

## Information professionnelle

---

**ROCHE**

---

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

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tecentriq 1 200 mg, solution à diluer pour perfusion.

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Liquide limpide, incolore à légèrement jaunâtre.

### 4. INFORMATIONS CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

##### Carcinome urothélial

Tecentriq en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique :

- après une chimiothérapie antérieure à base de platine, ou
- considérés inéligibles au cisplatine et dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1  $\geq 5\%$  (voir rubrique 5.1).

##### Cancer bronchique non à petites cellules

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 (voir rubrique 5.1).

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

Tecentriq en monothérapie est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un 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) (voir rubrique 5.1).

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

#### Cancer bronchique à petites cellules

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

#### 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 (voir rubrique 5.1).

## **4.2 Posologie et mode d'administration**

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

### Test PD-L1 pour les patients atteints d'un carcinome urothélial ou d'un CBNPC en première ligne de traitement (1L)

#### *Tecentriq en monothérapie*

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

#### Posologie

#### *Tecentriq en monothérapie*

La dose recommandée de Tecentriq est de 1 200 mg administrée par voie intraveineuse toutes les trois semaines.

*Tecentriq en association*

Veillez également vous référer aux RCP des produits administrés en association (voir également la rubrique 5.1).

*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 1 200 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 1 200 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.

*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**Deuxième ligne (2L) d'un CBNPC ou d'un carcinome urothélial et CHC*

Il est recommandé que les patients soient traités avec Tecentriq 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*

Il est recommandé que les patients soient traités avec Tecentriq jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. Des réponses atypiques (c'est-à-dire une progression initiale de la maladie suivie d'un rétrécissement de la tumeur) ont été observées avec la poursuite du traitement par Tecentriq après progression de la maladie. Un traitement au-delà de la progression de la maladie peut être envisagé à la discrétion du médecin.

*Première ligne (1L) d'un CBNPC (Tecentriq en monothérapie) ou d'un carcinome urothélial*

Il est recommandé que les patients soient traités avec Tecentriq 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. Le calendrier d'administration devra être modifié de manière à conserver un intervalle de 3 semaines entre les doses.

Modifications de dose pendant le traitement

Les réductions de dose de Tecentriq ne sont pas recommandées.

Retard de dose ou arrêt d'administration (voir également les rubriques 4.4 et 4.8)**Tableau 1 : Recommandations de modification de dose pour Tecentriq**

<b>Effet indésirable d'origine immunologique</b>	<b>Sévérité</b>	<b>Modification du traitement</b>
<b>Pneumopathie inflammatoire</b>	Grade 2	Suspendre Tecentriq.  Le traitement peut être repris lorsque l'événement s'améliore jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à $\leq 10$ mg de prednisone ou équivalent par jour.
	Grade 3 ou 4	Arrêt définitif de Tecentriq.
<b>Hépatite chez les patients non atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC)</b>	Grade 2 : (ALAT ou ASAT $> 3$ à $5$ x la limite supérieure de la normale [LSN])  <i>ou</i>  bilirubine plasmatique $> 1,5$ à $3$ x LSN)	Suspendre Tecentriq.  Le traitement peut être repris lorsque l'événement s'améliore jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à $\leq 10$ mg de prednisone ou équivalent par jour.
	Grade 3 ou 4 : (ALAT ou ASAT $> 5$ x LSN)  <i>ou</i>  bilirubine plasmatique $> 3$ x LSN)	Arrêt définitif de Tecentriq.

Effet indésirable d'origine immunologique	Sévérité	Modification du traitement
<b>Hépatite chez les patients atteints d'un CHC</b>	Si ALAT ou ASAT dans les limites normales à l'initiation et augmentation > 3 x à ≤ 10 x LSN  <i>ou</i>  Si ALAT ou ASAT > 1 à ≤ 3 x LSN à l'initiation et augmentation > 5 x à ≤ 10 x LSN  <i>ou</i>  Si ALAT ou ASAT > 3 x à ≤ 5 x LSN à l'initiation et augmentation > 8 x à ≤ 10 x LSN	Suspendre Tecentriq.  Le traitement peut être repris lorsque l'événement s'améliore jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour.
	Si augmentation de l'ALAT ou ASAT > 10 x LSN  <i>ou</i>  Si augmentation de la bilirubine totale > 3 x LSN	Arrêt définitif de Tecentriq.
<b>Colite</b>	Diarrhée de grade 2 ou 3 (augmentation ≥ 4 selles/jour depuis le début du traitement)  <i>ou</i>  Colite symptomatique	Suspendre Tecentriq.  Le traitement peut être repris lorsque l'événement s'améliore jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour.
	Diarrhée de grade 4 ou colite de grade 4 (mettant en jeu le pronostic vital ; intervention urgente requise)	Arrêt définitif de Tecentriq.
<b>Hypothyroïdie ou hyperthyroïdie</b>	Symptomatique	Suspendre Tecentriq.  <u>Hypothyroïdie :</u> Le traitement peut être repris lorsque les symptômes sont contrôlés par un traitement substitutif thyroïdien et lorsque les taux de TSH diminuent.  <u>Hyperthyroïdie :</u> Le traitement peut être repris lorsque les symptômes sont contrôlés par un traitement antithyroïdien et lorsque la fonction thyroïdienne s'améliore.

Effet indésirable d'origine immunologique	Sévérité	Modification du traitement
<b>Insuffisance surrénalienne</b>	Symptomatique	Suspendre Tecentriq.  Le traitement peut être repris lorsque les symptômes s'améliorent jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines, que la dose de corticoïdes a été réduite à $\leq 10$ mg de prednisone ou équivalent par jour et que le patient est stable sous traitement substitutif.
	Grade 2 ou 3	Suspendre Tecentriq.  Le traitement peut être repris lorsque les symptômes s'améliorent jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines, que la dose de corticoïdes a été réduite à $\leq 10$ mg de prednisone ou équivalent par jour et que le patient est stable sous traitement substitutif.
<b>Hypophysite</b>	Grade 4	Arrêt définitif de Tecentriq.
	Grade 2 ou 3	Suspendre Tecentriq.  Le traitement peut être repris lorsque les symptômes s'améliorent jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines, que la dose de corticoïdes a été réduite à $\leq 10$ mg de prednisone ou équivalent par jour et que le patient est stable sous traitement substitutif.
<b>Diabète de type 1</b>	Hyperglycémie de grade 3 ou 4 (glucose à jeun $> 250$ mg/dL ou 13,9 mmol/L)	Suspendre Tecentriq.  Le traitement peut être repris lorsque le contrôle métabolique est atteint sous traitement substitutif par insuline.
<b>Réactions liées à la perfusion</b>	Grade 1 ou 2	Réduire le débit de perfusion ou interrompre la perfusion. Le traitement peut être repris après résolution de l'événement.
	Grade 3 ou 4	Arrêt définitif de Tecentriq.
<b>Éruption cutanée/réactions cutanées sévères</b>	Grade 3  ou suspicion d'un syndrome de Stevens-Johnson ou d'une nécrolyse épidermique toxique <sup>1</sup>	Suspendre Tecentriq.  Le traitement peut être repris lorsque les symptômes s'améliorent jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à $\leq 10$ mg de prednisone ou équivalent par jour.
	Grade 4  ou confirmation d'un syndrome de Stevens-Johnson ou d'une nécrolyse épidermique toxique <sup>1</sup>	Arrêt définitif de Tecentriq.
<b>Syndrome myasthénique/ myasthénie, syndrome de Guillain-Barré et méningoencéphalite</b>	Tous grades	Arrêt définitif de Tecentriq.

Effet indésirable d'origine immunologique	Sévérité	Modification du traitement
<b>Pancréatite</b>	Augmentation des taux sériques d'amylase ou de lipase de grade 3 ou 4 (> 2 x LSN) ou pancréatite de grade 2 ou 3	Suspendre Tecentriq.  Le traitement peut être repris lorsque les taux sériques d'amylase et de lipase s'améliorent jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines ou lorsque les symptômes de pancréatite sont résolus et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour.
	Pancréatite de grade 4 ou récurrence de pancréatite, quel que soit le grade	Arrêt définitif de Tecentriq.
<b>Myocardite</b>	Grade 2	Suspendre Tecentriq.  Le traitement peut être repris lorsque les symptômes s'améliorent jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour.
	Grade 3 ou 4	Arrêt définitif de Tecentriq.
<b>Néphrite</b>	Grade 2 (taux de créatinine > 1,5 à 3,0 x la valeur de début du traitement ou > 1,5 à 3,0 x LSN)	Suspendre Tecentriq.  Le traitement peut être repris lorsque l'évènement s'améliore jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour.
	Grade 3 ou 4 (taux de créatinine > 3,0 x la valeur de début du traitement ou > 3,0 x LSN)	Arrêt définitif de Tecentriq.
<b>Myosite</b>	Grade 2 ou 3	Suspendre Tecentriq.
	Myosite de grade 4 ou de grade 3 récurrente	Arrêt définitif de Tecentriq.
<b>Autres effets indésirables d'origine immunologique</b>	Grade 2 ou 3	Suspendre Tecentriq jusqu'à ce que les effets indésirables s'améliorent jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour.
	Grade 4 ou grade 3 récurrent	Arrêt définitif de Tecentriq (à l'exception des endocrinopathies contrôlées par un traitement hormonal substitutif).

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

<sup>1</sup> Quelle que soit la sévérité

## Populations particulières

### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Tecentriq chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

### Patients âgés

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

### 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/m<sup>2</sup> toutes les trois semaines.

### Insuffisance rénale

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

### Insuffisance hépatique

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

### Indice de performance Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) $\geq 2$

Les patients avec un indice de performance ECOG  $\geq 2$  étaient exclus des essais cliniques dans le CBNPC, le CBPC de stade étendu, en deuxième ligne du carcinome urothélial et dans le CHC (voir rubriques 4.4 et 5.1).

## Mode d'administration

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

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

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

## **4.3 Contre-indications**

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

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### 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  $\leq 1$ , une diminution progressive de la dose de corticoïdes doit être réalisée sur une période  $\geq 1$  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  $\leq 1$ , la dose de corticoïdes doit être réduite progressivement sur une période  $\geq 1$  mois. Le traitement par l'atezolizumab peut être repris lorsque l'événement s'améliore jusqu'à un grade  $\leq 1$  dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à  $\leq 10$  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.

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

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

Chez les patients atteints d'un CHC, le traitement par l'atezolizumab doit être suspendu si les valeurs d'ALAT ou d'ASAT dans les limites normales à l'initiation augmentent jusqu'à  $> 3$  à  $\leq 10 \times$  LSN ou si les valeurs d'ALAT ou d'ASAT  $> 1$  à  $\leq 3 \times$  LSN à l'initiation augmentent jusqu'à  $> 5$  à  $\leq 10 \times$  LSN ou si les valeurs d'ALAT ou d'ASAT  $> 3$  à  $\leq 5 \times$  LSN à l'initiation augmentent jusqu'à  $> 8$  à  $\leq 10 \times$  LSN, et si elles persistent plus de 5 à 7 jours et un traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent doit être instauré. Si l'événement s'améliore jusqu'à un grade  $\leq 1$ , la dose de corticoïdes doit être réduite progressivement sur une période  $\geq 1$  mois.

