

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

PrTECENTRIQ® SC

atézolizumab injectable

Solution stérile, 125 mg/ml

Fiole de 1 875 mg/15 ml à usage unique

Pour injection sous-cutanée

Norme reconnue

Code ATC : L01FF05

Antinéoplasique, anticorps monoclonal

Hoffmann-La Roche Limited/Limitée
7070 Mississauga Road
Mississauga (Ontario) Canada
L5N 5M8
www.rochecanada.com

Date d'autorisation initiale :
13 mars 2024
Date de révision :
9 janvier 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 291853

TECENTRIQ® est une marque déposée de F. Hoffmann-La Roche AG, utilisée sous licence.

© 2024 Hoffmann-La Roche Limited/Limitée

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

| | |
|---|-----------|
| TABLE DES MATIÈRES | 2 |
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ | 4 |
| 1 INDICATIONS | 4 |
| 1.1 Enfants..... | 5 |
| 1.2 Personnes âgées..... | 5 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS | 5 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 5 |
| 4.1 Considérations posologiques | 5 |
| 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique | 6 |
| 4.3 Reconstitution | 12 |
| 4.4 Administration..... | 12 |
| 4.5 Dose omise..... | 13 |
| 5 SURDOSAGE | 13 |
| 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 13 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 14 |
| 7.1 Populations particulières | 21 |
| 7.1.1 Femmes enceintes | 22 |
| 7.1.2 Allaitement..... | 22 |
| 7.1.3 Enfants..... | 22 |
| 7.1.4 Personnes âgées..... | 22 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES | 22 |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables | 22 |
| 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques | 32 |
| 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques..... | 56 |
| 8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives | 60 |
| 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation | 73 |
| 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 73 |
| 9.3 Interactions médicament-comportement | 73 |
| 9.4 Interactions médicament-médicament | 73 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 9.5 | Interactions médicament-aliment | 73 |
| 9.6 | Interactions médicament-plante médicinale..... | 73 |
| 9.7 | Interactions médicament-épreuves de laboratoire..... | 73 |
| 10 | PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 74 |
| 10.1 | Mode d'action | 74 |
| 10.2 | Pharmacodynamie | 74 |
| 10.3 | Pharmacocinétique | 74 |
| 11 | CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT | 76 |
| 12 | PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT | 77 |
| | PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 78 |
| 13 | RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 78 |
| 14 | ÉTUDES CLINIQUES | 78 |
| 14.1 | Essais cliniques selon l'indication..... | 78 |
| | PRÉPARATION SOUS-CUTANÉE..... | 78 |
| | Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique | 78 |
| | PRÉPARATION INTRA VEINEUSE (Tecentriq)..... | 80 |
| | Cancer du poumon à petites cellules étendu (CPPC-E) | 80 |
| | Traitement adjuvant du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC)..... | 85 |
| | Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique..... | 88 |
| | Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) non épidermoïde métastatique | 92 |
| | Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique | 103 |
| | Carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable ou métastatique..... | 110 |
| | Cancer du sein triple négatif (CSTN) localement avancé ou métastatique | 114 |
| 14.2 | Études de biodisponibilité comparatives | 118 |
| 14.3 | Immunogénicité | 118 |
| 15 | MICROBIOLOGIE | 119 |
| 16 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE | 119 |
| | RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S | 125 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Les indications de TECENTRIQ SC (atézolizumab, solution pour injection sous-cutanée) sont les suivantes :

- Cancer du poumon à petites cellules étendu (CPPC-E) (première intention)
 - TECENTRIQ SC est indiqué, en association avec le carboplatine et l'étoposide, pour le traitement de première intention du cancer du poumon à petites cellules étendu (CPPC-E) chez les patients adultes.
- Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC)
 - TECENTRIQ SC en monothérapie est indiqué comme traitement adjuvant du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stade II ou IIIA* ayant fait l'objet d'une résection complète, chez les patients adultes sans progression de la maladie après une chimiothérapie adjuvante à base de platine, dont la tumeur est caractérisée par un taux d'expression de PD-L1 sur ≥ 50 % des cellules tumorales (CT) (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES).
** D'après l'American Joint Committee on Cancer (7^e édition)*
 - TECENTRIQ SC en monothérapie est indiqué pour le traitement de première intention du CPNPC métastatique chez les patients dont la tumeur est caractérisée par un taux élevé d'expression de PD-L1 (coloration de PD-L1 sur ≥ 50 % des CT ou coloration de PD-L1 sur des cellules immunitaires [CI] infiltrant la tumeur occupant ≥ 10 % de la surface tumorale), déterminé par un test validé, et qui n'ont pas d'aberrations génomiques tumorales du gène *R-EGF* ou *ALK*.
 - TECENTRIQ SC en association avec le bevacizumab, le paclitaxel et le carboplatine est indiqué pour le traitement de première intention du CPNPC non épidermoïde métastatique chez les patients adultes n'ayant pas d'aberrations génomiques tumorales du gène *R-EGF* ou *ALK* et n'ayant jamais reçu de chimiothérapie systémique pour le CPNPC non épidermoïde métastatique.
 - TECENTRIQ SC en association avec le nab-paclitaxel et le carboplatine est indiqué pour le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) non épidermoïde métastatique chez les patients adultes n'ayant pas d'aberrations génomiques tumorales du gène *R-EGF* ou *ALK*.
 - TECENTRIQ SC est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine. Les patients ayant des aberrations génomiques tumorales du gène *R-EGF* ou *ALK* doivent avoir présenté une progression de leur maladie pendant une thérapie dirigée contre ces aberrations avant de recevoir Tecentriq.
- Carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable ou métastatique (première intention)
 - TECENTRIQ SC en association avec le bevacizumab est indiqué pour le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable ou métastatique nécessitant un traitement systémique.
- Cancer du sein triple négatif (CSTN) localement avancé ou métastatique

- TECENTRIQ SC, en association avec le nab-paclitaxel, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif (CSTN) non résecable localement avancé ou métastatique, dont l'expression tumorale de PD-L1 dans les cellules immunitaires (CI) infiltrant la tumeur occupe $\geq 1\%$ de la surface tumorale et qui n'ont pas déjà reçu de chimiothérapie pour le traitement de la maladie métastatique.

