

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

L'étude clinique IMpassion131 évaluant l'efficacité d'atezolizumab en association au paclitaxel, chez des patients atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé non résécable ou métastatique n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique :

- n'a pas atteint son critère d'évaluation principal, la survie sans progression (PFS), évaluée par l'investigateur, comparée au paclitaxel chez les patients en première ligne du cancer du sein triple négatif localement avancé non résécable ou métastatique ayant un statut PD-L1-positif. Les résultats du critère secondaire de la survie globale (OS) sont immatures. Une tendance négative a été observée sur l'OS.

- Dans l'ensemble, les résultats ne soutiennent pas un rapport bénéfice/risque positif de l'association atezolizumab et paclitaxel dans cette population.

- La tolérance observée avec l'atezolizumab en association au paclitaxel est conforme aux profils de tolérance établis à ce jour pour chacune des molécules et aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé.

Les inclusions pour de nouveaux patients dans l'ATU de cohorte sont arrêtées.

Concernant les patients en cours de traitement par l'association atezolizumab et paclitaxel, le renouvellement est possible pour les patients ayant tiré un bénéfice clinique du traitement par Atezolizumab et pour lesquels l'équipe médicale, en connaissance des éléments ci-dessus exposés et après information et accord du patient, estime qu'il y a un bénéfice clinique à poursuivre ce traitement.

Concernant les patients en cours de traitement avec l'association atezolizumab et nab-paclitaxel, la continuité du traitement sera assurée jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Atezolizumab 840 mg, solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Après dilution (voir rubrique 6.6), un mL de solution contient environ 3,2 mg d'atezolizumab.

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Liquide limpide, incolore à légèrement jaunâtre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

4.2. Posologie et mode d'administration

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

Test PD-L1 pour les patients atteints d'un cancer du sein triple négatif

Les patients atteints d'un cancer du sein triple négatif 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 d'Atezolizumab est de 840 mg administrée par perfusion intraveineuse, suivie de 100 mg/m² de nab-paclitaxel ou de 90 mg/m² de paclitaxel. Pour chaque cycle de 28 jours, Atezolizumab est administré aux jours 1 et 15, et le nab-paclitaxel ou le paclitaxel est administré aux jours 1, 8 et 15. Veuillez-vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des médicaments administrés en association (voir également la rubrique 5.1).

Lorsque le paclitaxel est administré en association à Atezolizumab, une prémédication avec une association de corticoïdes, antihistaminiques et antagonistes des récepteurs H₂ est requise, conformément au RCP du paclitaxel. En raison d'un risque d'interférence des corticoïdes avec l'activité pharmacodynamique et l'efficacité d'Atezolizumab, la dose de corticoïdes doit être réduite.

Ainsi, avant l'administration des deux premières perfusions de paclitaxel, les patients doivent recevoir la prémédication suivante :

- Dexaméthasone 8-10 mg (ou équivalent), administrée par voie orale environ 12 et 6 heures avant la perfusion de paclitaxel.
Les patients peuvent recevoir la dexaméthasone par voie IV à une dose ≤ 10 mg dans l'heure précédant la perfusion de paclitaxel si le patient n'a pas pris la dexaméthasone par voie orale.
- Diphénhydramine 50 mg (ou équivalent) par voie IV 30 à 60 minutes avant la perfusion de paclitaxel.
- Cimétidine 300 mg ou ranitidine 50 mg (ou équivalent) par voie IV 30 à 60 minutes avant la perfusion de paclitaxel.

Pour les administrations suivantes du paclitaxel, la prémédication est à évaluer en fonction de la tolérance du patient.

Durée du traitement

Il est recommandé que les patients soient traités avec Atezolizumab jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable (voir rubrique 5.1).

Oubli ou retard de dose

Si une dose programmée d'Atezolizumab 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 d'Atezolizumab 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 Atezolizumab

Effet indésirable d'origine immunologique	Sévérité	Modification du traitement
Pneumopathie inflammatoire	Grade 2	Suspendre Atezolizumab. 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 d'Atezolizumab.
Hépatite	Grade 2 : (ALAT ou ASAT > 3 à 5 x la limite supérieure de la normale [LSN]) <i>ou</i> bilirubine plasmatique > 1,5 à 3 x LSN)	Suspendre Atezolizumab. 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 d'Atezolizumab.
Colite	Diarrhée de grade 2 ou 3 (augmentation ≥ 4 selles/jour depuis le début du traitement) <i>ou</i> Colite symptomatique	Suspendre Atezolizumab. 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 d'Atezolizumab.

