

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

ANNEXE I

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tecentriq 1200 mg, solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de 20 mL de solution à diluer contient 1200 mg d'atezolizumab*.

Après dilution (voir rubrique 6.6), 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. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Tecentriq, en association au bevacizumab, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) localement avancé ou métastatique, non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, de stade Child-Pugh A et présentant un score ECOG de 0 ou 1 (voir rubrique 5.1).

4.2. Posologie et mode d'administration

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

Posologie

La dose recommandée de Tecentriq est de 1200 mg suivie du bevacizumab à la dose de 15 mg/kg de poids corporel, administrés par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines.

Durée du traitement

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

En cas de suspension ou d'arrêt définitif du traitement par atezolizumab ou par bevacizumab en raison d'un effet indésirable, les patients peuvent continuer le traitement en monothérapie jusqu'à perte du bénéfice clinique (voir rubrique 5.1) ou survenue d'une toxicité inacceptable.

Oubli ou retard de dose

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

Modifications de dose pendant le traitement

Les réductions de dose de Tecentriq ne sont pas recommandées.

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

Tableau 1 : Recommandations de modification de dose pour Tecentriq

Effet indésirable d'origine immunologique	Sévérité	Modification du traitement
Pneumopathie inflammatoire	Grade 2	Suspendre Tecentriq. Le traitement peut être repris lorsque l'événement s'améliore jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour.
	Grade 3 ou 4	Arrêt définitif de Tecentriq.
Hépatite 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 de l'ASAT > 10 x LSN <i>ou</i> Si augmentation de la bilirubine totale > 3 x LSN	Arrêt définitif de Tecentriq.

Effet indésirable d'origine immunologique	Sévérité	Modification du traitement
Colite	Diarrhée de grade 2 ou 3 (augmentation \geq 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 \leq 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 \leq 10 mg de prednisone ou équivalent par jour et que le patient est stable sous traitement substitutif.
Hypophysite	Grade 2 ou 3	Suspendre Tecentriq. Le traitement peut être repris lorsque les symptômes s'améliorent jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines, que la dose de corticoïdes a été réduite à \leq 10 mg de prednisone ou équivalent par jour et que le patient est stable sous traitement substitutif.
	Grade 4	Arrêt définitif de Tecentriq.

Effet indésirable d'origine immunologique	Sévérité	Modification du traitement
Diabète de type 1	Hyperglycémie de grade 3 ou 4 (glucose à jeun > 250 mg/dL ou 13,9 mmol/L)	Suspendre Tecentriq. Le traitement peut être repris lorsque le contrôle métabolique est atteint sous traitement substitutif par insuline.
Réactions liées à la perfusion	Grade 1 ou 2	Réduire le débit de perfusion ou interrompre la perfusion. Le traitement peut être repris après résolution de l'événement.
	Grade 3 ou 4	Arrêt définitif de Tecentriq.
Eruption cutanée	Grade 3	Suspendre Tecentriq. Le traitement peut être repris après résolution de l'éruption cutanée et lorsque la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour.
	Grade 4	Arrêt définitif de Tecentriq.
Syndrome myasthénique/ myasthénie, syndrome de Guillain-Barré et méningoencéphalite	Tous grades	Arrêt définitif de Tecentriq.
Pancréatite	Augmentation des taux sériques d'amylase ou de lipase de grade 3 ou 4 (> 2 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.
	Pancréatite de grade 4 ou récurrence de pancréatite, quel que soit le grade	Arrêt définitif de Tecentriq.
Myocardite	Grade 2	Suspendre Tecentriq. Le traitement peut être repris lorsque les symptômes s'améliorent jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour.
	Grade 3 ou 4	Arrêt définitif de Tecentriq.

Effet indésirable d'origine immunologique	Sévérité	Modification du traitement
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.
Autres effets indésirables d'origine immunologique	Grade 2 ou 3	Suspendre Tecentriq jusqu'à ce que les effets indésirables s'améliorent jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour.
	Grade 4 ou grade 3 récurrent	Arrêt définitif de Tecentriq (à l'exception des endocrinopathies contrôlées par un traitement hormonal substitutif).