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

#### Colite d'origine immunologique

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

Le traitement par l'atezolizumab doit être suspendu en cas de diarrhée de grade 2 ou 3 (augmentation  $\geq 4$  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  $\leq 1$ , la dose de corticoïdes doit être réduite progressivement sur une période  $\geq 1$  mois. Le traitement par l'atezolizumab peut être repris si l'événement s'améliore jusqu'à un grade  $\leq 1$  dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à  $\leq 10$  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'améliore.

En cas d'insuffisance surrénalienne symptomatique, l'atezolizumab doit être suspendu et un traitement par corticoïdes par voie intraveineuse (1 à 2 mg/kg/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  $\leq 1$ , la dose de corticoïdes doit être réduite progressivement sur une période  $\geq 1$  mois. Le traitement peut être repris si l'événement s'améliore jusqu'à un grade  $\leq 1$  dans les 12 semaines, que la dose de corticoïdes a été réduite à  $\leq 10$  mg de prednisone ou équivalent par jour et que le patient est 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  $\leq 1$ , la dose de corticoïdes doit être réduite progressivement sur une période  $\geq 1$  mois. Le traitement peut être repris si l'événement s'améliore jusqu'à un grade  $\leq 1$  dans les 12 semaines, que la dose de corticoïdes a été réduite à  $\leq 10$  mg de prednisone ou équivalent par jour et que le patient est 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  $\geq 3$  (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  $\geq 3$  ( $> 2 \times$  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  $\leq 1$  dans les 12 semaines ou que les symptômes de pancréatite sont résolus et que la dose de corticoïdes a été réduite à  $\leq 10$  mg de prednisone ou équivalent

par jour. Le traitement par l'atezolizumab doit être arrêté définitivement en cas de pancréatite de grade 4 ou de pancréatite récidivante, quel qu'en soit le grade.

#### Myocardite d'origine immunologique

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

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

#### Néphrite d'origine immunologique

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

Le traitement par l'atezolizumab doit être suspendu en cas de néphrite de grade 2 et un traitement par corticoïdes systémiques à une dose de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent doit être instauré. Le traitement par l'atezolizumab peut être repris si l'évènement s'améliore jusqu'au grade  $\leq 1$  dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à  $\leq 10$  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  $\leq 1$ , la dose de corticoïdes doit être réduite progressivement, en fonction de l'état clinique. Le traitement par l'atezolizumab peut être repris si l'évènement s'améliore jusqu'à un grade  $\leq 1$  dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à  $\leq 10$  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  $\leq 10$  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.

### 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'événement s'améliore jusqu'à un grade  $\leq 1$  dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à  $\leq 10$  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 (voir rubrique 4.8).

#### 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 du nab-paclitaxel. Les médecins doivent consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du nab-paclitaxel pour connaître les précautions spécifiques et les contre-indications de ce médicament.

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

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

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 ces populations après une évaluation approfondie de la balance bénéfices/risques pour le patient.

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

Dans l'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-intestinale sévère, y compris des événements d'issue fatale, ont été rapportés chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) traités par l'atezolizumab en association au bevacizumab. Chez les patients atteints d'un CHC, le dépistage et le traitement des varices oesophagiennes doivent être effectués conformément à la pratique clinique avant l'initiation du traitement par l'association d'atezolizumab au bevacizumab. Le bevacizumab doit être arrêté définitivement chez les patients présentant un saignement de grade 3 ou 4 avec le traitement combiné. Veuillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du bevacizumab.

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

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

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

### Patients exclus des essais cliniques

Les patients présentant les situations suivantes ont été exclus des essais cliniques : antécédent de maladie auto-immune, antécédent de pneumopathie inflammatoire, métastases cérébrales actives, infection par le VIH, le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C, maladie cardio-vasculaire significative et patients présentant une fonction hématologique et organique altérée. Les patients auxquels a été administré un vaccin vivant atténué dans les 28 jours avant l'inclusion, un traitement immunostimulant systémique dans les 4 semaines ou un traitement immunosuppresseur systémique dans les 2 semaines avant l'inclusion dans l'étude, une antibiothérapie par voie orale ou intraveineuse dans les 2 semaines avant l'initiation du traitement de l'étude, ont été exclus des essais cliniques.

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

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

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

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Femmes en âge de procréer

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

#### Grossesse

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

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

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

#### Allaitement

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

## Fertilité

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

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

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

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

La sécurité d'atezolizumab en monothérapie est basée sur les données groupées de 3 854 patients atteints de différents types de tumeurs. Les effets indésirables les plus fréquents (> 10 %) étaient les suivants : fatigue (33,1 %), diminution de l'appétit (23,5 %), nausées (21,8 %), fièvre (19,7 %), éruption cutanée (19,7 %), toux (19,3 %), diarrhée (19,3 %), dyspnée (18,7 %), douleurs musculo-squelettiques (14,3 %), dorsalgie (14,0 %), asthénie (13,9 %), vomissements (13,6 %), prurit (13,5 %), arthralgie (13,1 %), infection des voies urinaires (12,4 %) et céphalées (10,9 %).

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 (36,8 %), neutropénie (35,8 %), nausées (34,4 %), fatigue (33,0 %), thrombopénie (27,7 %), diarrhées (27,1 %), éruption cutanée (27,0 %), alopecie (26,4 %), constipation (25,7 %), diminution de l'appétit (25,0 %) et neuropathie périphérique (23,0 %).

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 ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ). 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

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

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

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

- <sup>b</sup> 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.
- <sup>c</sup> Inclut des cas rapportés d'augmentation de la créatininémie, d'hypercréatininémie.
- <sup>d</sup> Inclut des cas rapportés de thrombopénie, de diminution du nombre de plaquettes.
- <sup>e</sup> Inclut des cas rapportés de neutropénie, de diminution du nombre de neutrophiles, de neutropénie fébrile, de sepsis neutropénique, de granulocytopenie.
- <sup>f</sup> Inclut des cas rapportés de diminution du nombre de globules blancs, de leucopénie.
- <sup>g</sup> Inclut des cas rapportés de lymphopénie, de diminution du nombre de lymphocytes.
- <sup>h</sup> Inclut des cas rapportés de réaction liée à la perfusion, de syndrome de relargage des cytokines, d'hypersensibilité, d'anaphylaxie.
- <sup>i</sup> Inclut des cas rapportés d'hypothyroïdie auto-immune, de thyroïdite auto-immune, de thyroïdite auto-immune (TSH) anormale, de diminution de la thyroïdite auto-immune (TSH), d'augmentation de la thyroïdite auto-immune (TSH), de syndrome euthyroïdien, de goitre, d'hypothyroïdie, d'hypothyroïdie d'origine immunologique, 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.
- <sup>j</sup> Inclut des cas rapportés d'hyperthyroïdie, de maladie de Basedow, d'ophtalmopathie endocrinienne, d'exophtalmie.
- <sup>k</sup> Inclut des cas rapportés de diabète, de diabète de type 1, d'acidocétose diabétique, d'acidocétose.
- <sup>l</sup> Inclut des cas rapportés d'insuffisance surrénalienne, de déficit en glucocorticoïdes, d'insuffisance surrénalienne primaire.
- <sup>m</sup> Inclut des cas rapportés d'hypophysite, de trouble de la régulation de la température.
- <sup>n</sup> Inclut des cas rapportés d'hypomagnésémie, de diminution du magnésium dans le sang.
- <sup>o</sup> 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 lombosacrée, d'arthropathie neuropathique, d'infection des nerfs périphériques.
- <sup>p</sup> Inclut des cas rapportés de syndrome de Guillain-Barré, de polyneuropathie démyélinisante.
- <sup>q</sup> Inclut des cas rapportés d'encéphalite, de méningite, de photophobie.
- <sup>r</sup> Inclut des cas rapportés de myasthénie grave.
- <sup>s</sup> Inclut des cas rapportés de myocardite auto-immune.
- <sup>t</sup> Inclut des cas rapportés de pneumopathie inflammatoire, d'infiltration pulmonaire, de bronchiolite, de pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique, de pneumopathie interstitielle, d'opacité pulmonaire, de toxicité pulmonaire, de pneumopathie radique.
- <sup>u</sup> Inclut des cas rapportés de diarrhée, de selles impérieuses, de selles fréquentes, de diarrhée hémorragique, d'hypermotilité gastro-intestinale.
- <sup>v</sup> Inclut des cas rapportés de colite, de colite auto-immune, de colite ischémique, de colite microscopique, de colite ulcéreuse, d'entérocologie d'origine immunologique.
- <sup>w</sup> Inclut des cas rapportés de douleur oropharyngée, d'inconfort oropharyngé, d'irritation de la gorge.
- <sup>x</sup> Inclut des cas rapportés de pancréatite auto-immune, de pancréatite, de pancréatite aiguë, de lipase augmentée, d'amylase augmentée.
- <sup>y</sup> 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.
- <sup>z</sup> Inclut des cas rapportés d'acné, d'acné pustuleuse, de cloque, de bulle hémorragique, de dermatite, de dermatite acnéiforme, de dermatite allergique, de dermatite exfoliatrice, d'éruption médicamenteuse, d'eczéma, d'eczéma infecté, d'érythème, d'érythème de la paupière, d'éruption cutanée de la paupière, d'érythème pigmenté fixe, de folliculite, de furoncle, de dermatite des mains, de bulle labiale, de bulle hémorragique buccale, de syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, d'éruption cutanée, d'éruption cutanée érythémateuse, d'éruption cutanée folliculaire, d'éruption cutanée généralisée, d'éruption cutanée maculaire, d'éruption cutanée maculo-papuleuse, d'éruption cutanée papuleuse, d'éruption cutanée papulosquameuse, d'éruption cutanée pruritique, d'éruption cutanée pustuleuse, d'éruption cutanée vésiculaire, de dermatite scrotale, de dermatite séborrhéique, d'exfoliation cutanée, de toxicité cutanée, d'ulcère cutané.
- <sup>aa</sup> Inclut des cas rapportés de douleur musculo-squelettique, de myalgie, de douleur osseuse.
- <sup>ab</sup> Inclut des cas rapportés de myosite, de rhabdomyolyse, de pseudopolyarthrite rhizomélique, de dermatomyosite, d'abcès musculaire, de myoglobinurie.
- <sup>ac</sup> Inclut des cas rapportés de protéinurie, de présence de protéines dans les urines, d'hémoglobinurie, d'anomalie des urines, de syndrome néphrotique, d'albuminurie.