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

Effet indésirable d'origine immunologique	Sévérité	Modification du traitement
Eruption cutanée	Grade 3	Suspendre Atezolizumab. 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 d'Atezolizumab.
Syndrome myasthénique/ myasthénie, syndrome de Guillain-Barré et méningoencéphalite	Tous grades	Arrêt définitif d'Atezolizumab.
Pancréatite	Augmentation des taux sériques d'amylase ou de lipase de grade 3 ou 4 ($> 2 \times$ LSN) ou pancréatite de grade 2 ou 3	Suspendre Atezolizumab. 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 d'Atezolizumab.
Myocardite	Grade 2	Suspendre Atezolizumab. 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 d'Atezolizumab.

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 Atezolizumab. 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 d'Atezolizumab.
Myosite	Grade 2 ou 3	Suspendre Atezolizumab.
	Myosite de grade 4 ou de grade 3 récurrente	Arrêt définitif d'Atezolizumab.
Autres effets indésirables d'origine immunologique	Grade 2 ou 3	Suspendre Atezolizumab 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 d'Atezolizumab (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).

Populations particulières

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Atezolizumab 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 d'Atezolizumab 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. Atezolizumab n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir rubrique 5.2).

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

Les patients avec un indice de performance ECOG ≥ 2 étaient exclus de l'essai clinique (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Mode d'administration

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

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

Le traitement par l'atezolizumab peut être repris si l'événement s'améliore jusqu'à un grade ≤ 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour. Le traitement par l'atezolizumab doit être arrêté définitivement en cas d'événements de grade 3 ou de grade 4 (ALAT ou ASAT > 5,0 x LSN ou bilirubine plasmatique > 3 x 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'événement 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'événement 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'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 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 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 nab-paclitaxel dans le cancer du sein triple négatif métastatique

Les neutropénies et les neuropathies périphériques apparues durant le traitement par atezolizumab et nab-paclitaxel peuvent être réversibles avec 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.

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, maladie cardio-vasculaire significative et les 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, ont été exclus des essais cliniques.

Carte d'alerte patient

Tous les prescripteurs d'Atezolizumab 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 Atezolizumab. Le patient recevra la carte d'alerte patient et sera informé de la nécessité de la conserver sur lui en permanence.

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

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

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

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

Grossesse

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

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

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

Allaitement

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

Atezolizumab 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 3178 patients atteints de différents types de tumeurs. Les effets indésirables les plus fréquents (> 10 %) étaient les suivants : fatigue (35,9 %), diminution de l'appétit (25,5 %), nausées (23,5 %), toux (20,8 %), dyspnée (20,5 %), fièvre (20,1 %), diarrhée (19,7 %), éruption cutanée (19,5 %), douleurs musculo-squelettiques (15,40 %), dorsalgie (15,3 %), vomissements (15,0 %), asthénie (14,5 %), arthralgie (13,9 %), prurit (12,6 %) et infection des voies urinaires (11,6 %).

La sécurité d'atezolizumab administré en association à d'autres médicaments, a été évaluée chez 3878 patients atteints de différents types de tumeurs. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) étaient les suivants : anémie (40,3 %), neutropénie (39,4 %), nausées (37,3 %), fatigue (34,4%), alopecie (29,6 %), thrombopénie (28,9 %), diarrhées (28,1%), éruption cutanée (27,7 %), constipation (27,2 %), neuropathie périphérique (25,7 %) et diminution de l'appétit (25,5 %), .

Pour la description des essais cliniques sur Tecentriq, veuillez-vous référer à la rubrique 5.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de Tecentriq 1200 mg, solution à diluer pour perfusion.