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

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

Tableau 2 : Recommandations de modification de dose pour le bevacizumab

Effet indésirable	Sévérité	Modification du traitement
Réactions liées à la perfusion		
Réactions liées à la perfusion	Grade 1	Réduire la vitesse de perfusion à ≤ 50 % ou interrompre la perfusion. Après résolution des symptômes, la perfusion peut être reprise à une vitesse ≤ 50 % de celle précédant la réaction, puis augmentée par paliers de 50 % jusqu'à la vitesse maximale, si bien tolérée. Les perfusions peuvent être administrées à la vitesse maximale lors des cycles suivants.

Effet indésirable	Sévérité	Modification du traitement
	Grade 2	Réduire la vitesse de perfusion à $\leq 50\%$ ou interrompre la perfusion. Après résolution des symptômes, la perfusion peut être reprise à une vitesse $\leq 50\%$ de celle précédant la réaction, puis augmentée par paliers de 50% jusqu'à la vitesse maximale, si bien tolérée. Les perfusions peuvent être administrées à la vitesse maximale lors des cycles suivants.
	Grade 3 ou 4	Arrêt de la perfusion et arrêt définitif du bevacizumab.
Affections gastro-intestinales		
Perforation gastro-intestinale	Quel que soit le grade	Arrêt définitif du bevacizumab. Initier un traitement selon les recommandations locales.
Occlusion intestinale	Grade 2	Suspendre le bevacizumab en cas d'occlusion partielle nécessitant une prise en charge médicale. Le traitement peut être repris après résolution de l'événement.
	Grade 3 ou 4	Suspendre le bevacizumab en cas d'occlusion complète. Si une chirurgie est requise, le traitement peut être repris après rétablissement complet post-chirurgie.
Réactions d'hypersensibilité/allergiques	Quel que soit le grade	Arrêt définitif du bevacizumab.
Hypertension		
Hypertension	Grade 2	Suspendre le bevacizumab et initier un traitement antihypertenseur. Le traitement peut être repris lorsque la pression artérielle s'améliore jusqu'à $< 150/100$ mmHg.
	Grade 3	Suspendre le bevacizumab et initier un traitement antihypertenseur. Si la pression artérielle n'est pas contrôlée à $150/100$ mmHg, arrêter définitivement le bevacizumab.
	Grade 4 (y compris une encéphalopathie hypertensive)	Arrêt définitif du bevacizumab.
Hémorragie		
Hémoptysie	Grade ≥ 2 ($\geq 2,5$ mL de sang par épisode)	Arrêt définitif du bevacizumab.
Saignement	Grade 3 ou 4	Arrêt définitif du bevacizumab.
Saignement chez des patients sous traitement anticoagulant à dose complète	Quel que soit le grade	Arrêt définitif du bevacizumab.
Hémorragie du système nerveux central (SNC)	Quel que soit le grade	Arrêt définitif du bevacizumab.