<sup>ad</sup> Inclut des cas rapportés de néphrite auto-immune, de néphrite, de néphropathie du purpura rhumatoïde (purpura de Henoch-Schönlein), de glomérulonéphrite paranéoplasique, de néphrite tubulo-interstitielle.

<sup>ae</sup> Inclut des cas rapportés d'hypokaliémie, de diminution du potassium dans le sang.

<sup>af</sup> Inclut des cas rapportés d'hyponatrémie, de diminution du sodium dans le sang.

<sup>ag</sup> Inclut des cas rapportés d'hypoxie, de diminution de la saturation en oxygène, de pO<sub>2</sub> diminuée.

<sup>ah</sup> Inclut des cas rapportés d'alopécie, de madarose, d'alopécie en plaque, d'alopécie totale, d'hypotrichose.

<sup>ai</sup> Inclut des cas rapportés d'hypertension, d'augmentation de la pression artérielle, de crise hypertensive, d'augmentation de la pression artérielle systolique, d'hypertension diastolique, de pression artérielle insuffisamment contrôlée, de rétinopathie hypertensive, de néphropathie hypertensive, d'hypertension essentielle.

<sup>aj</sup> Inclut des cas rapportés de sepsis, de choc septique, d'urosepsis, de sepsis neutropénique, de sepsis pulmonaire, de sepsis bactérien, de sepsis à klebsiella, de sepsis abdominal, de sepsis à candida, de sepsis à escherichia, de sepsis à pseudomonas, de sepsis à staphylocoques.

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

### 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 2,9 % (111/3 854) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Sur ces 111 patients, un a présenté un événement d'évolution fatale. Le délai médian de survenue a été de 4,0 mois (intervalle de 3 jours à 29,8 mois). La durée médiane de l'événement indésirable a été de 1,6 mois (intervalle de 1 jour à 21,7+ mois ; + signale une valeur censurée). La pneumopathie a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 18 patients (0,5 %). Une pneumopathie inflammatoire nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenue chez 1,7 % (64/3 854) des patients recevant l'atezolizumab en monothérapie.

#### *Hépatite d'origine immunologique*

Une hépatite est survenue chez 1,8 % (68/3 854) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Sur ces 68 patients, deux ont présenté un événement d'évolution fatale. Le délai médian de survenue a été de 1,5 mois (intervalle de 7 jours à 18,8 mois). La durée médiane de l'événement indésirable a été de 2,1 mois (intervalle de 1 jour à 22,0+ mois ; + signale une valeur censurée). L'hépatite a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 10 patients (0,3 %). Une hépatite nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenue chez 0,5 % (19/3 854) des patients recevant l'atezolizumab en monothérapie.

#### *Colite d'origine immunologique*

Une colite est survenue chez 1,2 % (46/3 854) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 4,8 mois (intervalle de 15 jours à 17,2 mois). La durée médiane de l'événement indésirable a été de 1,2 mois (intervalle de 4 jours à 35,9+ mois ; + signale une valeur censurée). La colite a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 15 patients (0,4 %). Une colite nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenue chez 0,5 % (21/3 854) des patients recevant l'atezolizumab en monothérapie.

Endocrinopathies d'origine immunologique*Troubles de la thyroïde*

Une hypothyroïdie est survenue chez 6,3 % (244/3 854) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 4,6 mois (intervalle de 1 jour à 34,5 mois). Une hyperthyroïdie est survenue chez 1,6 % (61/3 854) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 2,4 mois (intervalle de 21 jours à 24,3 mois).

*Insuffisance surrénalienne*

Une insuffisance surrénalienne est survenue chez 0,4 % (15/3 854) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 5,9 mois (intervalle de 1 jour à 21,4 mois). La durée médiane de l'événement indésirable a été de 16,8 mois (intervalle de 2 jours à 35,4+ mois ; + signale une valeur censurée). Une insuffisance surrénalienne a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 2 patients (< 0,1 %). Une insuffisance surrénalienne nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenue chez 0,3 % (12/3 854) des patients recevant l'atezolizumab en monothérapie.

*Hypophysite*

Une hypophysite est survenue chez < 0,1 % (3/3 854) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 5,3 mois (intervalle de 23 jours à 13,7 mois). Chez deux patients (< 0,1 %), l'hypophysite a nécessité l'utilisation de corticoïdes et le traitement par l'atezolizumab a été arrêté chez un patient (< 0,1 %).

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

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

*Diabète*

Un diabète est survenu chez 0,4 % (16/3 854) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 5,3 mois (intervalle de 4 jours à 29,0 mois). Le diabète a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez < 0,1 % (3/3 854) des patients.

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

Méningo-encéphalite d'origine immunologique

Une méningo-encéphalite est survenue chez 0,4 % (14/3 854) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 16 jours (intervalle de 1 jour à 12,5 mois). La durée médiane de l'événement indésirable a été de 22 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 % (6/3 854) des patients recevant l'atezolizumab et quatre patients (0,1 %) ont arrêté l'atezolizumab.

Neuropathies d'origine immunologique

Un syndrome de Guillain-Barré et une polyneuropathie démyélinisante sont survenus chez 0,1 % (5/3 854) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 7,0 mois (intervalle de 17 jours à 8,1 mois). La durée médiane de l'événement indésirable a été de 8,0 mois (intervalle de 19 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 % (2/3 854) des patients recevant l'atezolizumab en monothérapie.

Syndrome myasthénique

Une myasthénie est survenue chez < 0,1 % (1/3 854) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai de survenue a été de 1,2 mois.

Pancréatite d'origine immunologique

Une pancréatite, incluant une augmentation de l'amylase et de la lipase, est survenue chez 0,8 % (30/3 854) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 5,0 mois (intervalle de 1 jour à 24,8 mois). La durée médiane de l'événement indésirable a été de 24 jours (intervalle de 3 jours à 22,4+ mois ; + signale une valeur censurée). La pancréatite a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 3 patients (< 0,1 %). Une pancréatite nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenue chez 0,1 % (5/3 854) des patients recevant l'atezolizumab en monothérapie.

Myocardite d'origine immunologique

Une myocardite est survenue chez < 0,1 % (1/3 854) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai de survenue a été de 4,9 mois. La durée de l'événement indésirable a été de 14 jours. La myocardite a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 1 patient (< 0,1 %).

Néphrite d'origine immunologique

Une néphrite est survenue chez 0,2 % (9/3 854) des patients ayant reçu l'atezolizumab. Le délai médian de survenue était de 5,1 mois (intervalle de 2 jours à 17,5 mois). Une néphrite a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 4 patients (0,1 %). Trois patients (< 0,1 %) ont nécessité l'utilisation de corticoïdes.

Myosite d'origine immunologique

Une myosite est survenue chez 0,4 % (16/3 854) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Le délai médian de survenue a été de 3,3 mois (intervalle de 12 jours à 11,0 mois). La durée médiane était de 4,4 mois (intervalle de 2 jours à 22,6+ mois ; + signale une valeur censurée). La myosite a conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 1 patient (< 0,1 %). Sept patients (0,2 %) ont nécessité l'utilisation de corticoïdes.

Réactions cutanées sévères d'origine immunologique

Des réactions cutanées sévères sont survenues chez 0,7 % (26/3 854) des patients ayant reçu l'atezolizumab en monothérapie. Sur ces 26 patients, un a présenté un événement d'évolution fatale. Le délai médian de survenue a été de 5,9 mois (intervalle de 4 jours à 15,5 mois). La durée médiane était de 2,3 mois (intervalle de 1 jour à 22,1+ mois ; + signale une valeur censurée). Les réactions cutanées sévères ont conduit à l'arrêt d'atezolizumab chez 3 patients (< 0,1 %). Des réactions cutanées sévères nécessitant l'utilisation de corticoïdes systémiques sont survenues chez 0,2 % (8/3 854) des patients recevant l'atezolizumab en monothérapie.

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

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

### Immunogénicité

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

Sur la base des données groupées des patients traités par atezolizumab en monothérapie (N = 2 972) et en association (N = 2 285), les fréquences suivantes d'événements indésirables ont été observées respectivement dans la population ADA positive comparée à la population ADA négative : 48,6 % d'événements indésirables de grade 3-4 vs. 42,6 %, 42,2 % d'événements indésirables graves vs. 36,0 %, 6,2 % d'événements indésirables conduisant à un arrêt de traitement vs. 6,5 % (en monothérapie) ; 63,9 % d'événements indésirables de grade 3-4 vs. 60,9 %, 43,9 % d'événements indésirables graves vs. 35,6 %, 22,8 % d'événements indésirables conduisant à un arrêt de traitement vs. 18,4 % (en association). Cependant, les données disponibles ne permettent pas de tirer des conclusions fermes sur des profils possibles d'événements indésirables.

### Population pédiatrique

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

### Patients âgés

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

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

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté.

## **4.9 Surdosage**

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

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

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

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

##### Carcinome urothélial

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

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

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

L'atezolizumab a été administré à une dose fixe de 1 200 mg par perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines. Aucune réduction de dose d'atezolizumab n'a été autorisée. Les patients ont été traités jusqu'à perte du bénéfice clinique évaluée par l'investigateur ou toxicité inacceptable. La vinflunine a été administrée à une dose de 320 mg/m<sup>2</sup> par perfusion intraveineuse le jour 1 de chaque cycle de 3 semaines jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Le paclitaxel a été administré à une dose de 175 mg/m<sup>2</sup> par perfusion intraveineuse sur 3 heures le jour 1 de chaque cycle de 3 semaines jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Le docétaxel a été administré à une dose de 75 mg/m<sup>2</sup> par perfusion intraveineuse le jour 1 de chaque cycle de 3 semaines jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Pour tous les patients traités, la durée médiane de traitement était de 2,8 mois pour le bras atezolizumab, de 2,1 mois pour les bras vinflunine et paclitaxel et de 1,6 mois pour le bras docétaxel.