Lors du traitement d'un CSTN non résecable localement avancé ou métastatique en association avec Tecentriq SC, il ne faut pas remplacer le nab-paclitaxel par le paclitaxel (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 14 ÉTUDES CLINIQUES)

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : selon les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'efficacité et l'innocuité de TECENTRIQ SC n'ont pas été établies chez les enfants. Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.3 Enfants et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : de façon générale, on n'a pas observé de différences entre les patients de 65 ans et plus et les patients plus jeunes en ce qui concerne l'innocuité ou l'efficacité du produit.

2 CONTRE-INDICATIONS

Tecentriq SC est contre-indiqué chez :

- les patients présentant une hypersensibilité connue à l'atézolizumab ou à tout ingrédient du médicament. Pour une liste complète, voir la section 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Pour l'utilisation de Tecentriq SC en traitement d'association, il faut également consulter la monographie du produit d'association. Tecentriq SC doit être administré avant le traitement d'association par i.v. si ceux-ci sont administrés le même jour.

4.1 Considérations posologiques

- Il est important de vérifier l'étiquette du produit pour s'assurer que la préparation appropriée [Tecentriq IV (c.-à-d. la préparation intraveineuse) ou Tecentriq SC (c.-à-d. la préparation sous-cutanée)] sera administrée au patient, conformément à l'ordonnance. Les patients qui reçoivent Tecentriq par voie intraveineuse peuvent passer à Tecentriq SC pour injection.
- La préparation de Tecentriq SC ne doit pas être administrée par voie intraveineuse.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Tecentriq SC en traitement d'association

Cancer du poumon à petites cellules étendu (CPPC-E)

Tecentriq SC en association avec le carboplatine et l'étoposide (première intention)

Durant la phase d'induction, la dose recommandée de Tecentriq SC est de 1 875 mg administrés par injection sous-cutanée, suivis de l'administration de carboplatine puis d'étoposide en perfusion intraveineuse au jour 1. L'étoposide s'administre également en perfusion intraveineuse aux jours 2 et 3. Ce schéma est administré toutes les 3 semaines pendant 4 cycles (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES).

La phase d'induction est suivie d'une phase d'entretien sans chimiothérapie durant laquelle Tecentriq SC à 1 875 mg est administré par injection sous-cutanée toutes les 3 semaines.

Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC)

Tecentriq SC en association avec le bevacizumab, le paclitaxel et le carboplatine (première intention)

La posologie recommandée de Tecentriq SC est de 1 875 mg administrés par injection sous-cutanée, suivis de l'administration de bevacizumab, de paclitaxel et de carboplatine le 1^{er} jour de chaque cycle de 21 jours, pendant au plus 4 à 6 cycles de chimiothérapie.

Au terme de la chimiothérapie, administrer Tecentriq SC à 1 875 mg par injection sous-cutanée, puis le bevacizumab le 1^{er} jour de chaque cycle de 21 jours.

La dose initiale de paclitaxel chez les patients de race/ethnicité asiatique était de 175 mg/m² en raison d'une toxicité hématologique générale plus élevée observée chez les patients de pays asiatiques comparativement à ceux de pays non asiatiques.

Il faut éviter l'emploi de corticostéroïdes à action générale ou d'immunosuppresseurs avant le début du traitement par Tecentriq SC, car la pharmacodynamie et l'efficacité de l'atézolizumab pourraient en être affectées. De tels agents peuvent toutefois être utilisés après le début du traitement par Tecentriq SC, pour la prise en charge des réactions indésirables à médiation immunitaire.

Tecentriq SC en association avec le nab-paclitaxel et le carboplatine (première intention)

Durant la phase d'induction, la dose recommandée de Tecentriq SC est de 1 875 mg administrés par injection sous-cutanée, suivi de l'administration de nab-paclitaxel et de carboplatine toutes les 3 semaines pendant quatre ou six cycles. Le nab-paclitaxel et le carboplatine sont administrés le jour 1 de chaque cycle de 21 jours. Du nab-paclitaxel est aussi administré les jours 8 et 15.

La phase d'induction est suivie d'une phase d'entretien sans chimiothérapie durant laquelle Tecentriq SC à 1 875 mg est administré par injection sous-cutanée toutes les 3 semaines.

Carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable ou métastatique

Tecentriq SC en association avec le bevacizumab (première intention)

La posologie recommandée de Tecentriq SC est de 1 875 mg administrés par injection sous-cutanée, suivis de l'administration de 15 mg/kg de bevacizumab toutes les 3 semaines.

Consulter la monographie du bevacizumab avant l'instauration du traitement.

Cancer du sein triple négatif (CSTN)

Tecentriq SC en association avec le nab-paclitaxel (première intention)

On recommande l'administration de Tecentriq SC à une dose de 1 875 mg par injection sous-cutanée toutes les 3 semaines, suivie de l'administration de nab-paclitaxel à raison de 100 mg/m². Le nab-paclitaxel est administré aux jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours.

La sélection des patients pour le traitement doit reposer sur l'expression tumorale de PD-L1, laquelle doit être confirmée par un test validé (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES).

Tecentriq SC en monothérapie

Traitement adjuvant du CPNPC à un stade précoce

La dose recommandée de Tecentriq SC est de 1 875 mg administrés par injection sous-cutanée toutes les 3 semaines.

La sélection des patients pour le traitement doit reposer sur un taux d'expression de PD-L1 sur $\geq 50\%$ des cellules tumorales (CT), déterminé par un personnel de laboratoire expérimenté à l'aide d'un test validé, équivalent à celui utilisé dans le cadre de l'essai clinique (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES).

CPNPC métastatique (première intention)

La dose recommandée de Tecentriq SC est de 1 875 mg administrés par injection sous-cutanée toutes les 3 semaines.

La sélection des patients pour le traitement doit reposer sur un taux élevé d'expression de PD-L1 ($\geq 50\%$ des CT ou $\geq 10\%$ des CI), déterminé par un personnel de laboratoire expérimenté à l'aide d'un test validé (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES).

