

Immunothérapie anti PD-L1, en monothérapie ou en association, ayant prouvé son efficacité et sa tolérance dans :

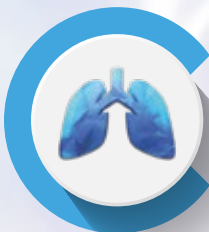
Cancer bronchique à petites cellules (CBPC)

La seule immunothérapie au Maroc ayant prouvé une efficacité en 1L du CBPC



Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

En monothérapie (PD-L1 \geq 50%) et en association (quelque soit le statut PD-L1) Tecentriq[®] a prouvé son efficacité



 **TECENTRIQ**[®]
atezolizumab



Carcinome urothélial

Indiqué en 1L et en 2L

Carcinome hépatocellulaire

La seule immunothérapie au Maroc ayant prouvé son efficacité en 1L du HCC avancé ou non résecable



- **4 Mécanisme d'action**

Système immunitaire et tumeur.....	4
Mécanisme d'action.....	5

- **8 Indications et posologie**

Indications thérapeutiques.....	8
Posologie et mode d'administration	12

- **12 Algorithme**

- **18 Bien prescrire TECENTRIQ®**

Dose recommandée.....	16
Que dois-je vérifier lors de l'initiation de TECENTRIQ®	18
Contre-indications	23
Précautions d'emploi	23
Avant l'initiation du traitement	25
Après l'initiation du traitement	26

- **28 Bien administrer TECENTRIQ®**

Précautions de conservation	27
Précautions particulières d'élimination et de manipulation	28
Mode d'administration.....	32
Durée de traitement.....	36
Efficacité et sécurité cliniques.....	36

- **37 Mentions légales**

✧ Système immunitaire et tumeur⁽³⁾

Avancées importantes⁽³⁾ :

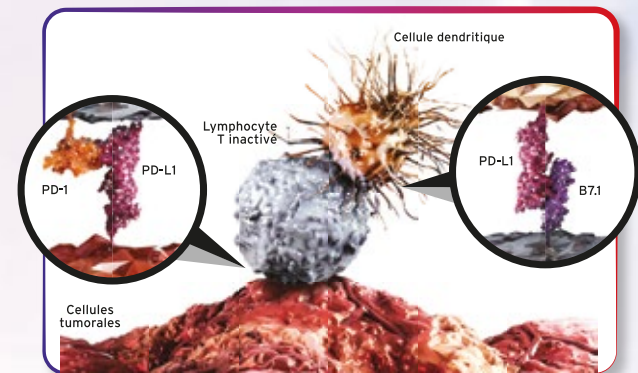
Chez les patients porteurs de tumeur, un mécanisme d'échappement se développe, qui empêche les cellules du système immunitaire d'éliminer les cellules tumorales :

- Des molécules à la surface des cellules tumorales «endorment ou anesthésient» les lymphocytes de telle sorte qu'ils deviennent incapables d'éliminer les cellules cancéreuses.
- Ces molécules à la surface des cellules tumorales trouvent une molécule partenaire à la surface des lymphocytes : par exemple, dans le cancer du poumon, PD-L1/PD1 forment un couple moléculaire, PD-L1 étant à la surface de la cellule tumorale et PD1 à la surface du lymphocyte. L'interaction de PD-L1 avec PD1 endort le lymphocyte.

✧ Mécanisme d'action

Le ligand PD-L1 peut être exprimé par les cellules tumorales et/ou les cellules immunitaires infiltrant la tumeur.⁽²⁾

La liaison de PD-L1 aux récepteurs PD-1 et B7.1 présents sur les lymphocytes T et les cellules présentatrices d'antigène inhibe l'activité cytotoxique des lymphocytes T, leur prolifération et la production de cytokines.⁽²⁾

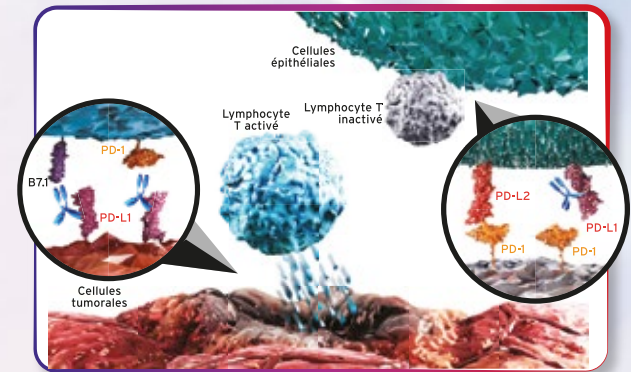


Atezolizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline G1 (IgG1), à Fc modifié.⁽²⁾

L'atezolizumab est un anti PD-L1, il se lie directement à PD-L1⁽²⁾ :

- Assure un double blocage des récepteurs PD-1 et B7.1,
- Empêche l'inhibition de la réponse immunitaire médiée par PD-L1/PD-1,
- Réactive 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.⁽²⁾



PD-L1: Programmed Death-Ligand 1- PD-1: Programmed Death 1

Indications thérapeutiques⁽²⁾

› Carcinome hépatocellulaire

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



› Cancer bronchique non à petites cellules :

EN PREMIÈRE LIGNE DE TRAITEMENT

- **TECENTRIQ[®] en monothérapie** est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique dont les tumeurs présentent une expression de **PD-L1 \geq 50 %** sur les cellules tumorales (TC) ou **\geq 10 %** sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (IC)



- **TECENTRIQ[®], en association au bevacizumab,** paclitaxel et carboplatine, est **indiqué en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)**

non épidermoïde métastatique.