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

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

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

Une analyse exploratoire actualisée de la survie a été réalisée avec une durée médiane de suivi de la survie de 34 mois dans la population ITT. L'OS médiane était de 8,6 mois (IC à 95 % : [7,8 ; 9,6]) dans

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

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

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

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

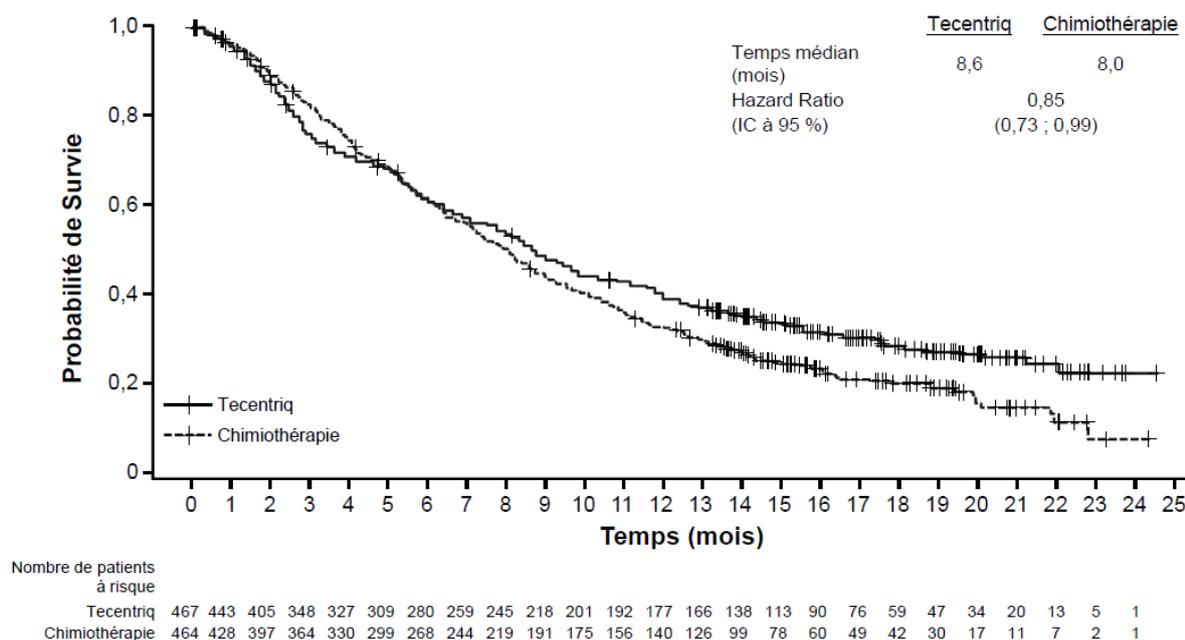
\* Une analyse de l'OS dans la population globale a été réalisée à partir du test du log-rank stratifié et le résultat est présenté dans un but descriptif uniquement (p = 0,0378) ; selon la hiérarchie d'analyse préspecifiée, la valeur de p pour l'analyse d'OS dans la population globale ne peut pas être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

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

\*\* Basé sur une estimation de Kaplan-Meier.

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

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



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

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

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

Dans la cohorte 1, 119 patients ont été traités par l'atezolizumab à la dose de 1 200 mg par perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines jusqu'à progression de la maladie. L'âge médian était de 73 ans. La plupart des patients étaient de sexe masculin (81 %) et la majorité des patients étaient de type caucasien (91 %).

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

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

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

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

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

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

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

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

Dans la cohorte 2, les co-critères principaux d'évaluation d'efficacité étaient les ORR confirmés, évalués par un CRI suivant les critères RECIST v1.1 et les ORR évalués par l'investigateur suivant les critères RECIST modifiés (mRECIST). Il y a eu 310 patients traités par l'atezolizumab 1 200 mg par perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines jusqu'à perte du bénéfice clinique. L'analyse primaire de la cohorte 2 a été réalisée lorsque tous les patients ont été suivis pendant au moins 24 semaines.

Les co-critères principaux d'évaluation de l'étude ont été atteints dans la cohorte 2, démontrant des ORR statistiquement significatifs, évalués par un CRI suivant les critères RECIST v1.1 et évalués par

l'investigateur suivant les critères mRECIST, comparés à un taux de réponse préspecifié de 10 % du comparateur historique.

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

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

Sur la base d'une recommandation d'un comité de surveillance indépendant après une revue préliminaire des données de survie, le recrutement de patients dans le bras de traitement atezolizumab en monothérapie dont les tumeurs présentent une faible expression de PD-L1 (moins de 5 % de cellules immunitaires marquées positives pour PD-L1 par immunohistochimie) a été arrêté après l'observation d'une survie globale diminuée pour ce sous-groupe. Le comité de surveillance indépendant n'a pas recommandé de changement du traitement pour les patients qui avaient déjà été randomisés et qui recevaient le traitement dans le bras en monothérapie. Aucun autre changement n'a été recommandé.

#### Cancer bronchique non à petites cellules

##### *Traitement de première ligne du cancer bronchique non à petites cellules*

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

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

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

Au total, 1202 patients ont été inclus et randomisés selon un rapport 1:1:1 pour recevoir l'un des traitements décrits dans le tableau 5. La randomisation a été stratifiée selon le sexe, la présence de métastases hépatiques et le statut d'expression de PD-L1 sur les TC et les IC.

**Tableau 5 : Traitements intraveineux (IMpower150)**

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

<sup>a</sup> L'atezolizumab est administré jusqu'à perte du bénéfice clinique évaluée par l'investigateur

<sup>b</sup> La dose initiale de paclitaxel pour les patients d'origine asiatique était de 175 mg/m<sup>2</sup> en raison du taux global plus élevé de toxicités hématologiques chez les patients issus de pays asiatiques comparativement aux patients issus de pays non asiatiques

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

<sup>d</sup> Le bevacizumab est administré jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable

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

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

Au moment de l'analyse intermédiaire de l'OS, les patients avaient une durée médiane de suivi de 19,7 mois. Les principaux résultats de cette analyse, ainsi que ceux de l'analyse actualisée de la PFS dans la population ITT, sont résumés dans les tableaux 6 et 7. La courbe de Kaplan-Meier pour l'OS dans la population ITT est présentée en figure 2. La figure 3 résume les résultats de l'OS dans la population ITT et les sous-groupes PD-L1. Les résultats de PFS actualisés sont également présentés en figures 4 et 5.

Tableau 6 : Résumé actualisé de l'efficacité dans la population ITT (IMpower150)

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

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

<sup>1</sup>Basée sur le test du log-rank stratifié

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

<sup>3</sup> Meilleure réponse globale incluant une réponse complète ou une réponse partielle

<sup>‡</sup> Stratifié selon le sexe, la présence de métastases hépatiques et l'expression tumorale de PD-L1 sur les TC et les IC

<sup>^</sup> Le bras C est le groupe de comparaison pour tous les hazard ratios

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

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

Tableau 7 : Résumé actualisé de l'efficacité du bras A vs le bras B dans la population ITT (IMpower150)

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

<sup>1</sup>Basée sur le test du log-rank stratifié

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

<sup>‡</sup> Stratifié selon le sexe, la présence de métastases hépatiques et l'expression tumorale de PD-L1 sur les TC et les IC

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

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

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale dans la population ITT (IMpower150)

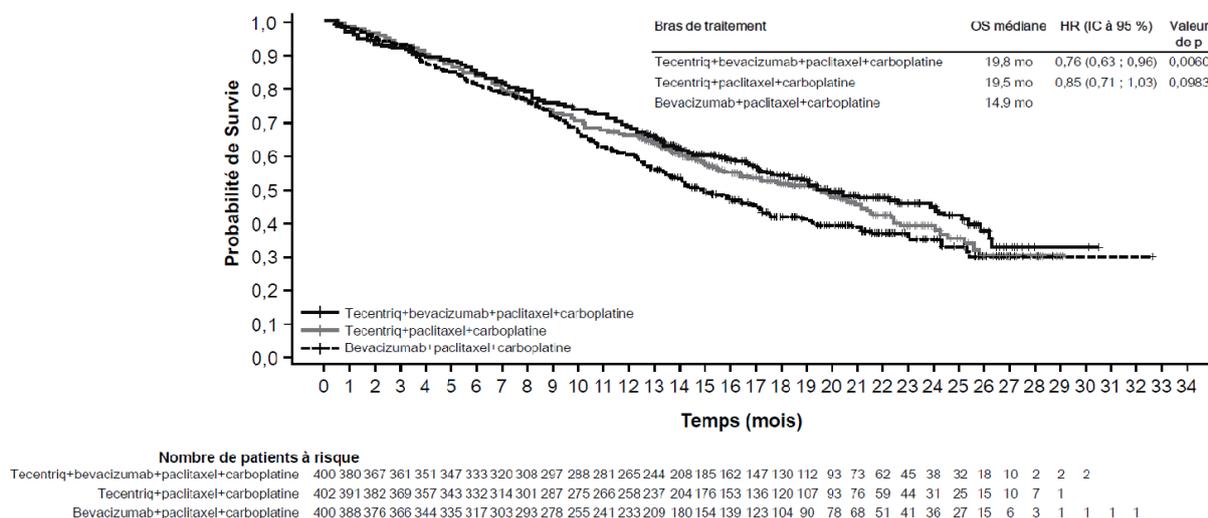


Figure 3 : Forest plot de la survie globale selon l'expression de PD-L1 dans la population ITT, Bras B vs C (IMpower150)

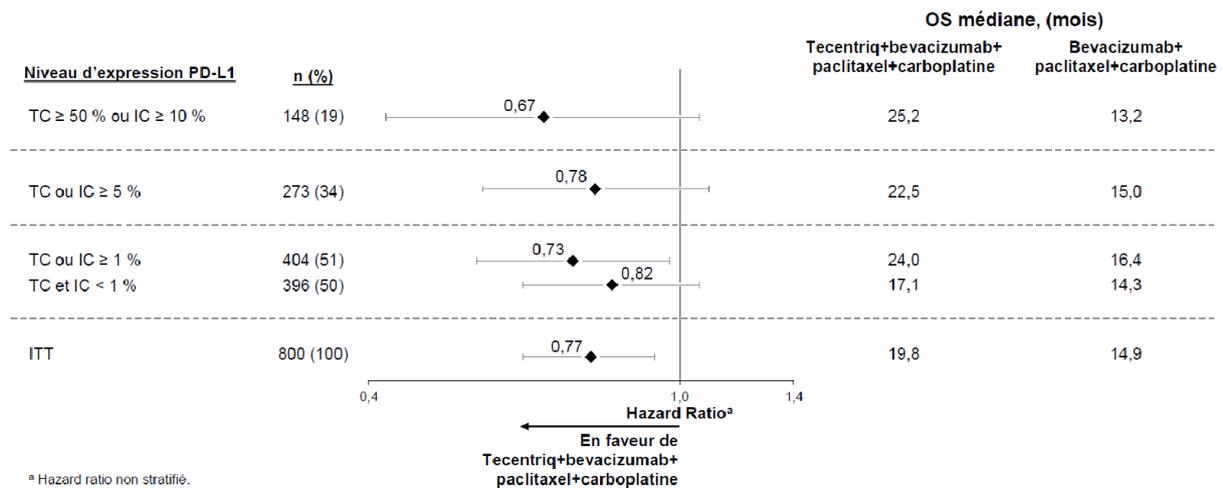


Figure 4 : Courbe de Kaplan-Meier de la PFS dans la population ITT (IMpower150)