CPNPC localement avancé ou métastatique (deuxième intention)

La dose recommandée de Tecentriq SC est de 1 875 mg administrés par injection sous-cutanée toutes les 3 semaines.

Durée du traitement

Traitement adjuvant du CPNPC à un stade précoce

Les patients sont traités par Tecentriq SC pendant un maximum de 1 an, à moins d'une récurrence de la maladie ou d'une toxicité inacceptable (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES).

CPPC-E (première intention), CPNPC localement avancé ou métastatique (première intention et deuxième intention), carcinome hépatocellulaire non résécable ou métastatique

Il est recommandé que les patients poursuivent le traitement par Tecentriq SC jusqu'à ce qu'il ne produise plus d'effet bénéfique sur le plan clinique ou jusqu'à ce que la toxicité ne soit plus gérable.

Chez les patients ayant déjà reçu un traitement dans les études pivots, le traitement par Tecentriq SC était autorisé jusqu'à la perte des effets bénéfiques sur le plan clinique, définis par les critères suivants :

- absence de symptômes et de signes (y compris une aggravation des valeurs de laboratoire [p. ex. nouvelle hypercalcémie ou aggravation d'une hypercalcémie]) évocateurs d'une évolution incontestable de la maladie;
- aucun déclin de l'indice fonctionnel ECOG;
- absence de progression tumorale à des sites anatomiques critiques (p. ex. maladie leptoméningée) ne pouvant être bien prise en charge et stabilisée au moyen d'interventions médicales autorisées par le protocole avant la dose suivante;
- signe de bienfait clinique tel qu'évalué par l'investigateur.

CSTN

Les patients sont traités par Tecentriq SC jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Modification de la dose en cas de réactions indésirables à médiation immunitaire

Aucune réduction de la dose de Tecentriq SC n'est recommandée.

Le Tableau 1 présente les modifications posologiques recommandées pour Tecentriq SC en présence de certaines réactions indésirables au médicament (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Tableau 1 Modifications posologiques recommandées pour Tecentriq SC en présence de réactions indésirables particulières

| Réaction indésirable | Degré de sévérité | Modification de la posologie de Tecentriq SC |
|---|--|--|
| Pneumonite à médiation immunitaire | Grade 2 | Interrompre l'administration ¹ |
| | Grade 3 ou 4 | Cesser l'administration de façon définitive |
| Hépatite à médiation immunitaire chez les patients non atteints d'un CHC | Grade 2 (taux d'ALT ou d'AST > 3 fois la LSN ou bilirubinémie > 1,5 fois la LSN pendant plus de 5 à 7 jours) | Interrompre l'administration ¹ |
| | Grade 3 ou 4 (taux d'ALT ou d'AST > 5 fois la LSN ou bilirubinémie > 3 fois la LSN) | Cesser l'administration de façon définitive |
| Hépatite à médiation immunitaire chez les patients atteints d'un CHC | Si le taux d'AST ou d'ALT est dans les limites de la normale au départ, puis qu'il atteint > 3 fois à ≤ 10 fois la LSN Si le taux d'AST ou d'ALT est > 1 fois à ≤ 3 fois la LSN au départ, puis qu'il atteint > 5 fois à ≤ 10 fois la LSN Si le taux d'AST ou d'ALT est > 3 fois à ≤ 5 fois la LSN au départ, puis qu'il atteint > 8 fois à ≤ 10 fois la LSN | Interrompre l'administration ¹ Cesser l'administration de façon définitive pour les manifestations se maintenant > 5 jours après l'interruption de Tecentriq |

| Réaction indésirable | Degré de sévérité | Modification de la posologie de Tecentriq SC |
|---|---|---|
| | Si le taux d'AST ou d'ALT atteint > 10 fois la LSN ou si le taux de bilirubine totale atteint > 3 fois la LSN | Cesser l'administration de façon définitive |
| Colite à médiation immunitaire | Diarrhée ou colite de grade 2 | Interrompre l'administration ¹ |
| | Diarrhée ou colite de grade 3 | Interrompre l'administration ¹ Instaurer une corticothérapie intraveineuse et passer ensuite à une corticothérapie orale une fois le degré de sévérité réduit |
| | Diarrhée ou colite de grade 4 | Cesser l'administration de façon définitive |
| Hypothyroïdie à médiation immunitaire | Symptomatique | Interrompre l'administration ² Instaurer une hormonothérapie substitutive thyroïdienne |
| Hyperthyroïdie à médiation immunitaire | Symptomatique | Interrompre l'administration ² Instaurer au besoin l'administration d'un agent antithyroïdien |
| Insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire | Symptomatique | Interrompre l'administration ¹ |
| Hypophysite à médiation immunitaire | Grade 2 ou 3 | Interrompre l'administration ¹ |
| | Grade 4 | Cesser l'administration de façon définitive |
| Diabète de type 1 à médiation immunitaire | Si l'hyperglycémie est de grade 3 ou plus (glycémie à jeun > 13,9 mmol/l) | Interrompre l'administration ² Instaurer une insulinothérapie |
| Méningite, encéphalite, syndrome myasthénique/myasthénie grave, syndrome de Guillain-Barré à médiation immunitaire | Tous les grades | Cesser l'administration de façon définitive |
| Myélite à médiation immunitaire | Grade 2, 3 ou 4 | Cesser l'administration de façon définitive |
| Parésie faciale à médiation immunitaire | Grade 1 ou 2 | Interrompre l'administration ¹ |
| | Grade 3 ou 4 | Cesser l'administration de façon définitive |
| Pancréatite à médiation immunitaire | Grade 2 ou 3 En présence d'une élévation de grade 3 ou plus des taux sériques d'amylase ou de lipase (> 2 fois la LSN) | Interrompre l'administration ¹ |
| | Grade 4 ou pancréatite récurrente, quel qu'en soit le degré de sévérité | Cesser l'administration de façon définitive |
| Myocardite à médiation immunitaire | Grade 2 ou plus | Cesser l'administration de façon définitive |