Effet indésirable	Sévérité	Modification du traitement
Evénements thromboemboliques veineux		
Evénements thromboemboliques veineux	Grade 3	Suspendre le bevacizumab pendant plus de 3 semaines et initier un traitement anticoagulant selon les recommandations locales. Le traitement peut être repris durant la période de traitement anticoagulant à dose thérapeutique après stabilisation de la dose de traitement anticoagulant. Après reprise du traitement et en cas de nouvel épisode d'événement thromboembolique veineux de grade ≥ 3 , arrêt définitif du bevacizumab.
	Grade 4	Arrêt définitif du bevacizumab et initiation d'un traitement anticoagulant selon les recommandations locales.
Evénements thromboemboliques artériels		
Evénements thromboemboliques artériels	Quel que soit le grade	Arrêt définitif du bevacizumab.
Protéinurie		
Protéinurie	Grade 1 (protéine urinaire < 1,0 g/24 h)	Poursuivre le traitement.
	Grade 2 (protéine urinaire 1,0 - 3,4 g/24 h)	Bandelette urinaire ++ : administrer le bevacizumab et collecter les urines sur 24 h avant l'administration suivante de bevacizumab. Bandelette urinaire +++ : collecter les urines sur 24 h avant d'administrer le bevacizumab. Suspendre le bevacizumab en cas de protéinurie ≥ 2 g/24 h. Reprendre le traitement lorsque la protéinurie est < 2 g/24 h.
	Grade 3 (protéine urinaire $\geq 3,5$ g/24 h)	Suspendre le bevacizumab. Le traitement peut être repris lorsque la protéinurie est < 2 g/24 h.
	Protéinurie avec diagnostic de syndrome néphrotique	Arrêt définitif du bevacizumab.
Fistule		
Fistule trachéo-oesophagienne	Quel que soit le grade	Arrêt définitif du bevacizumab.
Fistule (non trachéo-oesophagienne)	Grade 4	Arrêt définitif du bevacizumab.
Déhiscence d'une plaie		
Déhiscence d'une plaie	Quel que soit le grade, nécessitant une prise en charge médicale ou chirurgicale	Arrêt définitif du bevacizumab.
Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible/syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible		
Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible/syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible	Quel que soit le grade, confirmé par imagerie par résonance magnétique (IRM)	Arrêt définitif du bevacizumab.

Pour des informations complémentaires sur le bevacizumab, veuillez-vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du bevacizumab, notamment les rubriques 4.2, 4.4 et 4.8.

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 à la rubrique 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Patients âgés

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population, aucune adaptation posologique de Tecentriq n'est requise chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubriques 4.8 et 5.1).

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) \geq 2

Les patients avec un indice de performance ECOG \geq 2 étaient exclus de l'essai clinique IMbrave150 dans le carcinome hépatocellulaire (CHC) (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Mode d'administration

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

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

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

Veuillez également vous référer au RCP du bevacizumab administré en association (voir également la rubrique 5.1).

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 d'origine immunologique

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

En cas de suspicion d'effets indésirables d'origine immunologique, il convient de faire une évaluation minutieuse pour confirmer l'étiologie ou éliminer d'autres causes. En fonction de la sévérité de l'effet indésirable, l'atezolizumab doit être suspendu et des corticoïdes doivent être administrés. En cas

d'amélioration jusqu'à un grade ≤ 1 , une diminution progressive de la dose de corticoïdes doit être réalisée sur une période ≥ 1 mois. Sur la base de données limitées issues des études cliniques chez les patients dont les effets indésirables d'origine immunologique n'ont pu être contrôlés par des corticoïdes systémiques, l'administration d'autres immunosuppresseurs systémiques peut être envisagée.

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

Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique

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

Hépatite d'origine immunologique

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

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

Le traitement par l'atezolizumab doit être suspendu si 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/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 d'origine immunologique

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

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

Endocrinopathies d'origine immunologique

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

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

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

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

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

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

Méningo-encéphalite d'origine immunologique

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

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

Neuropathies d'origine immunologique

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

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

Pancréatite d'origine immunologique

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

Le traitement par l'atezolizumab doit être suspendu en cas d'augmentation des taux sériques d'amylase ou de lipase de grade ≥ 3 ($> 2 \times$ LSN) ou de pancréatite de grade 2 ou 3 et un traitement par corticoïdes administré par voie intraveineuse (1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent) doit être instauré. Lorsque les symptômes s'améliorent, un traitement relais par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone

ou équivalent doit être initié. Le traitement par l'atezolizumab peut être repris lorsque les taux sériques d'amylase et de lipase s'améliorent jusqu'à un grade ≤ 1 dans les 12 semaines ou que les symptômes de pancréatite sont résolus et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour. Le traitement par l'atezolizumab doit être arrêté définitivement en cas de pancréatite de grade 4 ou de pancréatite récidivante, quel qu'en soit le grade.

Myocardite d'origine immunologique

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

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

Néphrite d'origine immunologique

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/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 d'origine immunologique

Des cas de myosite, 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 myosite.