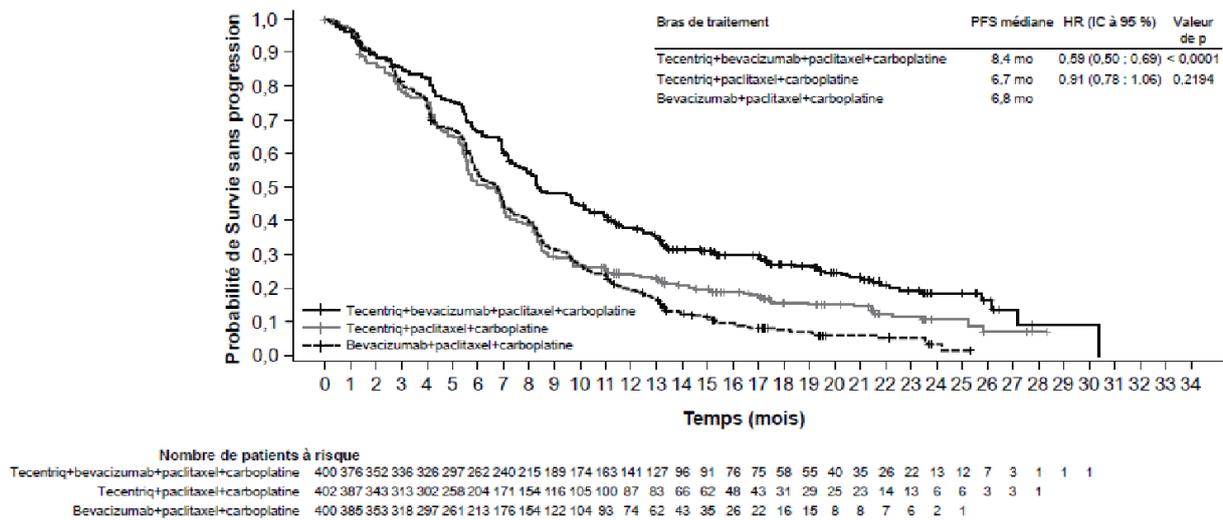
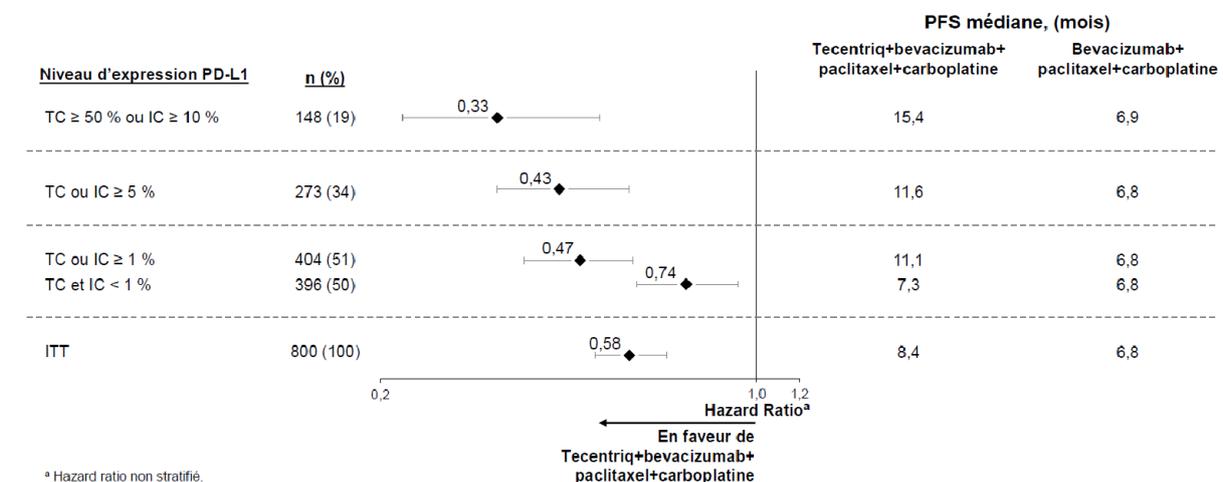


Figure 5 : Forest plot de la survie sans progression selon l'expression de PD-L1 dans la population ITT, Bras B vs C (IMpower150)



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

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

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

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

Les patients, y compris ceux avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK, ont été inclus et randomisés selon un rapport 2 : 1 pour recevoir l'un des traitements décrits dans le tableau 8. La randomisation a été stratifiée selon le sexe, la présence de métastases hépatiques et le statut d'expression de PD-L1 sur les TC et les IC. Les patients recevant le traitement B ont pu changer de traitement et recevoir l'atezolizumab en monothérapie après progression de la maladie.

**Tableau 8 : Traitements intraveineux (IMpower130)**

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

<sup>a</sup> L'atezolizumab est administré jusqu'à perte du bénéfice clinique évaluée par l'investigateur

<sup>b</sup> Le nab-paclitaxel est administré les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle

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

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

L'analyse principale a été réalisée chez tous les patients, en excluant ceux avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK, définie comme la population ITT-WT (n = 679). Les patients avaient une durée médiane de suivi de la survie de 18,6 mois et présentaient une amélioration de l'OS et de la PFS avec l'atezolizumab en association au nab-paclitaxel et au carboplatine, comparé au bras contrôle. Les principaux résultats sont résumés dans le tableau 9 et les courbes de Kaplan-Meier pour l'OS et la PFS sont présentées en figures 6 et 8, respectivement. Les résultats exploratoires de l'OS et de la PFS selon l'expression de PD-L1 sont résumés en figures 7 et 9, respectivement. Les patients atteints de métastases hépatiques ne présentaient pas d'amélioration de la PFS ou de l'OS avec l'atezolizumab en association au nab-paclitaxel et au carboplatine, comparé au nab-paclitaxel et carboplatine (HR de 0,93, [IC à 95 % : 0,59 ; 1,47] pour la PFS et HR de 1,04, [IC à 95 % : 0,63 ; 1,72] pour l'OS, respectivement).

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

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

**Tableau 9 : Résumé de l'efficacité dans la population ITT-WT de l'analyse principale (IMpower130)**

Critères d'évaluation d'efficacité	Bras A (Atezolizumab + nab-paclitaxel + carboplatine)	Bras B (Nab-paclitaxel + carboplatine)
<b>Co-critères principaux d'évaluation</b>		
<b>OS</b>	n = 451	n = 228
Nombre de décès (%)	226 (50,1 %)	131 (57,5 %)
Temps médian avant événements (mois)	18,6	13,9
IC à 95 %	(16,0 ; 21,2)	(12,0 ; 18,7)
Hazard ratio stratifié ‡ (IC à 95 %)	0,79 (0,64 ; 0,98)	
Valeur de p	0,033	
OS à 12 mois (%)	63	56
<b>PFS évaluée par l'investigateur (RECIST v1.1)</b>	n = 451	n = 228
Nombre d'événements (%)	347 (76,9 %)	198 (86,8 %)
Durée médiane de la PFS (mois)	7,0	5,5
IC à 95 %	(6,2 ; 7,3)	(4,4 ; 5,9)
Hazard ratio stratifié ‡ (IC à 95 %)	0,64 (0,54 ; 0,77)	
Valeur de p	< 0,0001	
PFS à 12 mois (%)	29 %	14 %
<b>Autres critères</b>		

Critères d'évaluation d'efficacité	Bras A (Atezolizumab + nab-paclitaxel + carboplatine)	Bras B (Nab-paclitaxel + carboplatine)
<b>ORR évaluée par l'investigateur (RECIST v1.1)<sup>^</sup></b>	n = 447	n = 226
Nombre de répondeurs confirmés (%)	220 (49,2 %)	72 (31,9 %)
IC à 95 %	(44,5 ; 54,0)	(25,8 ; 38,4)
Nombre de réponses complètes (%)	11 (2,5 %)	3 (1,3 %)
Nombre de réponses partielles (%)	209 (46,8 %)	69 (30,5 %)
<b>DOR confirmée évaluée par l'investigateur (RECIST v1.1)<sup>^</sup></b>	n = 220	n = 72
Médiane en mois	8,4	6,1
IC à 95 %	(6,9 ; 11,8)	(5,5 ; 7,9)

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

<sup>^</sup> L'ORR et la DOR confirmés sont des critères exploratoires

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

Figure 6 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (IMpower130)

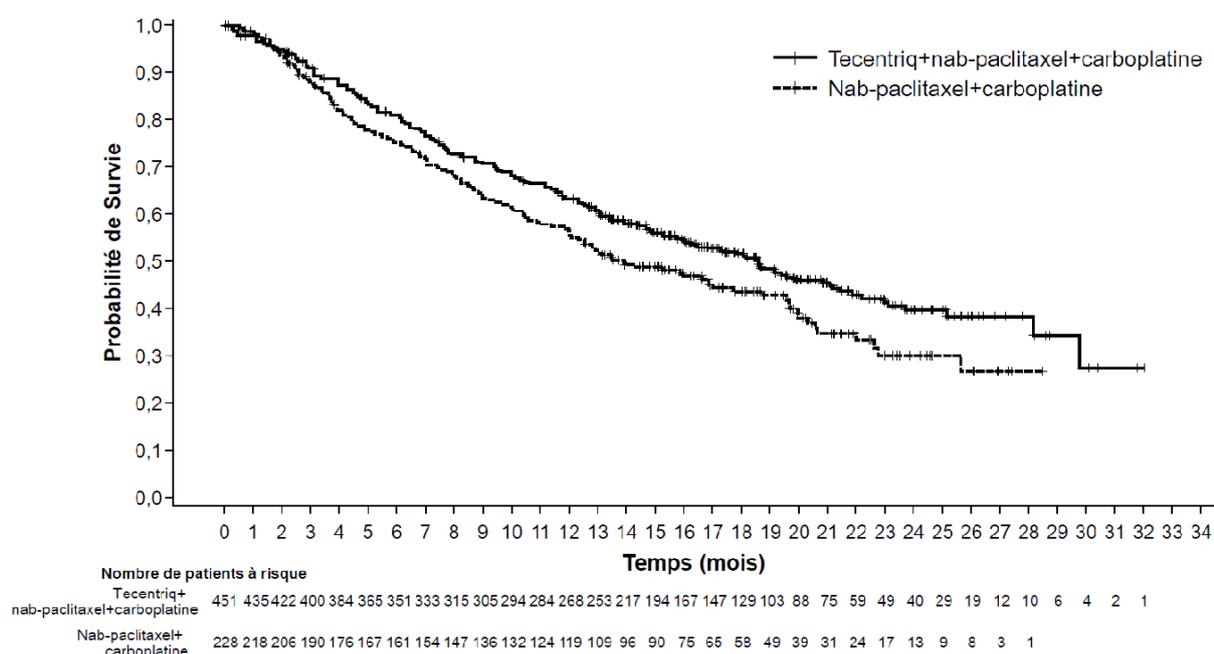
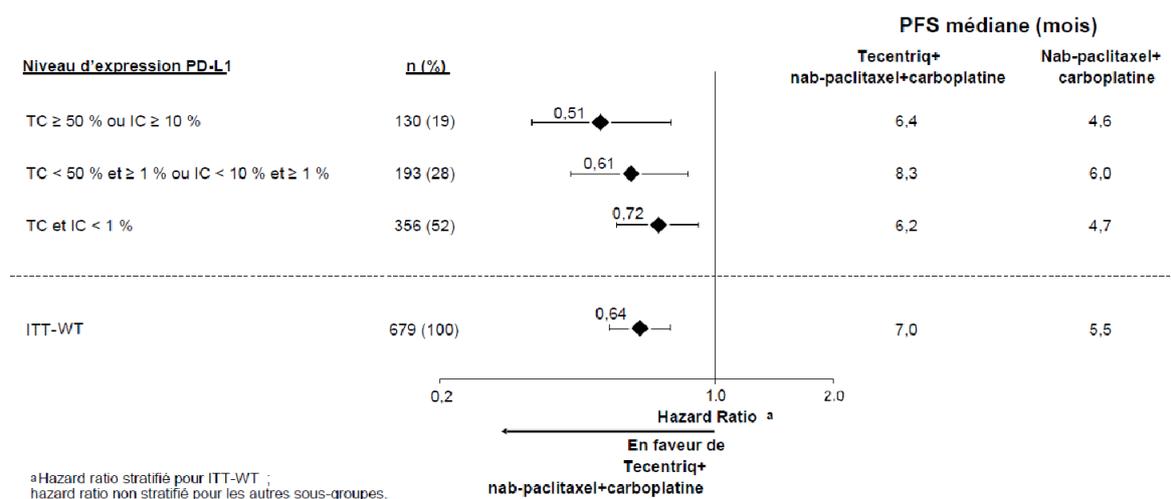




