i>ou</i> Si ALAT ou ASAT > 3 x à ≤ 5 x LSN à l'initiation et augmentation > 8 x à ≤ 10 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.
	Si augmentation de l'ALAT ou ASAT > 10 x LSN <i>ou</i> Si augmentation de la bilirubine totale > 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.
Hypothyroïdie ou hyperthyroïdie	Symptomatique	Suspendre Tecentriq. <u>Hypothyroïdie :</u> Le traitement peut être repris lorsque les symptômes sont contrôlés par un traitement substitutif thyroïdien et lorsque les taux de TSH diminuent. <u>Hyperthyroïdie :</u> 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.

Effet indésirable à médiation immunitaire	Sévérité	Modification du traitement
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.
Éruption cutanée/réactions cutanées sévères	Grade 3 ou suspicion d'un syndrome de Stevens-Johnson ou d'une nécrolyse épidermique toxique ¹	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 4 ou confirmation d'un syndrome de Stevens-Johnson ou d'une nécrolyse épidermique toxique ¹	Arrêt définitif de Tecentriq.
Syndrome myasthénique/ myasthénie, syndrome de Guillain-Barré, méningoencéphalite et parésie faciale	Parésie faciale de grade 1 ou 2	Suspendre Tecentriq Le traitement peut être repris si l'événement est totalement résolu. Si l'événement n'est pas complètement résolu alors que Tecentriq est suspendu, arrêter définitivement Tecentriq.
	Tous grades de syndrome myasthénique/myasthénie, syndrome de Guillain-Barré et méningo-encéphalite ou parésie faciale de grade 3 ou 4	Arrêt définitif de Tecentriq.
Myélite	Grade 2, 3 ou 4	Arrêt définitif de Tecentriq.
Pancréatite	Augmentation des taux sériques d'amylase ou de lipase de grade 3 ou 4 (> 2 x 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.

Effet indésirable à médiation immunitaire	Sévérité	Modification du traitement
	Pancréatite de grade 4 ou récurrence de pancréatite, quel que soit le grade	Arrêt définitif de Tecentriq.
Myocardite	Grade 2 ou supérieur	Arrêt définitif de Tecentriq.
Néphrite	Grade 2 (taux de créatinine > 1,5 à 3,0 x la valeur de début du traitement ou > 1,5 à 3,0 x LSN)	Suspendre Tecentriq. Le traitement peut être repris lorsque l'évènement 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 (taux de créatinine > 3,0 x la valeur de début du traitement ou > 3,0 x LSN)	Arrêt définitif de Tecentriq.
Myosite	Grade 2 ou 3	Suspendre Tecentriq.
	Myosite de grade 4 ou de grade 3 récurrente	Arrêt définitif de Tecentriq.
Troubles péricardiques	Péricardite de grade 1	Suspendre Tecentriq ² .
	Grade 2 ou supérieur	Arrêt définitif de Tecentriq.
Lymphohistiocytose hémophagocytaire	Suspicion de lymphohistiocytose hémophagocytaire ¹	Arrêt définitif de Tecentriq.
Autres effets indésirables à médiation immunitaire	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).
Autres effets indésirables	Sévérité	Modification du traitement
Réactions liées à la perfusion	Grade 1 ou 2	Réduire la vitesse d'injection ou interrompre l'injection. Le traitement peut être repris après résolution de l'évènement.
	Grade 3 ou 4	Arrêt définitif de Tecentriq.

Remarque : les grades de toxicité correspondent à la classification du National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event Version 5.0 (NCI-CTCAE v.5).

¹ Quelle que soit la sévérité

² Effectuer une évaluation cardiaque détaillée pour déterminer l'étiologie et prendre en charge de manière appropriée

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. Les données actuellement disponibles pour l'atezolizumab par voie intraveineuse sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Personnes âgées

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 (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Patients asiatiques

En raison d'une augmentation des toxicités hématologiques observée chez les patients asiatiques au cours de l'essai clinique IMpower150, il est recommandé que la dose initiale de paclitaxel soit de 175 mg/m² toutes les trois semaines.

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 ou modérée. Tecentriq n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique 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, le CSTN, le CBPC de stade étendu, en deuxième ligne du carcinome urothélial et dans le CHC (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Mode d'administration

Il est important de vérifier les étiquettes du produit pour s'assurer que la formulation correcte (intraveineuse ou sous-cutanée) est administrée au patient, conformément à la prescription.

Tecentriq solution injectable n'est pas destinée à l'administration intraveineuse et doit être administrée uniquement par injection sous-cutanée.

Avant l'administration, retirer Tecentriq solution injectable du réfrigérateur et laisser la solution atteindre la température ambiante. Pour les instructions concernant l'utilisation et la manipulation de Tecentriq solution injectable avant l'administration, voir la rubrique 6.6.

Administrer 15 mL de Tecentriq solution injectable par voie sous-cutanée dans la cuisse pendant environ 7 minutes. L'utilisation d'un set de perfusion sous-cutanée (par exemple à ailettes/papillon) est recommandée. NE PAS administrer au patient le volume résiduel restant dans la tubulure.

Le site d'injection doit être alterné entre la cuisse gauche et la cuisse droite uniquement. Les nouvelles injections doivent être réalisées à au moins 2,5 cm de l'ancien site et jamais à des endroits où la peau

est rouge, ecchymosée, sensible ou dure. Pendant le traitement par Tecentriq solution injectable, les autres médicaments à administration sous-cutanée doivent, de préférence, être injectés sur des sites d'administration différents.

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

Traçabilité

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.

Effets indésirables à médiation immunitaire

La plupart des effets indésirables à médiation immunitaire 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 à médiation immunitaire affectant plus d'un système d'organes ont été observés. Des effets indésirables à médiation immunitaire avec l'atezolizumab peuvent survenir après la dernière dose d'atezolizumab.

En cas de suspicion d'effets indésirables à médiation immunitaire, 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 essais cliniques chez les patients dont les effets indésirables à médiation immunitaire 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 à médiation immunitaire de grade 3 récurrent et pour tout effet indésirable à médiation immunitaire de grade 4, à l'exception d'endocrinopathies contrôlées par un traitement hormonal substitutif (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Chez les patients atteints d'une maladie auto-immune préexistante, les données issues d'études observationnelles suggèrent que le risque d'effets indésirables à médiation immunitaire après un traitement par un inhibiteur de point de contrôle immunitaire peut être augmenté par rapport aux patients ne présentant pas de maladie auto-immune préexistante. De plus, les poussées de la maladie auto-immune sous-jacente étaient fréquentes, mais la majorité était légère et gérable.

Pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire

Des cas de pneumopathie inflammatoire, dont des cas d'évolution 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 et les causes autres que la pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire doivent être exclues.

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 de poids corporel/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 à médiation immunitaire

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.

Chez les patients non atteints d'un CHC, 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 de poids corporel/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).

Chez les patients atteints d'un CHC, le traitement par l'atezolizumab doit être suspendu si les valeurs d'ALAT ou d'ASAT dans les limites normales à l'initiation augmentent jusqu'à > 3 à $\leq 10 \times$ LSN ou si les valeurs d'ALAT ou d'ASAT > 1 à $\leq 3 \times$ LSN à l'initiation augmentent jusqu'à > 5 à $\leq 10 \times$ LSN ou si les valeurs d'ALAT ou d'ASAT > 3 à $\leq 5 \times$ LSN à l'initiation augmentent jusqu'à > 8 à $\leq 10 \times$ LSN, et si elles persistent plus de 5 à 7 jours et un traitement par 1 à 2 mg/kg de poids corporel/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'augmentation de l'ALAT ou de l'ASAT $> 10 \times$ LSN ou de la bilirubine totale $> 3 \times$ LSN.

Colite à médiation immunitaire

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 de poids corporel/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 de poids corporel/jour de méthylprednisolone ou équivalent) doit être instauré. Lorsque les symptômes s'améliorent, un traitement par 1 à 2 mg/kg de poids corporel/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). La perforation gastrointestinale, complication potentielle d'une colite doit être prise en compte.

Endocrinopathies à médiation immunitaire

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'améliore.

En cas d'insuffisance surrénalienne symptomatique, l'atezolizumab doit être suspendu et un traitement par corticoïdes par voie intraveineuse (1 à 2 mg/kg de poids corporel/jour de méthylprednisolone ou équivalent) doit être instauré. Lorsque les symptômes s'améliorent, un traitement relais par 1 à 2 mg/kg de poids corporel/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 de poids corporel/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 de poids corporel/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 à médiation immunitaire

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 de poids corporel/jour de méthylprednisolone ou équivalent) doit être instauré. Lorsque les symptômes s'améliorent, un traitement relais par 1 à 2 mg/kg de poids corporel/jour de prednisone ou équivalent doit être initié.

Neuropathies à médiation immunitaire

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

Des cas de myélite 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 myélite.

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 de poids corporel/jour de prednisone ou équivalent) doit être envisagée.

Le traitement par l'atezolizumab doit être suspendu en cas de parésie faciale de grade 1 ou 2, et un traitement par corticoïdes systémiques (1 à 2 mg/kg de poids corporel/jour de prednisone ou équivalent) doit être envisagé. Le traitement ne peut être repris que si l'événement est totalement résolu. Le traitement par l'atezolizumab doit être arrêté définitivement en cas de parésie faciale de grade 3 ou de grade 4, ou de toute autre neuropathie qui n'est pas totalement résolu malgré l'arrêt du traitement par l'atezolizumab.

Le traitement par l'atezolizumab doit être arrêté définitivement en cas de myélite de grade 2, 3 ou 4.

Pancréatite à médiation immunitaire

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 de poids corporel/jour de méthylprednisolone ou équivalent) doit être instauré. Lorsque les symptômes s'améliorent, un traitement relais par 1 à 2 mg/kg de poids corporel/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 à médiation immunitaire

Des cas de myocardite, dont des cas d'évolution fatale, ont été observés avec l'atezolizumab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe et symptôme de myocardite. Les myocardites peuvent également être des manifestations cliniques de myosites et doivent être traitées en conséquence.

Les patients présentant des symptômes cardiaques ou cardio-pulmonaires doivent être examinés afin d'identifier une myocardite potentielle et garantir la mise en place de mesures appropriées à un stade précoce. Si une myocardite est suspectée, le traitement par l'atezolizumab doit être suspendu, un traitement par des corticoïdes systémiques à une dose de 1 à 2 mg/kg de poids corporel/jour de prednisone ou équivalent doit être rapidement instauré, et une consultation cardiologique rapide avec bilan diagnostique selon les recommandations cliniques en vigueur doit être initiée. Une fois le diagnostic de myocardite établi, le traitement par l'atezolizumab doit être arrêté définitivement en cas de myocardite de grade ≥ 2 (voir rubrique 4.2).

Néphrite à médiation immunitaire

Des cas de néphrite ont été observés au cours des essais cliniques avec l'atezolizumab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout changement de la fonction rénale.

Le traitement par l'atezolizumab doit être suspendu en cas de néphrite de grade 2 et un traitement par corticoïdes systémiques à une dose de 1 à 2 mg/kg de poids corporel/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 néphrite de grade 3 ou 4.

Myosite à médiation immunitaire

Des cas de myosite, dont des cas d'évolution fatale, ont été observés avec l'atezolizumab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe et symptôme de myosite. Les patients avec une possible myosite doivent être surveillés pour des signes de myocardite.

Si un patient développe des signes et symptômes de myosite, une surveillance étroite doit être instaurée et le patient doit être adressé à un spécialiste pour une évaluation et un traitement sans délai. Le traitement par l'atezolizumab doit être suspendu en cas de myosite de grade 2 ou 3 et un traitement par corticoïdes (1 à 2 mg/kg de poids corporel/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, en fonction de l'état clinique. Le traitement par l'atezolizumab peut être repris si l'évènement 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 par voie orale ou équivalent par jour. Le traitement par l'atezolizumab doit être arrêté définitivement en cas de myosite de grade 4 ou de grade 3 récurrente, ou s'il est impossible de réduire la dose de corticoïdes à l'équivalent de ≤ 10 mg de prednisone par jour dans les 12 semaines suivant la survenue de l'évènement.

Réactions cutanées sévères à médiation immunitaire

Des réactions cutanées sévères à médiation immunitaire, y compris des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique, ont été rapportées chez des patients recevant l'atezolizumab. Les patients doivent être surveillés pour la détection de potentielle réaction cutanée sévère et d'autres causes doivent être exclues. Pour les réactions cutanées sévères suspectées, les patients doivent être adressés à un spécialiste pour un diagnostic et une prise en charge approfondis.

Compte tenu de la gravité de l'effet indésirable, le traitement par l'atezolizumab doit être suspendu en cas de réaction cutanée de grade 3 et un traitement par des corticostéroïdes systémiques à une dose de 1 à 2 mg/kg de poids corporel/jour de prednisone ou équivalent doit être instauré. Le traitement par l'atezolizumab peut être repris si l'évènement 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 réaction cutanée de grade 4 et des corticoïdes doivent être administrés.

Le traitement par l'atezolizumab doit être suspendu en cas de suspicion d'un syndrome de Stevens-Johnson ou d'une nécrolyse épidermique toxique. En cas de confirmation d'un syndrome de Stevens-Johnson ou d'une nécrolyse épidermique toxique, le traitement par l'atezolizumab doit être arrêté définitivement.

L'atezolizumab doit être utilisé avec précaution chez un patient présentant un antécédent de réaction cutanée sévère ou mettant en jeu le pronostic vital lors d'un traitement antérieur par un autre médicament anticancéreux immunostimulant.

Troubles péricardiques à médiation immunitaire

Des troubles péricardiques, incluant péricardite, épanchement péricardique et tamponnade cardiaque, dont certains d'issue fatale, ont été observées sous atezolizumab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour la détection de tous signes et symptômes cliniques de troubles péricardiques.

En cas de suspicion de péricardite de grade 1, le traitement par atezolizumab doit être suspendu et une consultation rapide en cardiologie avec des examens diagnostiques conformes aux recommandations cliniques en vigueur doit être instaurée. En cas de suspicion de troubles péricardiques de grade ≥ 2 , le traitement par atezolizumab doit être suspendu, un traitement par corticoïdes systémiques à la dose de 1 à 2 mg/kg de poids corporel/jour de prednisone ou équivalent doit être instauré dans les plus brefs délais et une consultation cardiaque avec un bilan diagnostique conforme aux recommandations cliniques en vigueur doit être instaurée dans les plus brefs délais. Une fois qu'un diagnostic de trouble péricardique a été établi, le traitement par atezolizumab doit être arrêté définitivement en cas de troubles péricardiques de grade ≥ 2 (voir rubrique 4.2).

Lymphohistiocytose hémophagocytaire

Des cas de lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH), incluant des cas d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients recevant de l'atezolizumab (voir rubrique 4.8). Le diagnostic de LHH doit être envisagé en cas de tableau atypique ou prolongé de syndrome de relargage des cytokines. Les patients doivent être surveillés afin de déceler les signes cliniques et les symptômes de la LHH. En cas de suspicion de LHH, le traitement par l'atezolizumab doit être arrêté définitivement et les patients doivent être adressés à un spécialiste pour un diagnostic et une prise en charge plus approfondis.

Autres effets indésirables à médiation immunitaire

Compte tenu du mécanisme d'action d'atezolizumab, d'autres effets indésirables potentiels à médiation immunitaire, y compris des cystites non infectieuses, peuvent survenir.

Évaluer tous les effets indésirables à médiation immunitaire suspectés afin d'exclure d'autres causes. Les patients doivent être surveillés afin de détecter les signes et symptômes d'effets indésirables à médiation immunitaire et, selon la gravité de l'effet, doivent être pris en charge par des modifications du traitement et l'administration de corticoïdes, en fonction de l'état clinique (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion ont été observées avec l'atezolizumab (voir rubrique 4.8).

La vitesse d'injection doit être réduite ou interrompue 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.

Précautions spécifiques à la maladie

Utilisation d'atezolizumab en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine dans le CBNPC non épidermoïde métastatique

Les médecins doivent prendre en compte avec précaution les risques combinés des quatre médicaments atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel et carboplatine avant d'initier le traitement (voir rubrique 4.8).

Utilisation d'atezolizumab en association au nab-paclitaxel dans le CSTN métastatique

Les neutropénies et les neuropathies périphériques apparues durant le traitement par atezolizumab et nab-paclitaxel peuvent être réversibles avec l'interruption du nab-paclitaxel. Les médecins doivent consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du nab-paclitaxel pour connaître les précautions spécifiques et les contre-indications de ce médicament.

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

Dans l'essai 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.

Utilisation d'atezolizumab en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine

Les patients atteints d'un CBNPC avec mise en évidence, lors d'un examen d'imagerie, d'une infiltration tumorale des gros vaisseaux thoraciques ou d'une cavitation des lésions pulmonaires, ont été exclus de l'essai clinique pivotal IMpower150 suite à l'observation de plusieurs cas d'hémorragie pulmonaire d'évolution fatale, qui est un facteur de risque connu du traitement par bevacizumab.

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 en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine chez les patients atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ayant progressé après un traitement par erlotinib et bevacizumab

Dans l'essai clinique IMpower150, il n'y a pas de données sur l'efficacité d'atezolizumab en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine chez les patients avec EGFR muté ayant progressé après un traitement par erlotinib en association au bevacizumab.

Utilisation d'atezolizumab en association au bevacizumab dans le CHC

Les données chez les patients atteints d'un CHC de stade Child-Pugh B traités par l'atezolizumab en association au bevacizumab sont très limitées et il n'y a actuellement aucune donnée disponible chez les patients atteints d'un CHC de stade Child-Pugh C.

Les patients traités par le bevacizumab présentent un risque accru d'hémorragie, et des cas d'hémorragie gastro-intestinale sévère, y compris des événements d'issue fatale, ont été rapportés chez les patients atteints d'un CHC traités par l'atezolizumab en association au bevacizumab. Chez les patients atteints d'un CHC, le dépistage et le traitement des varices œsophagiennes doivent être effectués conformément à la pratique clinique avant l'initiation du traitement par l'association d'atezolizumab au bevacizumab. Le bevacizumab doit être arrêté définitivement chez les patients

présentant un saignement de grade 3 ou 4 avec le traitement combiné. Veuillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du bevacizumab.

Un diabète peut survenir durant le traitement avec l'atezolizumab en association au bevacizumab. Les médecins doivent surveiller les concentrations sanguines de glucose avant l'initiation du traitement et périodiquement pendant le traitement avec l'atezolizumab en association au bevacizumab, en fonction de l'évaluation clinique.

Utilisation d'atezolizumab en monothérapie en première ligne de traitement d'un CBNPC métastatique

Les médecins doivent prendre en compte le délai d'efficacité d'atezolizumab avant d'initier un traitement de première ligne en monothérapie chez les patients atteints d'un CBNPC. Un nombre plus élevé de décès a été observé dans les 2,5 mois après randomisation, suivi par un bénéfice de survie à long terme avec l'atezolizumab comparé à la chimiothérapie. Aucun facteur spécifique associé aux décès prématurés n'a pu être identifié (voir rubrique 5.1).

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 (pour les patients non CHC), maladie cardio-vasculaire significative et patients présentant une fonction hématologique et organique altérée. 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 médicament immunosuppresseur systémique dans les 2 semaines avant l'inclusion dans l'essai, une antibiothérapie par voie orale ou intraveineuse dans les 2 semaines avant l'initiation du traitement de l'essai, ont été exclus des essais cliniques.

Carte patient

Le prescripteur doit discuter avec le patient des risques liés au traitement par Tecentriq. Le patient recevra la carte 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 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 à médiation immunitaire (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 à médiation immunitaire 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 d'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 d'atezolizumab en monothérapie est basée sur les données groupées de 4 739 patients présentant différents types de tumeurs ayant reçu l'atezolizumab par voie intraveineuse et 247 patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) ayant reçu l'atezolizumab par voie sous-cutanée. Les effets indésirables les plus fréquents (> 10 %) étaient les suivants : fatigue (29,9 %), diminution de l'appétit (20,0 %), éruptions cutanées (20,0 %), nausées (19,4 %), diarrhée (18,4%), fièvre (18,3 %), toux (18,1 %), arthralgie (16,6 %), dyspnée (16,4 %), prurit (13,7 %), asthénie (12,9 %), dorsalgie (12,5 %), vomissements (11,9 %), infection des voies urinaires (11,1 %) et céphalées (10,5 %).

La sécurité d'atezolizumab par voie intraveineuse administré en association à d'autres médicaments, a été évaluée chez 4 535 patients atteints de différents types de tumeurs. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) étaient les suivants : anémie (36,8 %), neutropénie (36,6 %), nausées (35,5 %), fatigue (33,1 %), alopecie (28,1 %), éruption cutanée (27,8 %), diarrhées (27,6 %), thrombopénie (27,1 %), constipation (25,8 %), diminution de l'appétit (24,7 %) et neuropathie périphérique (24,4 %).

Le profil de sécurité de Tecentriq solution injectable était globalement similaire au profil de sécurité connu de la formulation intraveineuse, avec un effet indésirable supplémentaire de réaction au site d'injection (4,5 % dans le bras Tecentriq sous-cutané versus 0 % dans le bras atezolizumab par voie intraveineuse).

Utilisation d'atezolizumab dans le traitement adjuvant d'un CBNPC

Le profil de sécurité d'atezolizumab en traitement adjuvant dans la population de patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) (IMpower010) était généralement cohérent avec le profil de sécurité global en monothérapie chez les patients atteints d'un cancer avancé. Cependant, l'incidence des effets indésirables à médiation immunitaire d'atezolizumab dans l'essai IMpower010 a été de 51,7 %, comparée à 38,4 % dans la population globale en monothérapie chez les patients avec un cancer avancé. Aucun nouvel effet indésirable à médiation immunitaire n'a été identifié en traitement adjuvant.

Utilisation d'atezolizumab en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine

Dans l'essai clinique dans le CBNPC en première ligne (IMpower150), une fréquence globale plus élevée d'effets indésirables a été observée dans le schéma thérapeutique avec les quatre médicaments atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, comparativement à atezolizumab, paclitaxel et carboplatine, dont des effets de grade 3 et 4 (63,6 % comparé à 57,5 %), des effets de grade 5 (6,1 % comparé à 2,5 %), des effets indésirables d'intérêt particulier pour l'atezolizumab (52,4 % comparé à 48,0 %), ainsi que des effets indésirables conduisant à un arrêt de l'un des traitements (33,8 % comparé à 13,3 %). Nausée, diarrhée, stomatite, fatigue, fièvre, inflammation des muqueuses, diminution de l'appétit, perte de poids, hypertension et protéinurie ont été plus fréquemment rapportées (différence ≥ 5 %) chez les patients recevant l'atezolizumab en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine. Les autres effets indésirables cliniquement significatifs qui ont été observés plus fréquemment dans le bras atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel et carboplatine étaient les suivants : épistaxis, hémoptysie, accident vasculaire cérébral, dont des événements d'évolution fatale.