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

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont listés selon la classification MedDRA par organe et par fréquence dans le tableau 2 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 ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

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

Atezolizumab en monothérapie		Atezolizumab en association
Infections et infestations		
Très fréquent	infection des voies urinaires ^a	infection pulmonaire ^b
Fréquent		augmentation du taux de phosphatase alcaline dans le sang, augmentation de la créatininémie ^c
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	
Affections endocriniennes		
Très fréquent		hypothyroïdie ⁱ
Fréquent	hypothyroïdie ⁱ	hyperthyroïdie ^j
Peu fréquent	Hyperthyroïdie ⁱ , 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, hypomagnésémie ⁿ
Fréquent	Hypokaliémie ^{ae} , hyponatrémie ^{af} , hyperglycémie	Hypokaliémie ^{ae} , hyponatrémie ^{af} ,
Affections du système nerveux		
Très fréquent		neuropathie périphérique ^o , vertige, maux de tête
Fréquent		syncope
Peu fréquent	syndrome de Guillain-Barré ^p , méningo-encéphalite ^q	
Rare	syndrome myasthénique ^r	
Affections oculaires		
Rare	uvéïte	
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 ^t , hypoxie ^{ag} , congestion nasale, rhinopharyngite	dysphonie
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}
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		Protéinurie ^{ac}
Rare	néphrite ^{ad}	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Très fréquent	fièvre, fatigue, asthénie	fièvre, fatigue, asthénie
Fréquent	syndrome pseudo-grippal, frissons	

^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 créatinine dans le sang, 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 syndrome de relargage des cytokines, d'hypersensibilité, d'anaphylaxie.

ⁱ Inclut des cas rapportés d'hypothyroïdie auto-immune, de thyroïdite auto-immune, de thyroïdite (TSH) anormale, de diminution de la thyroïdine (TSH), d'augmentation de la thyroïdine (TSH), de syndrome euthyroïdien, de goitre, d'hypothyroïdie, de myxœdème, de coma myxœdémateux, de troubles thyroïdiens, 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, d'insuffisance surrénalienne primaire.

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

ⁿ Inclut des cas rapportés d'hypomagnésémie, de la 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.

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

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

^r Inclut des cas rapportés de myasthénie grave.

^s Rapporté dans des études cliniques en dehors de l'ensemble des données groupées. La fréquence est basée sur l'exposition dans l'ensemble du programme de développement clinique.

^t Inclut des cas rapportés de pneumopathie inflammatoire, d'infiltration pulmonaire, de bronchiolite, de pneumopathie interstitielle, de pneumopathie radique.

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

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

^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 et d'amylase augmentée.

^y Inclut des cas rapportés d'ascite, d'hépatite auto-immune, de lésion hépatocellulaire, d'hépatite, d'hépatite aiguë, 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 dermatite, de dermatite acnéiforme, de dermatite allergique, de dermatite bulleuse, de dermatite exfoliative généralisée, d'éruption médicamenteuse, d'eczéma, d'eczéma infecté, d'érythème, d'érythème polymorphe, d'érythème de la paupière, d'éruption cutanée exfoliative, d'éruption cutanée de la paupière, d'érythème pigmenté fixe, de folliculite, de furoncle, d'érythème généralisé, de syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, 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 séborrhéique, d'exfoliation cutanée, de toxicité cutanée, d'ulcère cutané, de nécrolyse épidermique toxique, de toxidermie.

^{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.

^{ad} Inclut des cas rapportés de néphrite, de néphropathie du purpura rhumatoïde (purpura de Henoch-Schönlein).

^{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.

^{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.

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 2,7 % (87/3178) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Sur ces 87 patients, un a présenté un événement d'évolution fatale. Le délai médian de survenue a été de 3,4 mois (intervalle de 3 jours à 24,8 mois). La durée médiane de l'événement indésirable a été de 1,4 mois (intervalle de 0 jour à 21,2+ mois ; + signale une valeur censurée). La pneumopathie a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 12 patients (0,4 %). Une pneumopathie inflammatoire nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenue chez 1,6 % (51/3178) des patients recevant l'atezolizumab en monothérapie.

Hépatite d'origine immunologique

Une hépatite est survenue chez 2,0 % (62/3178) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Sur ces 62 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 6 patients (< 0,2 %). Une hépatite nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenue chez 0,6 % (18/3178) des patients recevant l'atezolizumab en monothérapie.