Figure 9 : Forest plot de la survie sans progression selon l'expression de PD-L1 (IMpower130)



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

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

Au total, 572 patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir atezolizumab (bras A) ou une chimiothérapie (bras B). L'atezolizumab a été administré à une dose fixe de 1200 mg par perfusion IV toutes les 3 semaines jusqu'à la perte du bénéfice clinique évaluée par l'investigateur ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Les schémas thérapeutiques de chimiothérapie sont décrits dans le tableau 10. La randomisation a été stratifiée selon le sexe, l'indice de performance ECOG, l'histologie, et l'expression de PD-L1 sur les cellules tumorales (TC) et les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (IC).

**Tableau 10 : Schémas thérapeutiques de chimiothérapie par voie intraveineuse (IMpower110)**

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

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

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

<sup>c</sup> La gemcitabine est administrée les jours 1 et 8 de chaque cycle

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

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

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

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

Dans une analyse exploratoire de l'OS avec un plus long suivi (médiane : 31,3 mois) pour ces patients, l'OS médiane pour le bras atezolizumab était inchangée par rapport à l'analyse intermédiaire principale de l'OS (20,2 mois) et était de 14,7 mois pour le bras chimiothérapie (HR de 0,76, IC à 95 % : [0,54 ; 1,09]). Les résultats clés issus de l'analyse exploratoire sont résumés dans le tableau 11. Les courbes de Kaplan-Meier pour l'OS et la PFS chez les patients présentant une expression élevée de PD-L1 sont présentées en figures 10 et 11. Une proportion plus élevée de patients est décédée au cours des 2,5 premiers mois dans le bras atezolizumab (16/107, 15,0 %) par rapport au bras chimiothérapie (10/98, 10,2 %). Aucun facteur spécifique associé aux décès prématurés n'a pu être identifié.

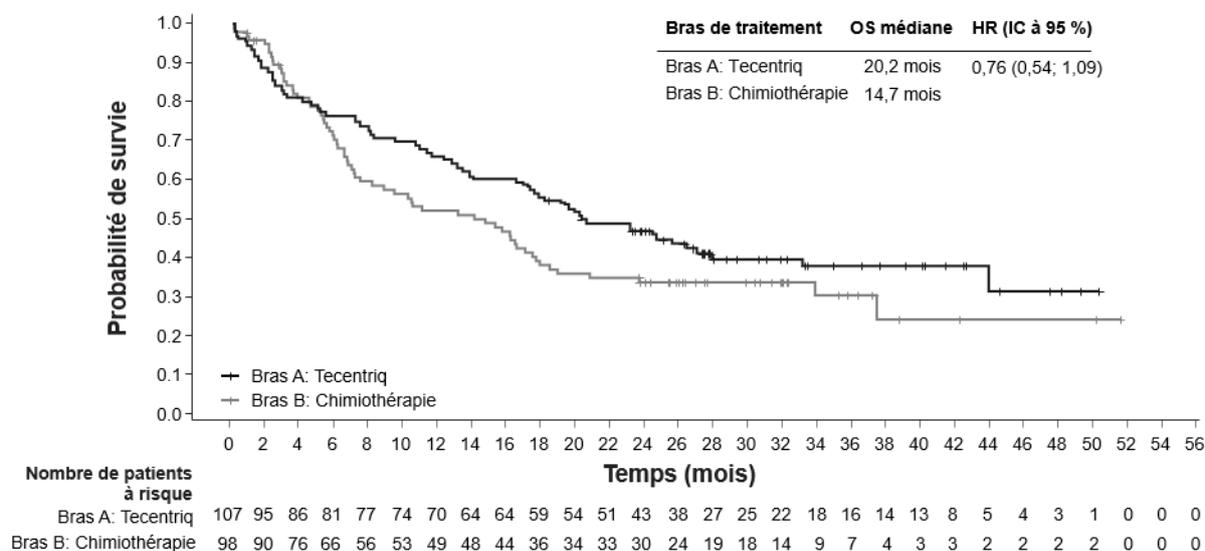
**Tableau 11 : Résumé de l'efficacité chez les patients présentant une expression élevée de PD-L1  $\geq 50$  % sur les cellules tumorales ou  $\geq 10$  % sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (IMpower110)**

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

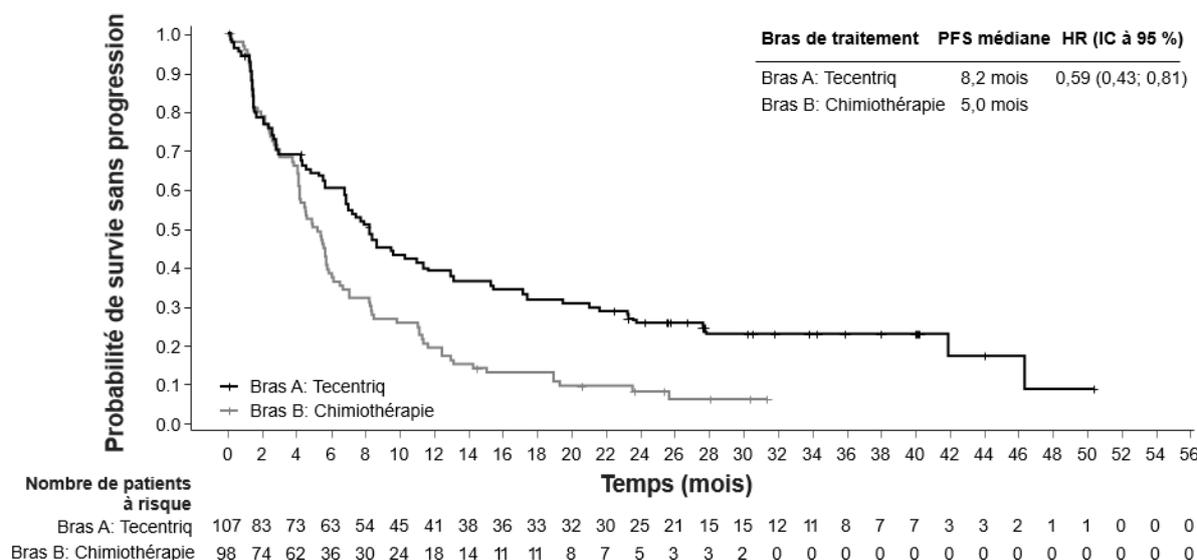
<sup>‡</sup> Stratifié selon le sexe et l'indice de performance ECOG (0 vs 1)

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

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



**Figure 11 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression chez les patients présentant une expression élevée de PD-L1  $\geq 50$  % sur les cellules tumorales ou  $\geq 10$  % sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (IMpower110)**



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

#### *Traitement de deuxième ligne du cancer bronchique non à petites cellules*

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

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

L'étude a inclus au total 1 225 patients et selon le plan d'analyse, les 850 premiers patients randomisés étaient inclus dans l'analyse primaire d'efficacité. La randomisation a été stratifiée selon le statut d'expression de PD-L1 sur les IC, le nombre de chimiothérapies antérieures et l'histologie. Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir l'atezolizumab ou du docétaxel.

L'atezolizumab a été administré à une dose fixe de 1 200 mg par perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines. Aucune réduction de dose n'a été autorisée. Les patients ont été traités jusqu'à perte du bénéfice clinique évaluée par l'investigateur. Le docétaxel a été administré à une dose de 75 mg/m<sup>2</sup> par perfusion intraveineuse le jour 1 de chaque cycle de 3 semaines jusqu'à progression de la maladie. Pour

tous les patients traités, la durée médiane de traitement a été de 2,1 mois pour le bras docétaxel et de 3,4 mois pour le bras atezolizumab.

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

Le critère principal d'évaluation d'efficacité était la survie globale (OS). Les principaux résultats de l'analyse primaire de cette étude avec un suivi médian de la survie de 21 mois sont résumés dans le tableau 12. Les courbes de Kaplan-Meier pour l'OS dans la population ITT sont présentées en figure 12. La figure 13 résume les résultats de l'OS dans la population ITT et les sous-groupes PD-L1, démontrant un bénéfice d'OS avec l'atezolizumab dans tous les sous-groupes, incluant ceux avec une expression de PD-L1 < 1 % sur les TC et les IC.