Chez les patients atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif), TECENTRIQ[®], en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, est indiqué seulement après échec des thérapies ciblées appropriées.



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

EN DEUXIEME LIGNE DE TRAITEMENT

- **TECENTRIQ[®], en monothérapie** est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un **CBNPC localement avancé ou métastatique** après une chimiothérapie antérieure.



Les patients atteints d'un **CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif)** doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir TECENTRIQ[®]

› **Cancer bronchique à petites cellules :**

- **TECENTRIQ[®], en association** au carboplatine et à l'étoposide, **est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules (CBPC) de stade étendu**



› **Carcinome urothélial :**

- **TECENTRIQ[®], en monothérapie** est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un **carcinome urothélial** localement avancé ou métastatique :



- après une chimiothérapie antérieure à base de platine,
ou
- considérés inéligibles au cisplatine et dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 \geq 5 %

Posologie et mode d'administration⁽²⁾

TECENTRIQ[®] doit être initié et surveillé par des médecins expérimentés dans le traitement du cancer.

Test PD-L1 pour les patients atteints d'un carcinome urothélial

Les patients atteints d'un carcinome urothélial non préalablement traité doivent être sélectionnés sur la base de l'expression tumorale de PDL1 confirmée par un test validé.

Posologie⁽²⁾

TECENTRIQ[®] en monothérapie⁽²⁾

La dose recommandée de TECENTRIQ[®] est de 1200 mg administrée par voie intraveineuse toutes les trois semaines.

TECENTRIQ[®] en association⁽²⁾

Veillez également vous référer aux RCP des produits administrés en association.

Première ligne (1L) d'un CBNPC non épidermoïde

TECENTRIQ[®] en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine.

Pendant la phase d'induction, la dose recommandée de TECENTRIQ[®] est de 1200 mg administrée par perfusion intraveineuse, suivie du bevacizumab, du paclitaxel, puis du carboplatine, toutes les trois semaines pendant quatre ou six cycles.

TECENTRIQ® ANTI-PD-L1

La phase d'induction est suivie d'une phase d'entretien sans chimiothérapie au cours de laquelle une dose de 1200 mg de TECENTRIQ®, suivie du bevacizumab, est administrée par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines.

TECENTRIQ® en association au nab-paclitaxel et carboplatine

Pendant la phase d'induction, la dose recommandée de TECENTRIQ® est de 1 200 mg administrée par perfusion intraveineuse, suivie du nab-paclitaxel et du carboplatine, toutes les trois semaines pendant quatre ou six cycles. Lors de chaque cycle de 21 jours, TECENTRIQ®, le nab-paclitaxel et le carboplatine sont administrés au jour 1. Le nab-paclitaxel est également administré aux jours 8 et 15.

La phase d'induction est suivie d'une phase d'entretien sans chimiothérapie au cours de laquelle une dose de 1 200 mg de TECENTRIQ® est administrée par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines.

Première ligne (1L) d'un CBPC de stade étendu

TECENTRIQ® en association au carboplatine et à l'étoposide

Pendant la phase d'induction, la dose recommandée de Tecentriq est de 1 200 mg administrée par perfusion intraveineuse, suivie du carboplatine, puis de l'étoposide, administrés par perfusion intraveineuse au jour 1. L'étoposide est également administré par perfusion intraveineuse aux jours 2 et 3. Ce schéma thérapeutique est administré toutes les trois semaines pendant quatre cycles.

La phase d'induction est suivie d'une phase d'entretien sans chimiothérapie au cours de laquelle une dose de 1 200 mg de Tecentriq est administrée par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines.

Carcinome hépatocellulaire (CHC)

TECENTRIQ® en association au bevacizumab

La dose recommandée de Tecentriq est de 1 200 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⁽²⁾

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

› Oubli ou retard de dose⁽²⁾

Si une dose programmée de TECENTRIQ® est oubliée, elle doit être administrée dès que possible. Le calendrier d'administration devra être modifié de manière à conserver un intervalle de 3 semaines entre les doses.