| Réaction indésirable | Degré de sévérité | Modification de la posologie de Tecentriq SC |
|--|--|---|
| Myosite à médiation immunitaire | Grade 2 ou 3 | Interrompre l'administration ¹ |
| | Myosite de grade 4 ou myosite de grade 3 récurrente | Cesser l'administration de façon définitive |
| Néphrite à médiation immunitaire | Grade 2 (créatininémie > 1,5–3 × valeur initiale ou > 1,5–3 × LSN) | Interrompre l'administration ¹ |
| | Grade 3 (créatininémie > 3 × valeur initiale ou > 3–6 × LSN) ou grade 4 (créatininémie > 6 × LSN) | Cesser l'administration de façon définitive |
| Troubles péricardiques à médiation immunitaire | Péricardite de grade 1 | Interrompre l'administration ³ |
| | Grade 2 ou plus | Cesser l'administration de façon définitive |
| Réactions à l'injection | Grade 1 ou 2 | Réduire la vitesse d'injection ou interrompre le traitement/interrompre l'injection Pour les doses subséquentes, on peut envisager l'administration d'une prémédication par des antipyrétiques et des antihistaminiques. |
| | Grade 3 ou 4 | Cesser l'administration de façon définitive |
| Lymphohistiocytose hémophagocytaire | Lymphohistiocytose hémophagocytaire soupçonnée ³ | Cesser l'administration de façon définitive |
| Réactions cutanées à médiation immunitaire | Grade 3 Ou si l'on soupçonne un syndrome de Stevens-Johnson ou une épidermolyse bulleuse toxique ⁴ | Interrompre l'administration ¹ |
| | Grade 4 Ou dans les cas confirmés de syndrome de Stevens-Johnson ou d'épidermolyse bulleuse toxique ⁴ | Cesser l'administration de façon définitive |
| Réaction indésirable persistante de grade 2 ou 3 (à l'exclusion des endocrinopathies) | Réaction indésirable de grade 2 ou 3 qui ne rétrocede pas au grade 0 ou 1 dans les 12 semaines suivant l'administration de la dernière dose de Tecentriq SC | Cesser l'administration de façon définitive |
| Incapacité de réduire progressivement la dose de corticostéroïde | Incapacité de réduire la dose à ≤ 10 mg de prednisone par jour (ou l'équivalent) dans les 12 semaines suivant l'administration de la dernière dose de Tecentriq SC | Cesser l'administration de façon définitive |
| Réaction indésirable de grade 3 récurrente ou de grade 4 | Réaction indésirable de grade 3 récurrente ou de grade 4 (grave ou menaçant le pronostic vital) | Cesser l'administration de façon définitive |

| Réaction indésirable | Degré de sévérité | Modification de la posologie de Tecentriq SC |
|----------------------|-------------------|--|
| | | |

¹ Une corticothérapie (1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent) doit être instaurée. Le traitement par TECENTRIQ SC peut être repris si le degré de sévérité est réduit ou nul (grade 0 à 1) après 12 semaines ou moins, et une fois que la corticothérapie se limite à ≤ 10 mg/jour de prednisone orale ou l'équivalent.

² Une fois les symptômes maîtrisés et l'état clinique du patient stabilisé, on peut réinstaurer le traitement par TECENTRIQ SC.

³ Effectuer une évaluation cardiaque détaillée afin d'établir l'étiologie et prendre en charge convenablement.

⁴ Peu importe la sévérité.

En cas d'autres réactions à médiation immunitaire, selon le type de réaction et son degré de sévérité, le traitement par Tecentriq SC doit être interrompu si la réaction indésirable à médiation immunitaire est de grade 2 ou 3, et une corticothérapie (1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent) doit être instaurée. Si les symptômes s'atténuent et que le grade de sévérité devient inférieur ou égal à 1, il convient de réduire graduellement la dose de corticostéroïdes, pourvu que le tableau clinique le justifie. On peut réinstaurer le traitement par Tecentriq SC si la réaction passe au grade ≤ 1 en 12 semaines ou moins et une fois que la corticothérapie se limite à ≤ 10 mg de prednisone orale par jour ou l'équivalent.

L'arrêt définitif du traitement par Tecentriq SC s'impose en présence de réactions indésirables à médiation immunitaire de grade 4 ou lorsqu'il n'est pas envisageable de réduire la dose de corticostéroïdes à l'équivalent de ≤ 10 mg de prednisone par jour dans les 12 semaines suivant l'apparition des symptômes.

Consulter les monographies des produits administrés en association avec Tecentriq SC (bevacizumab, carboplatine, étoposide, nab-paclitaxel et paclitaxel) publiées par les fabricants pour connaître les mesures à prendre en cas d'apparition d'effets toxiques, les modifications posologiques recommandées pour les populations particulières et les contre-indications. S'il y a lieu, interrompre l'administration, réduire la dose ou cesser définitivement l'administration de ces produits, selon les directives figurant dans la monographie du produit concerné.

Enfants

Selon les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'efficacité et l'innocuité de Tecentriq SC n'ont pas été établies chez les enfants (< 18 ans). Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.3 Enfants et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques).

Personnes âgées

D'après une analyse pharmacocinétique de population, aucun ajustement de la dose n'est requis lors de l'utilisation de Tecentriq SC chez des patients de 65 ans et plus (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques).

Insuffisance rénale

D'après une analyse pharmacocinétique de population, aucun ajustement de la dose n'est requis en présence d'une atteinte rénale légère ou modérée. Il n'y a pas suffisamment de données concernant les patients présentant une atteinte rénale grave (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques).

Insuffisance hépatique

D'après une analyse pharmacocinétique de population, aucun ajustement de la dose n'est requis en présence d'une atteinte hépatique légère ou modérée. Il n'y a pas de données concernant les patients présentant une atteinte hépatique grave (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques).

4.3 Reconstitution

Produits parentéraux

Aucune reconstitution n'est nécessaire pour Tecentriq SC.

4.4 Administration

Tecentriq SC doit s'administrer sous la surveillance d'un professionnel de la santé compétent. Pour améliorer la traçabilité des produits médicaux, il faut indiquer clairement dans le dossier du patient le nom commercial, Tecentriq SC, et le numéro de lot du produit administré.