Colite d'origine immunologique

Une colite est survenue chez 1,1 % (34/3178) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 4,7 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 8 patients (0,3 %). Une colite nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenue chez 0,6 % (19/3178) des patients recevant l'atezolizumab en monothérapie.

Endocrinopathies d'origine immunologique

Troubles de la thyroïde

Une hypothyroïdie est survenue chez 5,2 % (164/3178) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 4,9 mois (intervalle de 0 jour à 31,3 mois). Une hyperthyroïdie est survenue chez 0,9 % (30/3178) 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 % (12/3178) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 5,5 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 16,8 mois). 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 % (9/3178) des patients recevant l'atezolizumab en monothérapie.

Hypophysite

Une hypophysite est survenue chez < 0,1 % (2/3178) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 7,2 mois (intervalle de 24 jours à 13,7 mois). Chez un patient, l'hypophysite a nécessité l'utilisation de corticoïdes et le traitement par l'atezolizumab a été arrêté.

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 % (11/3178) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 3,6 mois (intervalle de 3 jours à 9,9 mois). Le diabète a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 0,1 % (3/3178) des patients.

Méningo-encéphalite d'origine immunologique

Une méningo-encéphalite est survenue chez 0,4 % (13/3178) 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 26 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 % (6/3178) 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 0,2 % (5/3178) 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 % (2/3178) des patients recevant l'atezolizumab en monothérapie.

Syndrome myasthénique

Une myasthénie est survenue chez < 0,1 % (1/3178) 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 0,6 % (18/3178) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 5,0 mois (intervalle de 9 jours à 16,9 mois). La durée médiane de l'événement indésirable a été de 24 jours (intervalle de 3 jours à 12,0+ 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 % (4/3178) 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 < 0,1 % (3/3178) des patients ayant reçu l'atezolizumab. Le délai médian de survenue était de 13,1 mois (intervalle de 9,0 à 17,5 mois). La durée médiane était de 2,8 mois (intervalle de 15 jours à 9,5+ mois ; + signale une valeur censurée). Une néphrite a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 2 patients (< 0,1%). Un patient a reçu des corticoïdes et a arrêté l'atezolizumab.

Myosite d'origine immunologique

Une myosite est survenue chez 0,4 % (12/3178) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 5,4 mois (intervalle de 0,7 à 11,0 mois). La durée médiane était de 3,5 mois (intervalle de 0,1 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.

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 = 1811), 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) ; 65,3 % d'événements indésirables de grade 3-4 vs. 63,6 %, 42,1 % d'événements indésirables graves vs. 36,6 %, 24,3 % d'événements indésirables conduisant à un arrêt de traitement vs. 19,5 % (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. Les données chez les patients âgés de 75 ans et plus sont trop limitées pour tirer des conclusions sur cette population (voir rubrique 5.1).

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 au moyen de la fiche correspondante (voir Annexe B) du protocole d'utilisation thérapeutique.

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

IMpassion130 (WO29522) : essai clinique de phase III randomisé chez des patients atteints d'un cancer du sein triple négatif 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 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'étude.

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 3 avec les courbes de Kaplan-Meier de la PFS en figure 1. 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]).

Une analyse actualisée de l'OS a été réalisée avec un suivi médian de 18 mois. Les résultats d'OS sont présentés dans le tableau 3 et les courbes de Kaplan-Meier en figure 2. 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 0,97 ; IC à 95 % [0,78 ; 1,20]). Au moment de l'analyse actualisée de l'OS, une analyse exploratoire de la PFS a été réalisée comme présentée dans le tableau 3.

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) était de 0,79 et de 0,82 pour la Survie Globale (OS) tandis que chez les patients n'ayant pas précédemment reçu de traitement (néo-)adjuvant (n = 127), le hazard ratio pour la PFS était de 0,44 et de 0,53 pour l'OS.