Des informations complémentaires sur les effets indésirables graves sont présentées à la rubrique 4.4.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont listés selon la classification MedDRA par organe et par fréquence dans le Tableau 3 pour l'atezolizumab (intraveineux et sous-cutané) administré en monothérapie ou en association. Les effets indésirables connus pour l'atezolizumab ou des chimiothérapies administrées seules peuvent survenir durant le traitement avec ces médicaments en association, même si ces effets n'ont pas été rapportés dans les essais cliniques avec des traitements associés. Les catégories suivantes de fréquence ont été utilisées : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 3 : Résumé des effets indésirables survenant chez les patients traités par l'atezolizumab

Atezolizumab en monothérapie		Atezolizumab en association
Infections et infestations		
Très fréquent	infection des voies urinaires ^a	infection pulmonaire ^b
Fréquent		sepsis ^{aj}
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Très fréquent		anémie, thrombopénie ^d , neutropénie ^e , leucopénie ^f
Fréquent	thrombopénie ^d	lymphopénie ^g
Rare	lymphohistiocytose hémophagocytaire	lymphohistiocytose hémophagocytaire
Affections du système immunitaire		
Fréquent	réaction liée à la perfusion ^h	réaction liée à la perfusion ^h
Affections endocriniennes		
Très fréquent		hypothyroïdie ⁱ
Fréquent	hypothyroïdie ⁱ , hyperthyroïdie ^j	hyperthyroïdie ^j
Peu fréquent	diabète ^k , insuffisance surrénalienne ^l	
Rare	hypophysite ^m	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Très fréquent	diminution de l'appétit	diminution de l'appétit
Fréquent	hypokaliémie ^{ae} , hyponatrémie ^{af} , hyperglycémie	hypokaliémie ^{ae} , hyponatrémie ^{af} , hypomagnésémie ⁿ
Affections du système nerveux		
Très fréquent	céphalée	neuropathie périphérique ^o , céphalée
Fréquent		syncope, vertige
Peu fréquent	syndrome de Guillain-Barré ^p , méningo-encéphalite ^q	
Rare	syndrome myasthénique ^r , parésie faciale, myélite	parésie faciale
Affections oculaires		
Rare	uvéïte	
Affections cardiaques		
Rare	myocardite ^s	
Fréquent	troubles péricardiques ^{ao}	
Peu fréquent		troubles péricardiques ^{ao}
Affections vasculaires		
Très fréquent		hypertension ^{ai}
Fréquent	hypotension	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		

Atezolizumab en monothérapie		Atezolizumab en association
Très fréquent	dyspnée, toux	dyspnée, toux, rhinopharyngite ^{am}
Fréquent	pneumopathie inflammatoire ^t , hypoxie ^{ag} , rhinopharyngite ^{am}	dysphonie
Affections gastro-intestinales		
Très fréquent	nausées, vomissements, diarrhées ^u	nausées, vomissements, diarrhées ^u , constipation
Fréquent	colite ^v , douleur abdominale, dysphagie, douleur oropharyngée ^w , sécheresse buccale	stomatite, dysgueusie
Peu fréquent	pancréatite ^x	
Affections hépatobiliaires		
Fréquent	augmentation du taux d'ASAT, augmentation du taux d'ALAT, hépatite ^y	augmentation du taux d'ASAT, augmentation du taux d'ALAT
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Très fréquent	éruption cutanée ^z , prurit	éruption cutanée ^z , prurit, alopecie ^{ah}
Fréquent	sécheresse cutanée	
Peu fréquent	réactions cutanées sévères ^{ak} , psoriasis ^{an}	réactions cutanées sévères ^{ak} , psoriasis ^{an}
Rare	pemphigoïde	pemphigoïde
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
Très fréquent	arthralgie, dorsalgie	arthralgie, douleur musculo-squelettique ^{aa} , dorsalgie
Fréquent	douleur musculo-squelettique ^{aa}	
Peu fréquent	myosite ^{ab}	
Affections du rein et des voies urinaires		
Fréquent	augmentation de la créatininémie ^c	protéinurie ^{ac} , augmentation de la créatininémie ^c
Peu fréquent	néphrite ^{ad}	
Fréquence indéterminée	cystite non infectieuse ^{al}	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Très fréquent	fièvre, fatigue, asthénie	fièvre, fatigue, asthénie, oedème périphérique
Fréquent	syndrome pseudo-grippal, frissons, réaction au site d'injection ^{ap}	
Investigations		
Fréquent		augmentation du taux de phosphatase alcaline dans le sang

pruritique, d'éruption cutanée pustuleuse, d'éruption cutanée vésiculaire, de dermatite scrotale, de dermatite séborrhéique, d'exfoliation cutanée, de toxicité cutanée, d'ulcère cutané.

^{aa} Inclut des cas rapportés de douleur musculo-squelettique, de myalgie, de douleur osseuse.

^{ab} Inclut des cas rapportés de myosite, de rhabdomyolyse, de pseudopolyarthrite rhizomélique, de dermatomyosite, d'abcès musculaire, de myoglobulinurie.

^{ac} Inclut des cas rapportés de protéinurie, de présence de protéines dans les urines, d'hémoglobinurie, d'anomalie des urines, de syndrome néphrotique, d'albuminurie.

^{ad} Inclut des cas rapportés de néphrite, de néphrite auto-immune, de néphropathie du purpura rhumatoïde (purpura de Henoch-Schönlein), de glomérulonéphrite paranéoplasique, de néphrite tubulo-interstitielle.

^{ae} Inclut des cas rapportés d'hypokaliémie, de diminution du potassium dans le sang.

^{af} Inclut des cas rapportés d'hyponatrémie, de diminution du sodium dans le sang.

^{ag} Inclut des cas rapportés d'hypoxie, de diminution de la saturation en oxygène, de pO₂ diminuée.

^{ah} Inclut des cas rapportés d'alopécie, de madarose, d'alopécie en plaque, d'alopécie totale, d'hypotrichose.

^{ai} Inclut des cas rapportés d'hypertension, d'augmentation de la pression artérielle, de crise hypertensive, d'augmentation de la pression artérielle systolique, d'hypertension diastolique, de pression artérielle insuffisamment contrôlée, de rétinopathie hypertensive, de néphropathie hypertensive, d'hypertension essentielle, d'hypertension orthostatique.

^{aj} Inclut des cas rapportés de sepsis, de choc septique, d'urosepsis, de sepsis neutropénique, de sepsis pulmonaire, de sepsis bactérien, de sepsis à klebsiella, de sepsis abdominal, de sepsis à candida, de sepsis à escherichia, de sepsis à pseudomonas, de sepsis à staphylocoques.

^{ak} Inclut des cas rapportés de dermatite bulleuse, d'éruption cutanée exfoliative, d'érythème polymorphe, de dermatite exfoliative généralisée, de toxidermie, de syndrome de Stevens-Johnson, de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques, de nécrolyse épidermique toxique, de vascularite cutanée.

^{al} Inclut des cas rapportés de cystite non infectieuse et de cystite à médiation immunitaire.

^{am} Inclut des cas rapportés de rhinopharyngite, de congestion nasale, de rhinorrhée.

^{an} Inclut des cas rapportés de psoriasis, de dermatite psoriasiforme, de psoriasis en gouttes.

^{ao} Inclut des cas rapportés de péricardites, d'épanchement péricardique, de tamponnade cardiaque et de péricardite constrictive.

^{ap} Rapportée dans une étude en dehors des données groupées (liée à l'administration sous-cutanée). La fréquence est basée sur l'exposition de Tecentriq solution injectable dans IMscin001 et inclut des cas rapportés de réaction, de douleurs, d'érythème ou d'éruption cutanée au niveau du site d'injection.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Les données ci-dessous reflètent les informations concernant les effets indésirables significatifs observés avec l'atezolizumab en monothérapie dans les essais cliniques (voir rubrique 5.1). Des informations complémentaires sur les effets indésirables significatifs observés avec l'atezolizumab administré en association sont présentées en cas de différences cliniquement pertinentes par rapport à l'atezolizumab en monothérapie. Les recommandations de prise en charge de ces effets indésirables sont décrites aux rubriques 4.2 et 4.4.

Pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire

Une pneumopathie inflammatoire est survenue chez 2,9 % (138/4 739) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Sur ces 138 patients, deux ont présenté des événements d'évolution fatale. Le délai médian de survenue a été de 4,0 mois (intervalle de 3 jours à 29,8 mois). La durée médiane de l'événement indésirable a été de 1,8 mois (intervalle de 1 jour à 27,8+ mois ; + signale une valeur censurée). La pneumopathie a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 32 patients (0,7 %). Une pneumopathie inflammatoire nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenue chez 1,7 % (80/4 739) des patients recevant l'atezolizumab en monothérapie.

Hépatite à médiation immunitaire

Une hépatite est survenue chez 1,7 % (81/4 739) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Sur ces 81 patients, deux ont présenté des événements d'évolution fatale. Le délai médian de survenue a été de 1,9 mois (intervalle de 6 jours à 18,8 mois). La durée médiane de l'événement indésirable a été de 1,9 mois (intervalle de 1 jour à 32,4+ mois ; + signale une valeur censurée). L'hépatite a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 16 patients (0,3 %). Une hépatite nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenue chez 0,6 % (27/4 739) des patients recevant l'atezolizumab en monothérapie.

Colite à médiation immunitaire

Une colite est survenue chez 1,2 % (59/4 739) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 4,9 mois (intervalle de 15 jours à 17,2 mois). La durée médiane de l'événement indésirable a été de 1,4 mois (intervalle de 3 jours à 50,2+ mois ; + signale une valeur censurée). La colite a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 22 patients (0,5 %). Une colite nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenue chez 0,6 % (27/4 739) des patients recevant l'atezolizumab en monothérapie.

Endocrinopathies à médiation immunitaire

Troubles de la thyroïde

Une hypothyroïdie est survenue chez 8,4 % (400/4 739) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 4,2 mois (intervalle de 1 jour à 34,5 mois). Une hypothyroïdie est survenue chez 17,4 % (86/495) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie en traitement adjuvant d'un CBNPC. Le délai médian de survenue a été de 4,0 mois (intervalle de 22 jours à 11,8 mois).

Une hyperthyroïdie est survenue chez 2,4 % (114/4 739) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 2,76 mois (intervalle de 1 jour à 24,3 mois). Une hyperthyroïdie est survenue chez 6,5 % (32/495) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie en traitement adjuvant d'un CBNPC. Le délai médian de survenue a été de 2,8 mois (intervalle de 1 jour à 9,9 mois).

Insuffisance surrénalienne

Une insuffisance surrénalienne est survenue chez 0,5 % (23/4 739) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 6,3 mois (intervalle de 3 jours à 21,4 mois). Une insuffisance surrénalienne a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 5 patients (0,1 %). Une insuffisance surrénalienne nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenue chez 0,4 % (19/4 739) des patients recevant l'atezolizumab en monothérapie.

Hypophysite

Une hypophysite est survenue chez 0,1 % (5/4 739) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 6,9 mois (intervalle de 24 jours à 13,7 mois). Chez quatre patients (< 0,1 %), l'hypophysite a nécessité l'utilisation de corticoïdes et le traitement par l'atezolizumab a été arrêté chez un patient (< 0,1 %).

Une hypophysite est survenue chez 0,8 % (3/393) des patients ayant reçu l'atezolizumab avec le bevacizumab, le paclitaxel et le carboplatine. Le délai médian de survenue a été de 7,7 mois (intervalle de 5,0 à 8,8 mois). Chez deux patients, l'hypophysite a nécessité l'utilisation de corticoïdes.

Une hypophysite est survenue chez 0,4 % (2/473) des patients ayant reçu l'atezolizumab en association au nab-paclitaxel et au carboplatine. Le délai médian de survenue a été de 5,2 mois (intervalle de 5,1 à 5,3 mois). Chez les deux patients, l'hypophysite a nécessité l'utilisation de corticoïdes.

Diabète

Un diabète est survenu chez 0,5 % (26/4 739) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 5,4 mois (intervalle de 3 jours à 29,0 mois). Le diabète a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez < 0,1 % (3/4 739) des patients.

Un diabète est survenu chez 2,0 % (10/493) des patients atteints d'un CHC ayant reçu l'atezolizumab en association au bevacizumab. Le délai médian de survenue a été de 4,4 mois (intervalle de 1,2 mois à 8,3 mois). Aucun cas de diabète n'a conduit à l'arrêt d'atezolizumab.

Méningo-encéphalite à médiation immunitaire

Une méningo-encéphalite est survenue chez 0,5 % (22/4 739) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 16 jours (intervalle de 1 jour à 12,5 mois). La durée médiane de l'événement indésirable a été de 24 jours (intervalle de 6 jours à 14,5+ mois ; + signale une valeur censurée).

Une méningo-encéphalite nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenue chez 0,3 % (12/4 739) des patients recevant l'atezolizumab et huit patients (0,2 %) ont arrêté l'atezolizumab.

Neuropathies à médiation immunitaire

Syndrome de Guillain-Barré et polyneuropathie démyélinisante

Un syndrome de Guillain-Barré et une polyneuropathie démyélinisante sont survenus chez 0,1 % (6/4 739) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 4,1 mois (intervalle de 18 jours à 8,1 mois). La durée médiane de l'événement indésirable a été de 8,0 mois (intervalle de 18 jours à 24,5+ 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 % (3/4 739) des patients recevant l'atezolizumab en monothérapie.

Parésie faciale à médiation immunitaire

Une parésie faciale est survenue chez < 0,1 % (1/4 739) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai de survenue a été de 29 jours. La durée a été de 1,1 mois. L'événement n'a pas nécessité l'utilisation de corticoïdes et n'a pas conduit à l'arrêt d'atezolizumab.

Myélite à médiation immunitaire

Une myélite est survenue chez < 0,1 % (1/4 739) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai de survenue a été de 3 jours. L'événement a nécessité l'utilisation de corticoïdes mais n'a pas conduit à l'arrêt d'atezolizumab.

Syndrome myasthénique

Une myasthénie est survenue chez < 0,1 % (1/4 739) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai de survenue a été de 1,2 mois.

Pancréatite à médiation immunitaire

Une pancréatite, incluant une augmentation de l'amylase et de la lipase, est survenue chez 0,8 % (37/4 739) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 5,5 mois (intervalle de 1 jour à 24,8 mois). La durée médiane de l'événement indésirable a été de 1 mois (intervalle de 3 jours à 40,4+ mois ; + signale une valeur censurée). La pancréatite a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 3 patients (< 0,1 %). Une pancréatite nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenue chez 0,1 % (7/4 739) des patients recevant l'atezolizumab en monothérapie.

Myocardite à médiation immunitaire

Une myocardite est survenue chez < 0,1 % (4/4 739) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Sur les 4 patients, un a présenté un événement d'évolution fatale en traitement adjuvant d'un CBNPC. Le délai médian de survenue a été de 3,4 mois (intervalle de 1,5 à 4,9 mois). La durée

médiane de l'événement indésirable a été de 15 jours (intervalle de 12 jours à 2,8 mois). La myocardite a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 3 patients (< 0,1 %). Deux patients (< 0,1 %) ont nécessité l'utilisation de corticoïdes.

Néphrite à médiation immunitaire

Une néphrite est survenue chez 0,2 % (11/4 739) des patients ayant reçu l'atezolizumab. Le délai médian de survenue était de 5,1 mois (intervalle de 3 jours à 17,5 mois). Une néphrite a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 5 patients (0,1 %). Cinq patients (0,1 %) ont nécessité l'utilisation de corticoïdes.

Myosite à médiation immunitaire

Une myosite est survenue chez 0,5 % (25/4 739) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 3,5 mois (intervalle de 12 jours à 11,5 mois). La durée médiane était de 3,2 mois (intervalle de 9 jours à 51,1+ mois ; + signale une valeur censurée). La myosite a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 6 patients (0,1 %). Sept patients (0,1 %) ont nécessité l'utilisation de corticoïdes.

Réactions cutanées sévères à médiation immunitaire

Des réactions cutanées sévères sont survenues chez 0,6 % (30/4 739) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Sur ces 30 patients, un a présenté un événement d'évolution fatale. Le délai médian de survenue a été de 4,8 mois (intervalle de 3 jours à 15,5 mois). La durée médiane était de 2,4 mois (intervalle de 1 jour à 37,5+ mois ; + signale une valeur censurée). Les réactions cutanées sévères ont conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 3 patients (< 0,1 %). Des réactions cutanées sévères nécessitant l'utilisation de corticoïdes systémiques sont survenues chez 0,2 % (9/4 739) des patients recevant l'atezolizumab en monothérapie.

Troubles péricardiques à médiation immunitaire

Des troubles péricardiques sont survenus chez 1,0 % (48/4 739) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 1,4 mois (intervalle de 6 jours à 17,5 mois). La durée médiane était de 1,4 mois (intervalle de 1 jour à 51,5+ mois ; + signale une valeur censurée). Les troubles péricardiques ont conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 3 patients (< 0,1 %). Des troubles péricardiques nécessitant l'utilisation de corticoïdes sont survenues chez 0,1 % (7/4 739) des patients.

Immunogénicité

Formulation sous-cutanée

Dans l'essai clinique IMscin001, l'incidence des anticorps anti-atezolizumab apparus sous traitement chez les patients traités par Tecentriq sous-cutané et par voie intraveineuse était comparable (19,5 % [43/221] et 13,9 % [15/108], respectivement), après une médiane de traitement de 2,8 mois. L'incidence des anticorps anti-rHuPH20 apparus sous traitement chez les patients traités par Tecentriq sous-cutané était de 5,4 % (12/224). La pertinence clinique du développement d'anticorps anti-rHuPH20 après traitement avec Tecentriq solution injectable n'est pas connue.

Formulation intraveineuse

Dans plusieurs essais cliniques de phase II et III, 13,1 % à 54,1 % des patients ont développé des anticorps anti-médicament (ADA) apparus sous traitement. Les patients qui ont développé des ADA en cours de traitement avaient tendance à présenter, à l'initiation, un moins bon état de santé et des caractéristiques pathologiques plus avancées. Ces déséquilibres dans l'état de santé et les caractéristiques pathologiques à l'initiation peuvent biaiser l'interprétation des analyses PK, d'efficacité et de sécurité. Des analyses exploratoires ajustant les déséquilibres à l'initiation sur l'état de santé et les caractéristiques pathologiques ont été menées pour évaluer l'effet des ADA sur

l'efficacité. Ces analyses n'ont pas exclu une possible atténuation du bénéfice d'efficacité chez les patients ayant développé des ADA en comparaison aux patients n'ayant pas développé des ADA. Le délai médian de survenue des ADA variait de 3 semaines à 5 semaines.

Sur la base des données groupées des patients traités par atezolizumab en monothérapie (N = 3 460) et en association (N = 2 285), les fréquences suivantes d'événements indésirables ont été observées respectivement dans la population ADA positive comparée à la population ADA négative : 46,2 % d'événements indésirables de grade 3-4 vs. 39,4 %, 39,6 % d'événements indésirables graves vs. 33,3 %, 8,5 % d'événements indésirables conduisant à un arrêt de traitement vs. 7,8 % (en monothérapie) ; 63,9 % d'événements indésirables de grade 3-4 vs. 60,9 %, 43,9 % d'événements indésirables graves vs. 35,6 %, 22,8 % d'événements indésirables conduisant à un arrêt de traitement vs. 18,4 % (en association). Cependant, les données disponibles ne permettent pas de tirer des conclusions fermes sur des profils possibles d'événements indésirables.

Population pédiatrique

La sécurité d'atezolizumab chez l'enfant et l'adolescent n'a pas été établie. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé lors d'un essai clinique avec 69 patients pédiatriques (< 18 ans) et le profil de sécurité était comparable aux adultes.

Personnes âgées

Aucune différence globale de sécurité n'a été observée entre les patients âgés de 65 ans et plus et les patients plus jeunes recevant l'atezolizumab (intraveineux ou sous-cutané) en monothérapie. Dans l'essai clinique IMpower150, un âge de 65 ans et plus a été associé à un risque augmenté de développer des effets indésirables chez les patients recevant l'atezolizumab en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine.

Dans les essais cliniques IMpower150, IMpower133, IMpower110 et IMscin001, les données chez les patients âgés de 75 ans et plus sont trop limitées pour tirer des conclusions sur cette population.

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 suspecté 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 : L01FF05

Tecentriq solution injectable contient la substance active atezolizumab, qui confère l'effet thérapeutique à ce médicament, et la hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20), une enzyme utilisée pour augmenter la dispersion et l'absorption des médicaments co-administrés lors d'une administration par voie sous-cutanée.

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

Carcinome urothélial

Formulation intraveineuse

IMvigor211 (GO29294) : essai clinique randomisé chez des patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique préalablement 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. Cet essai 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 médicament 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'essai 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 1 200 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 néoadjuvante 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'essai 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 préalablement 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 4. La courbe de Kaplan-Meier pour l'OS dans la population globale est présentée en figure 1.

Une analyse exploratoire actualisée de la survie a été réalisée avec une durée médiane de suivi de la survie de 34 mois dans la population ITT. L'OS médiane était de 8,6 mois (IC à 95 % : [7,8 ; 9,6]) dans le bras atezolizumab et de 8,0 mois (IC à 95 % : [7,2 ; 8,6]) dans le bras chimiothérapie, avec un hazard ratio de 0,82 (IC à 95 % : [0,71 ; 0,94]). En cohérence avec la tendance observée lors de l'analyse primaire pour les taux d'OS à 12 mois, des taux d'OS à 24 mois et 30 mois numériquement plus élevés ont été observés chez les patients dans le bras atezolizumab comparé au bras chimiothérapie dans la population ITT. Le pourcentage de patients vivants à 24 mois (estimation de Kaplan-Meier) était de 12,7 % dans le bras chimiothérapie et de 22,5 % dans le bras atezolizumab. Le pourcentage de patients vivants à 30 mois (estimation de Kaplan-Meier) était de 9,8 % dans le bras chimiothérapie et de 18,1 % dans le bras atezolizumab.

Tableau 4 : 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)	
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 ; 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.

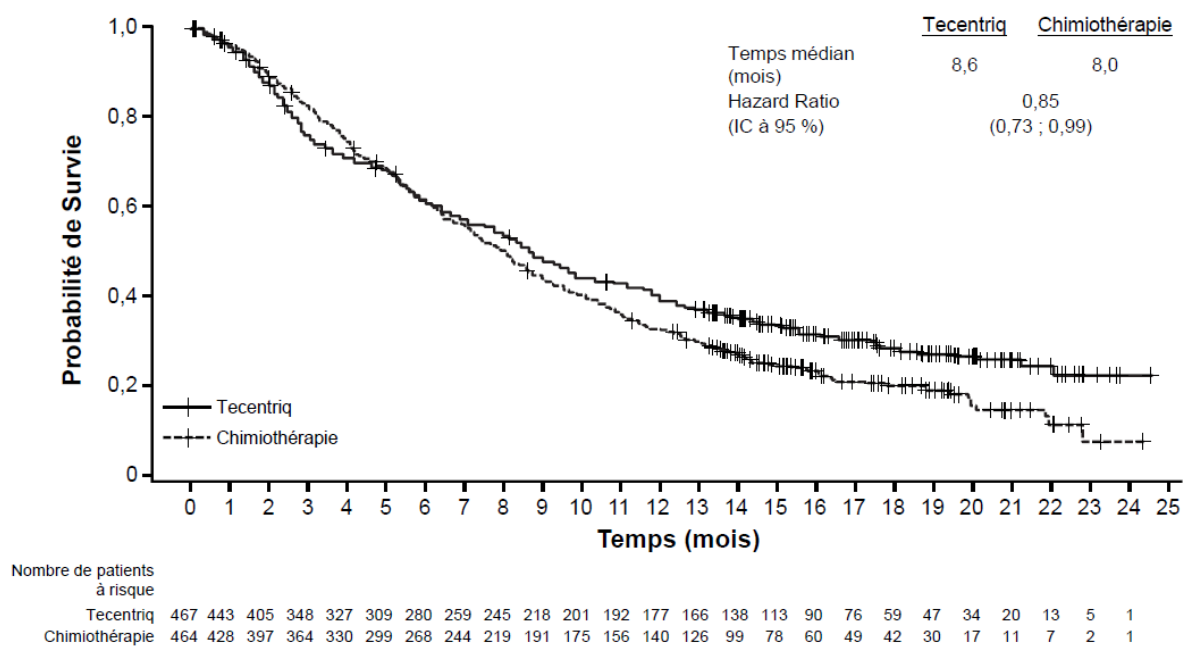
* Une analyse de l'OS dans la population globale a été réalisée à partir du test du log-rank stratifié et le résultat est présenté dans un but descriptif uniquement (p = 0,0378) ; selon la hiérarchie d'analyse pré-spécifiée, la valeur de p pour l'analyse d'OS dans la population globale ne peut pas être considérée comme statistiquement significative.

† 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).

** Basé sur une estimation de Kaplan-Meier.

*** 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 préalablement non traité et inéligibles à un traitement à base de cisplatine et chez des patients atteints d'un carcinome urothélial préalablement 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'essai a inclus au total 438 patients et comportait deux cohortes de patients. La cohorte 1 incluait des patients non préalablement 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 néoadjuvante contenant du platine.

Dans la cohorte 1, 119 patients ont été traités par l'atezolizumab à la dose de 1 200 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 pré-spécifié 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 5. La DOR médiane n'a été atteinte dans aucun des sous-groupes d'expression de PD-L1 ni dans la population globale.

Tableau 5 : 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 1 200 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'essai 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 pré-spécifié 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.

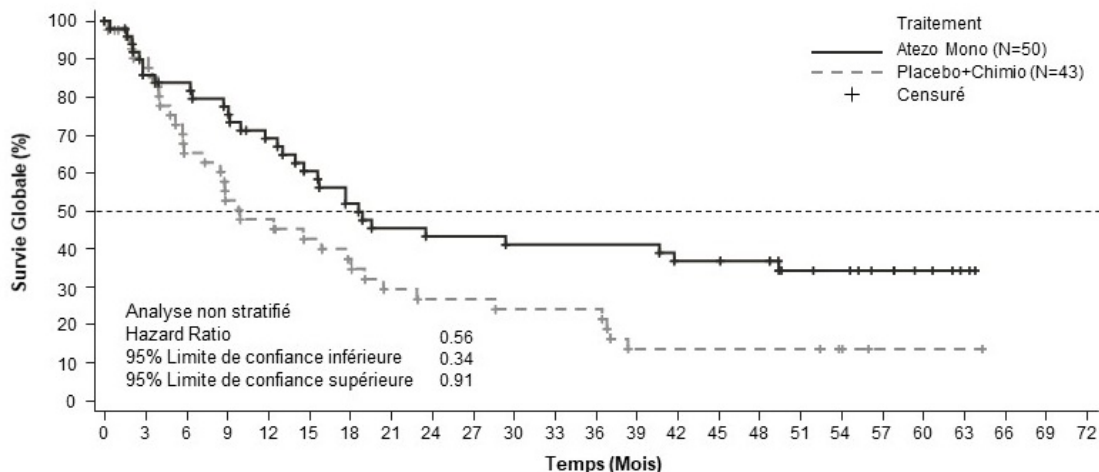
IMvigor130 (WO30070) : essai clinique de phase III, avec atezolizumab en monothérapie et en association à une chimiothérapie à base de platine chez des patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique non préalablement traité

Un essai clinique de phase III multicentrique, randomisé, contrôlé versus placebo et mené partiellement en aveugle (Bras A et C uniquement), IMvigor130, a été mené afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'atezolizumab + chimiothérapie à base de platine (c.-à-d. cisplatine ou carboplatine avec gemcitabine), Bras A, ou d'atezolizumab en monothérapie (Bras B, bras en ouvert) versus placebo + chimiothérapie à base de platine (Bras C) chez des patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur en situation métastatique. Les co-critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient la survie sans progression (PFS) évaluée par l'investigateur dans le Bras A versus le Bras C et la survie globale (OS) dans le Bras A versus C, puis dans le Bras B versus C, analysées de façon hiérarchique. La survie globale n'était pas statistiquement significative pour la comparaison du Bras A versus le Bras C, et aucun autre test formel n'a donc pu être réalisé selon l'ordre hiérarchique des tests prédéfini.