Tecentriq SC ne doit être utilisé que pour l'injection sous-cutanée.

Administrer 15 ml de la solution de Tecentriq SC par injection sous-cutanée dans la cuisse sur une période d'environ 7 minutes. Il est recommandé d'utiliser un ensemble de perfusion s.c. (p. ex. aiguille papillon/à ailettes). NE PAS administrer au patient les résidus de solution qui se trouvent dans la tubulure.

Il faut faire une rotation des points d'injection entre les cuisses droite et gauche uniquement. L'injection doit se faire à au moins 2,5 cm de la précédente, sur une peau saine, et jamais dans une région où la peau est rouge, sensible ou indurée, ou sur une ecchymose. Durant le traitement par Tecentriq SC, il est préférable d'administrer les autres médicaments pour injection sous-cutanée à des points différents.

Tecentriq SC est une solution prête à l'emploi pour injection sous-cutanée seulement et ne doit pas être diluée ni mélangée avec d'autres médicaments. La solution de Tecentriq SC doit être examinée visuellement avant son administration pour déceler un changement de couleur ou la présence de particules étrangères.

La solution Tecentriq SC pour injection est destinée à un usage unique et doit être préparée par un professionnel de la santé. Il faut retirer cette solution du réfrigérateur et la laisser atteindre la température ambiante avant de l'administrer.

Préparation de la seringue

Tecentriq SC ne contient aucun agent de conservation antimicrobien. Si la dose n'est pas administrée immédiatement, voir « Conservation de la seringue » ci-dessous.

Prélever toute la solution de Tecentriq SC qui se trouve dans la fiole à l'aide d'une seringue et d'une aiguille de transfert (le calibre 18G est recommandé).

Enlever l'aiguille de transfert et fixer un ensemble de perfusion s.c. (p. ex. aiguille papillon/à ailettes) muni d'une aiguille à injection en acier inoxydable de calibre 23G à 25G. Utiliser un ensemble de perfusion s.c. avec un volume résiduel NE dépassant PAS 0,5 ml pour l'administration.

Amorcer l'ensemble de perfusion s.c. avec la solution du produit pour éliminer l'air dans la tubulure et arrêter avant que le liquide n'atteigne l'aiguille.

S'assurer que la seringue contient exactement 15 ml de solution après avoir amorcé et expulsé tout volume excédentaire de la seringue.

Administrer immédiatement pour prévenir l'obstruction de l'aiguille. NE PAS conserver la seringue préparée qui a été fixée à l'ensemble de perfusion déjà amorcé.

Conservation de la seringue

Si la dose n'est pas administrée immédiatement, utiliser une technique aseptique pour prélever toute la solution de Tecentriq SC de la fiole dans la seringue afin de tenir compte du volume de la dose (15 ml) et du volume d'amorçage pour l'ensemble de perfusion s.c. Remplacer l'aiguille utilisée pour le transfert par un capuchon pour seringue. NE PAS fixer un ensemble de perfusion s.c. à la seringue avant de la ranger.

Si la seringue était conservée au réfrigérateur, laisser la seringue atteindre la température ambiante avant l'administration. Voir aussi 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.

4.5 Dose omise

Dose omise ou tardive

Advenant l'omission d'une dose de Tecentriq SC, il faut l'administrer sans tarder. Il convient alors de rajuster l'horaire des perfusions afin de maintenir un intervalle approprié entre les doses.

5 SURDOSAGE

Il n'y a pas de renseignements sur l'administration d'une dose excessive de Tecentriq SC. Des doses de 0,01 à 20 mg/kg ont été évaluées chez des patients sous Tecentriq (préparation intraveineuse) présentant divers types de tumeurs, et la dose maximale tolérée n'a pas été déterminée.

En cas de surdosage, il faut appliquer une surveillance étroite des patients afin de détecter des signes ou symptômes de réactions indésirables, et amorcer un traitement symptomatique approprié.

| |
|--|
| Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région. |
|--|

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Pour faciliter la traçabilité des médicaments biologiques, y compris des agents biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de noter le nom commercial et la dénomination commune (ingrédient actif), ainsi que d'autres indicateurs propres au produit, comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 2 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

| Voie d'administration | Forme pharmaceutique/teneur/composition | Ingrédients non médicinaux |
|------------------------------|---|---|
| Injection sous-cutanée | Solution pour injection 1 875 mg d'atézolizumab / 15 ml (125 mg/ml) | acide acétique à 30 %, eau pour injection, hyaluronidase humaine recombinante PH20 (rHuPH20), L-histidine, L-méthionine, polysorbate 20, saccharose |

Tecentriq SC (solution pour injection sous-cutanée) est offert en fioles à usage unique, stériles et prêtes à l'emploi contenant 1 875 mg d'atézolizumab/15 ml d'une solution incolore à jaunâtre sans agent de conservation, à une concentration d'ingrédient actif de 125 mg/ml. Chaque boîte contient une fiole de 1 875 mg d'atézolizumab.

Tecentriq SC contient de l'hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20) à une concentration de 2 000 U/ml, une enzyme utilisée pour accroître la dispersion et l'absorption des médicaments concomitants lorsqu'ils sont administrés par voie sous-cutanée.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Le traitement par Tecentriq SC doit être instauré sous la supervision de médecins ayant de l'expérience dans le traitement du cancer.

Autres médicaments administrés en association avec Tecentriq SC

Lorsque Tecentriq SC doit être administré en association avec le bevacizumab, l'étoposide, le nab-paclitaxel, le paclitaxel ou le carboplatine, se reporter aux monographies respectives des produits pour obtenir les renseignements posologiques complets.