Dans l'étude 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 3 – Résumé de l'efficacité chez les patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 1 % (IMpassion130)

Critères majeurs d'évaluation de l'efficacité	Atezolizumab + nab-paclitaxel	Placebo + nab-paclitaxel
Critères principaux d'évaluation d'efficacité	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^{1,2,4}		
Nombre de décès (%)	94 (50,8 %)	110 (59,8 %)
Délai médian avant événements (mois)	25,0	18,0
IC à 95 %	(19,55 ; 30,65)	(13,63 ; 20,07)
Hazard ratio stratifié [†] (IC à 95 %)	0,71 (0,54 ; 0,93)	
Critères secondaires et exploratoires d'évaluation		
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 ≥ 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 la deuxième analyse intermédiaire de l'OS et l'analyse exploratoire de la PFS sur les données cliniques au 2 Janvier 2019

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

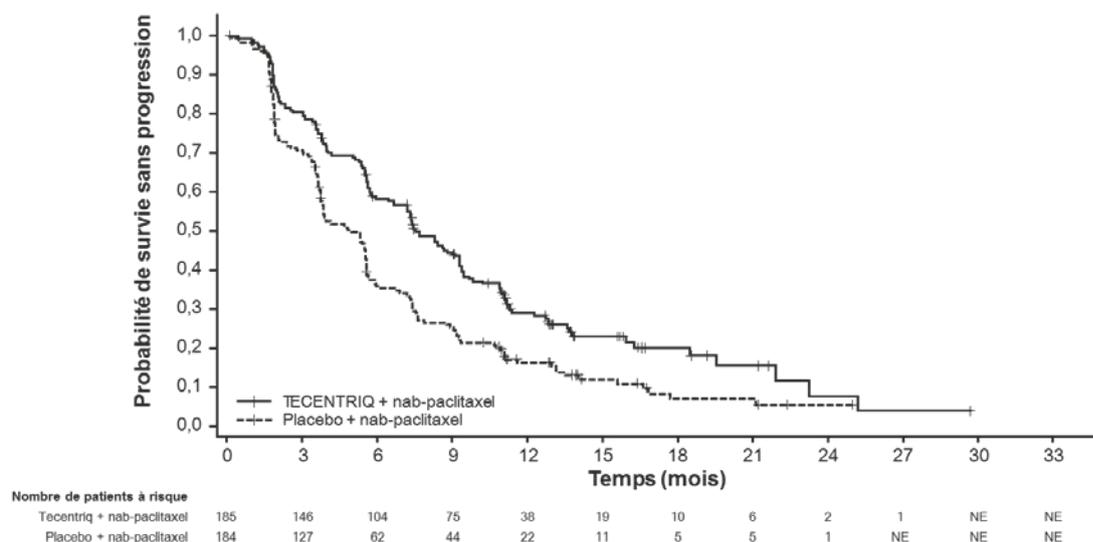
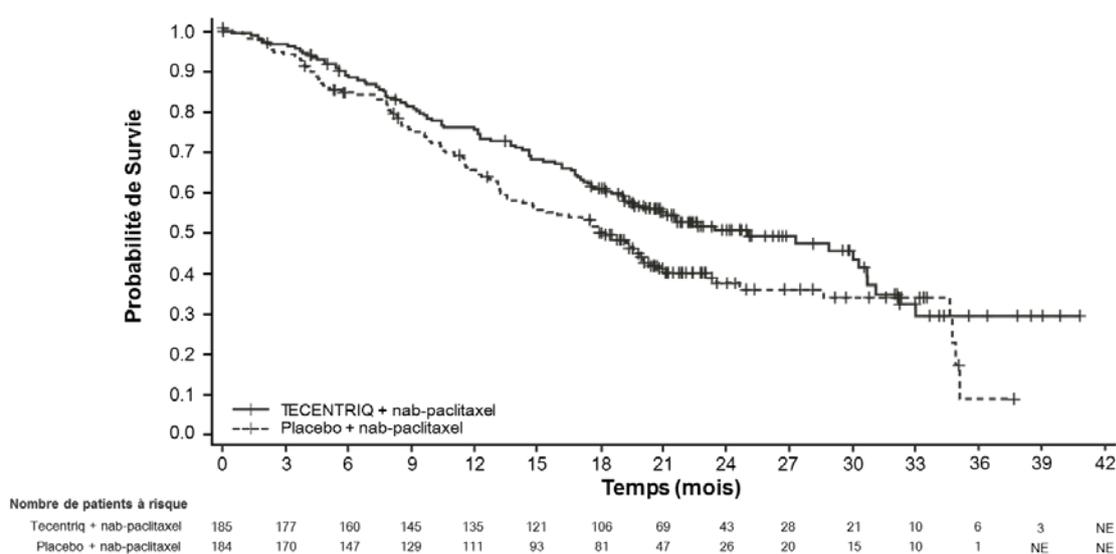


Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale chez les patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 1 % (IMpassion130)



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.