Tableau 12 : Résumé de l'efficacité dans la population de l'analyse primaire (population globale\*) (OAK)

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

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

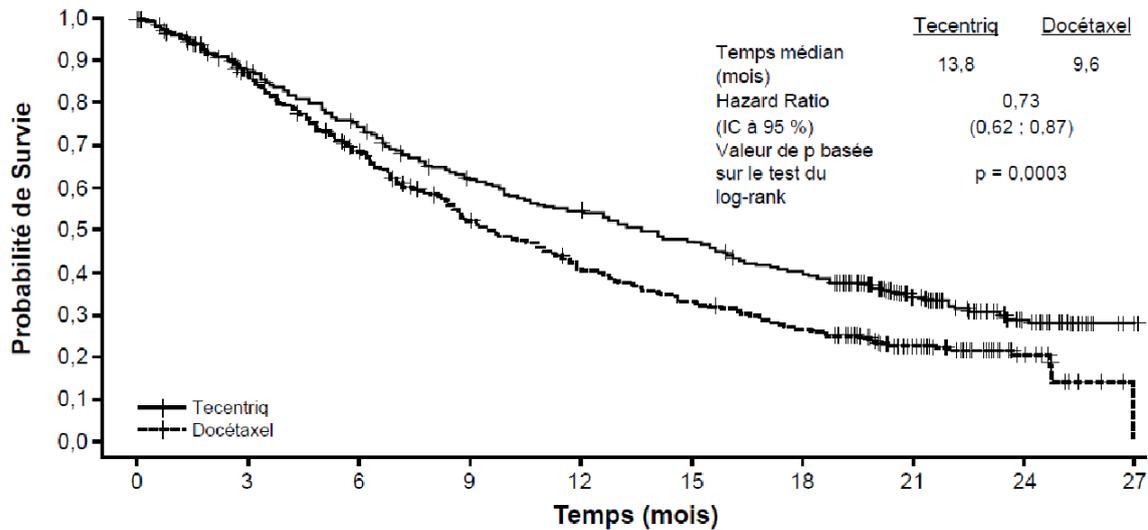
\* La population de l'analyse primaire est composée des 850 premiers patients randomisés.

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

\*\* Basée sur le test du log-rank stratifié

\*\*\* Basée sur les estimations de Kaplan-Meier

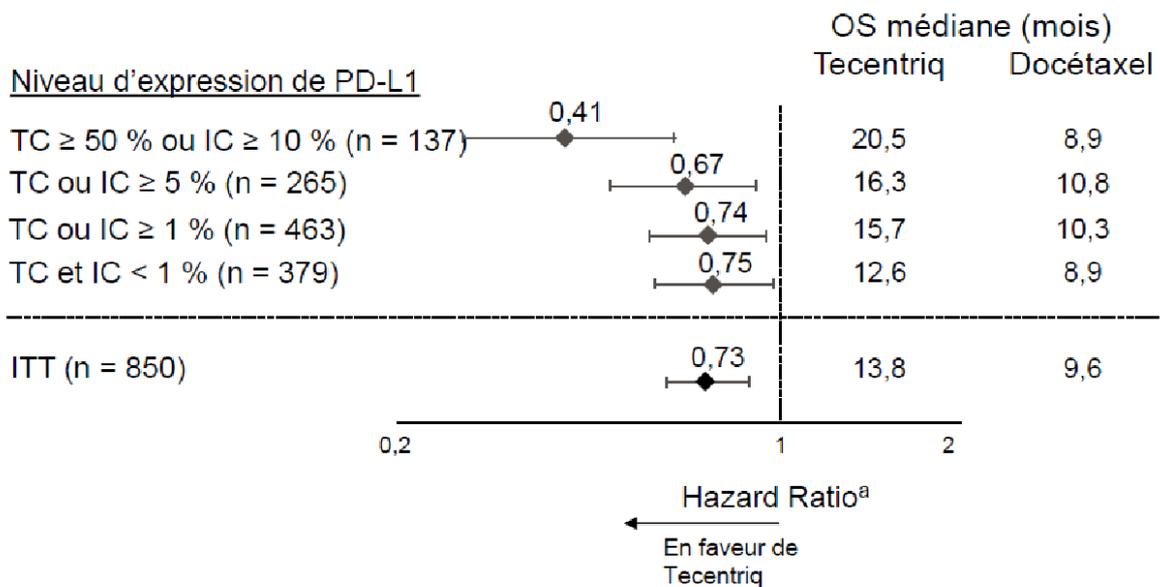
Figure 12 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale dans la population de l'analyse primaire (population globale) (OAK)



Nombre de patients à risque																														
	Tecentriq	Docétaxel	425	407	382	363	342	326	305	279	260	248	234	223	218	205	198	188	175	163	157	141	116	74	54	41	28	15	4	1
Tecentriq	425	390	365	336	311	286	263	236	219	195	179	168	151	140	132	123	116	104	98	90	70	51	37	28	16	6	3			
Docétaxel	425	390	365	336	311	286	263	236	219	195	179	168	151	140	132	123	116	104	98	90	70	51	37	28	16	6	3			

L'Hazard Ratio est estimé sur la base d'un modèle de Cox stratifié ; la valeur de p est estimée sur la base d'un test du log-rank stratifié.

Figure 13 : Forest plot de la survie globale selon l'expression de PD-L1 dans la population de l'analyse primaire (OAK)



<sup>a</sup>HR stratifié pour ITT et TC ou IC ≥ 1 %. HR non stratifié pour les autres sous-groupes exploratoires.

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

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

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

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

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

#### Cancer bronchique à petites cellules

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

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

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

Au total, 403 patients ont été inclus et randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir l'un des traitements décrits dans le tableau 13. La randomisation a été stratifiée selon le sexe, l'indice de performance ECOG et la présence de métastases cérébrales.

Tableau 13 : Traitements intraveineux (IMpower133)

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

<sup>a</sup> L'atezolizumab est administré jusqu'à perte du bénéfice clinique évaluée par l'investigateur

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

<sup>c</sup> L'étoposide a été administré aux jours 1, 2 et 3 de chaque cycle

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

Au moment de l'analyse principale, les patients avaient une durée médiane de suivi de la survie de 13,9 mois. Une amélioration statistiquement significative de l'OS a été observée avec l'atezolizumab en association au carboplatine et à l'étoposide, comparé au bras contrôle (HR de 0,70, IC à 95 % : [0,54 ; 0,91] ; OS médiane de 12,3 mois vs 10,3 mois). Dans l'analyse finale exploratoire de l'OS avec un plus long suivi (médiane : 22,9 mois), l'OS médiane pour les deux bras était inchangée par rapport à l'analyse intermédiaire principale de l'OS. Les résultats de PFS, d'ORR et de DOR issus de l'analyse principale, ainsi que l'analyse finale exploratoire de l'OS, sont résumés dans le tableau 14. Les courbes de Kaplan-Meier pour l'OS et la PFS sont présentées en figures 14 et 15. Les données sur les patients présentant des métastases cérébrales sont trop limitées pour tirer des conclusions sur cette population.

Tableau 14 : Résumé de l'efficacité (IMpower133)

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

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

<sup>‡</sup> Stratifié selon le sexe et l'indice de performance ECOG

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

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

\*\*\* Dans un but descriptif uniquement

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

Figure 14 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (IMpower133)

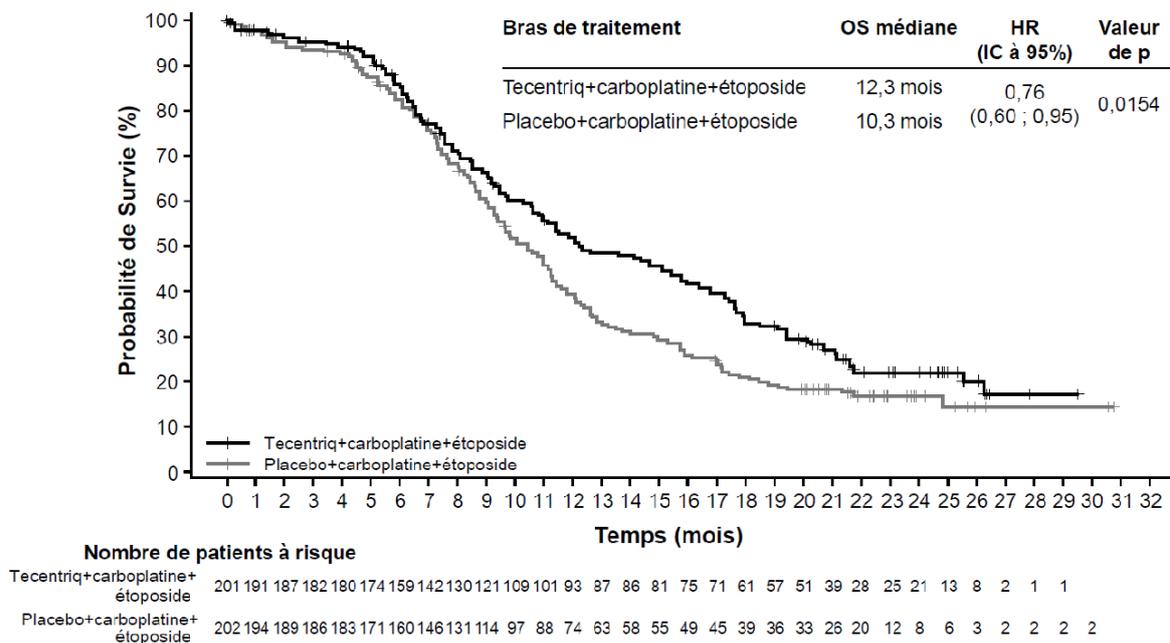
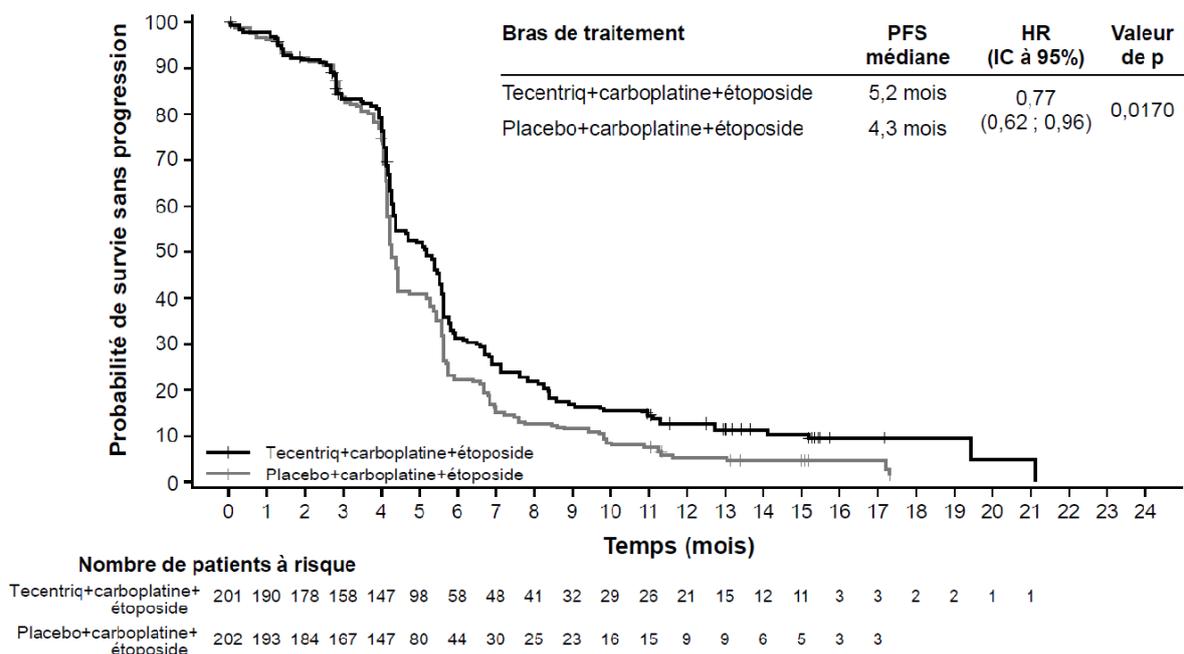