Abandon du traitement/modification de la dose et interruption du traitement

Des réactions indésirables à médiation immunitaire, y compris des cas graves et mortels, sont survenues chez des patients recevant Tecentriq. Dans les essais cliniques, la plupart des réactions indésirables à médiation immunitaire ont été réversibles et enrayées par l'interruption du traitement par Tecentriq, l'administration de corticostéroïdes ou des soins de soutien. Des réactions indésirables à médiation immunitaire sont également survenues après l'administration de la dernière dose de Tecentriq. Des réactions indésirables à médiation immunitaire touchant plus d'un système de l'organisme peuvent se manifester simultanément. Dans le cas de réactions indésirables à médiation immunitaire soupçonnées, il faut effectuer une évaluation adéquate afin de confirmer l'étiologie ou d'exclure d'autres causes. Voir les sections 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 8 EFFETS INDÉSIRABLES pour obtenir des renseignements additionnels.

Augmentation du risque de décès chez les patients atteints d'un CSTN métastatique quand Tecentriq est administré en association avec le paclitaxel

Lors d'une étude clinique randomisée menée auprès de patients atteints d'un CSTN localement avancé ou métastatique, l'étude MO39196 (IMpassion131), une augmentation du risque de décès a été observée chez les patients traités par Tecentriq (préparation intraveineuse) en association avec le

paclitaxel par rapport à ceux traités par le placebo en association avec le paclitaxel dans la population exprimant PD-L1 (RRI stratifié pour la survie globale : 1,11, IC à 95 % : 0,76 à 1,64). En pratique clinique (soit en dehors d'une étude clinique contrôlée), lors du traitement d'un CSTN non résécable localement avancé ou métastatique en association avec Tecentriq SC, il ne faut pas remplacer le nab-paclitaxel par le paclitaxel (voir les sections 1 INDICATIONS et 14 ÉTUDES CLINIQUES pour obtenir des renseignements additionnels).

Emploi chez les patients atteints d'un cancer du poumon ou d'un carcinome hépatocellulaire recevant Tecentriq en association avec le bevacizumab

Les hémorragies (dont certaines mortelles) sont une réaction indésirable connue au bevacizumab. Des hémorragies graves, mortelles dans certains cas, sont survenues chez des patients atteints d'un cancer du poumon ou d'un carcinome hépatocellulaire traités par Tecentriq (préparation intraveineuse) en association avec le bevacizumab. Les patients atteints d'un cancer du poumon qui présentaient une infiltration tumorale manifeste des gros vaisseaux thoraciques ou des lésions pulmonaires excavées manifestes, d'après l'imagerie, ont été exclus de l'étude clinique pivot GO29436 (IMpower150) après que plusieurs cas d'hémorragie pulmonaire mortelle eurent été observés à la suite de l'instauration du traitement par Tecentriq (préparation intraveineuse) en association avec le bevacizumab, le paclitaxel et le carboplatine.

On ne dispose pas de données cliniques pour étayer l'emploi de Tecentriq SC en association avec le bevacizumab dans le traitement du carcinome hépatocellulaire chez les patients ayant des saignements variqueux (y compris des saignements récents), des varices non traitées ou des varices présentant un risque élevé de saignement, car ces patients n'étaient pas admissibles au traitement par Tecentriq (préparation intraveineuse) en association avec le bevacizumab dans le cadre de l'étude pivot YO40245 (IMbrave150) (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES).

Avant l'instauration du traitement, il faut peser soigneusement les risques du traitement par Tecentriq SC en association avec le bevacizumab chez les patients atteints d'un CHC ou du schéma thérapeutique à quatre agents associant Tecentriq SC, le bevacizumab, le paclitaxel et le carboplatine chez les patients atteints d'un cancer du poumon. Chez les patients atteints d'un CHC, il faut évaluer la présence de varices et, le cas échéant, les traiter comme il est indiqué dans les 6 mois précédant l'instauration du traitement par Tecentriq SC en association avec le bevacizumab.

Prière de consulter la monographie du bevacizumab pour obtenir les renseignements posologiques complets relativement au risque d'hémorragies.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude n'a été menée sur les effets sur la capacité de conduire des véhicules et d'utiliser des machines.

Système immunitaire

Anémie hémolytique auto-immune (AHA)

Tecentriq peut causer une AHA. Il faut surveiller l'apparition de signes et de symptômes d'AHA causés par le médicament, et si cette réaction indésirable se manifeste, il faut cesser d'administrer ce médicament et instaurer un traitement approprié sur le plan médical pour l'AHA.

Lymphohistiocytose hémophagocytaire

Tecentriq peut causer une lymphohistiocytose hémophagocytaire, parfois mortelle (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Il faut envisager une lymphohistiocytose hémophagocytaire lorsque le syndrome de

libération de cytokines se présente de façon atypique ou prolongée. Il faut surveiller l'apparition des signes et des symptômes cliniques de lymphohistiocytose hémophagocytaire chez les patients sous Tecentriq. Voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour connaître les modifications posologiques recommandées.

Colite à médiation immunitaire

Tecentriq peut causer une diarrhée ou une colite. Il faut surveiller l'apparition des signes et des symptômes de colite chez les patients. Voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour connaître les modifications posologiques recommandées.

Il faut interrompre le traitement par Tecentriq SC en présence d'une diarrhée (≥ 4 selles de plus par jour par rapport au départ) ou d'une colite (symptomatique) de grade 2 ou 3. Si les symptômes d'une diarrhée ou d'une colite de grade 2 persistent pendant plus de 5 jours ou réapparaissent, il faut entreprendre l'administration de prednisone à raison de 1 à 2 mg/kg/jour ou un traitement équivalent. Une diarrhée ou une colite de grade 3 demande le recours à une corticothérapie intraveineuse (de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou l'équivalent) suivie d'une corticothérapie orale (prednisone à raison de 1 à 2 mg/kg/jour ou l'équivalent) une fois le degré de sévérité réduit. Si les symptômes diminuent et que le grade de sévérité devient inférieur ou égal à 1, il convient de réduire graduellement la dose de la corticothérapie sur une période d'un mois au minimum. On peut réinstaurer le traitement par Tecentriq SC si la manifestation passe à un grade ≤ 1 dans un délai de 12 semaines et une fois que la corticothérapie a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone orale par jour ou l'équivalent. L'arrêt définitif du traitement par Tecentriq SC s'impose en présence d'une diarrhée ou d'une colite de grade 4 (menaçant le pronostic vital; exigeant une intervention d'urgence).