Sur la base d'une recommandation d'un comité de surveillance indépendant après une revue préliminaire des données de survie, le recrutement de patients dans le bras de traitement atezolizumab en monothérapie dont les tumeurs présentaient une faible expression de PD-L1 (moins de 5 % de cellules immunitaires marquées positives pour PD-L1 par immunohistochimie en utilisant le test VENTANA PD-L1 [SP142]) a été arrêté après l'observation d'une survie globale diminuée pour ce sous-groupe lors d'une analyse précoce non programmée, qui s'est, cependant, produite après que la grande majorité des patients ait déjà été incluse.

Sur les 719 patients inclus dans les bras atezolizumab en monothérapie (n = 360) et chimiothérapie seule (n = 359), respectivement 50 et 43 patients étaient inéligibles au cisplatine selon les critères de Galsky et présentaient des tumeurs avec une expression élevée de PD-L1 (\geq 5% des cellules immunitaires marquées positives pour PD-L1 par immunohistochimie en utilisant le test VENTANA PD-L1 [SP142]). Dans une analyse exploratoire dans ce sous-groupe de patients, le HR non stratifié pour l'OS était de 0,56 (IC à 95 % : [0,34 - 0,91]). L'OS médiane était de 18,6 mois (IC à 95 % : [14,0 ; 49,4]) dans le bras utilisant l'atezolizumab en monothérapie contre 10,0 mois (IC à 95 % : [7,4 ; 18,1]) dans le bras utilisant la chimiothérapie seule (voir Figure 2).

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale chez les patients non éligibles au cisplatine dont les tumeurs sont PD-L1 élevées (Bras B vs. Bras C)



Patients restant à risques	
Atezo Mono	50 42 40 37 32 28 24 21 20 20 19 19 19 19 17 17 16 12 11 8 5 2 NE NE NE
Placebo+Chimio	43 36 26 21 19 16 14 11 10 10 9 9 9 5 5 5 5 5 3 1 1 1 NE NE NE

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

Traitement adjuvant du CBNPC de stade précoce

Formulation intraveineuse

IMpower010 (GO29527) : essai clinique de phase III, randomisé, chez des patients atteints d'un CBNPC, après résection et chimiothérapie à base de platine

Un essai clinique de phase III, multicentrique, randomisé, en ouvert, GO29527 (IMpower010), a été mené afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'atezolizumab dans le traitement adjuvant des patients atteints d'un CBNPC de stade IB (tumeurs ≥ 4 cm) – IIIA (selon la 7^{ième} édition du système de stadification de l'Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer).

Les critères de sélection suivants définissent les patients avec un risque élevé de récurrence qui sont inclus dans l'indication thérapeutique et reflètent la population de patients avec un stade II – IIIA selon la 7^{ième} édition du système de stadification :

Taille de tumeur ≥ 5 cm ; ou des tumeurs de toute taille associées à un statut N1 ou N2 ; ou des tumeurs invasives des structures thoraciques (envahissant directement la plèvre pariétale, la paroi thoracique, le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, le péricarde pariétal, le médiastin, le cœur, les grands vaisseaux, la trachée, le nerf laryngé récurrent, l'œsophage, le corps vertébral, la carène) ; ou des tumeurs atteignant la bronche principale distantes de < 2 cm de la carène mais sans atteinte de celle-ci ; ou des tumeurs associées à une atelectasie ou à une pneumopathie obstructive du poumon entier ; ou des tumeurs avec un(des) nodule(s) séparé(s) dans le même lobe ou dans un lobe ipsilatéral différent de la tumeur primitive.

L'essai n'a pas inclus de patients présentant un statut N2 avec des tumeurs envahissant le médiastin, le cœur, les grands vaisseaux, la trachée, le nerf laryngé récurrent, l'œsophage, le corps vertébral, la carène, ou avec un(des) nodule(s) tumoral(aux) séparé(s) dans un lobe ipsilatéral différent.

Au total, 1 280 patients inclus ont bénéficié d'une résection tumorale complète et étaient éligibles pour recevoir jusqu'à 4 cycles d'une chimiothérapie à base de platine. Les traitements de la chimiothérapie à base de platine sont décrits dans le tableau 6.

Tableau 6 : Traitements de chimiothérapie en adjuvant (IMpower010)

Chimiothérapie à base de platine en adjuvant : Cisplatine 75 mg/m ² intraveineux au Jour 1 de chaque cycle de 21 jours avec l'un des traitements suivants	Vinorelbine 30 mg/m ² intraveineuse, Jours 1 et 8
	Docétaxel 75 mg/m ² intraveineux, Jour 1
	Gemcitabine 1 250 mg/m ² intraveineuse, Jours 1 et 8
	Pémétréxed 500 mg/m ² intraveineux, Jour 1 (non épidermoïde)

Après l'achèvement de la chimiothérapie à base de platine (jusqu'à quatre cycles), 1 005 patients au total ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir l'atezolizumab (bras A) ou les meilleurs soins de support (bras B). L'atezolizumab a été administré à une dose fixe de 1 200 mg par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines pendant 16 cycles ou jusqu'à récurrence de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. La randomisation a été stratifiée selon le sexe, le stade de la maladie, l'histologie et l'expression de PD-L1.

Les patients ont été exclus s'ils présentaient un antécédent de maladie auto-immune, s'ils avaient reçu un vaccin vivant atténué dans les 28 jours précédant la randomisation, s'ils avaient reçu un traitement immunostimulant systémique dans les 4 semaines ou un médicament immunosuppresseur systémique dans les 2 semaines précédant la randomisation. Des évaluations tumorales ont été réalisées à la randomisation et tous les 4 mois pendant la première année suivant le Jour 1 du Cycle 1, puis tous les 6 mois jusqu'à la cinquième année, puis annuellement par la suite.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques à l'inclusion de la population ITT étaient bien équilibrées entre les bras de traitement. L'âge médian était de 62 ans (étendue : 26 à 84) et 67 % des patients étaient de sexe masculin. La majorité des patients était de type caucasien (73 %) et 24 % étaient d'origine asiatique. La plupart des patients étaient fumeurs ou anciens fumeurs (78 %) et l'indice de performance ECOG à l'inclusion était de 0 (55 %) ou 1 (44 %). Au total, 12 % des patients présentaient une maladie avec un stade IB, 47 % un stade II et 41 % un stade IIIA. Le pourcentage de patients présentant des tumeurs avec une expression de PD-L1 ≥ 1 % et ≥ 50 % sur les TC, mesurée avec le test PD-L1 VENTANA (SP263), était respectivement de 55 % et 26 %.

Le critère principal d'efficacité était la survie sans maladie (disease-free survival - DFS) évaluée par l'investigateur. La DFS était définie comme le temps entre la date de randomisation et la date de première apparition de l'un des événements suivants : première récurrence documentée de la maladie, nouveau CBNPC primaire ou décès toutes causes confondues, selon la première de ces éventualités. L'objectif principal d'efficacité était d'évaluer la DFS dans la population de patients de stade II – IIIA avec une expression de PD-L1 ≥ 1 % sur les TC. Les objectifs secondaires d'efficacité clés étaient d'évaluer la DFS dans la population de patients de stade II – IIIA avec une expression de PD-L1 ≥ 50 % sur les TC et la survie globale (OS) dans la population ITT.

Au moment de l'analyse intermédiaire de la DFS, l'essai a atteint son critère principal. La durée médiane de suivi était d'environ 32 mois. Dans l'analyse des patients de stade II – IIIA avec une expression de PD-L1 ≥ 50 % sur les TC et sans EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (n = 209), une amélioration cliniquement significative de la DFS dans le bras atezolizumab a été observée comparé au bras meilleurs soins de support (Tableau 7). Les données d'OS étaient immatures au moment de l'analyse intermédiaire de la DFS, avec environ 16,3 % de décès au total rapportés dans la population de patients de stade II – IIIA avec une expression de PD-L1 ≥ 50 % sur les TC et sans EGFR muté ou réarrangement du gène ALK. Une analyse exploratoire de l'OS a suggéré une tendance en faveur d'atezolizumab comparé aux meilleurs soins de support, avec un HR stratifié de 0,39 (IC à 95 % : [0,18 ; 0,82]) dans cette population de patients.

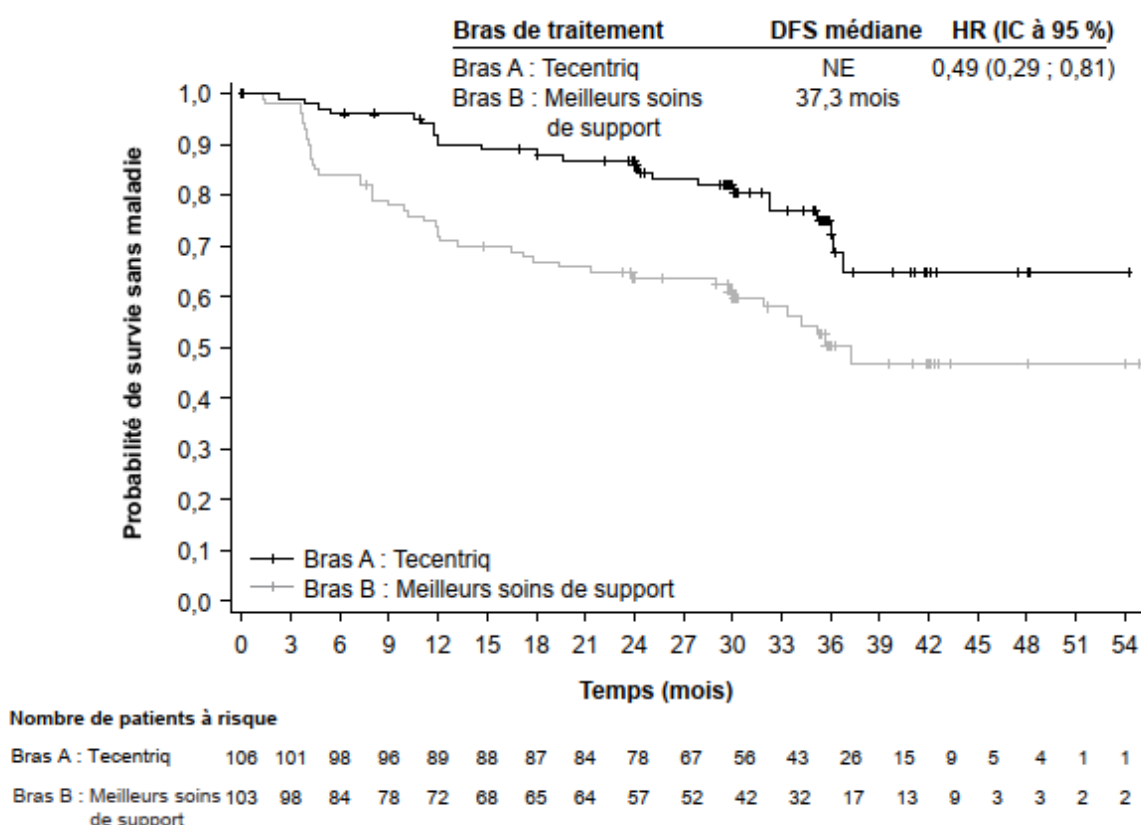
Les résultats d'efficacité clés dans la population de patients de stade II – IIIA avec une expression de PD-L1 ≥ 50 % sur les TC et sans EGFR muté ou réarrangement du gène ALK sont résumés dans le Tableau 7. La courbe de Kaplan-Meier pour la DFS est présentée en Figure 3.

Tableau 7 : Résumé de l'efficacité dans la population de patients de stade II – IIIA avec une expression de PD-L1 ≥ 50 % sur les TC et sans EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (IMpower010)

Critère d'évaluation d'efficacité	Bras A (Atezolizumab)	Bras B (Meilleurs soins de support)
<i>DFS évaluée par l'investigateur</i>	n = 106	n = 103
Nombre d'événements (%)	24 (22,6 %)	45 (43,7 %)
Durée médiane de la DFS (mois)	NE	37,3
IC à 95 %	(NE; NE)	(30,1 ; NE)
Hazard ratio stratifié (IC à 95 %)	0,49 (0,29 ; 0,81)	
Taux de DFS à 3 ans (%)	75,1	50,4

DFS = survie sans maladie ; IC = intervalle de confiance ; NE = non évaluable

Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans maladie dans la population de patients de stade II – IIIA avec une expression de PD-L1 ≥ 50 % sur les TC et sans EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (IMpower010)



L'amélioration de la DFS observée dans le bras atezolizumab comparé au bras meilleurs soins de support a été démontrée de façon homogène dans la majorité des sous-groupes pré-spécifiés dans la population de patients de stade II – IIIA avec une expression de PD-L1 ≥ 50 % sur les TC et sans EGFR muté ou réarrangement du gène ALK, y compris à la fois chez les patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde (HR non stratifié de 0,35, IC à 95 % : [0,18 ; 0,69] ; DFS médiane NE vs 35,7 mois) et chez les patients atteints d'un CBNPC épidermoïde (HR non stratifié de 0,60, IC à 95 % : [0,29 ; 1,26] ; DFS médiane 36,7 mois vs NE).

Traitement de première ligne du CBNPC métastatique

Formulation intraveineuse

IMpower150 (GO29436) : essai clinique de phase III, randomisé, chez des patients naïfs de chimiothérapie atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique, en association au paclitaxel et au carboplatine, avec ou sans bevacizumab

Un essai clinique de phase III, multicentrique, international, randomisé, en ouvert, IMpower150, a été mené afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'atezolizumab en association au paclitaxel et au carboplatine, avec ou sans bevacizumab, chez des patients naïfs de chimiothérapie atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique.

Les patients ont été exclus s'ils présentaient un antécédent de maladie auto-immune, s'ils avaient reçu un vaccin vivant atténué dans les 28 jours précédant la randomisation, s'ils avaient reçu un traitement immunostimulant systémique dans les 4 semaines ou un médicament immunosuppresseur systémique dans les 2 semaines précédant la randomisation, s'ils présentaient des métastases cérébrales actives ou non traitées, ainsi qu'en cas de mise en évidence, lors d'un examen d'imagerie, d'une infiltration tumorale des gros vaisseaux thoraciques ou d'une cavitation des lésions pulmonaires. Des évaluations tumorales ont été réalisées toutes les 6 semaines pendant les 48 premières semaines suivant le Jour 1 du Cycle 1, puis toutes les 9 semaines par la suite. Des échantillons tumoraux ont été évalués pour l'expression de PD-L1 sur les cellules tumorales (TC) et 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.

Au total, 1 202 patients ont été inclus et randomisés selon un rapport 1:1:1 pour recevoir l'un des traitements décrits dans le Tableau 8. La randomisation a été stratifiée selon le sexe, la présence de métastases hépatiques et le statut d'expression de PD-L1 sur les TC et les IC.

Tableau 8 : Traitements intraveineux (IMpower150)

Traitement	Induction (4 ou 6 cycles de 21 jours)	Entretien (cycles de 21 jours)
A	Atezolizumab ^a (1 200 mg) + paclitaxel (200 mg/m ²) ^{b,c} + carboplatine ^c (AUC 6)	Atezolizumab ^a (1 200 mg)
B	Atezolizumab ^a (1 200 mg) + bevacizumab ^d (15 mg/kg de poids corporel) + paclitaxel (200 mg/m ²) ^{b,c} + carboplatine ^c (AUC 6)	Atezolizumab ^a (1 200 mg) + bevacizumab ^d (15 mg/kg de poids corporel)
C	Bevacizumab ^d (15 mg/kg de poids corporel) + paclitaxel (200 mg/m ²) ^{b,c} + carboplatine ^c (AUC 6)	Bevacizumab ^d (15 mg/kg de poids corporel)

^a L'atezolizumab est administré jusqu'à perte du bénéfice clinique évaluée par l'investigateur

^b La dose initiale de paclitaxel pour les patients d'origine asiatique était de 175 mg/m² en raison du taux global plus élevé de toxicités hématologiques chez les patients issus de pays asiatiques comparativement aux patients issus de pays non asiatiques

^c Le paclitaxel et le carboplatine sont administrés selon les modalités suivantes : jusqu'à la fin de 4 ou 6 cycles ou jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable, selon l'événement survenant en premier

^d Le bevacizumab est administré jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable

Les caractéristiques démographiques et pathologiques à l'inclusion de la population étudiée étaient bien équilibrées entre les bras de traitement. L'âge médian était de 63 ans (étendue : 31 à 90) et 60 % des patients étaient de sexe masculin. La majorité des patients était de type caucasien (82 %). Environ 10 % des patients avaient une mutation connue de l'EGFR, 4 % avaient des réarrangements du gène ALK connus, 14 % avaient des métastases hépatiques à l'inclusion et la plupart des patients étaient fumeurs ou anciens fumeurs (80 %). L'indice de performance ECOG à l'inclusion était de 0 (43 %) ou 1 (57 %). 51 % des tumeurs des patients présentaient une expression de PD-L1 \geq 1 % sur les TC ou \geq 1 % sur les IC et 49 % des tumeurs des patients présentaient une expression de PD-L1 $<$ 1 % sur les TC et $<$ 1 % sur les IC.

Lors de l'analyse finale de la PFS, les patients avaient une durée médiane de suivi de 15,3 mois. La population ITT, incluant les patients avec des mutations de l'EGFR ou des réarrangements du gène ALK ayant dû être préalablement traités par inhibiteurs de tyrosine kinase, a montré une amélioration cliniquement significative de la PFS dans le bras B comparé au bras C (HR de 0,61, IC à 95 % : [0,52 ; 0,72], PFS médiane de 8,3 mois vs 6,8 mois).

Au moment de l'analyse intermédiaire de l'OS, les patients avaient une durée médiane de suivi de 19,7 mois. Les principaux résultats de cette analyse, ainsi que ceux de l'analyse actualisée de la PFS dans la population ITT, sont résumés dans les Tableaux 9 et 10. La courbe de Kaplan-Meier pour l'OS dans la population ITT est présentée en Figure 4. La Figure 5 résume les résultats de l'OS dans la population ITT et les sous-groupes PD-L1. Les résultats de PFS actualisés sont également présentés en Figures 6 et 7.

Tableau 9 : Résumé actualisé de l'efficacité dans la population ITT (IMpower150)

Critère d'évaluation d'efficacité	Bras A (Atezolizumab + Paclitaxel + Carboplatine)	Bras B (Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatine)	Bras C (Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatine)
Critères secondaires d'évaluation[#]			
PFS évaluée par l'investigateur (RECIST v1.1)*	n = 402	n = 400	n = 400
Nombre d'événements (%)	330 (82,1 %)	291 (72,8 %)	355 (88,8 %)
Durée médiane de la PFS (mois)	6,7	8,4	6,8
IC à 95 %	(5,7 ; 6,9)	(8,0 ; 9,9)	(6,0 ; 7,0)
Hazard ratio stratifié [‡] ^ (IC à 95 %)	0,91 (0,78 ; 1,06)	0,59 (0,50 ; 0,69)	---
Valeur de $p^{1,2}$	0,2194	< 0,0001	
PFS à 12 mois (%)	24	38	20
Analyse intermédiaire de l'OS*	n = 402	n = 400	n = 400
Nombre de décès (%)	206 (51,2 %)	192 (48,0 %)	230 (57,5 %)
Temps médian avant événements (mois)	19,5	19,8	14,9
IC à 95 %	(16,3 ; 21,3)	(17,4 ; 24,2)	(13,4 ; 17,1)
Hazard ratio stratifié [‡] ^ (IC à 95 %)	0,85 (0,71 ; 1,03)	0,76 (0,63 ; 0,93)	---
Valeur de $p^{1,2}$	0,0983	0,006	
OS à 6 mois (%)	84	85	81
OS à 12 mois (%)	66	68	61
Meilleure réponse globale évaluée par l'investigateur^{3*} (RECIST 1.1)	n = 401	n = 397	n = 393
Nombre de répondeurs (%)	163 (40,6 %)	224 (56,4 %)	158 (40,2 %)
IC à 95 %	(35,8 ; 45,6)	(51,4 ; 61,4)	(35,3 ; 45,2)
Nombre de réponses complètes (%)	8 (2,0 %)	11 (2,8 %)	3 (0,8 %)
Nombre de réponses partielles (%)	155 (38,7 %)	213 (53,7 %)	155 (39,4 %)
DOR évaluée par l'investigateur* (RECIST v1.1)	n = 163	n = 224	n = 158
Médiane en mois	8,3	11,5	6,0
IC à 95 %	(7,1 ; 11,8)	(8,9 ; 15,7)	(5,5 ; 6,9)

[#] Les critères principaux d'évaluation d'efficacité étaient la PFS et l'OS et ils ont été analysés dans la population ITT dite "wild-type" (WT), c'est-à-dire excluant les patients avec des mutations de l'EGFR ou des réarrangements du gène ALK.

¹ Basée sur le test du log-rank stratifié

² Pour information ; dans la population ITT, les comparaisons entre le bras B et le bras C, ainsi qu'entre le bras A et le bras C, n'ont pas encore été formellement testées, conformément à la hiérarchie d'analyse pré-spécifiée

³ Meilleure réponse globale incluant une réponse complète ou une réponse partielle

[‡] Stratifié selon le sexe, la présence de métastases hépatiques et l'expression tumorale de PD-L1 sur les TC et les IC

[^] Le bras C est le groupe de comparaison pour tous les hazard ratios

* Analyse actualisée de la PFS et analyse intermédiaire de l'OS sur les données cliniques au 22 Janvier 2018

PFS = survie sans progression ; RECIST = Critères d'Evaluation de la Réponse dans les Tumeurs Solides v1.1.

IC = intervalle de confiance ; DOR = durée de réponse ; OS = survie globale.