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/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 liées à la perfusion

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

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

Utilisation d'atezolizumab en association au bevacizumab dans le carcinome hépatocellulaire

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 carcinome hépatocellulaire (CHC) traités par l'atezolizumab en association au bevacizumab. Chez les patients atteints d'un CHC, le dépistage et le traitement des varices oesophagiennes 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.

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 atteints de CHC), maladie cardio-vasculaire significative et patients présentant une fonction hématologique et organique défailante. Les patients auxquels a été administré un vaccin vivant atténué dans les 28 jours avant l'inclusion, un traitement immunostimulant systémique dans les 4 semaines ou un traitement immunosuppresseur systémique dans les 2 semaines avant l'inclusion dans l'étude, une antibiothérapie par voie orale ou intraveineuse dans les 2 semaines avant l'initiation du traitement de l'étude, ont été exclus des essais cliniques.

Les patients avec un indice de performance ECOG ≥ 2 à l'inclusion ont été exclus de l'essai clinique IMbrave150 dans le carcinome hépatocellulaire (CHC) (voir rubrique 5.1).

Carte d'Alerte Patient

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

Pour des informations complémentaires sur le bevacizumab, veuillez-vous référer aux rubriques 4.4 et 4.8 du RCP du bevacizumab.

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

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

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant le traitement par l'atezolizumab en association au bevacizumab et pendant 6 mois après l'arrêt du traitement. En cas de poursuite du traitement en monothérapie, une méthode efficace de contraception doit être utilisée pendant le traitement en monothérapie et pendant :

- 5 mois après l'arrêt du traitement en monothérapie avec l'atezolizumab,
- 6 mois après l'arrêt du traitement en monothérapie avec le bevacizumab.

Grossesse

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

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

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

Allaitement

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

Fertilité

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

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

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

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité d'atezolizumab en monothérapie est basée sur les données groupées de 3568 patients atteints de différents types de tumeurs. Les effets indésirables les plus fréquents (> 10 %) étaient les suivants : fatigue (34,5 %), diminution de l'appétit (24,0 %), nausées (22,4 %), fièvre (20,1 %), diarrhée (19,9 %), toux (19,8 %), éruption cutanée (19,8 %), dyspnée (19,0 %), douleurs musculo-squelettiques (14,7 %), dorsalgie (14,4 %), vomissements (14,1 %), prurit (14,0 %), asthénie (13,9 %), arthralgie (13,6 %), infection des voies urinaires (13,1 %) et céphalées (10,9 %).

La sécurité d'atezolizumab administré en association à d'autres médicaments, a été évaluée chez 4371 patients atteints de différents types de tumeurs. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) étaient les suivants : anémie (36,8 %), neutropénie (35,8 %), nausées (34,4 %), fatigue (33,0 %), thrombopénie (27,7 %), éruption cutanée (27,2 %), diarrhées (27,1 %), alopecie (26,4 %), constipation (25,7 %), diminution de l'appétit (25,0 %) et neuropathie périphérique (23,0 %).

La sécurité d'atezolizumab administré en association au bevacizumab a été évaluée chez 329 patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) dans l'essai clinique IMbrave150. Les événements indésirables liés au traitement les plus fréquents (≥ 10 %) étaient les suivants : hypertension (23,7 %), protéinurie (18,8 %), fatigue (15,2 %), augmentation du taux d'ASAT (14,0 %), prurit (13,1 %), réactions liées à la perfusion (10,9 %), diarrhées (10,3 %), augmentation du taux d'ALAT (10,3 %) et diminution de l'appétit (10,0 %).

L'incidence des événements indésirables de grade 3-4 selon les critères Common Terminology Criteria for Adverse Events du National Cancer Institute (NCI-CTCAE) liés au traitement était de 35,6 %. Les événements indésirables de grade 3-4 selon les critères NCI-CTCAE liés au traitement les plus fréquents (≥ 2 %) étaient les suivants : hypertension (10,3 %), augmentation du taux d'ASAT (4,3 %), protéinurie (2,7 %), thrombopénie (2,4 %), augmentation du taux d'ALAT (2,1 %) et réactions liées à la perfusion (2,1 %).