Endocrinopathies à médiation immunitaire

Tecentriq peut causer une hypothyroïdie, une hyperthyroïdie, une insuffisance surrénalienne et un diabète de type 1, y compris une acidocétose diabétique, en présence de divers types de tumeurs. Il faut surveiller l'apparition des signes et des symptômes cliniques d'endocrinopathie chez les patients sous Tecentriq.

Insuffisance surrénalienne

Advenant une insuffisance surrénalienne symptomatique, il faut interrompre le traitement par Tecentriq SC et entreprendre l'administration intraveineuse de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou l'équivalent. Une fois l'amélioration symptomatique amorcée, il convient de passer à la prednisone orale à raison de 1 à 2 mg/kg/jour ou l'équivalent. Si les symptômes diminuent et que le grade de sévérité devient inférieur ou égal à 1, il convient de réduire graduellement la dose de la corticothérapie sur une période d'un mois au minimum. On peut réinstaurer le traitement par Tecentriq si la manifestation passe à un grade ≤ 1 dans un délai de 12 semaines et une fois que la corticothérapie a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone orale par jour ou l'équivalent et que l'état du patient s'est stabilisé en réponse au traitement substitutif (advenant que ce dernier ait été jugé nécessaire). Voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour connaître les modifications posologiques recommandées.

Diabète

En présence d'un diabète de type 1, la mise en route d'une insulinothérapie s'impose. Il faut interrompre le traitement par Tecentriq SC si l'hyperglycémie est de grade 3 ou plus (glycémie à jeun $> 13,9$ mmol/l). On peut réinstaurer le traitement par Tecentriq si l'insulinothérapie rétablit l'équilibre

métabolique. Voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour connaître les modifications posologiques recommandées.

Hypophysite

Tecentriq peut causer une hypophysite en présence de divers types de tumeurs. Il y a lieu de surveiller l'apparition des signes et des symptômes d'hypophysite. Administrer des corticostéroïdes et une hormonothérapie substitutive si le tableau clinique le justifie. Interrompre le traitement par Tecentriq SC en présence d'hypophysite de grade 2 ou 3 et l'arrêter définitivement en cas d'hypophysite de grade 4. Voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour connaître les modifications posologiques recommandées.

Troubles thyroïdiens

Il convient de vérifier la fonction thyroïdienne avant la mise en route du traitement par Tecentriq SC et régulièrement par la suite. Il faut envisager la prise en charge appropriée des patients dont la fonction thyroïdienne est anormale au départ. En l'absence de symptômes, les patients présentant une fonction thyroïdienne anormale peuvent recevoir Tecentriq SC. Voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour connaître les modifications posologiques recommandées.

Les patients asymptomatiques dont les tests de fonction thyroïdienne sont anormaux peuvent recevoir Tecentriq SC. En présence d'une hypothyroïdie symptomatique, il faut interrompre l'administration de Tecentriq SC et instaurer un traitement visant à remplacer les hormones thyroïdiennes au besoin. Une hypothyroïdie isolée peut être maîtrisée par une hormonothérapie thyroïdienne substitutive sans le recours à une corticothérapie. Dans le cas d'une hyperthyroïdie symptomatique, il faut interrompre le traitement par Tecentriq SC et instaurer au besoin l'administration d'un agent antithyroïdien comme le méthimazole ou le carbimazole. Une fois les symptômes maîtrisés et l'amélioration de la fonction thyroïdienne amorcée, on peut réinstaurer le traitement par Tecentriq SC.

Voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES pour obtenir des renseignements additionnels.

Hépatite à médiation immunitaire

Tecentriq peut causer une hépatite, y compris des cas entraînant le décès du patient, en présence de divers types de tumeurs. Il faut surveiller l'apparition des signes et des symptômes d'hépatite chez les patients sous Tecentriq SC. Il convient de vérifier les taux d'aspartate aminotransférase (AST) et d'alanine aminotransférase (ALT) ainsi que la bilirubinémie avant la mise en route du traitement par Tecentriq SC et régulièrement par la suite. Il faut envisager la prise en charge appropriée des patients dont la fonction hépatique est anormale au départ. Voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour connaître les modifications posologiques recommandées.

Il faut interrompre le traitement par Tecentriq SC si l'atteinte hépatique de grade 2 (taux d'ALT ou d'AST > 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN] ou bilirubinémie > 1,5 fois la LSN) persiste pendant plus de 5 à 7 jours et entreprendre l'administration de prednisone à raison de 1 à 2 mg/kg/jour ou un traitement équivalent. Si le grade de sévérité du dysfonctionnement hépatique devient inférieur ou égal à 1, il convient de réduire graduellement la dose de la corticothérapie sur une période d'un mois au minimum. On peut réinstaurer le traitement par Tecentriq SC si la manifestation passe à un grade ≤ 1 dans un délai de 12 semaines et une fois que la corticothérapie a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone orale par jour ou l'équivalent. L'arrêt définitif du traitement par Tecentriq SC s'impose en présence d'une atteinte hépatique de grade 3 ou 4 (taux d'ALT ou d'AST > 5,0 fois la LSN ou bilirubinémie > 3 fois la LSN).

Méningo-encéphalite à médiation immunitaire

Tecentriq peut causer une méningo-encéphalite en présence de divers types de tumeurs. Il faut surveiller l'apparition des signes et des symptômes cliniques de méningite ou d'encéphalite chez les patients sous Tecentriq. Voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour connaître les modifications posologiques recommandées.

Il faut cesser le traitement par Tecentriq SC de façon définitive advenant toute méningite ou encéphalite, quel qu'en soit le degré de sévérité. Entreprendre l'administration intraveineuse de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou l'équivalent. Une fois que l'état du patient s'est amélioré, passer à la prednisone orale à raison de 1 à 2 mg/kg/jour ou l'équivalent. Si les symptômes diminuent et que le grade de sévérité devient inférieur ou égal à 1, il convient de réduire graduellement la dose de la corticothérapie sur une période d'un mois au minimum.