Tableau 10 : Résumé actualisé de l'efficacité du bras A vs le bras B dans la population ITT (IMpower150)

Critère d'évaluation d'efficacité	Bras A (Atezolizumab + Paclitaxel + Carboplatine)	Bras B (Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatine)
PFS évaluée par l'investigateur (RECIST v1.1)*	n = 402	n = 400
Nombre d'événements (%)	330 (82,1 %)	291 (72,8 %)
Durée médiane de la PFS (mois)	6,7	8,4
IC à 95 %	(5,7 ; 6,9)	(8,0 ; 9,9)
Hazard ratio stratifié [‡] ^ (IC à 95 %)	0,67 (0,57 ; 0,79)	
Valeur de p ^{1,2}	< 0,0001	
Analyse intermédiaire de l'OS*	n = 402	n = 400
Nombre de décès (%)	206 (51,2 %)	192 (48,0 %)
Temps médian avant événements (mois)	19,5	19,8
IC à 95 %	(16,3 ; 21,3)	(17,4 ; 24,2)
Hazard ratio stratifié [‡] ^ (IC à 95 %)	0,90 (0,74 ; 1,10)	
Valeur de p ^{1,2}	0,3000	

¹Basée sur le test du log-rank stratifié

² Pour information ; dans la population ITT, les comparaisons entre le bras A et le bras B n'étaient pas planifiées dans l'analyse hiérarchique pré-spécifiée

[‡] Stratifié selon le sexe, la présence de métastases hépatiques et l'expression tumorale de PD-L1 sur les TC et les IC

* Analyse actualisée de la PFS et analyse intermédiaire de l'OS sur les données cliniques au 22 Janvier 2018

^ Le bras A est le groupe de comparaison pour tous les hazard ratios

Figure 4 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale dans la population ITT (IMpower150)

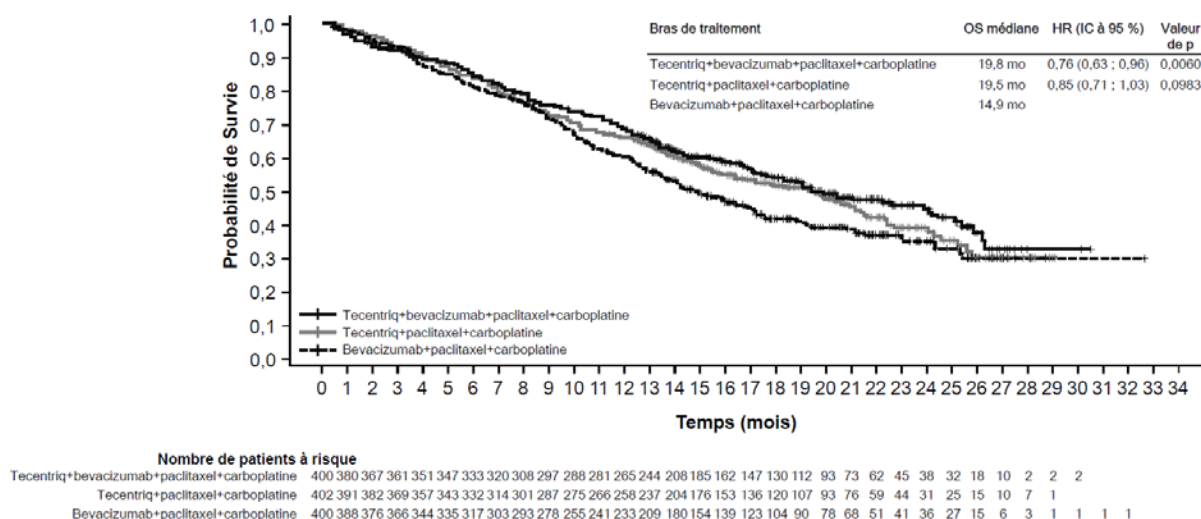


Figure 5 : Forest plot de la survie globale selon l'expression de PD-L1 dans la population ITT, Bras B vs C (IMpower150)

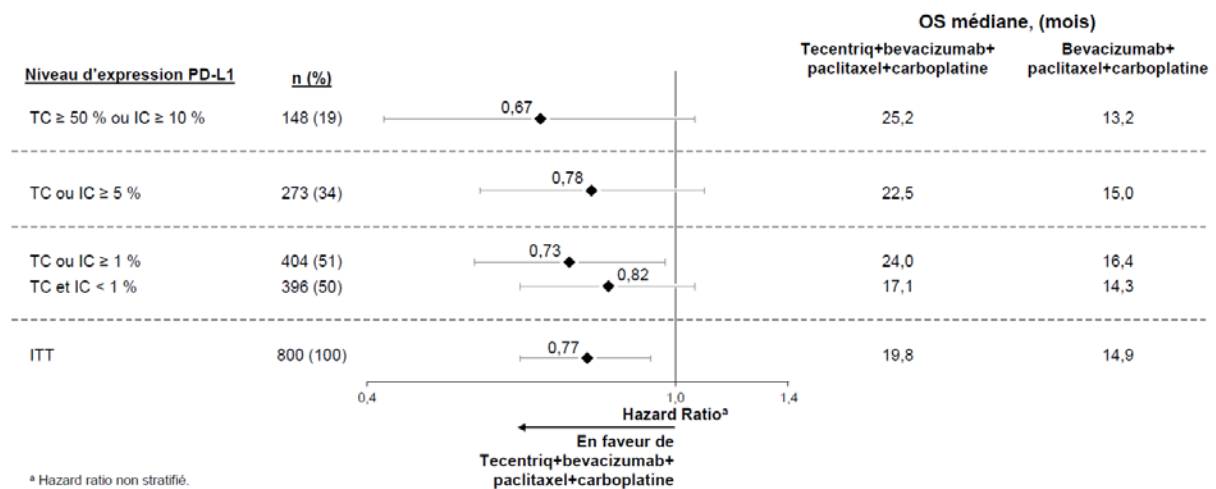


Figure 6 : Courbe de Kaplan-Meier de la PFS dans la population ITT (IMpower150)

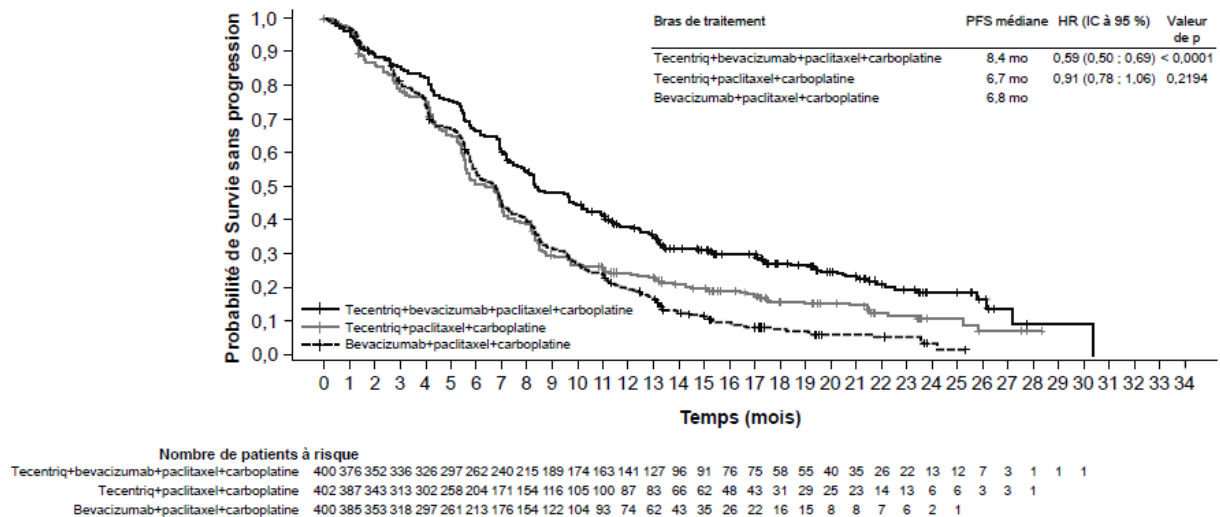
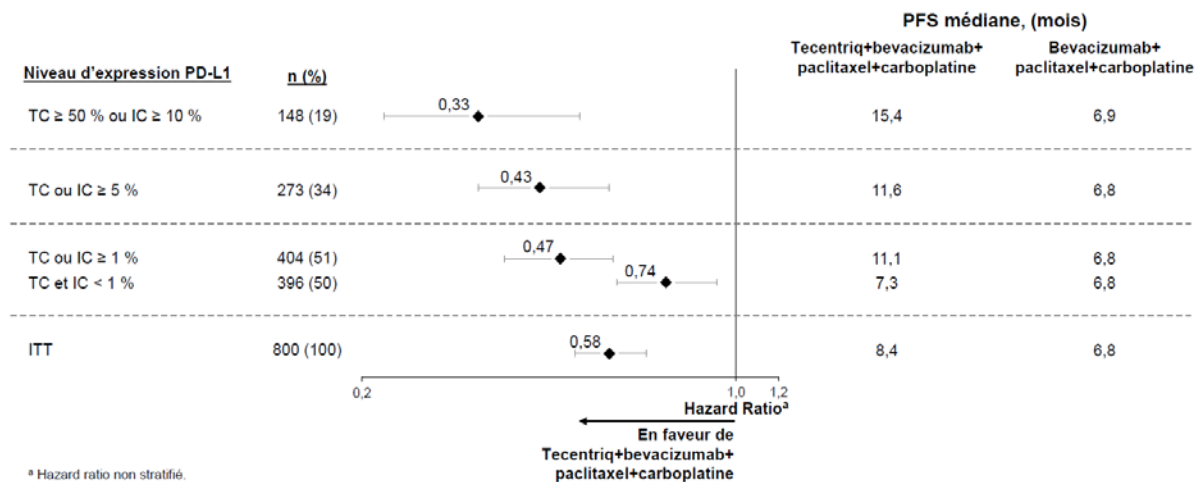


Figure 7 : Forest plot de la survie sans progression selon l'expression de PD-L1 dans la population ITT, Bras B vs C (IMpower150)



Dans le bras B comparé au bras C, les analyses en sous-groupes pré-spécifiées issues de l'analyse intermédiaire de l'OS ont montré une amélioration de l'OS pour les patients avec des mutations de l'EGFR ou des réarrangements du gène ALK (hazard ratio [HR] de 0,54, [IC à 95 % : 0,29 ; 1,03] ; OS médiane non atteinte *vs* 17,5 mois) et des métastases hépatiques (HR de 0,52 [IC à 95 % : 0,33 ; 0,82] ; OS médiane de 13,3 mois *vs* 9,4 mois). Des améliorations de la PFS ont également été observées chez les patients avec des mutations de l'EGFR ou des réarrangements du gène ALK (HR de 0,55 [IC à 95 % : 0,35 ; 0,87] ; PFS médiane de 10,0 mois *vs* 6,1 mois) et des métastases hépatiques (HR de 0,41 [IC à 95 % : 0,26 ; 0,62] ; PFS médiane de 8,2 mois *vs* 5,4 mois). Les résultats de l'OS étaient similaires pour les sous-groupes de patients âgés respectivement de moins de 65 ans et de 65 ans et plus. Les données chez les patients âgés de 75 ans et plus sont trop limitées pour tirer des conclusions sur cette population. Pour toutes les analyses de sous-groupes, aucun test statistique formel n'avait été planifié.

IMpower130 (GO29537) : essai clinique de phase III, randomisé, chez des patients naïfs de chimiothérapie atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique, en association au nab-paclitaxel et au carboplatine

Un essai clinique de phase III, randomisé, en ouvert, GO29537 (IMpower130), a été mené afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'atezolizumab en association au nab-paclitaxel et au carboplatine, chez des patients naïfs de chimiothérapie atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique. Les patients avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK devaient avoir été traités au préalable avec des inhibiteurs de la tyrosine kinase.

Le stade de la maladie chez les patients a été établi selon la 7^{ème} édition de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC). Les patients ont été exclus s'ils présentaient un antécédent de maladie auto-immune, s'ils avaient reçu un vaccin vivant atténué dans les 28 jours précédant la randomisation, s'ils avaient reçu un traitement immunostimulant systémique dans les 4 semaines ou un médicament immunosuppresseur systémique dans les 2 semaines précédant la randomisation et s'ils présentaient des métastases cérébrales actives ou non traitées. Les patients ayant déjà reçu un traitement par des agonistes CD137 ou des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (anticorps thérapeutiques anti-PD-1 et anti-PD-L1) n'étaient pas éligibles. Toutefois, les patients ayant déjà reçu un traitement par un anti-CTLA-4 pouvaient être inclus, à condition que la dernière dose ait été reçue au moins 6 semaines avant la randomisation et qu'aucun antécédent d'évènement indésirable grave à médiation immunitaire n'ait été observé avec l'anti-CTLA-4 (grades 3 et 4 selon NCI-CTCAE). Des évaluations tumorales ont été réalisées toutes les 6 semaines pendant les 48 premières semaines suivant le Cycle 1, puis toutes les 9 semaines par la suite. Des échantillons tumoraux ont été évalués pour l'expression de PD-L1 sur les cellules tumorales (TC) et 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.

Les patients, y compris ceux avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK, ont été inclus et randomisés selon un rapport 2 : 1 pour recevoir l'un des traitements décrits dans le Tableau 11. La randomisation a été stratifiée selon le sexe, la présence de métastases hépatiques et le statut d'expression de PD-L1 sur les TC et les IC. Les patients recevant le traitement B ont pu changer de traitement et recevoir l'atezolizumab en monothérapie après progression de la maladie.

Tableau 11 : Traitements intraveineux (IMpower130)

Traitement	Induction (quatre ou six cycles de 21 jours)	Entretien (cycles de 21 jours)
A	Atezolizumab (1 200 mg) ^a + nab-paclitaxel (100 mg/m ²) ^{b,c} + carboplatine (AUC 6) ^c	Atezolizumab (1 200 mg) ^a
B	Nab-paclitaxel (100 mg/m ²) ^{b,c} + carboplatine (AUC 6) ^c	Meilleurs soins de soutien ou pémétréxed

^a L'atezolizumab est administré jusqu'à perte du bénéfice clinique évaluée par l'investigateur

^b Le nab-paclitaxel est administré les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle

^c Le nab-paclitaxel et le carboplatine sont administrés jusqu'à la fin de 4-6 cycles ou progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable, selon l'évènement survenant en premier

Les caractéristiques démographiques et pathologiques à l'inclusion de la population étudiée, définie comme la population ITT-WT (n = 679), étaient bien équilibrées entre les bras de traitement. L'âge médian était de 64 ans (étendue de 18 à 86 ans). La majorité des patients était de sexe masculin (59 %) et de type caucasien (90 %). 14,7 % des patients avaient des métastases hépatiques à l'inclusion et la plupart des patients étaient fumeurs ou anciens fumeurs (90 %). La majorité des patients présentaient un indice de performance ECOG à l'inclusion de 1 (59 %) et une expression de PD-L1 < 1 % (environ 52 %). Parmi les 107 patients du bras B ayant un statut de maladie stable, réponse partielle ou réponse complète après la phase d'induction, 40 ont reçu un traitement d'entretien à base de pémétréxed.

L'analyse principale a été réalisée chez tous les patients, en excluant ceux avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK, définie comme la population ITT-WT (n = 679). Les patients avaient une durée médiane de suivi de la survie de 18,6 mois et présentaient une amélioration de l'OS et de la PFS avec l'atezolizumab en association au nab-paclitaxel et au carboplatine, comparé au bras contrôle. Les principaux résultats sont résumés dans le Tableau 12 et les courbes de Kaplan-Meier pour l'OS et la PFS sont présentées en Figures 8 et 10, respectivement. Les résultats exploratoires de l'OS et de la PFS selon l'expression de PD-L1 sont résumés en Figures 9 et 11, respectivement. Les patients atteints de métastases hépatiques ne présentaient pas d'amélioration de la PFS ou de l'OS avec l'atezolizumab en association au nab-paclitaxel et au carboplatine, comparé au nab-paclitaxel et carboplatine (HR de 0,93, [IC à 95 % : 0,59 ; 1,47] pour la PFS et HR de 1,04, [IC à 95 % : 0,63 ; 1,72] pour l'OS, respectivement).

59 % des patients du bras nab-paclitaxel et carboplatine ont reçu une immunothérapie anticancéreuse après progression de la maladie, ce qui inclut l'atezolizumab en traitement de substitution (41 % de tous les patients), comparé à 7,3 % des patients du bras atezolizumab, nab-paclitaxel et carboplatine.

Dans une analyse exploratoire avec un suivi plus long (médiane : 24,1 mois), l'OS médiane pour les deux bras était inchangée par rapport à l'analyse principale, avec un HR = 0,82 [IC à 95 % : 0,67 ; 1,01].

Tableau 12 : Résumé de l'efficacité dans la population ITT-WT de l'analyse principale (IMpower130)

Critères d'évaluation d'efficacité	Bras A (Atezolizumab + nab-paclitaxel + carboplatine)	Bras B (Nab-paclitaxel + carboplatine)
Co-critères principaux d'évaluation		
OS	n = 451	n = 228
Nombre de décès (%)	226 (50,1 %)	131 (57,5 %)
Temps médian avant événements (mois)	18,6	13,9
IC à 95 %	(16,0 ; 21,2)	(12,0 ; 18,7)
Hazard ratio stratifié ‡ (IC à 95 %)	0,79 (0,64 ; 0,98)	
Valeur de p	0,033	
OS à 12 mois (%)	63	56
PFS évaluée par l'investigateur (RECIST v1.1)	n = 451	n = 228
Nombre d'événements (%)	347 (76,9 %)	198 (86,8 %)
Durée médiane de la PFS (mois)	7,0	5,5
IC à 95 %	(6,2 ; 7,3)	(4,4 ; 5,9)
Hazard ratio stratifié ‡ (IC à 95 %)	0,64 (0,54 ; 0,77)	
Valeur de p	< 0,0001	
PFS à 12 mois (%)	29 %	14 %
Autres critères		
ORR évaluée par l'investigateur (RECIST v1.1)^	n = 447	n = 226
Nombre de répondeurs confirmés (%)	220 (49,2 %)	72 (31,9 %)
IC à 95 %	(44,5 ; 54,0)	(25,8 ; 38,4)
Nombre de réponses complètes (%)	11 (2,5 %)	3 (1,3 %)
Nombre de réponses partielles (%)	209 (46,8 %)	69 (30,5 %)
DOR confirmée évaluée par l'investigateur (RECIST v1.1)^	n = 220	n = 72
Médiane en mois	8,4	6,1
IC à 95 %	(6,9 ; 11,8)	(5,5 ; 7,9)

‡ Stratifiée selon le sexe et l'expression de PD-L1 sur les TC et les IC

^ L'ORR et la DOR confirmés sont des critères exploratoires

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

Figure 8 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (IMpower130)

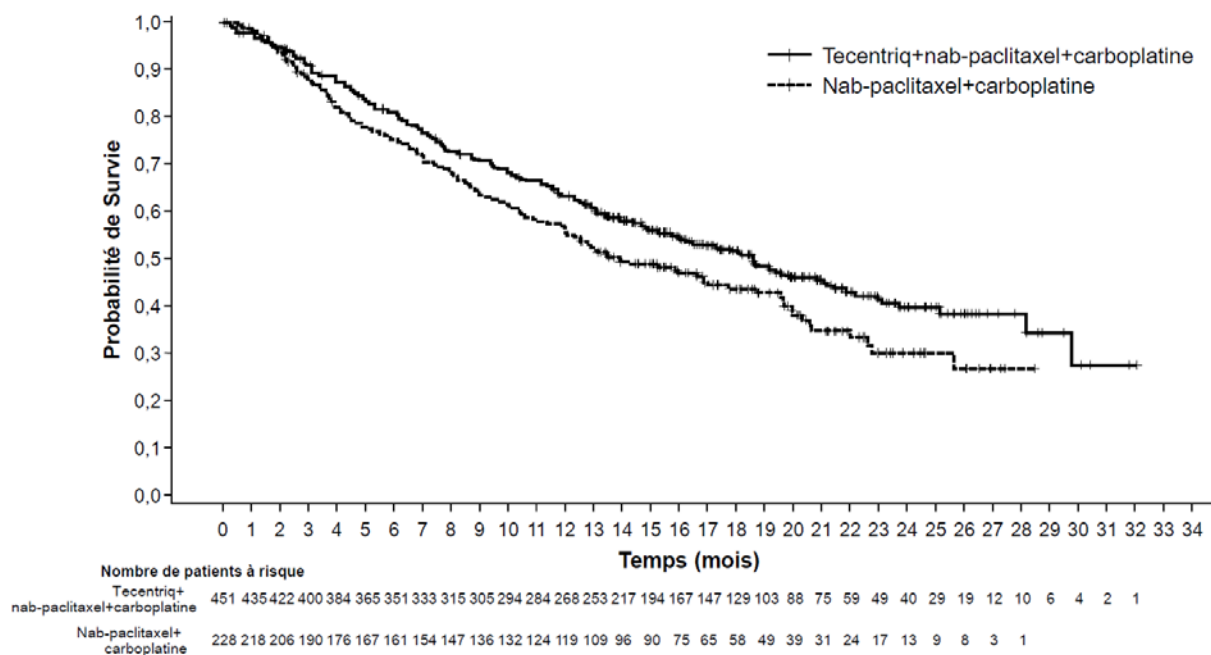


Figure 9 : Forest plot de la survie globale selon l'expression de PD-L1 (IMpower130)

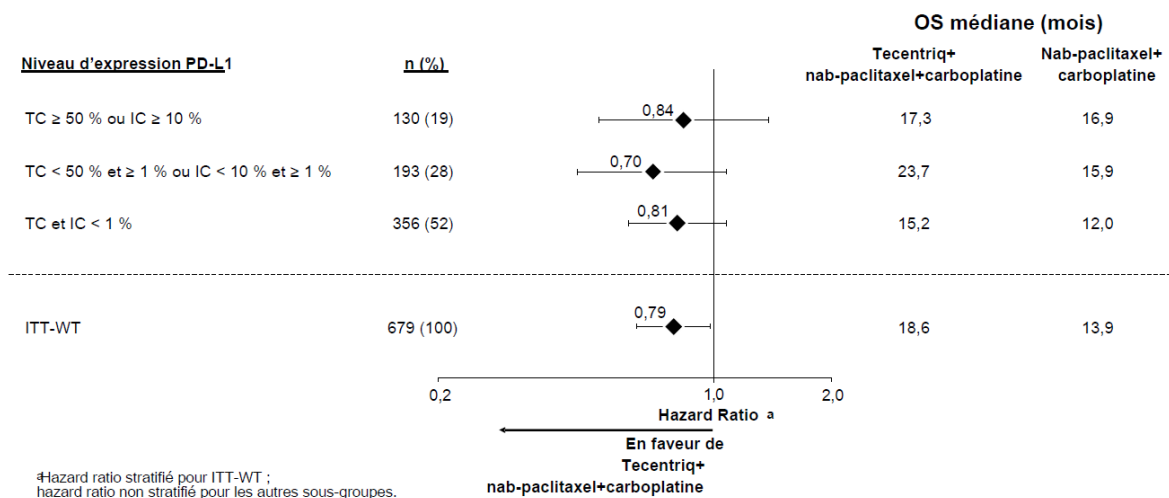


Tableau 13 : Schémas thérapeutiques de chimiothérapie par voie intraveineuse (IMpower110)

Schéma thérapeutique ^e	Induction (4 ou 6 cycles de 21 jours)	Entretien (cycles de 21 jours)
B (non épidermoïde)	Cisplatine ^a (75 mg/m ²) + pémétréxed ^a (500 mg/m ²) OU Carboplatine ^a (AUC 6) + pémétréxed ^a (500 mg/m ²)	Pémétréxed ^{b,d} (500 mg/m ²)
B (épidermoïde)	Cisplatine ^a (75 mg/m ²) + gemcitabine ^{a,c} (1 250 mg/m ²) OU Carboplatine ^a (AUC 5) + gemcitabine ^{a,c} (1 000 mg/m ²)	Meilleurs soins de soutien ^d

^a Le cisplatine, le carboplatine, le pémétréxed et la gemcitabine sont administrés jusqu'à la fin des 4 ou 6 cycles, ou progression de la maladie, ou survenue d'une toxicité inacceptable

^b Le pémétréxed est administré comme traitement d'entretien tous les 21 jours jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable

^c La gemcitabine est administrée les jours 1 et 8 de chaque cycle

^d Aucun cross-over n'a été autorisé depuis le bras contrôle (chimiothérapie à base de platine) vers le bras atezolizumab (bras A)

Les patients ont été exclus s'ils présentaient un antécédent de maladie auto-immune, s'ils avaient reçu un vaccin vivant atténué dans les 28 jours précédant la randomisation, s'ils avaient reçu des traitements immunostimulants systémiques dans les 4 semaines ou des médicaments immunosuppresseurs systémiques dans les 2 semaines précédant la randomisation, s'ils présentaient des métastases cérébrales actives ou non traitées. Des évaluations tumorales ont été réalisées toutes les 6 semaines pendant les 48 premières semaines suivant le jour 1 du cycle 1, puis toutes les 9 semaines par la suite.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques à l'inclusion des patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 1 % sur les cellules tumorales ou ≥ 1 % sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur, sans EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (n = 554), étaient bien équilibrées entre les bras de traitement. L'âge médian était de 64,5 ans (étendue : 30 à 87) et 70 % des patients étaient de sexe masculin. La majorité des patients était de type caucasien (84 %) et asiatique (14 %). La plupart des patients étaient fumeurs ou anciens fumeurs (87 %) et l'indice de performance ECOG à l'inclusion était de 0 (36 %) ou 1 (64 %). Globalement, 69 % des patients présentaient un CBNPC de type non-épidermoïde et 31 % présentaient un CBNPC de type épidermoïde. Les caractéristiques démographiques et pathologiques à l'inclusion des patients présentant une expression élevée de PD-L1 (PD-L1 ≥ 50 % sur les cellules tumorales ou ≥ 10 % sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur), sans EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (n = 205), étaient généralement représentatives de l'ensemble de la population de l'essai et étaient bien équilibrées entre les bras de traitement.

Le critère principal d'évaluation d'efficacité était l'OS. Au moment de l'analyse intermédiaire de l'OS, les patients présentant une expression élevée de PD-L1 à l'exclusion des patients ayant une mutation de l'EGFR ou des réarrangements du gène ALK (n = 205) ont montré une amélioration statistiquement significative de la survie globale pour les patients randomisés recevant l'atezolizumab (bras A) comparé à la chimiothérapie (bras B) (HR de 0,59, IC à 95 % : [0,40 ; 0,89] ; OS médiane de 20,2 mois vs 13,1 mois) avec une valeur de p bilatérale de 0,0106. Les patients présentant une expression élevée de PD-L1 avaient une durée médiane de suivi de la survie de 15,7 mois.

Dans une analyse exploratoire de l'OS avec un plus long suivi (médiane : 31,3 mois) pour ces patients, l'OS médiane pour le bras atezolizumab était inchangée par rapport à l'analyse intermédiaire principale de l'OS (20,2 mois) et était de 14,7 mois pour le bras chimiothérapie (HR de 0,76, IC à 95 % : [0,54 ; 1,09]). Les résultats clés issus de l'analyse exploratoire sont résumés dans le Tableau 14. Les courbes de Kaplan-Meier pour l'OS et la PFS chez les patients présentant une expression élevée de PD-L1 sont présentées en Figures 12 et 13. Une proportion plus élevée de patients est décédée au cours des 2,5 premiers mois dans le bras atezolizumab (16/107, 15,0 %) par rapport au bras chimiothérapie (10/98, 10,2 %). Aucun facteur spécifique associé aux décès prématurés n'a pu être identifié.