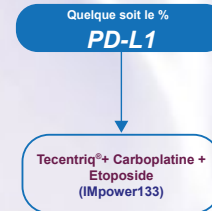
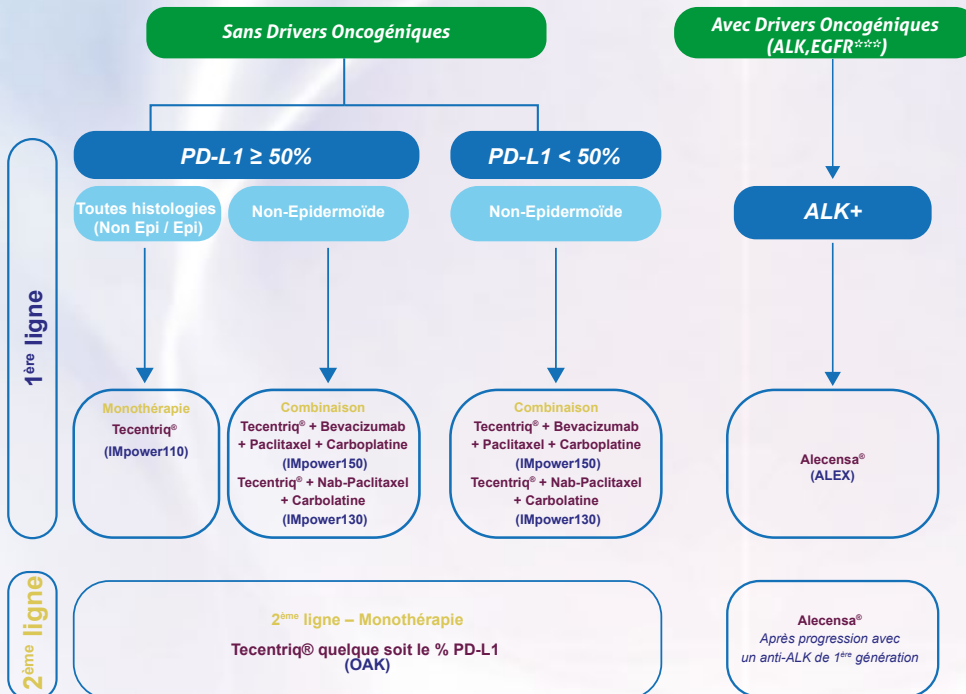
› Modifications de dose pendant le traitement⁽²⁾

Les réductions de dose de TECENTRIQ® ne sont pas recommandées.

Tecentriq® & Alecensa® dans le cancer bronchique^{1,2}

CBNPC métastatique**

CBPC métastatique*



1- RCP Tecentriq® 2- RCP Alecensa®

* CBPC: Cancer bronchique à petites cellules

** CBNPC: Cancer bronchique non à petites cellules

*** Si EGFR+, instaurer un inhibiteur EGFR

Chez les patients atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif), Tecentriq®, en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine est indiqué seulement après échec des thérapies ciblées appropriées.

✈ Dose recommandée⁽²⁾

Médicament réservé à l'usage hospitalier⁽²⁾. Pour les médicaments immunologiques, des précautions particulières devant être prises par les personnes qui manipulent le médicament immunologique et qui l'administrent aux patients, et des précautions devant éventuellement être prises par le patient⁽²⁾.



**Dose fixe
de 1200 mg
administrée
par voie
intraveineuse**



**Toutes
les
3 semaines**

Jusqu'à perte du bénéfice clinique ou survenue d'une toxicité inacceptable.

Que dois-je vérifier lors de l'initiation de TECENTRIQ[®]



Population pédiatrique et adolescents de moins de 18 ans⁽²⁾

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



Patients âgés⁽²⁾

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.



Patients asiatiques⁽²⁾

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



Insuffisance rénale⁽²⁾

- **Légère à modérée** : Aucune adaptation posologique n'est requise.
- **Sévère** : Les **données sont trop limitées** pour tirer des conclusions dans cette population.

› Que dois-je vérifier lors de l'initiation de TECENTRIQ[®]



Insuffisance hépatique⁽²⁾

- › **Légère** : Aucune adaptation posologique n'est requise.
- › **Modérée ou sévère** : TECENTRIQ[®] n'a pas été étudié chez ces patients.

Score
ECOG
≥ 2

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

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



Fertilité, grossesse et allaitement⁽²⁾

› **Femmes en âge de procréer**

Utiliser une contraception efficace pendant le traitement par l'atezolizumab et pendant 5 mois après l'arrêt du traitement.

› **Grossesse**

Ne pas utiliser pendant la grossesse, sauf si l'état clinique de la femme le nécessite. Risque potentiel d'effet nocif sur le fœtus, incluant des taux plus élevés d'avortement ou d'enfants mort-nés.

Que dois-je vérifier lors de l'initiation de TECENTRIQ®



Fertilité, grossesse et allaitement(2)

› Allaitement

Interrompre soit l'allaitement, soit 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.

› Contre-indications⁽²⁾

Hypersensibilité à l'atezolizumab ou à l'un des excipients.

› Précautions d'emploi⁽²⁾

Ces patients ont été exclus des essais cliniques :

› Patients présentant⁽²⁾ :

- Des antécédents de maladie auto-immune
- Des antécédents de pneumopathie inflammatoire
- Des métastases cérébrales actives
- Une infection par le VIH ou aux hépatites B ou C

› **Patients auxquels a été administré⁽²⁾**

- Un vaccin vivant atténué dans les 28 jours avant l'inclusion
- Un traitement immunostimulant systémique dans les 4 semaines avant l'inclusion
- 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

› **Patients avec un indice de performance ECOG ≥ 2 à l'inclusion⁽²⁾**

Les patients avec un indice de performance à l'inclusion ≥ 2 ont été exclus (à l'exception de la cohorte 1 de l'étude clinique IMvigora210 qui a inclus des patients atteints d'un carcinome urothélial inéligible au cisplatine et autorisé un indice de performance à l'inclusion ≥ 2).