Six événements indésirables de grade 5 selon les critères NCI-CTCAE ayant conduit au décès et liés au traitement ont été rapportés chez six patients dans l'essai clinique IMbrave150 : pneumonie,

hémorragie sous-arachnoïdienne, lésion hépatique, fonction hépatique anormale, perforation d'ulcère gastrique et hémorragie gastro-intestinale.

Des informations complémentaires sur les effets indésirables graves sont présentées à la rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi.

Pour des informations complémentaires sur le bevacizumab, veuillez-vous référer aux rubriques 4.4 et 4.8 du RCP du bevacizumab.

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 patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) recevant l'atezolizumab en association au bevacizumab sont inclus dans la population évaluée pour atezolizumab administré en association. Les effets indésirables connus pour l'atezolizumab ou d'autres médicaments anticancéreux administrés seuls 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 ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 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		septicémie ^{aj}
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Très fréquent		anémie, thrombopénie ^d , neutropénie ^e , leucopénie ^f
Fréquent	thrombopénie ^d	lymphopénie ^g
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
Peu fréquent	hyperthyroïdie ^j , 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	céphalées	neuropathie périphérique ^o , maux de tête
Fréquent		Syncope, vertige
Peu fréquent	syndrome de Guillain-Barré ^p , méningo-encéphalite ^q	
Rare	syndrome myasthénique ^r	
Affections oculaires		
Rare	uvéite	
Affections cardiaques		
Rare	myocardite ^s	
Affections vasculaires		
Très fréquent		hypertension ^{ai}
Fréquent	hypotension	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Très fréquent	toux, dyspnée	dyspnée, toux
Fréquent	pneumopathie inflammatoire ^l , hypoxie ^{ag} , congestion nasale, rhinopharyngite	dysphonie

Atezolizumab en monothérapie		Atezolizumab en association*
Affections gastro-intestinales		
Très fréquent	nausées, vomissements, diarrhées ^u	nausées, diarrhées ^u , constipation, vomissements
Fréquent	douleur abdominale, colite ^v , dysphagie, douleur oropharyngée ^w	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	psoriasis	psoriasis
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
Très fréquent	arthralgie, dorsalgie, douleur musculo-squelettique ^{aa}	arthralgie, douleur musculo-squelettique ^{aa} , dorsalgie
Peu fréquent	myosite ^{ab}	
Affections du rein et des voies urinaires		
Fréquent	augmentation de la créatininémie ^c	protéinurie ^{ac} , augmentation de la créatininémie ^c
Rare	néphrite ^{ad}	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Très fréquent	fièvre, fatigue, asthénie	fièvre, fatigue, asthénie, œdème périphérique
Fréquent	syndrome pseudo-grippal, frissons	
Investigations		
Fréquent		augmentation du taux de phosphatase alcaline dans le sang

* Inclut atezolizumab en association au bevacizumab chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC)

^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, 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'exacerbation infectieuse de BPCO, d'épanchement pleural infectieux, de trachéobronchite, de pneumonie atypique, d'abcès pulmonaire, de pneumopathie paranéoplasique, de pyopneumothorax, de pleurésie.

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

^d Inclut des cas rapportés de thrombopénie et 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 et de granulocytopénie.

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

^g Inclut des cas rapportés de lymphopénie et 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.

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

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 études 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 d'origine immunologique

Une pneumopathie inflammatoire est survenue chez 2,8 % (99/3568) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Sur ces 99 patients, un a présenté un événement d'évolution fatale. Le délai médian de survenue a été de 4,0 mois (intervalle de 3 jours à 24,8 mois). La durée médiane de l'événement indésirable a été de 1,6 mois (intervalle de 0 jour à 21,7+ mois ; + signale une valeur censurée). La pneumopathie a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 15 patients (0,4 %). Une pneumopathie inflammatoire nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenue chez 1,5 % (53/3568) des patients recevant l'atezolizumab en monothérapie.