Tableau 14 : Résumé de l'efficacité chez les patients présentant une expression élevée de PD-L1 ≥ 50 % sur les cellules tumorales ou ≥ 10 % sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (IMpower110)

Critères d'évaluation de l'efficacité	Bras A (Atezolizumab)	Bras B (Chimiothérapie)
Critère principal d'évaluation de l'efficacité		
Survie globale (OS)	n = 107	n = 98
Nombre de décès (%)	64 (59,8 %)	64 (65,3 %)
Temps médian avant événements (mois)	20,2	14,7
IC à 95 %	(17,2 ; 27,9)	(7,4 ; 17,7)
Hazard ratio stratifié [‡] (IC à 95 %)	0,76 (0,54 ; 1,09)	
OS à 12 mois (%)	66,1	52,3
Critères secondaires d'évaluation		
PFS évaluée par l'investigateur (RECIST v1.1)	n = 107	n = 98
Nombre d'événements (%)	82 (76,6 %)	87 (88,8 %)
Durée médiane de la PFS (mois)	8,2	5,0
IC à 95 %	(6,8 ; 11,4)	(4,2 ; 5,7)
Hazard ratio stratifié [‡] (IC à 95 %)	0,59 (0,43 ; 0,81)	
PFS à 12 mois (%)	39,2	19,2
ORR évalué par l'investigateur (RECIST v1.1)	n = 107	n = 98
Nombre de répondeurs (%)	43 (40,2 %)	28 (28,6 %)
IC à 95 %	(30,8 ; 50,1)	(19,9 ; 38,6)
Nombre de réponses complètes (%)	1 (0,9 %)	2 (2,0 %)
Nombre de réponses partielles (%)	42 (39,3 %)	26 (26,5 %)
DOR évaluée par l'investigateur (RECIST v1.1)	n = 43	n = 28
Médiane en mois	38,9	8,3
IC à 95 %	(16,1 ; NE)	(5,6 ; 11,0)

[‡] Stratifié selon le sexe et l'indice de performance ECOG (0 vs 1)

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

Figure 12 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale chez les patients présentant une expression élevée de PD-L1 ≥ 50 % sur les cellules tumorales ou ≥ 10 % sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (IMpower110)

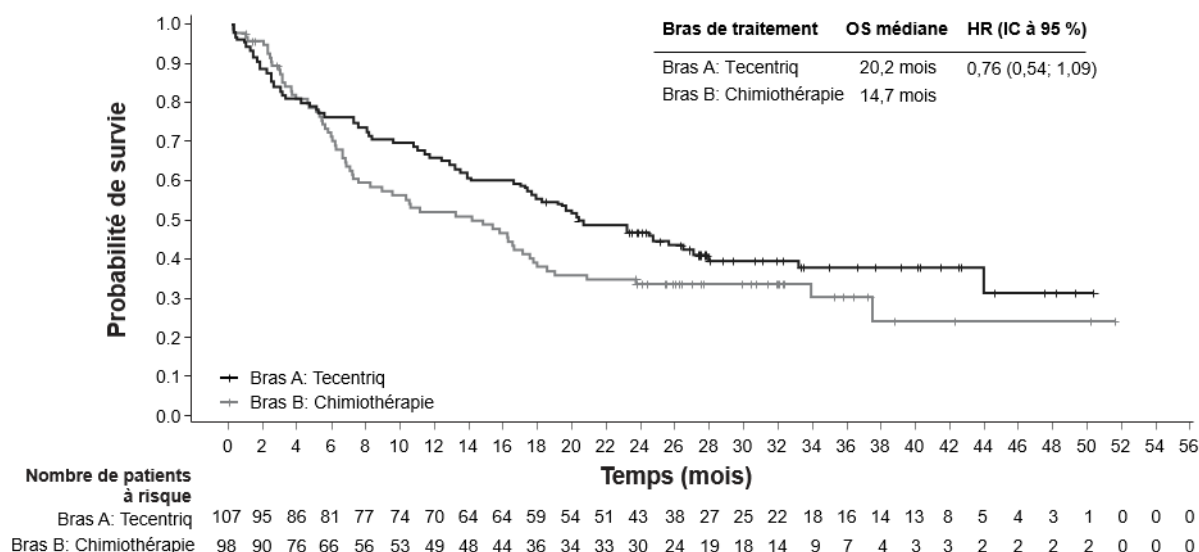
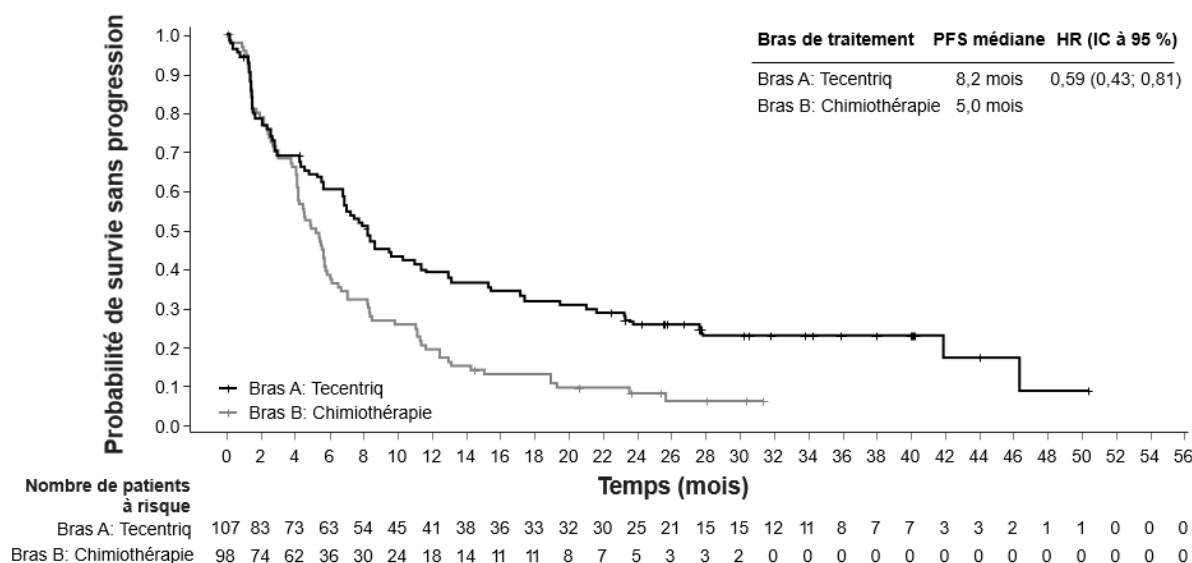


Figure 13 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression chez les patients présentant une expression élevée de PD-L1 ≥ 50 % sur les cellules tumorales ou ≥ 10 % sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (IMpower110)



L'amélioration observée de l'OS dans le bras atezolizumab en comparaison avec le bras chimiothérapie a été montrée de manière homogène dans tous les sous-groupes de patients présentant une expression élevée de PD-L1, incluant à la fois les patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde (hazard ratio [HR] de 0,62, IC à 95 % : [0,40 ; 0,96] ; OS médiane de 20,2 mois vs 10,5 mois) et les patients atteints d'un CBNPC épidermoïde (HR de 0,56, IC à 95 % : [0,23 ; 1,37] ; OS médiane non atteinte vs 15,3 mois). Les données obtenues pour les patients ≥ 75 ans et les patients n'ayant jamais été fumeurs sont trop limitées pour tirer des conclusions dans ces sous-groupes.

Traitement de deuxième ligne du CBNPC

Formulation sous-cutanée

IMscin001 (BP40657) : essai clinique randomisé de phase Ib/III chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique préalablement traité par une chimiothérapie à base de platine

Un essai clinique de phase Ib/III, multicentrique, international, randomisé, en ouvert, BP40657 (IMscin001), a été mené afin d'évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité et la sécurité de Tecentriq sous-cutané comparé à l'atezolizumab par voie intraveineuse chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique n'ayant pas été exposés à une immunothérapie anticancéreuse et chez lesquels un traitement antérieur à base de platine a échoué. IMscin001 a été conçu pour démontrer la non-infériorité de la $C_{résiduelle}$ sérique de l'atezolizumab au cycle 1 (pré-dose du cycle 2) et de l'AUC prédite par le modèle de 0 à 21 jours au cycle 1 de l'atezolizumab sous-cutané par rapport à l'atezolizumab par voie intraveineuse (co-critère principal). Les critères secondaires d'évaluation incluaient l'efficacité [PFS, ORR, OS, DOR] et la sécurité.

Dans la partie 2 (phase III), un total de 371 patients a été inclus et randomisé 2:1 pour recevoir soit 1 875 mg de Tecentriq sous-cutané toutes les trois semaines, soit 1 200 mg d'atezolizumab par voie intraveineuse toutes les trois semaines. Aucune réduction de dose n'a été autorisée.

Les patients ont été exclus s'ils présentaient un antécédent de maladie auto-immune, des métastases cérébrales actives ou cortico-sensibles, s'ils avaient reçu un vaccin vivant atténué dans les 4 semaines précédant la randomisation, s'ils avaient reçu un traitement immunostimulant systémique dans les 4

semaines ou un médicament immunosuppresseur systémique dans les 2 semaines précédant la randomisation.

L'âge médian était de 64 ans (étendue : 27 à 85), et 69 % des patients étaient de sexe masculin. La majorité des patients était de type caucasien (67 %). Environ deux-tiers des patients (65 %) présentaient un CBNPC de type non-épidermoïde, 5 % avaient une mutation connue de l'EGFR, 2 % avaient des réarrangements du gène ALK connus, 40 % étaient PD-L1 positifs (CT \geq 1 % et/ou IC \geq 1 %), 16 % avaient des métastases cérébrales non actives à l'inclusion, 26 % avaient un indice de performance ECOG de 0, 74 % avaient un indice de performance ECOG de 1, et la plupart des patients étaient fumeurs ou anciens fumeurs (70 %). 80 % des patients avaient reçu un traitement antérieur.

Au moment de l'analyse primaire, le suivi médian de la survie était de 4,7 mois et les résultats de l'OS étaient immatures. 86 décès (35 %) ont été enregistrés dans le bras Tecentriq sous-cutané et 37 (30 %) dans le bras atezolizumab par voie intraveineuse. Une analyse post hoc actualisée a été réalisée 9 mois après l'analyse primaire, avec une durée médiane de survie de 9,5 mois. Les résultats d'efficacité de l'analyse actualisée sont résumés dans le tableau 15 ci-dessous.

Tableau 15 : Résumé des analyses d'efficacité actualisées (IMscin001)

Critère d'évaluation d'efficacité	Tecentriq sous-cutané	Tecentriq intraveineux
ORR évalué par l'investigateur (RECIST v1.1)*	n = 245	n = 124
Nombre de répondeurs confirmés (%)	27 (11,0 %)	13 (10,5 %)
IC à 95 %	(7,39 ; 15,63)	(5,70 ; 17,26)
PFS évaluée par l'investigateur (RECIST v1.1)*	n = 247	n = 124
Nombre d'événements (%)	219 (88,7 %)	107 (86,3 %)
Médiane (mois) (IC à 95%)	2,8 (2,7 ; 4,1)	2,9 (1,8 ; 4,2)
OS*	n = 247	n = 124
Nombre d'événements (%)	144 (58,3 %)	79 (63,7 %)
Médiane (mois) (IC à 95%)	10,7 (8,5 ; 13,8)	10,1 (7,5 ; 12,1)

IC = intervalle de confiance ; ORR = taux de réponse objective ; PFS = survie sans progression ; RECIST = Critères d'Evaluation de la Réponse dans les Tumeurs Solides v1.1

* analyses descriptives

Formulation intraveineuse

OAK (GO28915) : essai clinique randomisé de phase III chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique préalablement 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. Cet essai 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 médicament 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'essai a inclus au total 1 225 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 1 200 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 était 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 cet essai avec un suivi médian de la survie de 21 mois sont résumés dans le Tableau 16. Les courbes de Kaplan-Meier pour l'OS dans la population ITT sont présentées en Figure 14. La Figure 15 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 16 : 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'Evaluation 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 14 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale dans la population de l'analyse primaire (population globale) (OAK)

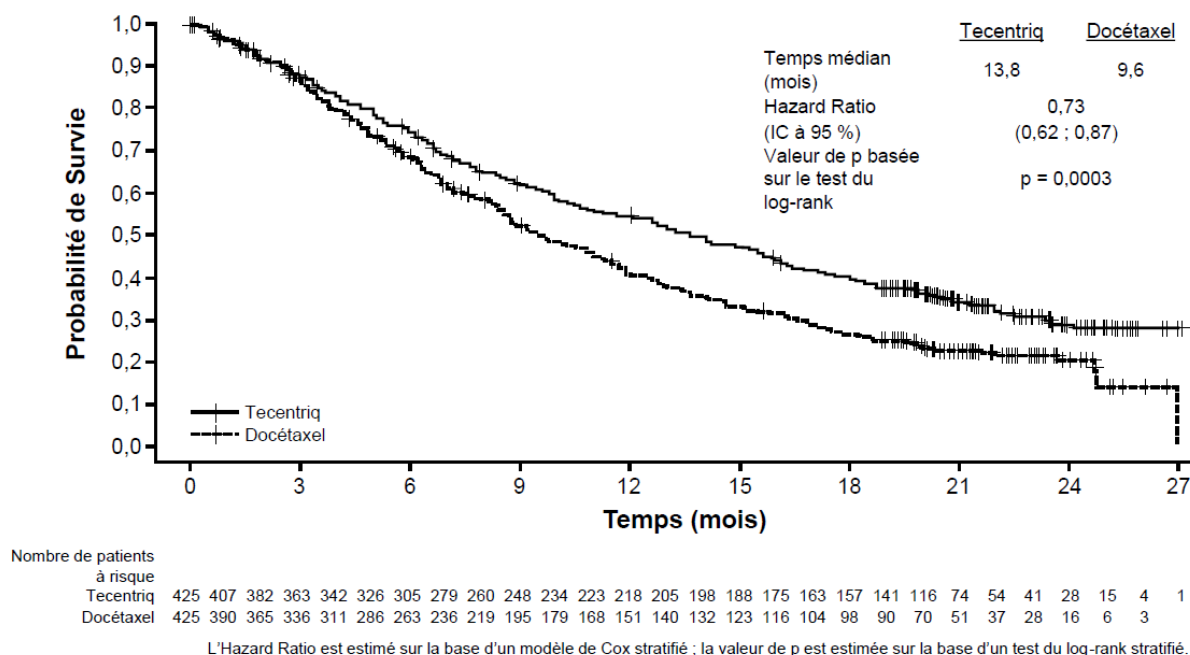
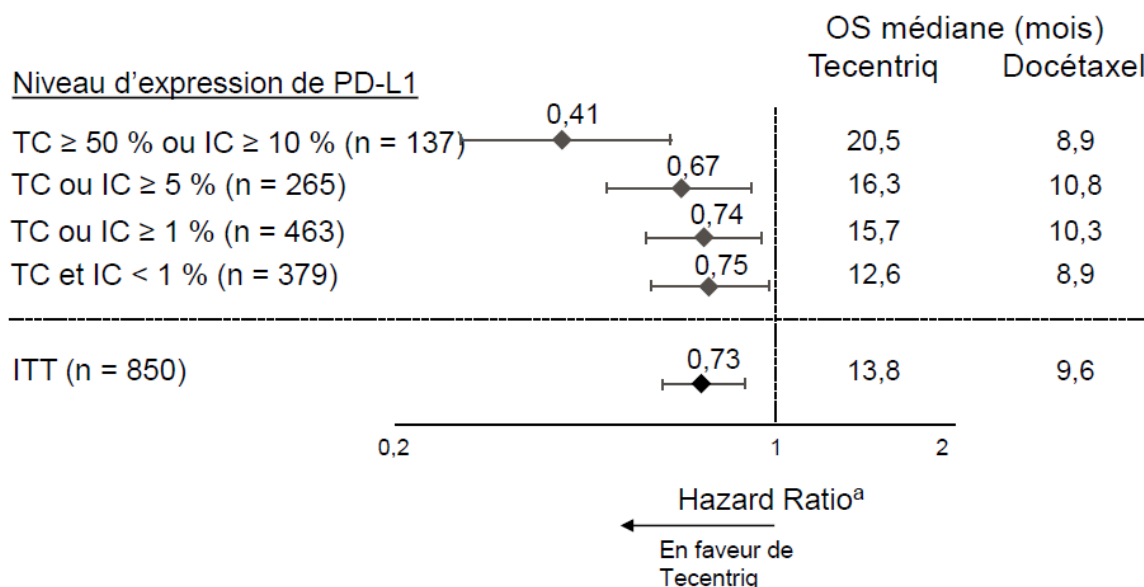


Figure 15 : Forest plot de la survie globale selon l'expression de PD-L1 dans la population de l'analyse primaire (OAK)



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 préalablement traité par chimiothérapie

Un essai de phase II, multicentrique, international, randomisé, en ouvert, contrôlé, POPLAR a été mené 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 (1 200 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.

Cancer bronchique à petites cellules (CBPC)

Formulation intraveineuse

IMpower133 (GO30081) : essai clinique de phase I/III, randomisé, chez des patients naïfs de chimiothérapie atteints d'un CBPC de stade étendu, en association au carboplatine et à l'étoposide

Un essai clinique de phase I/III, multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo, IMpower133, a été mené afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'atezolizumab en association au carboplatine et à l'étoposide, chez des patients naïfs de chimiothérapie atteints d'un CBPC de stade étendu.

Les patients ont été exclus s'ils présentaient des métastases cérébrales actives ou non traitées, un antécédent de maladie auto-immune, s'ils avaient reçu un vaccin vivant atténué dans les 4 semaines précédant la randomisation, s'ils avaient reçu un médicament immunosuppresseur systémique dans la semaine précédant la randomisation. Des évaluations tumorales ont été réalisées toutes les 6 semaines pendant les 48 premières semaines suivant le Jour 1 du Cycle 1, puis toutes les 9 semaines par la suite. Les patients répondant aux critères établis et acceptant d'être traités au-delà de la progression de la maladie ont fait l'objet d'une évaluation tumorale toutes les 6 semaines jusqu'à l'arrêt du traitement.

Au total, 403 patients ont été inclus et randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir l'un des traitements décrits dans le Tableau 17. La randomisation a été stratifiée selon le sexe, l'indice de performance ECOG et la présence de métastases cérébrales.

Tableau 17 : Traitements intraveineux (IMpower133)

Traitement	Induction (quatre cycles de 21 jours)	Entretien (cycles de 21 jours)
A	Atezolizumab (1 200 mg) ^a + carboplatine (AUC 5) ^b + étoposide (100 mg/m ²) ^{b,c}	Atezolizumab (1 200 mg) ^a
B	Placebo + carboplatine (AUC 5) ^b + étoposide (100 mg/m ²) ^{b,c}	Placebo

^a L'atezolizumab est administré jusqu'à perte du bénéfice clinique évaluée par l'investigateur

^b Le carboplatine et l'étoposide ont été administrés jusqu'à la fin des 4 cycles ou jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable, selon l'événement survenant en premier

^c L'étoposide a été administré aux jours 1, 2 et 3 de chaque cycle

Les caractéristiques démographiques et pathologiques à l'inclusion de la population étudiée étaient bien équilibrées entre les bras de traitement. L'âge médian était de 64 ans (étendue : 26 à 90 ans) avec 10 % des patients âgés de 75 ans et plus. La majorité des patients était de sexe masculin (65 %), de type caucasien (80 %) et 9 % présentaient des métastases cérébrales. La plupart des patients étaient fumeurs ou anciens fumeurs (97 %). L'indice de performance ECOG à l'inclusion était de 0 (35 %) ou 1 (65 %).

Au moment de l'analyse principale, les patients avaient une durée médiane de suivi de la survie de 13,9 mois. Une amélioration statistiquement significative de l'OS a été observée avec l'atezolizumab en association au carboplatine et à l'étoposide, comparé au bras contrôle (HR de 0,70, IC à 95 % : [0,54 ; 0,91] ; OS médiane de 12,3 mois vs 10,3 mois). Dans l'analyse finale exploratoire de l'OS avec un plus long suivi (médiane : 22,9 mois), l'OS médiane pour les deux bras était inchangée par rapport à l'analyse intermédiaire principale de l'OS. Les résultats de PFS, d'ORR et de DOR issus de l'analyse principale, ainsi que l'analyse finale exploratoire de l'OS, sont résumés dans le Tableau 18. Les courbes de Kaplan-Meier pour l'OS et la PFS sont présentées en Figures 16 et 17. Les données sur les patients présentant des métastases cérébrales sont trop limitées pour tirer des conclusions sur cette population.

Tableau 18 : Résumé de l'efficacité (IMpower133)

Critères principaux d'évaluation d'efficacité	Bras A (Atezolizumab + carboplatine + étoposide)	Bras B (Placebo + carboplatine + étoposide)
<i>Co-critères principaux d'évaluation</i>		
<i>Analyse de l'OS*</i>	n = 201	n = 202
Nombre de décès (%)	142 (70,6 %)	160 (79,2 %)
Temps médian avant événements (mois)	12,3	10,3
IC à 95 %	(10,8 ; 15,8)	(9,3 ; 11,3)
Hazard ratio stratifié [‡] (IC à 95 %)	0,76 (0,60 ; 0,95)	
Valeur de p	0,0154	
OS à 12 mois (%)	51,9	39,0
<i>PFS évaluée par l'investigateur (RECIST v1.1)**</i>		
	n = 201	n = 202
Nombre d'événements (%)	171 (85,1 %)	189 (93,6 %)
Durée médiane de la PFS (mois)	5,2	4,3
IC à 95 %	(4,4 ; 5,6)	(4,2 ; 4,5)
Hazard ratio stratifié [‡] (IC à 95 %)	0,77 (0,62 ; 0,96)	
Valeur de p	0,0170	
PFS à 6 mois (%)	30,9	22,4
PFS à 12 mois (%)	12,6	5,4
<i>Autres critères d'évaluation</i>		
<i>ORR évalué par l'investigateur (RECIST v1.1)** ^</i>		
	n = 201	n = 202
Nombre de répondeurs (%)	121 (60,2 %)	130 (64,4 %)
IC à 95 %	(53,1 ; 67,0)	(57,3 ; 71,0)
Nombre de réponses complètes (%)	5 (2,5 %)	2 (1,0 %)
Nombre de réponses partielles (%)	116 (57,7 %)	128 (63,4 %)
<i>DOR évaluée par l'investigateur (RECIST v1.1)** ^</i>		
	n = 121	n = 130
Médiane en mois	4,2	3,9
IC à 95 %	(4,1 ; 4,5)	(3,1 ; 4,2)

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

[‡] Stratifié selon le sexe et l'indice de performance ECOG

* Analyse finale exploratoire de l'OS sur les données cliniques au 24 Janvier 2019

** Analyses de la PFS, de l'ORR et de la DOR sur les données cliniques au 24 Avril 2018

*** Dans un but descriptif uniquement

^ L'ORR et la DOR confirmés sont des critères exploratoires

Figure 16 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (IMpower133)