AVANT L'INITIATION DU TRAITEMENT⁽²⁾

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



APRÈS L'INITIATION DU TRAITEMENT⁽²⁾

- 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.

Pour plus d'informations sur les effets indésirables, veuillez vous référer aux mentions légales complètes.



Conditionnement ⁽²⁾

- **1200 mg** d'atezolizumab dans un flacon de 20mL
- Solution à diluer pour perfusion



Précautions de conservation⁽²⁾

➤ Avant ouverture⁽²⁾



- Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière
- Au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)
- **Ne pas congeler**

Précautions particulières d'élimination et de manipulation⁽²⁾

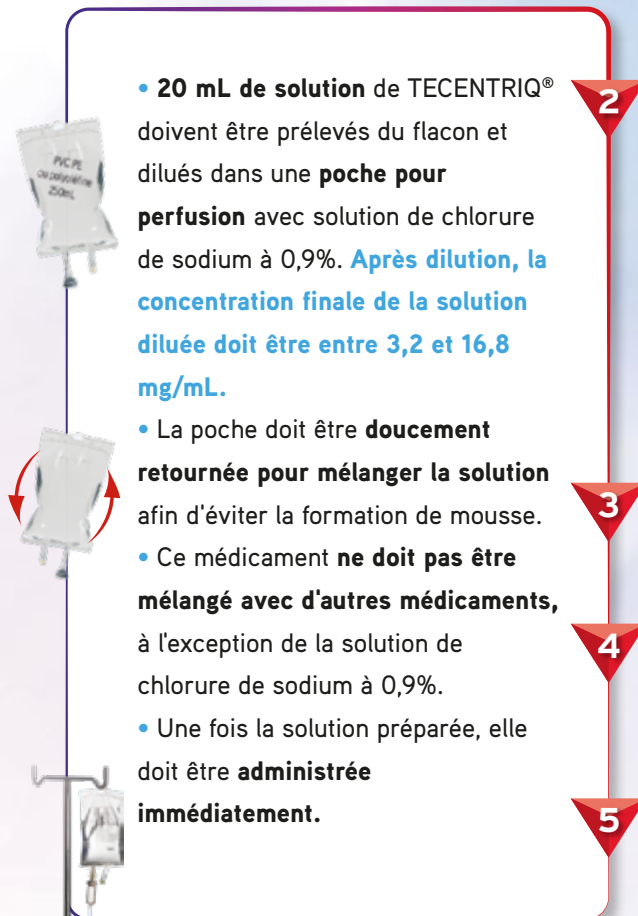
Préparation⁽²⁾

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



- **Ne pas agiter.**
- 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.

1



2

3

4

5

➤ **Après reconstitution⁽²⁾**



- La solution doit être utilisée immédiatement
- **La stabilité physique et chimique du médicament après dilution a été démontrée pendant :**

» maximum 24 heures entre 2 °C et 8 °C ou

» 8 heures à température ambiante (≤ 25 °C) depuis la préparation Après reconstitution⁽²⁾

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 (≤ 25 °C).

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

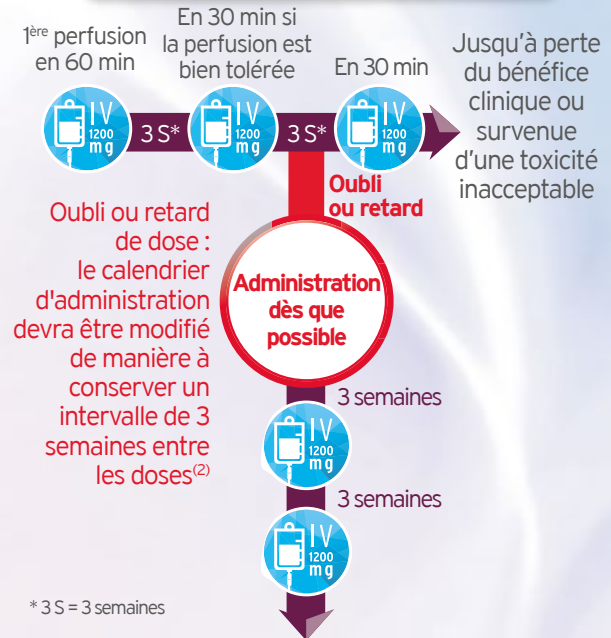


Mode d'administration⁽²⁾

- **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**

- 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.

TECENTRIQ® en monothérapie⁽²⁾



Jusqu'à perte du bénéfice clinique ou survenue d'une toxicité inacceptable

- Les réductions de dose de TECENTRIQ® ne sont pas recommandées.

TECENTRIQ[®] en association⁽²⁾



*TECENTRIQ[®] + BEVACIZUMAB +
CARBOPLATINE/PACLITAXEL*

Veillez également vous référer aux RCP des produits administrés en association

Première ligne (1L) d'un CBNPC non épidermoïde

TECENTRIQ[®] en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine.

Pendant la phase d'induction, la dose recommandée de TECENTRIQ[®] est de 1200 mg administrée par perfusion intraveineuse, suivie du bevacizumab, du paclitaxel, puis du carboplatine, toutes les trois semaines pendant quatre ou six cycles.