Hépatite d'origine immunologique

Une hépatite est survenue chez 1,8 % (66/3568) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Sur ces 66 patients, deux ont présenté un événement d'évolution fatale. Le délai médian de survenue a été de 1,5 mois (intervalle de 6 jours à 18,8 mois). La durée médiane de l'événement indésirable a été de 2,1 mois (intervalle de 0 jour à 22,0+ mois ; + signale une valeur censurée). L'hépatite a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 9 patients (0,3 %). Une hépatite nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenue chez 0,5 % (19/3568) des patients recevant l'atezolizumab en monothérapie.

Colite d'origine immunologique

Une colite est survenue chez 1,2 % (43/3568) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 5,0 mois (intervalle de 15 jours à 17,2 mois). La durée médiane de l'événement indésirable a été de 1,2 mois (intervalle de 3 jours à 17,8+ mois ; + signale une valeur censurée). La colite a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 15 patients (0,4 %). Une colite nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenue chez 0,5 % (19/3568) des patients recevant l'atezolizumab en monothérapie.

Endocrinopathies d'origine immunologique

Troubles de la thyroïde

Une hypothyroïdie est survenue chez 6,0 % (214/3568) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 4,4 mois (intervalle de 0 jour à 31,3 mois). Une hyperthyroïdie est survenue chez 1,3 % (47/3568) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 2,1 mois (intervalle de 21 jours à 15,7 mois).

Insuffisance surrénalienne

Une insuffisance surrénalienne est survenue chez 0,4 % (13/3568) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 5,7 mois (intervalle de 3 jours à 19 mois). La durée médiane de l'événement indésirable a été de 16,8 mois (intervalle de 0 jour à 20,9+ mois ; + signale une valeur censurée). Une insuffisance surrénalienne a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 1 patient (< 0,1 %). Une insuffisance surrénalienne nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenue chez 0,3 % (10/3568) des patients recevant l'atezolizumab en monothérapie.

Hypophysite

Une hypophysite est survenue chez < 0,1 % (3/3568) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 5,3 mois (intervalle de 24 jours à 13,7 mois). Chez deux 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 0,3 % (11/3568) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 4,2 mois (intervalle de 3 jours à 9,9 mois). Le diabète a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez < 0,1 % (3/3568) 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 d'origine immunologique

Une méningo-encéphalite est survenue chez 0,4 % (14/3568) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 15 jours (intervalle de 0 jour à 12,5 mois). La durée médiane de l'événement indésirable a été de 21 jours (intervalle de 6 jours à 14,5+ mois ; + signale une valeur censurée).

Une méningo-encéphalite nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenue chez 0,2 % (6/3568) des patients recevant l'atezolizumab et quatre patients ont arrêté l'atezolizumab.

Neuropathies d'origine immunologique

Un syndrome de Guillain-Barré et une polyneuropathie démyélinisante sont survenus chez 0,1 % (5/3568) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 7 mois (intervalle de 18 jours à 8,1 mois). La durée médiane de l'événement indésirable a été de 8,0 mois (intervalle de 18 jours à 8,3+ mois ; + signale une valeur censurée). Le syndrome de Guillain-Barré a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 1 patient (< 0,1 %). Un syndrome de Guillain-Barré nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenu chez < 0,1 % (2/3568) des patients recevant l'atezolizumab en monothérapie.

Syndrome myasthénique

Une myasthénie est survenue chez < 0,1 % (1/3568) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai de survenue a été de 1,2 mois.

Pancréatite d'origine immunologique

Une pancréatite, incluant une augmentation de l'amylase et de la lipase, est survenue chez 0,8 % (27/3568) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 4,3 mois (intervalle de 0 jour à 16,9 mois). La durée médiane de l'événement indésirable a été de 27 jours (intervalle de 3 jours à 22,4+ 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 % (4/3568) des patients recevant l'atezolizumab en monothérapie.

Myocardite d'origine immunologique

Une myocardite est survenue chez < 0,1 % (2/8000) des patients parmi tous les essais cliniques d'atezolizumab dans différents types de tumeurs et avec différentes associations thérapeutiques. Le

délai de survenue était de 18 jours et de 33 jours. Les deux patients ont reçu des corticoïdes et ont arrêté l'atezolizumab.