IMpassion131 (MO39196) : Etude de Phase III, multicentrique, randomisée, contrôlée versus placebo, évaluant l'atezolizumab (anticorps anti-PD-L1) en association avec le paclitaxel comparé à un placebo en association avec le paclitaxel chez des patients atteints d'un cancer du sein triple négatif métastatique ou localement avancé inopérable et non précédemment traité

L'étude clinique IMpassion131 n'a pas atteint son critère d'évaluation principal, la survie sans progression (PFS), évaluée par l'investigateur, comparée au paclitaxel chez les patients en première ligne du cancer du sein triple négatif localement avancé non résecable ou métastatique ayant un statut PD-L1-positif. Les résultats du critère secondaire de la survie globale (OS) sont immatures. Une tendance négative a été observée sur l'OS.

Tableau 4 – Résumé de l'efficacité chez les patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 1 % (IMpassion131 - première analyse intermédiaire des données au 15 Novembre 2019)

Critères majeurs d'évaluation de l'efficacité	Atezolizumab + paclitaxel	Placebo + paclitaxel
Critères principaux d'évaluation d'efficacité	n = 191	n = 101
PFS évaluée par l'investigateur (RECIST v1.1) – Analyse principale²		
Durée médiane de PFS (mois)	5,95	5,72
Hazard ratio stratifié [‡] (IC à 95 %)		0,82 (0,60 ; 1,12)
Valeur de p ¹		0,2032*

¹Basé sur le test du log-rank stratifié.

²Selon la première analyse intermédiaire de la PFS sur les données cliniques au 15 Novembre 2019

*statistiquement non significatif

PFS = survie sans progression (progression-free survival) ; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1. ; IC = intervalle de confiance

Dans l'ensemble, les résultats ne soutiennent pas un rapport bénéfice/risque positif de l'association atezolizumab et paclitaxel dans cette population.

La tolérance observée avec l'atezolizumab en association au paclitaxel est conforme aux profils de tolérance établis à ce jour pour chacune des molécules et aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé.

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. Les données chez les patients âgés de 75 ans et plus sont trop limitées pour tirer des conclusions sur cette population.

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. Les propriétés pharmacocinétiques d'atezolizumab administré à 840 mg toutes les deux semaines et d'atezolizumab administré à 1200 mg toutes les trois semaines étaient comparables. Une analyse pharmacocinétique de population indique que l'état d'équilibre est obtenu après 6 à 9 semaines après des doses multiples. Le rapport d'accumulation systémique maximal entre les schémas posologiques est de 3,3.

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 et les jeunes adultes recevant 1200 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

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

Insuffisance hépatique

Aucune étude spécifique d'atezolizumab n'a été réalisée chez des patients insuffisants hépatiques. Dans l'analyse pharmacocinétique de population, aucune différence cliniquement importante n'a été observée pour la clairance d'atezolizumab entre les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (bilirubine ≤ LSN et ASAT > LSN ou bilirubine > 1,0 × LSN à 1,5 × LSN et quel que soit l'ASAT, n = 71)

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Carcinogénicité

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

Mutagénicité

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

Fertilité

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

Térogénicité

Aucune étude sur la reproduction ni étude de térogénicité 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 embryofœtale.

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 gris, contenant 14 mL de solution à diluer pour perfusion.

Boîte de un flacon.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Atezolizumab 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

14 mL de solution à diluer d'Atezolizumab 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, un mL de solution contient environ 3,2 mg d'Atezolizumab (840 mg/264 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 Atezolizumab 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 d'Atezolizumab 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'Île Seguin

92650 Boulogne-Billancourt Cedex

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

- CIP 34009 589 018 2 9 : ATEZOLIZUMAB 840 mg, solution à diluer pour perfusion – Flacon (verre) – 14 ml (60 mg/ml) – Boîte de 1 flacon

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

Date de première autorisation: 06 août 2019

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

<{JJ mois AAAA}>

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.