La phase d'induction est suivie d'une phase d'entretien sans chimiothérapie au cours de laquelle une dose de 1200 mg de TECENTRIQ[®], suivie du bevacizumab, est administrée par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines.

› **Oubli ou retard de dose⁽²⁾**

Si une dose programmée de TECENTRIQ[®] est oubliée, elle doit être administrée dès que possible. Le calendrier d'administration devra être modifié de manière à conserver un intervalle de 3 semaines entre les doses.

› **Modifications de dose pendant le traitement⁽²⁾**

Les réductions de dose de TECENTRIQ[®] ne sont pas recommandées.

Durée de traitement⁽²⁾

Dose fixe de 1200 mg administrée par **voie intraveineuse** toutes les **3 semaines** jusqu'à perte du bénéfice clinique ou survenue d'une toxicité inacceptable.

Efficacité et sécurité cliniques⁽²⁾

Le traitement par TECENTRIQ[®] jusqu'à perte du bénéfice clinique a été autorisé. Le bénéfice clinique est défini suivant les critères ci-dessous :

- Absence de symptômes et de signes (incluant une détérioration des paramètres biologiques [p. ex., hypercalcémie nouvelle ou s'aggravant]) indiquant sans équivoque une progression de la maladie

- Absence de 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



Références

1. Socinski MA, Jotte R, Cappuzzo F, et al; Impower150 . Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. N Engl J Med. 2018;378:2288-2301.
2. RCP TECENTRIQ[®] 2022
3. Françoise Moreau-Gachelin et al. L'immunothérapie des tumeurs : une nouvelle arme contre le cancer. ScienSAs['] , Inserm. http://sciences.inserm.fr/sites/default/files/Immunoth%C3%A9rapie_2du30mars2016.pdf





Pour toute information complémentaire veuillez contacter :

Roche S.A, Ivoire 05, Casablanca Marina, Bvd Sidi Mohamed Ben Abdellah. Casablanca - Maroc

Téléphone : 05 22 95 90 00 - Fax : 05 22 95 90 01

e-mail : morocco.medinfo@roche.com

Pour toute notification d'événements indésirables, veuillez nous contacter par **E-mail :** morocco.drug_safety@roche.com

Portable : +212 (0) 661 178 367 **Téléphone :** +212 (0) 522 95 90 58

Fax : +212 (0) 522 95 90 59

Tecentriq® 1 200 mg/20 ml, solution à diluer pour perfusion, boîte de 1 flacon. **COMPOSITION:** *Principe actif:* atezolizumab: 1200 mg/20 mL. Excipients : L-histidine, acide acétique glacial, saccharose, polysorbate 20, eau pour préparations injectables. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES :**

Carcinome urothélial : Tecentriq, en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique : • après une chimiothérapie antérieure à base de platine, ou • considérés inéligibles au cisplatine et dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 5\%$.

Cancer bronchique non à petites cellules : • Tecentriq, en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde métastatique. Chez les patients atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif), Tecentriq, en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, est indiqué seulement après échec des thérapies ciblées appropriées. Tecentriq, en association au nab-paclitaxel et carboplatine, est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique sans EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) • Tecentriq en monothérapie est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 50\%$ sur les cellules tumorales (TC) ou $\geq 10\%$ sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (IC) et qui ne sont pas atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) • Tecentriq, en monothérapie est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. Les patients atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir Tecentriq. • **Cancer bronchique à petites cellules :** Tecentriq, en association au carboplatine et à l'étoposide, est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules (CBPC) de stade étendu. • **Carcinome hépatocellulaire :** Tecentriq, en association au bevacizumab, est indiqué dans le traitement des patients

adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résecable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur. **POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI** : Tecentriq doit être initié et surveillé par des médecins expérimentés dans le traitement du cancer. ***Test PD-L1 pour les patients atteints d'un carcinome urothélial ou d'un CBNPC en première ligne de traitement (1L)***. ***Tecentriq en monothérapie*** : Les patients atteints d'un carcinome urothélial non préalablement traité doivent être sélectionnés sur la base de l'expression tumorale de PDL1 confirmée par un test validé. **Posologie : Tecentriq en monothérapie** : 1200 mg par voie intraveineuse toutes les trois semaines. Tecentriq en association : Veuillez également vous référer aux RCP des produits administrés en association. **Première ligne (1L) d'un CBNPC non épidermoïde** : En association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine : Pendant la phase d'induction, la dose recommandée de Tecentriq est de 1200 mg administrée par perfusion intraveineuse, suivie du bevacizumab, du paclitaxel, puis du carboplatine, toutes les trois semaines pendant quatre ou six cycles. La phase d'induction est suivie d'une phase d'entretien sans chimiothérapie au cours de laquelle une dose de 1200 mg de Tecentriq, suivie du bevacizumab, est administrée par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines. En association au nab-paclitaxel et carboplatine : Pendant la phase d'induction, la dose recommandée de Tecentriq est de 1200 mg administrée par perfusion intraveineuse, suivie du nab-paclitaxel et du carboplatine, toutes les trois semaines pendant quatre ou six cycles. Lors de chaque cycle de 21 jours, Tecentriq, le nab-paclitaxel et le carboplatine sont administrés au jour 1. Le nab-paclitaxel est également administré aux jours 8 et 15. La phase d'induction est suivie d'une phase d'entretien sans chimiothérapie au cours de laquelle une dose de 1200 mg de Tecentriq est administrée par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines. **Première ligne (1L) d'un CBPC de stade étendu** : En association au carboplatine et à l'étoposide : Pendant la phase d'induction, la dose recommandée de Tecentriq est de 1200 mg administrée par perfusion intraveineuse, suivie du carboplatine, puis de l'étoposide, administrés par perfusion intraveineuse au jour 1. L'étoposide est également administré par perfusion intraveineuse aux jours 2 et 3. Ce schéma thérapeutique est administré toutes les trois semaines pendant quatre cycles. La phase d'induction est suivie d'une phase d'entretien sans chimiothérapie au cours de laquelle une dose de 1200 mg de Tecentriq est administrée par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines. **CHC : Tecentriq en association au**