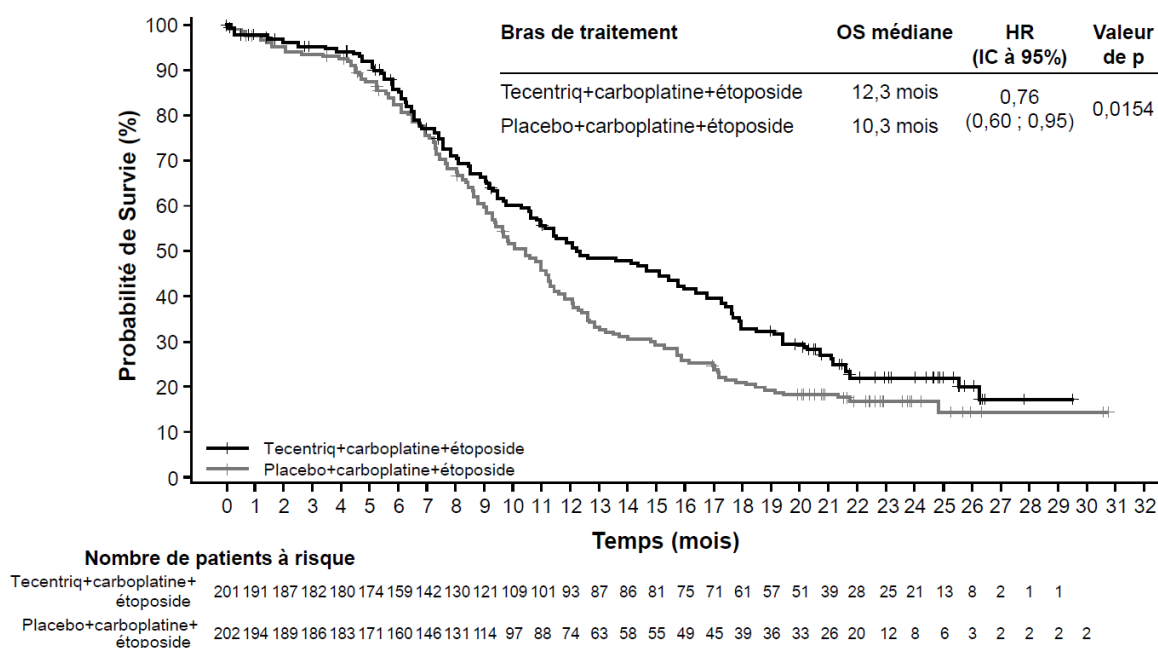
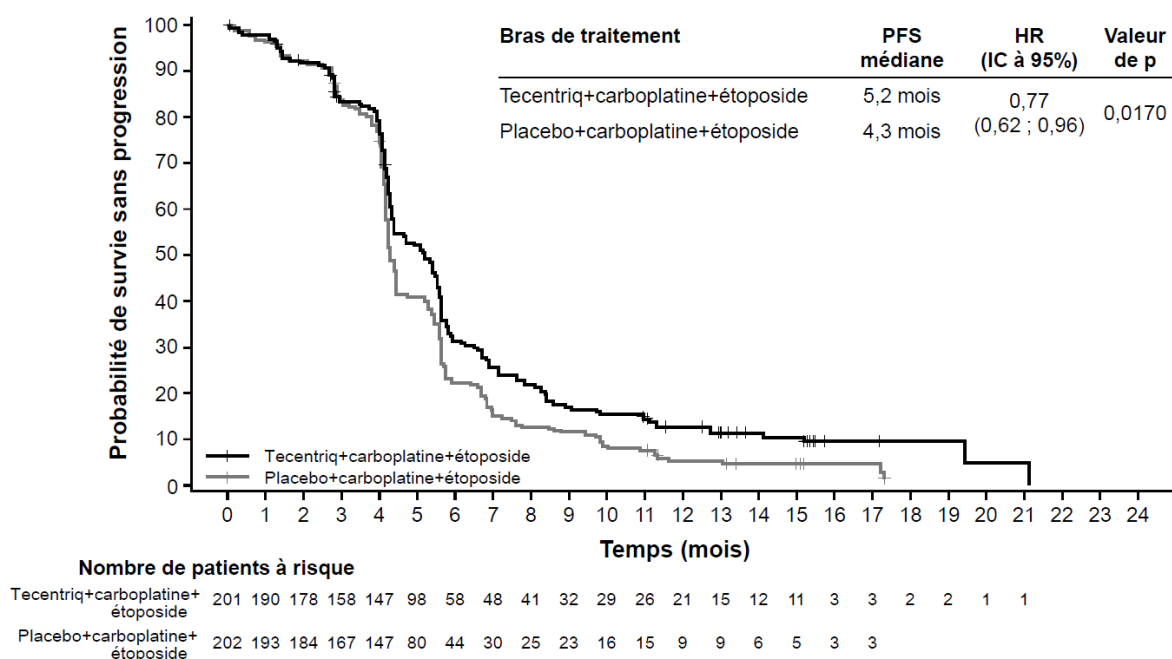


Figure 17 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (IMpower133)



Cancer du sein triple négatif (CSTN)

Formulation intraveineuse

IMpassion130 (WO29522) : essai clinique de phase III, randomisé, chez des patients atteints d'un CSTN localement avancé ou métastatique non préalablement traités en situation métastatique

Un essai clinique de phase III, en double aveugle, à deux bras, multicentrique, international, randomisé, contrôlé versus placebo, IMpassion130, a été mené afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'atezolizumab en association au nab-paclitaxel, chez des patients atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé non résecable ou métastatique n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique. Les patients devaient être éligibles à une monothérapie par

taxane (c'est-à-dire, absence de progression clinique rapide, de métastases viscérales menaçant le pronostic vital ou de besoin d'un contrôle rapide des symptômes et/ou de la maladie). Ils étaient exclus s'ils avaient précédemment reçu une chimiothérapie en néoadjuvant ou adjuvant au cours des 12 derniers mois, s'ils présentaient des antécédents de maladie auto-immune, s'ils avaient reçu un vaccin vivant atténué dans les 4 semaines précédant la randomisation ou des médicaments immunostimulateurs systémiques dans les 4 semaines précédant la randomisation ou des médicaments immunosuppresseurs systémiques dans les 2 semaines précédant la randomisation, ou s'ils présentaient des métastases cérébrales non traitées, symptomatiques ou corticodépendantes. Des évaluations tumorales étaient réalisées toutes les 8 semaines (\pm 1 semaine) pendant les 12 premiers mois après le jour 1 du Cycle 1 et toutes les 12 semaines (\pm 1 semaine) par la suite.

Un total de 902 patients a été inclus et stratifié en fonction de la présence de métastases hépatiques, d'un précédent traitement par taxane et du statut d'expression de PD-L1 dans les cellules immunitaires (CI) infiltrant la tumeur (cellules immunitaires [CI] infiltrant la tumeur avec marquage de PD-L1 $<$ 1 % de la surface tumorale vs. \geq 1 % de la surface tumorale) évalué au moyen du test VENTANA PD-L1 (SP142).

Les patients étaient randomisés pour recevoir atezolizumab 840 mg ou un placebo par perfusion intraveineuse aux jours 1 et 15 de chaque cycle de 28 jours, plus nab-paclitaxel (100 mg/m²) par perfusion intraveineuse aux jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours. Les patients ont reçu le traitement jusqu'à progression radiologique de la maladie selon les critères RECIST v1.1 ou survenue d'une toxicité inacceptable. Le traitement par atezolizumab pouvait être poursuivi lorsque le nab-paclitaxel était arrêté en raison d'une toxicité inacceptable. Le nombre médian de cycles de traitement était de 7 pour l'atezolizumab et de 6 pour le nab-paclitaxel dans chaque bras de traitement.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques à l'inclusion de la population étaient bien équilibrées entre les bras de traitement de l'essai clinique. La majorité des patients était des femmes (99,6 %), 67,5 % étaient de type caucasien et 17,8 % étaient d'origine asiatique. L'âge médian était de 55 ans (intervalle : 20 - 86). Le statut de performance ECOG à l'inclusion était de 0 (58,4 %) ou de 1 (41,3 %). Globalement, 41 % des patients inclus présentaient une expression de PD-L1 \geq 1 %, 27 % avaient des métastases hépatiques et 7 % avaient des métastases cérébrales asymptomatiques à l'inclusion. Environ la moitié des patients avait reçu un taxane (51 %) ou une anthracycline (54 %) en (néo-)adjuvant. Les caractéristiques démographiques et pathologiques à l'inclusion de la population chez les patients présentant une expression de PD-L1 \geq 1 % étaient généralement représentatives de l'ensemble de la population de l'essai.

Les co-critères principaux d'évaluation d'efficacité étaient la survie sans progression (PFS) évaluée par l'investigateur dans la population ITT et chez les patients présentant une expression de PD-L1 \geq 1 % selon les critères RECIST v1.1, ainsi que la survie globale (OS) dans la population ITT et chez les patients présentant une expression de PD-L1 \geq 1 %. Les critères secondaires d'évaluation d'efficacité étaient le taux de réponse objective (ORR) et la durée de réponse (DOR) selon les critères RECIST v1.1.

Les résultats de PFS, ORR et DOR dans IMpassion130 chez les patients présentant une expression de PD-L1 \geq 1 % au moment de l'analyse finale pour la PFS avec un suivi de la survie médian de 13 mois sont résumés dans le Tableau 19 avec les courbes de Kaplan-Meier de la PFS en Figure 18. Les patients présentant une expression de PD-L1 $<$ 1 % n'ont pas montré d'amélioration de la PFS lorsque l'atezolizumab était ajouté au nab-paclitaxel (HR de 0,94 ; IC à 95 % [0,78 ; 1,13]).

L'analyse finale de l'OS a été réalisée chez les patients présentant une expression de PD-L1 \geq 1 % avec un suivi médian de 19,12 mois. Les résultats d'OS sont présentés dans le Tableau 19 et les courbes de Kaplan-Meier en Figure 19. Les patients présentant une expression de PD-L1 $<$ 1 % n'ont pas montré d'amélioration de l'OS lorsque l'atezolizumab était ajouté au nab-paclitaxel (HR de 1,02 ; IC à 95 % [0,84 ; 1,24]).

Des analyses exploratoires en sous-groupe ont été réalisées chez les patients présentant une expression de PD-L1 \geq 1 %, en explorant la présence de traitement (néo-)adjuvant précédemment reçu, d'une

mutation des gènes BRCA1/2 et de métastases cérébrales asymptomatiques à l'inclusion.

Chez les patients ayant précédemment reçu un traitement (néo-)adjuvant (n = 242), le hazard ratio pour la Survie Sans Progression (PFS) issu de l'analyse principale (finale) était de 0,79 et de 0,77 pour la Survie Globale (OS) finale tandis que chez les patients n'ayant pas précédemment reçu de traitement (néo-)adjuvant (n = 127), le hazard ratio pour la PFS issu de l'analyse principale (finale) était de 0,44 et de 0,54 pour l'OS finale.

Dans l'essai clinique IMpassion130, sur les 614 patients testés, 89 (15 %) étaient porteurs des mutations pathogéniques BRCA1/2. Dans le sous-groupe PD-L1+/ mutation des gènes BRCA1/2, 19 patients ont reçu atezolizumab plus nab-paclitaxel et 26 ont reçu placebo plus nab-paclitaxel. Sur la base de l'analyse exploratoire et compte-tenu de la petite taille de l'échantillon, la présence d'une mutation des gènes BRCA1/2 ne semble pas impacter le bénéfice clinique de la Survie Sans Progression (PFS) d'atezolizumab et du nab-paclitaxel.

Il n'y avait pas de preuve d'efficacité chez les patients présentant des métastases cérébrales asymptomatiques à l'inclusion, bien que le nombre de patients traités soit petit ; la médiane de PFS était de 2,2 mois dans le bras atezolizumab plus nab-paclitaxel (n = 15) contre 5,6 mois dans le bras placebo plus nab-paclitaxel (n = 11) (HR de 1,40 ; IC à 95 % [0,57 ; 3,44]).

Tableau 19 – Résumé de l'efficacité chez les patients présentant une expression de PD-L1 \geq 1 % (IMpassion130)

Critères majeurs d'évaluation de l'efficacité	Atezolizumab + nab-paclitaxel	Placebo + nab-paclitaxel
<i>Critères principaux d'évaluation d'efficacité</i>	n = 185	n = 184
PFS évaluée par l'investigateur (RECIST v1.1) – Analyse principale³		
Nombre d'événements (%)	138 (74,6 %)	157 (85,3 %)
Durée médiane de PFS (mois)	7,5	5,0
IC à 95 %	(6,7 ; 9,2)	(3,8 ; 5,6)
Hazard ratio stratifié [‡] (IC à 95 %)	0,62 (0,49 ; 0,78)	
Valeur de p ¹	< 0,0001	
PFS à 12 mois (%)	29,1	16,4
PFS évaluée par l'investigateur (RECIST v1.1) – Analyse exploratoire actualisée⁴		
Nombre d'événements (%)	149 (80,5 %)	163 (88,6 %)
Durée médiane de PFS (mois)	7,5	5,3
IC à 95 %	(6,7 ; 9,2)	(3,8 ; 5,6)
Hazard ratio stratifié [‡] (IC à 95 %)	0,63 (0,50 ; 0,80)	
Valeur de p ¹	< 0,0001	
PFS à 12 mois (%)	30,3	17,3
OS^{1,2,5}		
Nombre de décès (%)	120 (64,9 %)	139 (75,5 %)
Délai médian avant événements (mois)	25,4	17,9
IC à 95 %	(19,6 ; 30,7)	(13,6 ; 20,3)
Hazard ratio stratifié [‡] (IC à 95 %)	0,67 (0,53 ; 0,86)	
<i>Critères secondaires et exploratoires d'évaluation</i>		
ORR évalué par l'investigateur (RECIST v1.1)³	n = 185	n = 183
Nombre de répondeurs (%)	109 (58,9 %)	78 (42,6 %)
IC à 95 %	(51,5 ; 66,1)	(35,4 ; 50,1)
Nombre de réponses complètes (%)	19 (10,3 %)	2 (1,1 %)
Nombre de réponses partielles (%)	90 (48,6 %)	76 (41,5 %)
Nombre de maladies stables	38 (20,5 %)	49 (26,8 %)
DOR évaluée par l'investigateur³	n = 109	n = 78
Médiane en mois	8,5	5,5
IC à 95 %	(7,3 ; 9,7)	(3,7 ; 7,1)

⁶ Basé sur le test du log-rank stratifié.

⁷ Les comparaisons de l'OS entre les bras de traitement chez les patients présentant une expression de PD-L1 \geq 1 % n'ont pas été testées formellement, conformément à la hiérarchie d'analyse prédéfinie.

⁸ Selon l'analyse finale de la PFS, l'ORR, la DOR et la première analyse intermédiaire de l'OS sur les données cliniques au 17 Avril 2018

⁹ Selon l'analyse exploratoire de la PFS sur les données cliniques au 2 Janvier 2019

¹⁰ Selon l'analyse finale de l'OS sur les données cliniques au 14 Avril 2020

[‡] Stratifié par la présence de métastases hépatiques et d'un précédent traitement par taxane.

PFS = survie sans progression (progression-free survival) ; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1. ; IC = intervalle de confiance ; ORR = taux de réponse objective (objective response rate) ; DOR = durée de réponse (duration of response) ; OS = survie globale (overall survival) ; NE = non évaluable

Figure 18 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression chez les patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 1 % (IMpassion130)

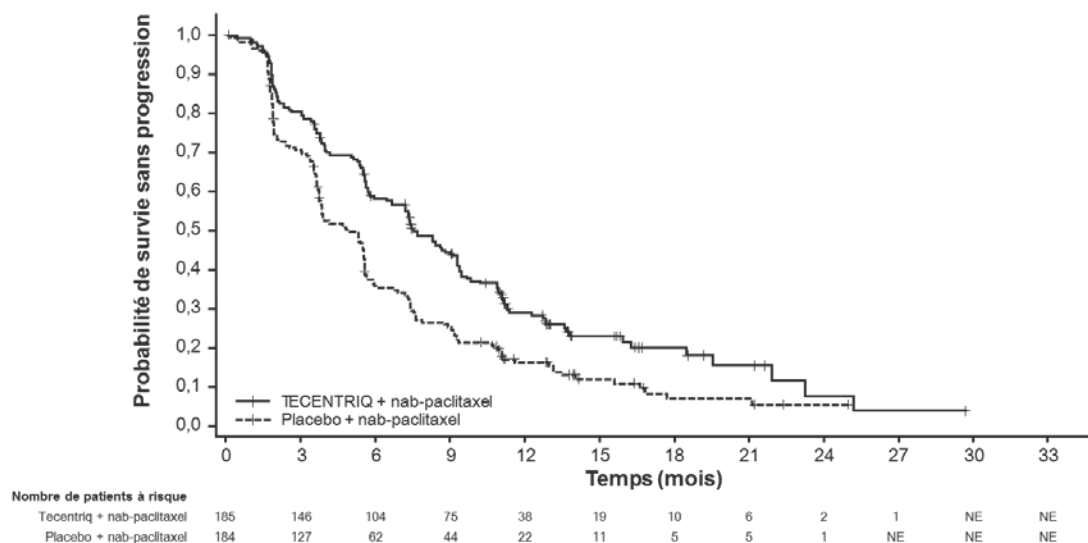
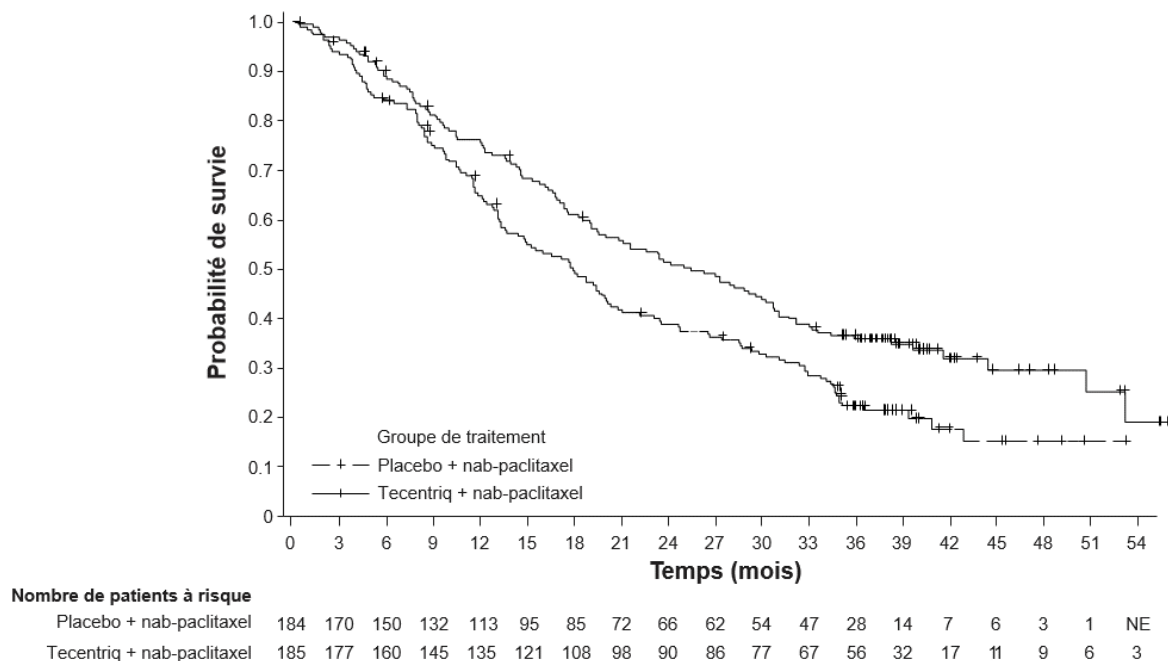


Figure 19 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale chez les patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 1 % (IMpassion130)



Le délai jusqu'à détérioration (une détérioration ≥ 10 points en moins par rapport au score à l'inclusion) de l'état de santé global/qualité de vie liée à la santé, rapporté par les patients, mesuré par le questionnaire EORTC QLQ-C30, était similaire dans chaque groupe de traitement, indiquant que tous les patients ont conservé leur qualité de vie liée à la santé à l'inclusion pendant une durée comparable.

Carcinome hépatocellulaire (CHC)

Formulation intraveineuse

IMbrave150 (YO40245) : essai clinique de phase III, randomisé, chez des patients atteints d'un CHC non résecable n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, en association au bevacizumab

Un essai clinique de phase III, randomisé, multicentrique, international, en ouvert, IMbrave150, a été mené afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'atezolizumab en association au bevacizumab, chez des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire localement avancé ou métastatique et/ou non résecable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur. Un total de 501 patients a été randomisés (selon un rapport 2:1) pour recevoir, soit l'atezolizumab (1 200 mg) et 15 mg/kg de poids corporel de bevacizumab toutes les 3 semaines par perfusion intraveineuse, soit le sorafénib 400 mg par voie orale deux fois par jour. La randomisation a été stratifiée selon la zone géographique, l'invasion macrovasculaire et/ou l'extension extra-hépatique, le taux d'alpha-fœtoprotéine (AFP) à l'inclusion et l'indice de performance ECOG. Les patients dans les deux bras ont reçu le traitement jusqu'à perte du bénéfice clinique ou toxicité inacceptable. Les patients ont pu arrêter, soit l'atezolizumab, soit le bevacizumab, (p. ex., en raison d'événements indésirables) et continuer le traitement en monothérapie jusqu'à perte du bénéfice clinique ou toxicité inacceptable associée à la monothérapie.

L'essai a inclus des adultes dont la maladie ne relevait pas d'un traitement par chirurgie et/ou de traitements locorégionaux, ou avait progressé après ces traitements, qui présentaient un stade Child-Pugh A, un indice de performance ECOG 0/1 et n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur. Une hémorragie (dont des événements d'issue fatale) est un effet indésirable connu du bevacizumab et une hémorragie gastro-intestinale haute est une complication fréquente et menaçant le pronostic vital chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire. Par conséquent, la présence de varices devait avoir été évaluée chez les patients dans les 6 mois précédant le traitement et les patients ont été exclus en cas de saignement variqueux dans les 6 mois précédant le traitement, de varices non traitées ou partiellement traitées avec saignement ou risque élevé de saignement. Pour les patients atteints d'hépatite B active, un ADN VHB < 500 UI/mL était requis dans les 28 jours précédant l'initiation du traitement de l'essai, et un traitement anti-VHB standard devait être initié pendant au moins 14 jours avant l'entrée dans l'essai et pour la durée de l'essai.

Les patients ont également été exclus en cas d'ascites modérées ou sévères, d'antécédent d'encéphalopathie hépatique, de CHC fibrolamellaire connu, de CHC sarcomatoïde, de cholangiocarcinome et CHC mixtes, de co-infection active par le VHB et le VHC, d'antécédent de maladie auto-immune, d'administration d'un vaccin vivant atténué dans les 4 semaines précédant la randomisation, d'administration d'un traitement immunostimulant systémique dans les 4 semaines ou d'un médicament immunosuppresseur systémique dans les 2 semaines précédant la randomisation, de métastases cérébrales non traitées ou cortico-dépendantes. Des évaluations tumorales ont été réalisées toutes les 6 semaines pendant les 54 premières semaines suivant le Jour 1 du Cycle 1, puis toutes les 9 semaines par la suite.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques à l'inclusion de la population de l'essai étaient bien équilibrées entre les bras de traitement. L'âge médian était de 65 ans (étendue : 26 à 88 ans) et 83 % des patients étaient de sexe masculin. La majorité des patients étaient asiatiques (57 %) ou de type caucasien (35 %). 40 % des patients étaient originaires d'Asie (à l'exclusion du Japon), tandis que 60 % étaient originaires du reste du monde. Environ 75 % des patients présentaient une invasion macrovasculaire et/ou une propagation extra-hépatique et 37 % avaient à l'inclusion un taux d'AFP \geq 400 ng/mL. L'indice de performance ECOG à l'inclusion était de 0 (62 %) ou 1 (38 %). Les facteurs de risques principaux pour le développement d'un carcinome hépatocellulaire étaient une infection par le virus de l'hépatite B chez 48 % des patients, une infection par le virus de l'hépatite C chez 22 % des patients et 31 % des patients présentaient une maladie non virale. Le carcinome hépatocellulaire a été catégorisé selon la classification Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) de stade C chez 82 % des patients, de stade B chez 16 % des patients et de stade A chez 3 % des patients.

Les co-critères principaux d'efficacité étaient la survie globale (OS) et la survie sans progression (PFS) évaluée par un comité de revue indépendant (CRI) selon les critères RECIST v1.1. Au moment de l'analyse primaire, les patients avaient une durée médiane de suivi de la survie de 8,6 mois. Les données ont démontré une amélioration statistiquement significative de l'OS et de la PFS évaluée par le CRI selon les critères RECIST v1.1 avec l'association atezolizumab + bevacizumab comparé au sorafénib. Une amélioration statistiquement significative du taux de réponse objective (ORR) confirmé par le CRI selon les critères RECIST v1.1 et les critères RECIST modifiés pour le CHC (mRECIST) a également été observée. Les résultats clés d'efficacité issus de l'analyse primaire sont résumés dans le Tableau 20.

Une analyse d'efficacité actualisée descriptive a été réalisée avec une durée médiane de suivi de la survie de 15,6 mois. L'OS médiane a été de 19,2 mois (IC à 95 % : [17,0 ; 23,7]) dans le bras atezolizumab + bevacizumab versus 13,4 mois (IC à 95 % : [11,4 ; 16,9]) dans le bras sorafénib avec un HR de 0,66 (IC à 95 % : [0,52 ; 0,85]). La PFS médiane évaluée par le CRI selon les critères RECIST v1.1 a été de 6,9 mois (IC à 95 % : [5,8 ; 8,6]) dans le bras atezolizumab + bevacizumab versus 4,3 mois (IC à 95 % : [4,0 ; 5,6]) dans le bras sorafénib avec un HR de 0,65 (IC à 95 % : [0,53 ; 0,81]).