Figure 15 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (IMpower133)



### Carcinome hépatocellulaire

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

Un essai clinique de phase III, randomisé, multicentrique, international, en ouvert, IMbrave150, a été mené afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'atezolizumab en association au bevacizumab, chez des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire localement avancé ou métastatique et/ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur. Un total de 501 patients ont été randomisés (selon un rapport 2:1) pour recevoir, soit l'atezolizumab (1 200 mg) et 15 mg/kg de bevacizumab toutes les 3

semaines par perfusion intraveineuse, soit le sorafénib 400 mg par voie orale deux fois par jour. La randomisation a été stratifiée selon la zone géographique, l'invasion macrovasculaire et/ou l'extension extra-hépatique, le taux d'alpha-foetoprotéine (AFP) à l'inclusion et l'indice de performance ECOG. Les patients dans les deux bras ont reçu le traitement jusqu'à perte du bénéfice clinique ou toxicité inacceptable. Les patients ont pu arrêter, soit l'atezolizumab, soit le bevacizumab, (p. ex., en raison d'événements indésirables) et continuer le traitement en monothérapie jusqu'à perte du bénéfice clinique ou toxicité inacceptable associée à la monothérapie.

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

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

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

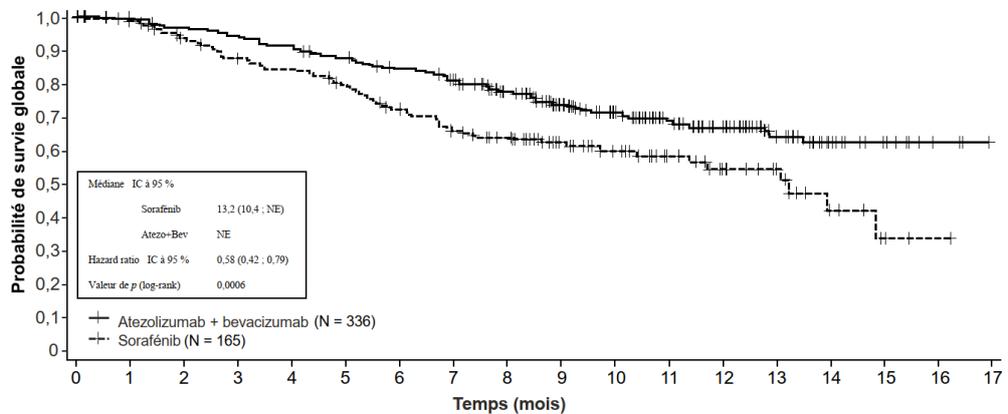
Les co-critères principaux d'efficacité étaient la survie globale (OS) et la survie sans progression (PFS) évaluée par un comité de revue indépendant (CRI) selon les critères RECIST v1.1. Au moment de l'analyse primaire, les patients avaient une durée médiane de suivi de la survie de 8,6 mois. Les données ont démontré une amélioration statistiquement significative de l'OS et de la PFS évaluée par le CRI selon les critères RECIST v1.1 avec l'association atezolizumab + bevacizumab comparé au sorafénib. Une amélioration statistiquement significative du taux de réponse objective (ORR) confirmé par le CRI selon les critères RECIST v1.1 et les critères RECIST modifiés pour le CHC (mRECIST) a également été observée. Les résultats clés d'efficacité sont résumés dans le tableau 15. Les courbes de Kaplan-Meier de l'OS et de la PFS sont présentées en figures 16 et 17.

Tableau 15 : Résumé de l'efficacité (IMbrave150)

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

PFS = survie sans progression ; RECIST = Critères d'Évaluation de la Réponse dans les Tumeurs Solides v1.1 ; mRECIST CHC = évaluation selon les critères RECIST modifiés pour le carcinome hépatocellulaire ; IC = intervalle de confiance ; ORR = taux de réponse objective ; DOR = durée de la réponse ; OS = survie globale ; NE = non estimable

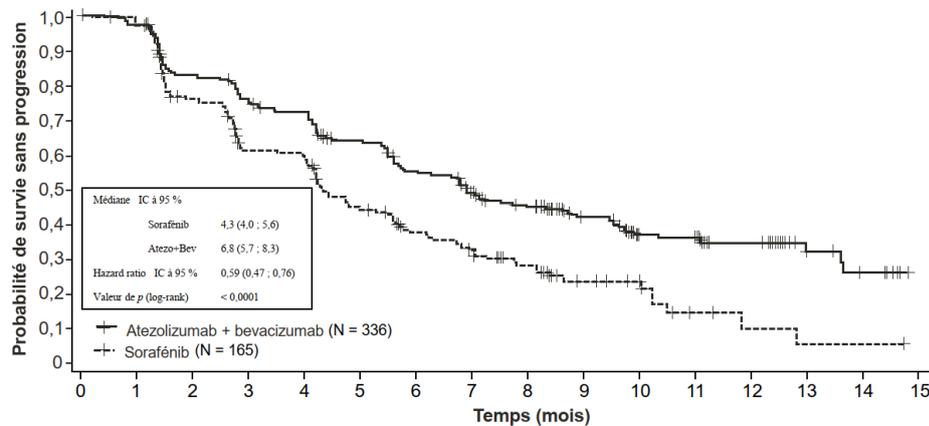
Figure 16 : Courbe de Kaplan-Meier de l'OS dans la population ITT (IMbrave150)



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

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

Figure 17 : Courbe de Kaplan-Meier de la PFS évaluée par le CRI selon les critères RECIST v1.1 dans la population ITT (IMbrave150)



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

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

### Efficacité chez les patients âgés

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

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

### Population pédiatrique

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 1 200 mg administrée toutes les 3 semaines. Une analyse de population incluant 472 patients a décrit la pharmacocinétique d'atezolizumab pour l'intervalle de dose de 1 à 20 mg/kg avec un modèle d'élimination bi-compartimental linéaire avec élimination de premier ordre. Une analyse pharmacocinétique de population indique que l'état d'équilibre est obtenu après 6 à 9 semaines (2 à 3 cycles) d'administration répétée. L'accumulation systémique s'est traduite par une multiplication de l'aire sous la courbe, de la concentration maximale et de la concentration résiduelle de 1,91, 1,46 et 2,75 fois, respectivement.

### Absorption

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

### Distribution

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

### Biotransformation

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

### Élimination

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

### Populations particulières

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

### Patients âgés

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

### Population pédiatrique

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 1 200 mg d'atezolizumab toutes les 3 semaines après normalisation du poids corporel, avec une tendance à une exposition plus faible chez les patients pédiatriques associée à la diminution du poids corporel. Ces différences n'étaient pas associées à une diminution des concentrations d'atezolizumab en dessous de l'exposition thérapeutique cible. Les données pour les enfants < 2 ans étant limitées, aucune conclusion ne peut être faite.

### Insuffisance rénale

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 m<sup>2</sup> ; n = 208) ou modérée (DFGe de 30 à 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ; n = 116) comparé aux patients présentant une fonction rénale normale (DFGe supérieur ou égal à 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ; n = 140). Seuls quelques patients souffraient d'insuffisance rénale sévère (DFGe de 15 à 29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ; n = 8) (voir rubrique 4.2). L'effet de l'insuffisance rénale sévère sur la pharmacocinétique d'atezolizumab n'est pas connu.

### Insuffisance hépatique

Aucune étude spécifique d'atezolizumab n'a été réalisée chez des patients insuffisants hépatiques. Dans l'analyse pharmacocinétique de population, aucune différence cliniquement importante n'a été observée pour la clairance d'atezolizumab observée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (bilirubine ≤ LSN et ASAT > LSN ou bilirubine > 1,0 × LSN à 1,5 × LSN et quel que soit l'ASAT) ou ceux présentant une insuffisance hépatique modérée (bilirubine > 1,5 à 3 x LSN et quel que soit l'ASAT) en comparaison aux patients présentant une fonction hépatique normale (bilirubine ≤ LSN et ASAT ≤ LSN). Aucune donnée n'est disponible chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (bilirubine > 3 x LSN et quel que soit l'ASAT). L'insuffisance hépatique a été définie par les critères de dysfonctionnement hépatique du National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG) (voir rubrique 4.2). L'effet d'une insuffisance hépatique sévère (bilirubine > 3 × LSN et quel que soit l'ASAT) sur la pharmacocinétique d'atezolizumab n'est pas connu.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

### Carcinogénicité

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

### Mutagénicité

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

### Fertilité

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

### Tératogénicité

Aucune étude sur la reproduction ni étude de tératogénicité n'a été menée chez l'animal avec l'atezolizumab. Les études chez l'animal ont montré que l'inhibition de la voie PD-L1/PD1 peut entraîner un rejet 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 embryon-fœtale.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

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

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### **6.3 Durée de conservation**

#### Flacon non ouvert

2 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  $2^{\circ}\text{C}$  et  $8^{\circ}\text{C}$  depuis le moment de la préparation.

D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion préparée doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et conditions de conservation après dilution et jusqu'à l'utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre  $2^{\circ}\text{C}$  et  $8^{\circ}\text{C}$  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  $2^{\circ}\text{C}$  et  $8^{\circ}\text{C}$ ).  
Ne pas congeler.  
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

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

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de type I muni d'un bouchon en élastomère butyle et d'une capsule en aluminium avec un opercule en plastique bleu contenant 20 mL de solution à diluer pour perfusion.

Boîte de un flacon.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

### Préparation, manipulation et conservation aseptiques

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

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

Ne pas agiter.

### Instructions pour la dilution

20 mL de solution à diluer de Tecentriq doivent être prélevés du flacon et dilués dans une poche pour perfusion en polychlorure de vinyle (PVC), polyoléfine (PO), polyéthylène (PE) ou polypropylène (PP) contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Après dilution, la concentration finale de la solution diluée doit être entre 3,2 et 16,8 mg/mL.

La poche doit être doucement retournée pour mélanger la solution afin d'éviter la formation de mousse. Une fois la solution pour perfusion préparée, elle doit être administrée immédiatement (voir rubrique 6.3).

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

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

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

### Élimination

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

**7. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Juin 2022

**8. Références**

AMM 290/19/DMP/21/NCI du 10/07/2019

Courrier d'approbation N°295Da/DMP/18 du 17/06/2022

RCP Européen du 30 Avril 2021