bevacizumab : La dose recommandée de Tecentriq est de 1200 mg suivie du bevacizumab à la dose de 15 mg/kg, administrés par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines. **Durée du traitement** : Deuxième ligne (2L) d'un CBNPC ou d'un carcinome urothélial et CHC: jusqu'à perte du bénéfice clinique ou survenue d'une toxicité inacceptable. Première ligne (1L) d'un CBNPC (Tecentriq en association) ou d'un CBPC de stade étendu: jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. Un traitement au-delà de la progression de la maladie peut être envisagé à la discrétion du médecin. Première ligne (1L) d'un CBNPC (Tecentriq en monothérapie) ou d'un carcinome urothélial : jusqu'à progression de la maladie 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 Mises en garde et précautions d'emploi. **Populations particulières** : **Population pédiatrique** : La sécurité et l'efficacité de Tecentriq chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Patients âgés** : aucune adaptation posologique de Tecentriq n'est requise chez les patients âgés de 65 ans et plus. **Patients asiatiques** : En raison d'une augmentation des toxicités hématologiques observée chez les patients asiatiques au cours de l'étude clinique IMpower150, il est recommandé que la dose initiale de paclitaxel soit de 175 mg/m² toutes les trois semaines. **Insuffisance rénale** : Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. Les données chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère sont trop limitées pour tirer des conclusions dans cette population. **Insuffisance hépatique** : Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère. Tecentriq n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère. **Indice de performance Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2** : Les patients avec un indice de performance ECOG ≥ 2 étaient exclus des essais cliniques dans le CBNPC, le CBPC de stade étendu et en deuxième ligne du carcinome urothélial et dans le CHC. **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. **CONTRE-INDICATIONS** : - Hypersensibilité à l'atezolizumab ou à l'un des excipients. **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS 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 et 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. **Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique** : Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe clinique et symptôme de pneumopathie inflammatoire. Le traitement par l'atezolizumab doit être suspendu en cas de pneumopathie inflammatoire de grade 2 et un traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent doit être instauré. Si les symptômes s'améliorent jusqu'à un grade ≤ 1 , la dose de corticoïdes doit être réduite progressivement sur une période ≥ 1 mois. Le traitement par l'atezolizumab peut être repris lorsque l'événement s'améliore jusqu'à un grade ≤ 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour. Le traitement par l'atezolizumab doit être

arrêté définitivement en cas de pneumopathie inflammatoire de grade 3 ou 4. **Hépatite d'origine immunologique** : Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe clinique et symptôme d'hépatite. L'aspartate aminotransférase (ASAT), l'alanine aminotransférase (ALAT) et la bilirubine doivent être surveillées avant l'initiation du traitement, périodiquement pendant le traitement avec l'atezolizumab et en fonction de l'évaluation clinique. Chez les patients non atteints d'un CHC, le traitement par l'atezolizumab doit être suspendu si un événement de grade 2 (ALAT ou ASAT > 3 à 5 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). Chez les patients atteints d'un CHC, le traitement par l'atezolizumab doit être suspendu si les valeurs d'ALAT ou d'ASAT dans les limites normales à l'initiation augmentent jusqu'à > 3 à ≤ 10 x LSN ou si les valeurs d'ALAT ou d'ASAT > 1 à ≤ 3 x LSN à l'initiation augmentent jusqu'à > 5 à ≤ 10 x LSN ou si les valeurs d'ALAT ou d'ASAT > 3 à ≤ 5 x LSN à l'initiation augmentent jusqu'à > 8 à ≤ 10 x 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 x LSN ou de la bilirubine totale > 3 x LSN. **Colite d'origine immunologique** : Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe clinique 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 : Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe clinique 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. En cas de diabète de type 1, un traitement par insuline doit être instauré. 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 : 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** : 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** : Les patients doivent être surveillés étroitement afin de détecter tout signe clinique 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** : 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** : 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** : 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** : 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 après résolution de l'évènement, avec une surveillance étroite ; une prémédication par des antipyrétiques et des antihistaminiques peut être envisagée. **Réactions cutanées sévères d'origine immunologique** : Des réactions cutanées sévères d'origine immunologique, y compris des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique, ont été rapportées chez des patients recevant l'atezolizumab. Les patients doivent être surveillés pour la détection de potentielle réaction cutanée sévère et d'autres causes doivent être exclues. Pour les réactions cutanées sévères suspectées, les patients doivent être adressés à un spécialiste pour un diagnostic et une prise en charge approfondis. Compte tenu de la gravité de l'effet indésirable, le traitement par l'atezolizumab doit être suspendu en cas de réaction cutanée de grade 3 et un traitement par des corticostéroïdes systémiques à une dose de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent doit être instauré. Le traitement par l'atezolizumab peut être repris si l'évènement s'améliore jusqu'à un grade ≤ 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour. Le traitement par l'atezolizumab doit être arrêté définitivement en cas de réaction cutanée de grade 4 et des corticoïdes doivent être administrés. Le traitement par l'atezolizumab doit être suspendu en cas de suspicion d'un syndrome de Stevens-Johnson ou d'une nécrolyse épidermique toxique. En cas de confirmation d'un syndrome de Stevens-Johnson ou d'une nécrolyse épidermique toxique, le traitement par l'atezolizumab doit être arrêté définitivement. L'atezolizumab doit être utilisé avec précaution chez un patient présentant un antécédent de réaction cutanée sévère ou mettant en jeu le pronostic vital lors d'un traitement antérieur par un autre médicament anticancéreux immunostimulant. **Précautions spécifiques à la maladie** : **Utilisation d'atezolizumab en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine dans le cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïde métastatique**: Les médecins doivent prendre en compte avec précaution les