Néphrite d'origine immunologique

Une néphrite est survenue chez 0,2 % (8/3568) des patients ayant reçu l'atezolizumab. Le délai médian de survenue était de 6,0 mois (intervalle de 2,0 à 17,5 mois). Une néphrite a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 4/3568 patients (0,1 %). Deux patients (< 0,1 %) ont reçu des corticoïdes.

Myosite d'origine immunologique

Une myosite est survenue chez 0,4 % (12/3568) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 2,9 mois (intervalle de 0,4 à 11,0 mois). La durée médiane était de 3,8 mois (intervalle de 3 jours à 22,6+ mois ; + signale une valeur censurée). La myosite a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 1 patient (< 0,1 %). Sept (0,2 %) patients ont nécessité l'utilisation de corticoïdes.

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

Dans l'étude clinique dans le cancer bronchique non à petites cellules (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 \geq 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.

Immunogénicité

Dans plusieurs études cliniques de phase III, 13,1 % à 36,4 % des patients ont développé des anticorps anti-médicament (ADA) apparus sous traitement.

Sur la base des données groupées des patients traités par atezolizumab en monothérapie (N = 2705) et en association (N = 2285), les fréquences suivantes d'événements indésirables ont été observées respectivement dans la population ADA positive comparée à la population ADA négative : 49,1 % d'événements indésirables de grade 3-4 vs. 44,3 %, 42,4 % d'événements indésirables graves vs. 37,6 %, 6,1 % d'événements indésirables conduisant à un arrêt de traitement vs. 6,7 % (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'une étude clinique avec 69 patients pédiatriques (< 18 ans) et le profil de sécurité était comparable aux adultes.

Patients âgés

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'étude 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 études cliniques IMpower150 et IMpower133, 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 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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasique, anticorps monoclonal. Code ATC : L01XC32

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 clinique

Durée du traitement

Le traitement par Tecentriq jusqu'à perte du bénéfice clinique a été autorisé suivant les critères ci-dessous :

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

Carcinome hépatocellulaire

IMbrave150 (YO40245) : essai clinique de phase III, randomisé, chez des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (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 ont été randomisés (selon un rapport 2:1) pour recevoir, soit l'atezolizumab (1200 mg) et 15 mg/kg 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-foetoprotéine (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'étude a inclus des adultes dont la maladie ne relevait pas d'un traitement par chirurgie et/ou de traitements locoregionaux, 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'étude, et un traitement anti-VHB standard devait être initié pendant au moins 14 jours avant l'entrée dans l'étude et pour la durée de l'étude.

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 traitement 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'étude 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 sont résumés dans le tableau 4. Les courbes de Kaplan-Meier de l'OS et de la PFS sont présentées en figures 1 et 2.

Tableau 4 : Résumé de l'efficacité (IMbrave150)

	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 p 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 p 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 p 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 p 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)

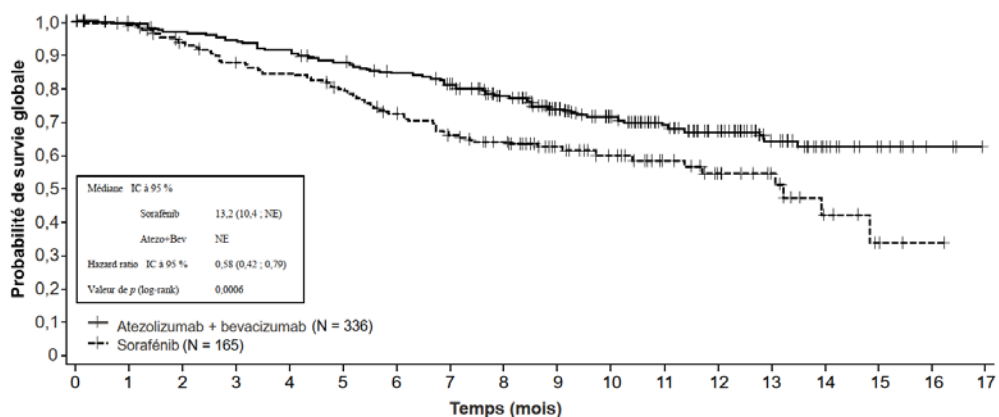
1. Basé sur le test du log-rank stratifié bilatéral