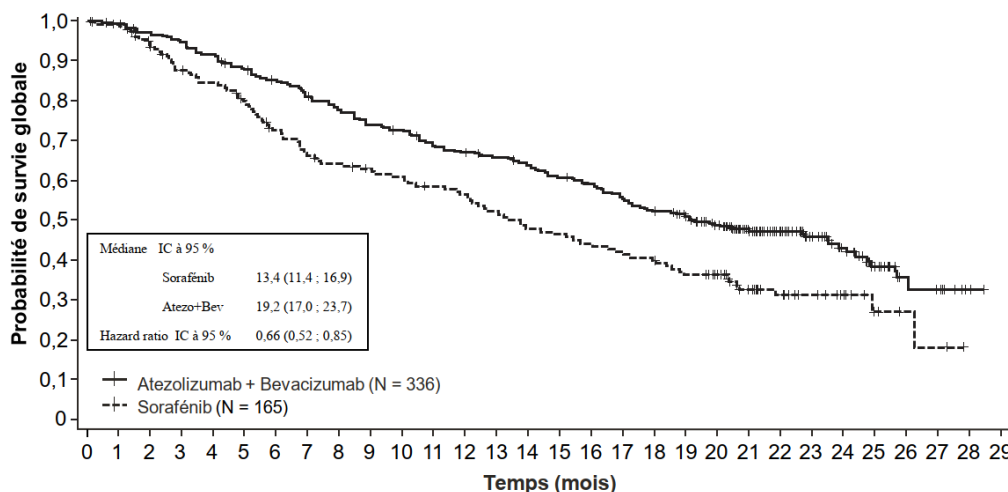
L'ORR évaluée par le CRI selon les critères RECIST v1.1 a été de 29,8 % (IC à 95 % : [24,8 ; 35,0]) dans le bras atezolizumab + bevacizumab et de 11,3 % (IC à 95 % : [6,9 ; 17,3]) dans le bras sorafénib. La durée de la réponse (DOR) médiane évaluée par le CRI selon les critères RECIST v1.1 chez les répondeurs confirmés a été de 18,1 mois (IC à 95 % : [14,6 ; NE]) dans le bras atezolizumab + bevacizumab comparé à 14,9 mois (IC à 95 % : [4,9 ; 17,0]) dans le bras sorafénib.

Les courbes de Kaplan-Meier de l'OS (analyse actualisée) et de la PFS (analyse primaire) sont présentées respectivement en Figures 20 et 21.

Tableau 20 : Résumé de l'efficacité (analyse primaire d'IMbrave150)

Critères d'évaluation d'efficacité	Atezolizumab + Bevacizumab	Sorafénib
OS	n = 336	n = 165
Nombre de décès (%)	96 (28,6 %)	65 (39,4 %)
Temps médian avant événement (mois)	NE	13,2
IC à 95 %	(NE ; NE)	(10,4 ; NE)
Hazard ratio stratifié [‡] (IC à 95 %)	0,58 (0,42 ; 0,79)	
Valeur de <i>p</i> ¹	0,0006	
OS à 6 mois (%)	84,8 %	72,3 %
PFS évaluée par le CRI, RECIST 1.1	n = 336	n = 165
Nombre d'événements (%)	197 (58,6 %)	109 (66,1 %)
Durée médiane de la PFS (mois)	6,8	4,3
IC à 95 %	(5,8 ; 8,3)	(4,0 ; 5,6)
Hazard ratio stratifié [‡] (IC à 95 %)	0,59 (0,47 ; 0,76)	
Valeur de <i>p</i> ¹	< 0,0001	
PFS à 6 mois	54,5 %	37,2 %
ORR évaluée par le CRI, RECIST 1.1	n = 326	n = 159
Nombre de répondeurs confirmés (%)	89 (27,3 %)	19 (11,9 %)
IC à 95 %	(22,5 ; 32,5)	(7,4 ; 18,0)
Valeur de <i>p</i> ²	< 0,0001	
Nombre de réponses complètes (%)	18 (5,5 %)	0
Nombre de réponses partielles (%)	71 (21,8 %)	19 (11,9 %)
Nombre de maladies stables (%)	151 (46,3 %)	69 (43,4 %)
DOR évaluée par le CRI, RECIST 1.1	n = 89	n = 19
Médiane en mois	NE	6,3
IC à 95 %	(NE ; NE)	(4,7 ; NE)
Etendue (mois)	(1,3+ ; 13,4+)	(1,4+ ; 9,1+)
ORR évaluée par le CRI, mRECIST CHC	n = 325	n = 158
Nombre de répondeurs confirmés (%)	108 (33,2 %)	21 (13,3 %)
IC à 95 %	(28,1 ; 38,6)	(8,4 ; 19,6)
Valeur de <i>p</i> ²	< 0,0001	
Nombre de réponses complètes (%)	33 (10,2 %)	3 (1,9 %)
Nombre de réponses partielles (%)	75 (23,1 %)	18 (11,4 %)
Nombre de maladies stables (%)	127 (39,1 %)	66 (41,8 %)
DOR évaluée par le CRI, mRECIST CHC	n = 108	n = 21
Médiane en mois	NE	6,3
IC à 95 %	(NE ; NE)	(4,9 ; NE)
Etendue (mois)	(1,3+ ; 13,4+)	(1,4+ ; 9,1+)
[‡] Stratifié selon la zone géographique (Asie excluant le Japon vs. le reste du monde), l'invasion macrovasculaire et/ou l'extension extra-hépatique (présence vs. absence) et le taux d'alpha-fœtoprotéine (AFP) à l'inclusion (< 400 vs. ≥ 400 ng/mL) ¹ . Basé sur le test du log-rank stratifié bilatéral ² . Valeurs de <i>p</i> nominales basées sur le test de Cochran-Mantel-Haenszel bilatéral + Indique une valeur censurée PFS = survie sans progression ; RECIST = Critères d'Evaluation de la Réponse dans les Tumeurs Solides v1.1 ; mRECIST CHC = évaluation selon les critères RECIST modifiés pour le carcinome hépatocellulaire ; IC = intervalle de confiance ; ORR = taux de réponse objective ; DOR = durée de la réponse ; OS = survie globale ; NE = non évaluable		

Figure 20 : Courbe de Kaplan-Meier de l'OS dans la population ITT (analyse actualisée d'IMbrave150)

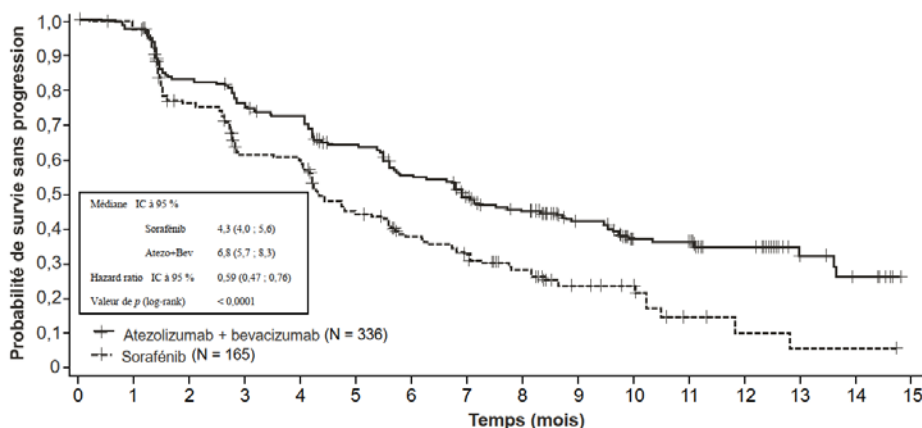


Nombre de patients à risque

Atezolizumab + Bevacizumab	336	329	320	312	302	288	276	263	252	240	233	221	214	209	202	192	186	175	164	156	134	105	80	57	42	24	12	11	2	NE
Sorafénib	165	158	144	133	128	119	106	96	92	88	85	81	78	72	66	64	61	58	55	49	44	32	24	18	12	7	3	2	NE	NE

Hazard ratio issu de l'analyse stratifiée. Les facteurs de stratification incluent la zone géographique (Asie excluant le Japon vs. le reste du monde), l'invasion macrovasculaire et/ou l'extension extra-hépatique (présence vs. absence) et le taux d'AFP à l'inclusion (< 400 vs. ≥ 400 ng/mL) selon le système de réponse vocal/web interactif (ixRS).

Figure 21 : Courbe de Kaplan-Meier de la PFS évaluée par le CRI selon les critères RECIST v1.1 dans la population ITT (analyse primaire d'IMbrave150)



Nombre de patients à risque	
Atezolizumab + bevacizumab	336 322 270 243 232 201 169 137 120 74 50 46 34 11 7 NE
Sorafénib	165 148 109 84 80 57 44 34 27 15 9 4 2 1 1 NE

Hazard ratio et valeur de p sont issus de l'analyse stratifiée. Les facteurs de stratification incluent la zone géographique (Asie excluant le Japon vs. le reste du monde), l'invasion macrovasculaire et/ou l'extension extra-hépatique (présence vs. absence) et le taux d'AFP à l'inclusion (< 400 vs. ≥ 400 ng/mL) selon le système de réponse vocal/web interactif (ixRS).

Efficacité chez les personnes âgées

Aucune différence globale d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés de 65 ans et plus et les patients plus jeunes recevant l'atezolizumab en monothérapie. Dans l'essai clinique IMpower150, un âge de 65 ans et plus a été associé à un effet diminué d'atezolizumab chez les patients recevant l'atezolizumab en association au carboplatine et au paclitaxel.

Dans les essais cliniques IMpower150, IMpower133, IMpower110 et IMscin001, les données chez les patients âgés de 75 ans et plus sont trop limitées pour tirer des conclusions sur cette population.

Population pédiatrique

Formulation intraveineuse

Un essai de phase précoce, multicentrique, en ouvert, a été mené chez des patients pédiatriques (< 18 ans, n = 69) et chez des jeunes adultes (18 - 30 ans, n = 18) atteints de tumeurs solides en rechute ou en progression, ou d'un lymphome Hodgkinien ou non Hodgkinien, afin d'évaluer la sécurité et la pharmacocinétique d'atezolizumab. Les patients étaient traités par 15 mg/kg de poids corporel d'atezolizumab intraveineux toutes les 3 semaines (voir rubrique 5.2).

Formulation sous-cutanée

Aucune étude spécifique de Tecentriq solution injectable n'a été réalisée chez des patients pédiatriques.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres d'exposition attendus par le modèle d'atezolizumab après l'administration de 1 875 mg de Tecentriq sous-cutané toutes les 3 semaines et d'atezolizumab par voie intraveineuse (1 200 mg toutes les 3 semaines IV) dans l'étude IMscin001 sont présentés dans le tableau 21.

La $C_{\text{résiduelle}}$ d'atezolizumab au cycle 1 (c'est-à-dire avant la dose du cycle 2) a montré une non infériorité d'atezolizumab administré par voie sous-cutanée par rapport à l'atezolizumab par voie intraveineuse, avec un rapport des moyennes géométriques de 1,05 (IC 90 % : 0,88 – 1,24).

Le rapport des moyennes géométriques du modèle du cycle 1 prédit pour l'AUC de 0 à 21 jours (AUC_{0-21d}) était de 0,87 (IC 90 % : 0,83 – 0,92).

Le ratio d'accumulation systémique maximal après l'administration toutes les trois semaines de 1 875 mg de Tecentriq solution injectable est de 2,2.

La $C_{\text{résiduelle}}$ et l'AUC attendus par le modèle à l'état d'équilibre étaient comparables pour Tecentriq sous-cutané et pour atezolizumab par voie intraveineuse (voir tableau 21). Une analyse pharmacocinétique suggère que l'état d'équilibre est obtenu après 6 à 9 semaines d'administration répétée.

Tableau 21 : Exposition attendue par le modèle d'atezolizumab (moyenne géométrique avec les 5^{ème} – 95^{ème} percentiles) après une administration sous-cutanée ou intraveineuse d'atezolizumab

Paramètres	Tecentriq sous-cutané	Atezolizumab intraveineux
$C_{\text{résiduelle}}$ à l'état d'équilibre ^a (mcg/mL)	205 (70,3 – 427)	179 (98,4 – 313)
AUC à l'état d'équilibre ^a (mcg/mL/day)	6 163 (2 561 – 11 340)	6 107 (3 890 – 9 334)

^a Exposition attendue par un modèle sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population

Absorption

Tecentriq solution injectable s'administre par injection sous-cutanée.. Aucun essai n'a été réalisé avec d'autres voies d'administration.

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population des données du Cycle 1 issues de la partie randomisée de l'étude IMscin001, la biodisponibilité absolue était de 61 % et la constante de vitesse d'absorption du premier ordre (K_a) de 0,37 (1/jour).

La moyenne géométrique de la concentration sérique maximale (C_{max}) d'atezolizumab était de 189 mcg/mL et la durée médiane pour atteindre la concentration sérique maximale (T_{max}) était de 4,5 jours.

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 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.

Personnes âgées

Aucun essai spécifique d'atezolizumab n'a été mené chez des patients âgés. L'effet de l'âge sur la pharmacocinétique d'atezolizumab a été évalué dans une analyse PK de population. L'âge n'a pas été identifié comme une covariable significative influençant la PK d'atezolizumab par voie intraveineuse 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 PK 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).

Aucune différence cliniquement pertinente n'a été observée au niveau de la PK d'atezolizumab sous-cutané entre les patients < 65 ans (n = 138), les patients allant de 65 à 75 ans (n = 89), et les patients > 75 ans (n = 19).

Population pédiatrique

Les résultats pharmacocinétiques issus d'un essai en phase précoce, multicentrique, en ouvert, mené chez des patients pédiatriques (< 18 ans, n = 69) et chez des jeunes adultes (18 - 30 ans, n = 18), montrent que la clairance et le volume de distribution d'atezolizumab par voie intraveineuse étaient comparables entre les patients pédiatriques recevant 15 mg/kg de poids corporel d'atezolizumab et les jeunes adultes recevant 1 200 mg d'atezolizumab par voie intraveineuse toutes les 3 semaines après normalisation du poids corporel, avec une tendance à une exposition plus faible chez les patients pédiatriques associée à la diminution du poids corporel. Ces différences n'étaient pas associées à une diminution des concentrations d'atezolizumab en dessous de l'exposition thérapeutique cible. Les données pour les enfants < 2 ans étant limitées, aucune conclusion ne peut être faite.

Aucun essai spécifique de Tecentriq solution injectable n'a été réalisé chez des patients pédiatriques.

Insuffisance rénale

Aucun essai spécifique d'atezolizumab n'a été réalisé chez des patients insuffisants rénaux. Dans l'analyse pharmacocinétique de population, aucune différence cliniquement importante n'a été observée pour la clairance d'atezolizumab par voie intraveineuse 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.

Aucune différence cliniquement pertinente n'a été observée pour la clairance d'atezolizumab sous-cutané entre les patients atteints d'insuffisance rénale légère (DFGe de 60 à 89 mL/min/1,73 m² ; n = 111) ou modérée (DFGe de 30 à 59 mL/min/1,73 m² ; n = 32) comparé aux patients présentant une fonction rénale normale (DFGe supérieur ou égal à 90 mL/min/1,73 m² ; n=103).

Insuffisance hépatique

Aucun essai spécifique d'atezolizumab n'a été réalisé chez des patients insuffisants hépatiques. Dans l'analyse pharmacocinétique de population, aucune différence cliniquement importante n'a été observée pour la clairance d'atezolizumab administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée observée chez 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) ou ceux présentant une insuffisance hépatique modérée (bilirubine > 1,5 à 3 x LSN et quel que soit l'ASAT) en comparaison aux patients présentant une fonction hépatique normale (bilirubine ≤ LSN et ASAT ≤ LSN). Aucune donnée n'est disponible chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (bilirubine > 3 x LSN et quel que soit l'ASAT). L'insuffisance hépatique a été définie par les critères de dysfonctionnement hépatique du National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG) (voir rubrique 4.2). L'effet d'une insuffisance hépatique sévère (bilirubine > 3 × 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 par voie intraveineuse 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 à médiation immunitaire du fœtus, entraînant la mort de celui-ci. L'administration d'atezolizumab pourrait avoir des effets nocifs sur le fœtus, y compris une mortalité embryo-fœtale.

Formulation sous-cutanée

La hyaluronidase est présente dans la majorité des tissus du corps humain. Les données non cliniques issues des études de toxicologie conventionnelles en administration répétée incluant des critères pharmacologiques de tolérance n'ont pas révélé de risque particulier de la hyaluronidase humaine recombinante pour l'homme. Les études de toxicologie de la reproduction avec la rHuPH20 ont révélé une embryofœtotoxicité chez la souris à une exposition systémique élevée mais n'ont pas montré de potentiel tératogène.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20)
L-histidine
Acide acétique
L-méthionine
Polysorbate 20
Saccharose
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

2 ans.

Seringue préparée

Une fois transférée du flacon à la seringue, Tecentriq solution injectable est physiquement et chimiquement stable pendant 30 jours entre 2°C et 8°C, et pendant 8 heures à $\leq 30^\circ\text{C}$ à la lumière du jour diffuse et depuis le moment de la préparation.

D'un point de vue microbiologique, la solution doit être utilisée immédiatement une fois transférée du flacon à la seringue, car le médicament ne contient aucun conservateur antimicrobien ou agent bactériostatique. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et conditions de conservation 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, sauf en cas de préparation réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

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 préparation de la seringue, 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 et d'une capsule en aluminium avec un opercule de type flip-off en plastique violet contenant 15 mL de solution injectable.

Boîte de un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Préparation de la seringue

Tecentriq solution injectable doit être inspectée visuellement avant l'administration afin de détecter toute présence éventuelle de particules ou une décoloration.

Tecentriq solution injectable est une solution prête à l'emploi qui NE DOIT PAS être diluée ou mélangée avec d'autres médicaments. Ne pas agiter.

Tecentriq solution injectable est à usage unique et doit être préparé par un professionnel de santé.

Aucune incompatibilité entre Tecentriq solution injectable et le polypropylène (PP), le polycarbonate (PC), l'acier inoxydable, le chlorure de polyvinyle (PVC), et le polyuréthane (PU) n'a été observée.

Tecentriq solution injectable ne contient aucun conservateur antimicrobien ou agent bactériostatique.

- Retirer le flacon du réfrigérateur et laisser la solution revenir à température ambiante.
- Prélever la totalité du contenu du flacon de Tecentriq solution injectable à l'aide d'une seringue stérile et d'une aiguille de transfert (18 gauge recommandé).
- Retirer l'aiguille de transfert et fixer un set de perfusion sous-cutané (par exemple à ailettes / papillon) contenant une aiguille en acier inoxydable de 23 – 25 gauge pour l'injection. Utiliser un set de perfusion sous-cutané avec un volume de retenu résiduel NE DEPASSANT PAS 0,5 mL pour l'administration.
- Amorcer la ligne de perfusion sous-cutanée avec la solution médicamenteuse pour éliminer l'air dans la ligne de perfusion et arrêter avant que le liquide n'atteigne l'aiguille.
- S'assurer que la seringue contient exactement 15 mL de solution après amorçage et expulsion de l'excès de volume dans la seringue.

- Administrer immédiatement pour éviter le colmatage de l'aiguille. **NE CONSERVEZ PAS** la seringue préparée qui a été fixée au set de perfusion sous-cutané déjà amorcé.

Si la dose n'est pas administrée immédiatement, veuillez vous référer à « Conservation de la seringue » ci-dessous.

Conservation de la seringue

- Si la dose n'est pas administrée immédiatement, utiliser une technique aseptique pour prélever dans la seringue la totalité du contenu du flacon de Tecentriq solution injectable, afin de tenir compte du volume correspondant à la dose (15 mL) et du volume d'amorçage pour le set de perfusion sous-cutané. Remplacer l'aiguille de transfert par un capuchon de fermeture de la seringue. **NE PAS** fixer de set de perfusion sous-cutané pour la conservation.
- Si la seringue est conservée au réfrigérateur, laissez la seringue atteindre la température ambiante avant l'administration.

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/1/17/1220/003

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

Date de première autorisation : 21 septembre 2017
Date de dernier renouvellement : 25 avril 2022

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

Nom et adresse des fabricants de la substance active d'origine biologique

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

et

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
ALLEMAGNE

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
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 (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs 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.

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 des risques importants identifiés avec l'atezolizumab et sur la manière de les prendre en charge, ces risques incluant certains effets indésirables à médiation immunitaire, 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 :

- Carte patient

La carte 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 à médiation immunitaire
 - Pneumopathies à médiation immunitaire
 - Colites à médiation immunitaire
 - Pancréatites à médiation immunitaire
 - Endocrinopathies à médiation immunitaire (diabète de type 1, hypothyroïdie, hyperthyroïdie, insuffisance surrénalienne et hypophysite)
 - Neuropathies à médiation immunitaire (Syndrome de Guillain-Barré, syndrome myasthénique / myasthénie, Parésie faciale)
 - Myélite à médiation immunitaire
 - Méningo-encéphalites à médiation immunitaire
 - Myocardites à médiation immunitaire
 - Néphrites à médiation immunitaire
 - Myosites à médiation immunitaire
 - Troubles péricardiques à médiation immunitaire
 - Lymphohistiocytose hémophagocytaire
 - 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 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 : 31 Décembre 2023

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tecentriq 840 mg, solution à diluer pour perfusion
atezolizumab

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

Chaque flacon de 14 mL de solution à diluer contient 840 mg d'atezolizumab.
Après dilution, la concentration finale de la solution diluée doit être entre 3,2 et 16,8 mg/mL.

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
840 mg/14 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**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/1/17/1220/002

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 840 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

840 mg/14 mL

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tecentriq 1 200 mg, solution à diluer pour perfusion
atezolizumab

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

Chaque flacon de 20 mL de solution à diluer contient 1 200 mg d'atezolizumab.
Après dilution, la concentration finale de la solution diluée doit être entre 3,2 et 16,8 mg/mL.

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
1 200 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**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 1 200 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

1 200 mg/20 mL

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Tecentriq 1 875 mg, solution injectable
atezolizumab

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

Un flacon contient 1 875 mg d'atezolizumab dans 15 mL de solution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20), L-histidine, acide acétique, L-méthionine, polysorbate 20, saccharose, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
1 875 mg/15 mL
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée uniquement.

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/1/17/1220/003

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 1 875 mg, solution injectable
atezolizumab
Voie sous-cutanée uniquement

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée uniquement.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 875 mg/15 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Tecentriq 840 mg, solution à diluer pour perfusion

Tecentriq 1 200 mg, solution à diluer pour perfusion

atezolizumab

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.
- Cet anticorps peut aider votre système immunitaire à combattre votre cancer.

Dans quels cas est utilisé Tecentriq

Tecentriq est utilisé chez les adultes pour traiter :

- Un type de cancer de la vessie, appelé carcinome urothélial
- Un type de cancer du poumon, appelé cancer bronchique non à petites cellules
- Un type de cancer du poumon, appelé cancer bronchique à petites cellules
- Un type de cancer du sein, appelé cancer du sein triple négatif
- Un type de cancer du foie, appelé carcinome hépatocellulaire.

Les patients peuvent recevoir Tecentriq quand leur cancer s'est étendu à d'autres parties du corps ou est réapparu après un précédent traitement.

Les patients peuvent recevoir Tecentriq quand leur cancer du poumon ne s'est pas étendu à d'autres parties du corps et le traitement sera administré après une chirurgie et une chimiothérapie. Le traitement après une chirurgie est appelé traitement adjuvant.

Tecentriq peut être utilisé en association avec d'autres médicaments anticancéreux. Il est important que vous lisiez également les notices des autres médicaments anticancéreux que vous pourriez recevoir. Si vous avez des questions concernant ces médicaments, parlez-en à votre médecin.

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 une maladie cardiovasculaire (cœur) significative ou des troubles sanguins ou une atteinte d'organe due à une circulation sanguine anormale
- 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
- vous avez reçu des médicaments pour traiter des infections (antibiotiques) dans les deux dernières semaines.

Tecentriq agit sur votre système immunitaire. Il peut provoquer une inflammation dans certaines parties de votre corps. Le risque de développer ces effets indésirables peut être plus élevé si vous avez déjà une maladie auto-immune (une maladie dans laquelle l'organisme attaque ses propres cellules). Vous pouvez également présenter des poussées fréquentes de votre maladie auto-immune, qui dans la majorité des cas sont légères.