risques combinés des quatre médicaments atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel et carboplatine avant d'initier le traitement. 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 l'interruption de l'atezolizumab et/ou du nab-paclitaxel. Les médecins doivent consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du nab-paclitaxel pour connaître les précautions spécifiques et les contre-indications de ce médicament. Utilisation d'atezolizumab dans le carcinome urothélial pour des patients préalablement non traités et considérés inéligibles au cisplatine: l'atezolizumab doit être utilisé avec précaution chez les patients pour lesquels toute chimiothérapie serait inadaptée, après une évaluation approfondie de la balance bénéfices/risques potentielle dans chaque cas. Utilisation d'atezolizumab en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine: Les patients atteints d'un CBNPC avec mise en évidence, lors d'un examen d'imagerie, d'une infiltration tumorale des gros vaisseaux thoraciques ou d'une cavitation des lésions pulmonaires, ont été exclus de l'étude clinique pivotale IMpower150 suite à l'observation de plusieurs cas d'hémorragie pulmonaire d'évolution fatale, qui est un facteur de risque connu du traitement par bevacizumab. En l'absence de données, l'atezolizumab doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'un CBNPC avec mise en évidence, lors d'un examen d'imagerie, d'une infiltration tumorale des gros vaisseaux thoraciques ou d'une cavitation des lésions pulmonaires après une évaluation approfondie de la balance bénéfices/risques pour le patient. Utilisation d'atezolizumab en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine chez les patients atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ayant progressé après un traitement par erlotinib et bevacizumab: Dans l'étude clinique IMpower150, il n'y a pas de données sur l'efficacité d'atezolizumab en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine chez les patients avec EGFR muté ayant progressé après un traitement par erlotinib et bevacizumab. 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-in-

testinale 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. Utilisation d'atezolizumab en monothérapie en première ligne de traitement d'un CBNPC métastatique : Les médecins doivent prendre en compte le délai d'efficacité d'atezolizumab avant d'initier un traitement de première ligne en monothérapie chez les patients atteints d'un CBNPC. Un nombre plus élevé de décès a été observé dans les 2,5 mois après randomisation, suivi par un bénéfice de survie à long terme avec l'atezolizumab comparé à la chimiothérapie. Aucun facteur spécifique associé aux décès prématurés n'a pu être identifié. 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 patients présentant une fonction hématologique et organique altérée, administration d'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. **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.

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. Sur la base du mécanisme d'action, l'atezolizumab a un risque potentiel d'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.

EFFETS SUR L'APTITUDE A LA CONDUITE ET L'UTILISATION DE 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.

EFFETS INDESIRABLES : La sécurité d'atezolizumab en monothérapie est basée sur les données groupées de 3 854 patients atteints de différents types de tumeurs. Les effets indésirables les plus fréquents (> 10 %) étaient les suivants : fatigue, diminution de l'appétit, nausées, fièvre, éruption cutanée, toux, diarrhée, dyspnée, douleurs musculo-squelettiques, dorsalgie, asthénie, vomissements, prurit, arthralgie, infections des voies