2. Valeurs de *p* nominales basées sur le test de Cochran-Mantel-Haenszel bilatéral

+ Indique une valeur censurée

PFS = survie sans progression ; RECIST = Critères d'Évaluation 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 estimable

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de l'OS dans la population ITT (IMbrave150)

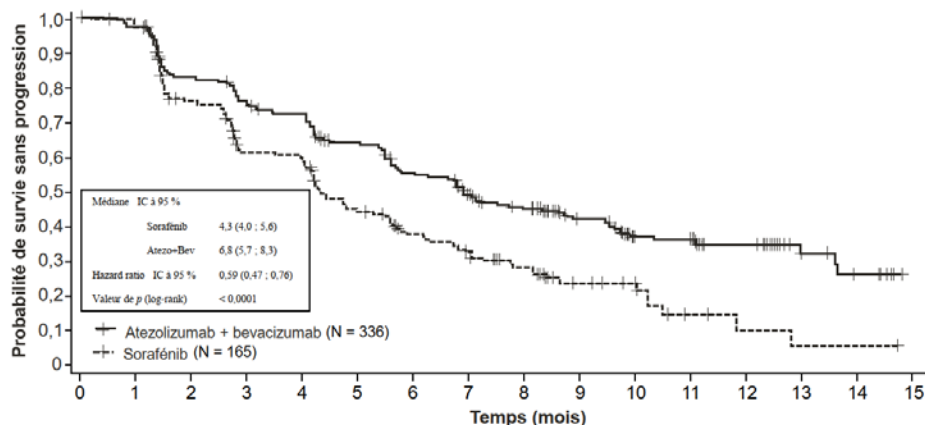


Nombre de patients à risque		329	320	312	302	288	275	255	222	165	118	87	64	40	20	11	3	NE
Atezolizumab + bevacizumab	336	329	320	312	302	288	275	255	222	165	118	87	64	40	20	11	3	NE
Sorafénib	165	157	143	132	127	118	105	94	86	60	45	33	24	16	7	3	1	NE

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).

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la PFS évaluée par le CRI selon les critères RECIST v1.1 dans la population ITT (IMbrave150)



Nombre de patients à risque		322	270	243	232	201	169	137	120	74	50	46	34	11	7	NE
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 patients âgés

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.

Population pédiatrique

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

Absorption

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

Distribution

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

Biotransformation

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

Élimination

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

Populations particulières

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

Patients âgés

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

Population pédiatrique

Les résultats pharmacocinétiques issus d'une étude en phase précoce, multicentrique, en ouvert, menée 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 d'atezolizumab après normalisation du poids corporel et les jeunes adultes recevant 1200 mg d'atezolizumab toutes les 3 semaines, 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

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

Insuffisance hépatique

Aucune étude spécifique d'atezolizumab n'a été réalisée chez des patients insuffisants hépatiques. Dans l'analyse pharmacocinétique de population, aucune différence cliniquement importante n'a été observée pour la clairance d'atezolizumab 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 × 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 × 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 du fœtus d'origine immunologique, entraînant la mort de celui-ci. L'administration d'atezolizumab pourrait avoir des effets nocifs sur le fœtus, y compris une mortalité embryo-fœtale.

6. DONNEES 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 en plastique bleu contenant 20 mL de solution à diluer pour perfusion.

Boîte de un flacon.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de 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.

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

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) de 250 mL 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 polychlorure de vinyle (PVC), polyoléfine (PO), polyéthylène (PE) ou polypropylène (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 TEMPORAIRE D'UTILISATION

ROCHE

4 Cours de l'Ile Seguin

92650 Boulogne-Billancourt Cedex

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

- CIP 34009 589 022 7 7 : TECENTRIQ 1200 mg, solution à diluer pour perfusion – Flacon (verre) – 20 ml (60 mg/ml) – Boîte de 1 flacon

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 30 juin 2020

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

14 octobre 2020

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.