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 bleus, 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 un problème grave, pouvant parfois mettre en jeu le pronostic vital, de 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, une sensation de fatigue ou une difficulté à penser clairement, une haleine avec une odeur sucrée ou fruitée, un goût sucré ou métallique dans la bouche ou une odeur différente des urines ou de la sueur, des nausées ou des vomissements, des douleurs d'estomac et une respiration profonde ou rapide
- 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 au niveau des muscles des bras et des jambes, ou des muscles du visage, une vision double, des difficultés à parler et à mâcher, un engourdissement, et des picotements dans les mains et les pieds
- inflammation de la moelle épinière (myélite) : les symptômes peuvent inclure des douleurs, des sensations anormales telles qu'un engourdissement, des picotements, une sensation de froid ou de brûlure, une faiblesse dans les bras ou les jambes, et des problèmes au niveau de la vessie et des intestins
- 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
- inflammation des reins (néphrite) : les symptômes peuvent inclure des changements dans la quantité et la couleur de votre urine, une douleur pelvienne et un gonflement du corps, pouvant conduire à une défaillance de vos reins
- inflammation des muscles (myosite) : les symptômes peuvent inclure une faiblesse musculaire, de la fatigue après avoir marché ou en position debout, un trébuchement ou une chute et des difficultés à avaler ou à respirer
- 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
- réactions cutanées sévères : les symptômes peuvent inclure une éruption cutanée, des démangeaisons, l'apparition de cloques sur la peau, la peau qui pèle ou l'apparition de lésions, et/ou d'ulcères dans la bouche ou sur la muqueuse nasale, la gorge ou les parties génitales
- une maladie où le système immunitaire produit trop de cellules anti-infectieuses appelées histiocytes et lymphocytes, qui peut causer des symptômes variés (lymphohistiocytose hémophagocytaire) : les symptômes peuvent inclure une augmentation du volume du foie et/ou de la rate, une éruption cutanée, une augmentation du volume des ganglions lymphatiques, des problèmes respiratoires, des bleus qui apparaissent facilement, des anomalies rénales, et des problèmes cardiaques
- inflammation de l'enveloppe du cœur avec accumulation de liquide dans l'enveloppe (dans certains cas) (troubles péricardiques) : les symptômes sont similaires à ceux de la myocardite et peuvent inclure une douleur thoracique (généralement au-dessus de l'avant du thorax, aiguë, et

aggravée par la respiration profonde et qui s'améliore lorsque vous vous asseyez et vous penchez en avant en cas d'inflammation de l'enveloppe du cœur), une toux, un rythme cardiaque irrégulier, un gonflement des chevilles, des jambes ou de l'abdomen, un essoufflement, une fatigue et un évanouissement

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 la sécurité et l'efficacité de Tecentriq n'ont pas été établies dans cette tranche d'âge.

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

- Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, ou si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.
- 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 devenez enceinte alors 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 soit :

- 840 milligrammes (mg) administrés toutes les deux semaines, ou
- 1 200 milligrammes (mg) administrés toutes les trois semaines, ou
- 1 680 milligrammes (mg) administrés toutes les quatre 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.

Tecentriq utilisé seul

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

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

- fièvre
- nausées
- vomissements
- sensation de grande fatigue avec absence d'énergie

- manque d'énergie
- démangeaisons de la peau
- diarrhées
- douleurs articulaires
- éruption cutanée
- perte d'appétit
- essoufflement
- infection urinaire
- douleur dorsale
- toux
- maux de tête

Fréquents : peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- inflammation des poumons (pneumopathie inflammatoire)
- faibles taux d'oxygène pouvant provoquer un essoufflement comme conséquence de l'inflammation des poumons (hypoxie)
- douleur d'estomac
- douleur dans les muscles et les os
- inflammation du foie
- augmentation des enzymes hépatiques (mise en évidence par des analyses), qui peut 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, hypersensibilité ou anaphylaxie)
- syndrome grippal
- frissons
- inflammation de l'intestin
- nombre réduit de plaquettes pouvant davantage vous exposer aux bleus ou aux saignements
- taux élevé de sucre dans le sang
- rhume (rhinopharyngite)
- douleur dans la bouche et dans la gorge, ou sécheresse buccale
- sécheresse cutanée
- test d'analyse de la fonction rénale anormal (possible atteinte des reins)
- glande thyroïde trop active (hyperthyroïdie)
- inflammation de l'enveloppe du cœur avec accumulation de liquide dans l'enveloppe (dans certains cas) (troubles péricardiques)

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

- 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 (incluant une acidocétose diabétique)
- inflammation des muscles (myosites)
- épaisses plaques rouges, sèches et squameuses sur la peau (psoriasis)
- inflammation des reins
- démangeaisons, apparition de cloques sur la peau, peau qui pèle ou apparition de lésions et/ou ulcères dans la bouche ou sur la muqueuse nasale, la gorge ou les parties génitales pouvant être sévères (réactions cutanées sévères)

Rares : peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000

- inflammation du muscle cardiaque
- myasthénie, une maladie qui peut provoquer une faiblesse musculaire
- inflammation de l'hypophyse située à la base du cerveau
- inflammation de l'œil (uvéïte)
- lymphohistiocytose hémophagocytaire, une maladie où le système immunitaire produit trop de cellules anti-infectieuses appelées histiocytes et lymphocytes, qui peut causer des symptômes variés
- inflammation de la moelle épinière (myélite)
- faiblesse des nerfs et des muscles du visage (parésie faciale)

Autres effets indésirables rapportés (fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- inflammation de la vessie. Les signes et symptômes peuvent inclure une miction fréquente et/ou douloureuse, une envie pressante d'uriner, du sang dans les urines, des douleurs ou une pression dans la partie inférieure de l'abdomen

Tecentriq administré en association à des médicaments anticancéreux

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors des essais cliniques avec Tecentriq administré en association à des médicaments anticancéreux :

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

- faible nombre de globules rouges, qui peut entraîner une fatigue et un essoufflement
- faible nombre de globules blancs, avec ou sans fièvre, qui peut augmenter le risque d'infection (neutropénie, leucopénie)
- faible nombre de plaquettes, qui peut augmenter le risque de saignement ou de saignements (thrombopénie)
- constipation
- atteinte des nerfs, qui peut entraîner un engourdissement, des douleurs et/ou une perte de fonction motrice (neuropathie périphérique)
- glande thyroïde insuffisamment active (hypothyroïdie)
- perte d'appétit
- essoufflement
- diarrhée
- nausée
- démangeaisons de la peau
- éruption cutanée
- douleur articulaire
- sensation de grande fatigue
- fièvre
- maux de tête
- toux
- douleur dans les muscles et les os
- vomissements
- douleur dorsale
- manque d'énergie
- infection des poumons
- rhume (rhinopharyngite)
- chute des cheveux
- pression artérielle élevée (hypertension)
- gonflement des bras ou des jambes

Fréquents : peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- analyses sanguines mettant en évidence un faible taux de potassium (hypokaliémie) ou de sodium (hyponatrémie)
- inflammation de la bouche ou des lèvres
- voix enrouée (dysphonie)
- faibles taux de magnésium (hypomagnésémie), qui peuvent entraîner une faiblesse et des crampes musculaires, un engourdissement et des douleurs dans les bras et les jambes
- protéines dans les urines (protéinurie)
- évanouissement
- augmentation des enzymes hépatiques (mise en évidence par des analyses), qui peut être un signe d'inflammation du foie
- modification du goût (dysgueusie)
- baisse du nombre de lymphocytes (un type de globules blancs), qui est associée à une augmentation du risque d'infection
- test d'analyse de la fonction rénale anormal (possible atteinte des reins)
- glande thyroïde trop active (hyperthyroïdie)
- vertiges
- réactions liées à la perfusion
- infection sévère dans le sang (sepsis)

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

- épaisses plaques rouges, sèches et squameuses sur la peau (psoriasis)
- démangeaisons, apparition de cloques sur la peau, peau qui pèle ou apparition de lésions et/ou ulcères dans la bouche ou sur la muqueuse nasale, la gorge ou les parties génitales pouvant être sévères (réactions cutanées sévères)
- inflammation de l'enveloppe du cœur avec accumulation de liquide dans l'enveloppe (dans certains cas) (troubles péricardiques)

Rare : peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000

- lymphohistiocytose hémophagocytaire, une maladie où le système immunitaire produit trop de cellules anti-infectieuses appelées histiocytes et lymphocytes, qui peut causer des symptômes variés
- faiblesse des nerfs et des muscles du visage (parésie faciale)

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 :

- 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 ($\leq 25^{\circ}\text{C}$), sauf en cas de dilution réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.
- 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 de 14 mL contient 840 mg d'atezolizumab. Chaque flacon de 20 mL contient 1 200 mg d'atezolizumab.
- Après dilution, la concentration finale de la solution diluée doit être entre 3,2 et 16,8 mg/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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals 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 Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Malte

(see Ireland)

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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

Pour la dose recommandée de 840 mg : 14 mL de solution à diluer de Tecentriq doivent être prélevés du flacon et dilués dans une poche pour perfusion en polychlorure de vinyle (PVC), polyoléfine (PO), polyéthylène (PE) ou polypropylène (PP) contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

Pour la dose recommandée de 1 200 mg : 20 mL de solution à diluer de Tecentriq doivent être prélevés du flacon et dilués dans une poche pour perfusion en polychlorure de vinyle (PVC), polyoléfine (PO), polyéthylène (PE) ou polypropylène (PP) contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

Pour la dose recommandée de 1 680 mg : 28 mL de solution à diluer de Tecentriq doivent être prélevés de deux flacons de Tecentriq 840 mg et dilués dans une poche pour perfusion en polychlorure de vinyle (PVC), polyoléfine (PO), polyéthylène (PE) ou polypropylène (PP) contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

Après dilution, la concentration finale de la solution diluée doit être entre 3,2 et 16,8 mg/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 PVC, PO, PE ou PP. 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 24 heures à $\leq 30^{\circ}\text{C}$ et pendant 30 jours entre 2°C et 8°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 ($\leq 25^{\circ}\text{C}$), sauf en cas de dilution réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

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.

Ne pas administrer simultanément avec d'autres médicaments sur la même ligne de perfusion.

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.

Notice : Information du patient

Tecentriq 1 875 mg, solution injectable atezolizumab

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.
- Cet anticorps peut aider votre système immunitaire à combattre votre cancer.

Dans quels cas est utilisé Tecentriq

Tecentriq est utilisé chez les adultes pour traiter :

- Un type de cancer de la vessie, appelé carcinome urothélial
- Un type de cancer du poumon, appelé cancer bronchique non à petites cellules
- Un type de cancer du poumon, appelé cancer bronchique à petites cellules
- Un type de cancer du sein, appelé cancer du sein triple négatif
- Un type de cancer du foie, appelé carcinome hépatocellulaire.

Les patients peuvent recevoir Tecentriq quand leur cancer s'est étendu à d'autres parties du corps ou est réapparu après un précédent traitement.

Les patients peuvent recevoir Tecentriq quand leur cancer du poumon ne s'est pas étendu à d'autres parties du corps et le traitement sera administré après une chirurgie et une chimiothérapie. Le traitement après une chirurgie est appelé traitement adjuvant.

Tecentriq peut être utilisé en association avec d'autres médicaments anticancéreux. Il est important que vous lisiez également les notices des autres médicaments anticancéreux que vous pourriez recevoir. Si vous avez des questions concernant ces médicaments, parlez-en à votre médecin.

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 une maladie cardiovasculaire (cœur) significative ou des troubles sanguins ou une atteinte d'organe due à une circulation sanguine anormale
- 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
- vous avez reçu des médicaments pour traiter des infections (antibiotiques) dans les deux dernières semaines.

Tecentriq agit sur votre système immunitaire. Il peut provoquer une inflammation dans certaines parties de votre corps. Le risque de développer ces effets indésirables peut être plus élevé si vous avez déjà une maladie auto-immune (une maladie dans laquelle l'organisme attaque ses propres cellules). Vous pouvez également présenter des poussées fréquentes de votre maladie auto-immune, qui dans la majorité des cas sont légères.

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 bleus, 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 un problème grave, pouvant parfois mettre en jeu le pronostic vital, de 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, une sensation de fatigue ou une difficulté à penser clairement, une haleine avec une odeur sucrée ou fruitée, un goût sucré ou métallique dans la bouche ou une odeur différente des urines ou de la sueur, des nausées ou des vomissements, des douleurs d'estomac et une respiration profonde ou rapide
- 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 au niveau des muscles des bras et des jambes, ou des muscles du visage, une vision double, des difficultés à parler et à mâcher, un engourdissement, et des picotements dans les mains et les pieds
- inflammation de la moelle épinière (myélite) : les symptômes peuvent inclure des douleurs, des sensations anormales telles qu'un engourdissement, des picotements, une sensation de froid ou de brûlure, une faiblesse dans les bras ou les jambes, et des problèmes au niveau de la vessie et des intestins
- 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
- inflammation des reins (néphrite) : les symptômes peuvent inclure des changements dans la quantité et la couleur de votre urine, une douleur pelvienne et un gonflement du corps, pouvant conduire à une défaillance de vos reins
- inflammation des muscles (myosite) : les symptômes peuvent inclure une faiblesse musculaire, de la fatigue après avoir marché ou en position debout, un trébuchement ou une chute et des difficultés à avaler ou à respirer
- réactions sévères liées à la perfusion (événements survenant pendant l'injection ou dans la journée qui suit), pouvant inclure de la fièvre, des frissons, un essoufflement et des bouffées de chaleur
- réactions cutanées sévères : les symptômes peuvent inclure une éruption cutanée, des démangeaisons, l'apparition de cloques sur la peau, la peau qui pèle ou l'apparition de lésions, et/ou d'ulcères dans la bouche ou sur la muqueuse nasale, la gorge ou les parties génitales
- une maladie où le système immunitaire produit trop de cellules anti-infectieuses appelées histiocytes et lymphocytes, qui peut causer des symptômes variés (lymphohistiocytose hémophagocytaire) : les symptômes peuvent inclure une augmentation du volume du foie et/ou de la rate, une éruption cutanée, une augmentation du volume des ganglions lymphatiques, des problèmes respiratoires, des bleus qui apparaissent facilement, des anomalies rénales, et des problèmes cardiaques
- inflammation de l'enveloppe du cœur avec accumulation de liquide dans l'enveloppe (dans certains cas) (troubles péricardiques) : les symptômes sont similaires à ceux de la myocardite et peuvent inclure une douleur thoracique (généralement au-dessus de l'avant du thorax, aiguë, et aggravée par la respiration profonde et qui s'améliore lorsque vous vous asseyez et vous penchez en avant en cas d'inflammation de l'enveloppe du cœur), une toux, un rythme

cardiaque irrégulier, un gonflement des chevilles, des jambes ou de l'abdomen, un essoufflement, une fatigue et un évanouissement

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 la sécurité et l'efficacité de Tecentriq n'ont pas été établies dans cette tranche d'âge.

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

- Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, ou si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.
- 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 devenez enceinte alors 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.

Quelle quantité de Tecentriq est administrée

La dose recommandée de Tecentriq solution injectable est 1 875 mg toutes les trois semaines.

Comment est administré Tecentriq

Tecentriq est administré par une injection sous la peau (injection sous-cutanée).

- Les injections seront réalisées dans la cuisse en 7 minutes environ
- Le site d'injection sera alterné entre la cuisse gauche et la cuisse droite
- Votre médecin ou votre infirmier/ère s'assurera que chaque injection soit réalisée dans un nouvel emplacement (à au moins 2,5 cm de l'ancien site d'injection), et où la peau n'est pas rouge, ecchymosée, sensible ou dure
- Un site d'injection différent doit être utilisé si d'autres médicaments pour administration sous-cutanée sont utilisés

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.

Tecentriq utilisé seul

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

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

- fièvre
- nausées
- vomissements
- sensation de grande fatigue avec absence d'énergie
- manque d'énergie
- démangeaisons de la peau
- diarrhées
- douleurs articulaires

- éruption cutanée
- perte d'appétit
- essoufflement
- infection urinaire
- douleur dorsale
- toux
- maux de tête

Fréquents (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- inflammation des poumons (pneumopathie inflammatoire)
- faibles taux d'oxygène pouvant provoquer un essoufflement comme conséquence de l'inflammation des poumons (hypoxie)
- douleur d'estomac
- douleur dans les muscles et les os
- inflammation du foie
- augmentation des enzymes hépatiques (mise en évidence par des analyses), qui peut 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, hypersensibilité ou anaphylaxie)
- syndrome grippal
- frissons
- inflammation de l'intestin
- nombre réduit de plaquettes pouvant davantage vous exposer aux bleus ou aux saignements
- taux élevé de sucre dans le sang
- rhume (rhinopharyngite)
- douleur dans la bouche et dans la gorge, ou sécheresse buccale
- sécheresse cutanée
- test d'analyse de la fonction rénale anormal (possible atteinte des reins)
- glande thyroïde trop active (hyperthyroïdie)
- inflammation de l'enveloppe du cœur avec accumulation de liquide dans l'enveloppe (dans certains cas) (troubles péricardiques)
- réaction locale au site d'injection

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

- 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 (incluant une acidocétose diabétique)
- inflammation des muscles (myosites)
- épaisses plaques rouges, sèches et squameuses sur la peau (psoriasis)
- inflammation des reins
- démangeaisons, apparition de cloques sur la peau, peau qui pèle ou apparition de lésions et/ou ulcères dans la bouche ou sur la muqueuse nasale, la gorge ou les parties génitales pouvant être sévères (réactions cutanées sévères)

Rares (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- inflammation du muscle cardiaque
- myasthénie, une maladie qui peut provoquer une faiblesse musculaire
- inflammation de l'hypophyse située à la base du cerveau
- inflammation de l'œil (uvéïte)
- lymphohistiocytose hémophagocytaire, une maladie où le système immunitaire produit trop de cellules anti-infectieuses appelées histiocytes et lymphocytes, qui peut causer des symptômes variés
- inflammation de la moelle épinière (myélite)
- faiblesse des nerfs et des muscles du visage (parésie faciale)

Autres effets indésirables rapportés avec une fréquence indéterminée(ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- inflammation de la vessie. Les signes et symptômes peuvent inclure une miction fréquente et/ou douloureuse, une envie pressante d'uriner, du sang dans les urines, des douleurs ou une pression dans la partie inférieure de l'abdomen

Tecentriq administré en association à des médicaments anticancéreux

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors des essais cliniques avec Tecentriq administré en association à des médicaments anticancéreux :

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

- faible nombre de globules rouges, qui peut entraîner une fatigue et un essoufflement
- faible nombre de globules blancs, avec ou sans fièvre, qui peut augmenter le risque d'infection (neutropénie, leucopénie)
- faible nombre de plaquettes, qui peut augmenter le risque de saignement ou de saignement (thrombopénie)
- constipation
- atteinte des nerfs, qui peut entraîner un engourdissement, des douleurs et/ou une perte de fonction motrice (neuropathie périphérique)
- glande thyroïde insuffisamment active (hypothyroïdie)
- perte d'appétit
- essoufflement
- diarrhée
- nausée
- démangeaisons de la peau
- éruption cutanée
- douleur articulaire
- sensation de grande fatigue
- fièvre
- maux de tête
- toux
- douleur dans les muscles et les os
- vomissements
- douleur dorsale
- manque d'énergie
- infection des poumons
- rhume (rhinopharyngite)
- chute des cheveux
- pression artérielle élevée (hypertension)
- gonflement des bras ou des jambes

Fréquents (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- analyses sanguines mettant en évidence un faible taux de potassium (hypokaliémie) ou de sodium (hyponatrémie)
- inflammation de la bouche ou des lèvres
- voix enrouée (dysphonie)
- faibles taux de magnésium (hypomagnésémie), qui peuvent entraîner une faiblesse et des crampes musculaires, un engourdissement et des douleurs dans les bras et les jambes
- protéines dans les urines (protéinurie)
- évanouissement
- augmentation des enzymes hépatiques (mise en évidence par des analyses), qui peut être un signe d'inflammation du foie
- modification du goût (dysgueusie)
- baisse du nombre de lymphocytes (un type de globules blancs), qui est associée à une augmentation du risque d'infection
- test d'analyse de la fonction rénale anormal (possible atteinte des reins)
- glande thyroïde trop active (hyperthyroïdie)
- vertiges
- réactions liées à la perfusion
- infection sévère dans le sang (sepsis)

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

- épaisses plaques rouges, sèches et squameuses sur la peau (psoriasis)
- démangeaisons, apparition de cloques sur la peau, peau qui pèle ou apparition de lésions et/ou ulcères dans la bouche ou sur la muqueuse nasale, la gorge ou les parties génitales pouvant être sévères (réactions cutanées sévères)
- inflammation de l'enveloppe du cœur avec accumulation de liquide dans l'enveloppe (dans certains cas) (troubles péricardiques)

Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- lymphohistiocytose hémophagocytaire, une maladie où le système immunitaire produit trop de cellules anti-infectieuses appelées histiocytes et lymphocytes, qui peut causer des symptômes variés
- faiblesse des nerfs et des muscles du visage (parésie faciale)

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 :

- 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.

- 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 125 mg d'atezolizumab. Un flacon de 15 mL contient 1 875 mg d'atezolizumab. • Les autres composants sont : L-histidine, L-méthionine, acide acétique, saccharose, polysorbate 20, hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20) et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Tecentriq et contenu de l'emballage extérieur

Tecentriq est une solution injectable. 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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malte

(see Ireland)

Deutschland

Nederland

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 Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

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

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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 :

Afin d'éviter les erreurs médicamenteuses, il est important de vérifier les étiquettes du flacon pour s'assurer que la formulation appropriée (intraveineuse ou sous-cutanée) est administrée au patient, conformément à la prescription.

Tecentriq solution injectable doit être inspectée visuellement avant l'administration afin de détecter toute présence éventuelle de particules ou une décoloration.

Tecentriq solution injectable est une solution prête à l'emploi qui NE DOIT PAS être diluée ou mélangée avec d'autres médicaments.

Tecentriq solution injectable est à usage unique et doit être préparé par un professionnel de santé.

Aucune incompatibilité entre Tecentriq solution injectable et le polypropylène (PP), le polycarbonate (PC), l'acier inoxydable, le chlorure de polyvinyle (PVC), et le polyuréthane (PU) n'a été observée.

Préparation de la seringue

D'un point de vue microbiologique, Tecentriq solution injectable doit être utilisé immédiatement une fois transféré du flacon à la seringue, car le médicament ne contient aucun conservateur antimicrobien ou agent bactériostatique.

- Retirer le flacon du réfrigérateur et laisser la solution revenir à température ambiante.
- Prélever la totalité du contenu du flacon de Tecentriq solution injectable à l'aide d'une seringue stérile et d'une aiguille de transfert stérile (18 gauge recommandé).
- Retirer l'aiguille de transfert et fixer un set de perfusion sous-cutané (par exemple à ailettes / papillon) contenant une aiguille en acier inoxydable de 23 – 25 gauge pour l'injection. Utiliser un set de perfusion sous-cutané avec un volume de retenu résiduel NE DEPASSANT PAS 0,5 mL pour l'administration.
- Amorcer la ligne de perfusion sous-cutanée avec la solution médicamenteuse pour éliminer l'air dans la ligne de perfusion et arrêter avant que le liquide n'atteigne l'aiguille.
- S'assurer que la seringue contient exactement 15 mL de solution après amorçage et expulsion de l'excès de volume dans la seringue.
- Administrer immédiatement pour éviter le colmatage de l'aiguille. NE CONSERVEZ PAS la seringue préparée qui a été fixée au set de perfusion sous-cutané déjà amorcé.

Si la dose n'est pas administrée immédiatement, veuillez vous référer à « Conservation de la seringue » ci-dessous.

Conservation de la seringue

- Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et conditions de conservation 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, sauf en cas de préparation réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.
- Si la dose n'est pas être administrée immédiatement, utiliser une technique aseptique pour prélever dans la seringue la totalité du contenu du flacon de Tecentriq solution injectable, afin de tenir compte du volume correspondant à la dose (15 mL) et du volume d'amorçage pour le set de perfusion sous-cutané. Remplacer l'aiguille de transfert par un capuchon de fermeture de la seringue. NE PAS fixer de set de perfusion sous-cutané pour la conservation.
- La seringue préparée peut être conservée jusqu'à 30 jours entre 2 °C et 8 °C et jusqu'à 8 heures à ≤ 30 °C à la lumière du jour diffuse à partir du moment de la préparation.

- Si la seringue est conservée au réfrigérateur, laissez la seringue atteindre la température ambiante avant l'administration.

Mode d'administration

Tecentriq solution injectable n'est pas destinée à l'administration intraveineuse et doit être administrée uniquement par injection sous-cutanée.

Avant l'administration, retirer Tecentriq solution injectable du réfrigérateur et laisser la solution atteindre la température ambiante. Pour les instructions concernant l'utilisation et la manipulation de Tecentriq solution injectable voir la rubrique 6.6.

Administrer 15 mL de Tecentriq solution injectable par voie sous-cutanée dans la cuisse pendant environ 7 minutes. L'utilisation d'un set de perfusion sous-cutanée (par exemple à ailettes/papillon) est recommandée. NE PAS administrer au patient le volume résiduel restant dans la tubulure.

Le site d'injection doit être alterné entre la cuisse gauche et la cuisse droite uniquement. Les nouvelles injections doivent être réalisées à au moins 2,5 cm de l'ancien site et jamais à des endroits où la peau est rouge, ecchymosée, sensible ou dure. Pendant le traitement par la formulation sous-cutanée de Tecentriq, les autres médicaments à administration sous-cutanée doivent de préférence être injectés sur des sites d'administration différents.

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.

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES
DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Conclusions Scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant atézolizumab, les conclusions scientifiques du PRAC sont les suivantes:

Au vu des données disponibles dans la littérature sur les effets indésirables d'origine immunologique chez les patients atteints d'une maladie auto-immune préexistante traités par des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire, et au vu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'une relation causale entre atézolizumab et le risque accru d'effets indésirables d'origine immunologique chez les patients atteints d'une maladie auto-immune préexistante est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que l'information produit des produits contenant atézolizumab doit être modifiée en conséquence.

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve les conclusions générales du PRAC et les motifs de la recommandation.

Motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à atézolizumab, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque des médicaments contenant atézolizumab demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes des autorisations de mise sur le marché soient modifiés.