urinaires et céphalées. La sécurité d'atezolizumab administré en association à d'autres médicaments, a été évaluée chez 4 371 patients atteints de différents types de tumeurs. Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$) étaient les suivants : anémie, neutropénie, nausées, fatigue, thrombopénie, diarrhée, éruption cutanée, alopecie, constipation, diminution de l'appétit et neuropathie périphérique. **Infections et infestations** : infections des voies urinaires, infections pulmonaires,, sepsis. **Affections hématologiques et du système lymphatique** : anémie, thrombopénie, neutropénie, leucopénie , lymphopénie. **Affections du système immunitaire** : réactions liées à la perfusion, **Affections endocriniennes** : hypothyroïdie, hyperthyroïdie, diabète, insuffisance surrénalienne, hypophysite. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : diminution de l'appétit, hypokaliémie, hyponatrémie, hyperglycémie, hypomagnésémie. **Affections du système nerveux** : céphalée, neuropathie périphérique, syncope, vertige, syndrome de Guillain-Barré, méningo-encéphalite, syndrome myasthénique. **Affections oculaires** : uvéite. **Affections cardiaques** : myocardite. **Affections vasculaires** : hypotension. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : toux, dyspnée, pneumopathie inflammatoire, hypoxie, congestion nasale, rhinonipharyngite, dysphonie. **Affections gastro-intestinales** : nausées, vomissements, diarrhées, constipation, vomissements, douleur abdominale, colite, dysphagie, douleur oropharyngée, stomatite, dysgueusie, pancréatite. **Affections hépatobiliaires** : augmentation du taux d'ASAT, augmentation du taux d'ALAT, hépatite. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : éruption cutanée,, prurit, alopecie, psoriasis, réactions cutanées sévères, pemphigoïde. **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : arthralgie, dorsalgie, douleur musculo-squelettique , myosite. **Affections du rein et des voies urinaires** : augmentation de la créatininémie, protéinurie, néphrite. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : fièvre, fatigue, asthénie, oedème périphérique, syndrome pseudo-grippal, frissons. **Investigations** : augmentation du taux de phosphatase alcaline dans le sang. Pour plus de détails sur les effets secondaires, veuillez vous référer aux mentions légales complètes. **Immunogénicité** : Dans plusieurs études cliniques, des patients ont développé des anticorps anti-médicament (ADA) apparus sous traitement. Les patients qui ont développé des ADA en cours de traitement avaient tendance à présenter, à l'initiation, un moins bon état de santé et des caractéristiques pathologiques plus avancées. Ces déséquilibres dans l'état de santé et les caractéristiques

pathologiques à l'initiation peuvent biaiser l'interprétation des analyses pharmacocinétiques (PK), d'efficacité et de sécurité. Des analyses exploratoires ajustant les déséquilibres à l'initiation sur l'état de santé et les caractéristiques pathologiques ont été menées pour évaluer l'effet des ADA sur l'efficacité. Ces analyses n'ont pas exclu une possible atténuation du bénéfice d'efficacité chez les patients ayant développé des ADA en comparaison aux patients n'ayant pas développé des ADA. Le délai médian de survenue des ADA variait de 3 semaines à 5 semaines. **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 cliniques ou symptômes évocateurs d'effets indésirables et un traitement symptomatique approprié doit être instauré. **PROPRIÉTÉS/EFFETS** : Code ATC : L01XC32 – Agents antinéoplasiques, anticorps monoclonal. **CONDITIONS DE CONSERVATION: Flacon non ouvert**: A conserver au réfrigérateur (2°C - 8°C), Ne pas congeler. Ne pas secouer. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. Tecentriq ne contient aucun conservateur antimicrobien ou agent bactériostatique et doit être préparé par un professionnel de santé en utilisant une technique aseptique. **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. **INSTRUCTIONS POUR LA DILUTION** : 20 mL de solution à diluer de Tecentriq doivent être prélevés du flacon et dilués dans une poche pour perfusion en PVC, polyéthylène (PE) ou polyoléfine (PO), polyéthylène (PE) ou polypropylène (PP) contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Après dilution, la concentration finale de la solution diluée doit être 3,2 et 16,8 mg/mL. La poche doit être doucement retournée pour mélanger la solution afin d'éviter la formation de mousse. Une fois la solution pour perfusion préparée, elle doit être administrée immédiatement. Les médicaments pour usage parentéral doivent être inspectés visuellement avant l'administration afin de détecter toute

présence éventuelle de particules ou une décoloration. Si des particules ou une décoloration sont observées, la solution ne doit pas être utilisée. Aucune incompatibilité n'a été observée entre Tecentriq et les poches pour perfusion ayant des surfaces en contact avec la solution en polychlorure de vinyle (PVC), polyéthylène (PE) ou polyoléfine (PO). De plus, aucune incompatibilité n'a été observée avec les membranes de filtres en ligne composées de polyéthersulfone ou de polysulfone et les sets de perfusion ou autres dispositifs de perfusion composés de PVC, PE, polybutadiène ou polyétheruréthane. L'utilisation de filtres en ligne est optionnelle. Ne pas administrer simultanément avec d'autres médicaments sur la même ligne de perfusion. **CONDITIONS DE DÉLIVRANCE:** Tableau A (Liste I)/ Réservé à l'usage hospitalier. **Date de mise à jour :** Novembre 2022. **Pour une information plus complète, veuillez-vous référer aux mentions légales complètes. Pour toute information complémentaire, veuillez contacter Roche SA. Ivoire 05, Boulevard Sidi Mohamed Ben Abdellah Casablanca Marina - Casablanca – Tél : 05 22 95 90 00 – Fax : 05 22 95 90 01 – Pour toute notification d'évènements indésirables, veuillez nous contacter à l'adresse email morroco.drug_safety@roche.com.**