Myélite à médiation immunitaire

Tecentriq peut causer une myélite, parfois mortelle. Il faut surveiller de près l'apparition des signes et des symptômes évoquant la myélite. Voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour connaître les modifications posologiques recommandées.

Myocardite à médiation immunitaire

Tecentriq peut causer une myocardite, dont des cas mortels, observés lors des essais cliniques. Il faut surveiller l'apparition des signes et des symptômes de myocardite chez les patients sous Tecentriq. La myocardite peut également être une manifestation clinique de myosite et devrait être prise en charge en conséquence. Voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour connaître les modifications posologiques recommandées.

L'arrêt définitif du traitement par Tecentriq SC s'impose en présence d'une myocardite de grade 2 ou plus. Des corticostéroïdes ou d'autres agents immunosuppresseurs doivent être administrés si le tableau clinique le justifie.

Myosite à médiation immunitaire

Tecentriq peut causer une myosite, parfois mortelle. Des cas de rhabdomyolyse ont aussi été observés. Il faut surveiller les patients pour déceler tout signe ou symptôme de myosite. Il faut surveiller les patients possiblement atteints de myosite pour l'apparition de signes de myocardite. Voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour connaître les modifications posologiques recommandées.

Il faut interrompre le traitement par Tecentriq SC en présence d'une myosite de grade 2 ou 3. Il y a lieu d'instaurer une corticothérapie (prednisone à raison de 1 à 2 mg/kg/jour ou l'équivalent). Le traitement par Tecentriq SC peut être réinstauré chez les patients présentant une résolution complète ou partielle (grade 0 ou 1) dans un délai de 12 semaines et une fois que la corticothérapie a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone orale par jour ou l'équivalent. L'arrêt définitif du traitement par Tecentriq SC s'impose en présence d'une myosite de grade 4 ou d'une myosite de grade 3 récurrente.

Néphrite à médiation immunitaire

Tecentriq peut causer une néphrite. Il faut surveiller les patients pour déceler tout changement de la fonction rénale. Voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour connaître les modifications posologiques recommandées.

Il y a lieu d'interrompre le traitement par Tecentriq SC en présence d'une néphrite de grade 2 et de le cesser de façon définitive en présence d'une néphrite de grade 3 ou 4.

Neuropathies à médiation immunitaire

Des cas de syndrome myasthénique, de myasthénie grave ou de syndrome de Guillain-Barré, affections qui mettent parfois la vie en danger, et de parésie faciale ont été observés en présence de divers types de tumeurs chez des patients sous Tecentriq. Il faut surveiller l'apparition des signes et des symptômes d'une neuropathie sensorimotrice chez les patients recevant Tecentriq. Voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour connaître les modifications posologiques recommandées.

Il faut cesser le traitement par Tecentriq SC de façon définitive advenant toute myasthénie grave, tout syndrome myasthénique ou tout cas de syndrome de Guillain-Barré, quel qu'en soit le degré de sévérité. Il convient d'envisager l'instauration d'une corticothérapie à action générale à raison de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone orale ou l'équivalent.

Pancréatite à médiation immunitaire

Tecentriq peut causer une pancréatite, notamment une élévation des taux sériques d'amylase et de lipase, en présence de divers types de tumeurs. Il faut surveiller les patients de près pour déceler tout signe ou symptôme évoquant une pancréatite aiguë. Voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour connaître les modifications posologiques recommandées.

Il faut interrompre le traitement par Tecentriq SC en présence d'une élévation de grade 3 ou plus des taux sériques d'amylase ou de lipase (> 2,0 fois la LSN) ou d'une pancréatite de grade 2 ou 3, et entreprendre l'administration intraveineuse de 1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou l'équivalent. Une fois l'amélioration symptomatique amorcée, il convient de passer à la prednisone orale à raison de 1 à 2 mg/kg/jour ou l'équivalent. On peut réinstaurer le traitement par Tecentriq SC si les taux sériques d'amylase et de lipase s'améliorent et passent à un grade ≤ 1 dans un délai de 12 semaines ou si les symptômes de pancréatite s'estompent, et une fois que la corticothérapie a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone orale par jour ou l'équivalent. L'arrêt définitif du traitement par Tecentriq SC s'impose en présence d'une pancréatite de grade 4 ou d'une pancréatite récurrente, quel qu'en soit le degré de sévérité.

Troubles péricardiques à médiation immunitaire

Des troubles péricardiques, notamment la péricardite, l'épanchement péricardique et la tamponnade cardiaque, y compris des cas entraînant le décès du patient, ont été observés lors d'essais cliniques avec Tecentriq (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Il faut surveiller l'apparition des signes et des symptômes cliniques de troubles péricardiques chez les patients sous Tecentriq. Voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour connaître les modifications posologiques recommandées.

Pneumonite à médiation immunitaire

Tecentriq peut causer une pneumonite, y compris des cas mortels, en présence de divers types de tumeurs. Il faut surveiller l'apparition des signes et des symptômes de pneumonite chez les patients. Voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour connaître les modifications posologiques recommandées.

Il faut interrompre le traitement par Tecentriq SC en présence d'une pneumonite de grade 2 et entreprendre l'administration de prednisone à raison de 1 à 2 mg/kg/jour ou un traitement équivalent. Si les symptômes diminuent et que le grade de sévérité devient inférieur ou égal à 1, il convient de réduire graduellement la dose de la corticothérapie sur une période d'un mois au minimum. On peut réinstaurer le traitement par Tecentriq SC si la pneumonite passe à un grade ≤ 1 dans un délai de 12 semaines et une fois que la corticothérapie a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone orale par jour ou l'équivalent. L'arrêt définitif du traitement par Tecentriq SC s'impose en présence d'une pneumonite de grade 3 ou 4.

Réactions cutanées à médiation immunitaire

Tecentriq peut causer une éruption cutanée à médiation immunitaire. Des réactions indésirables cutanées à médiation immunitaire graves, dont des cas de syndrome de Stevens-Johnson et d'épidermolyse bulleuse toxique, ont été signalées chez des patients recevant Tecentriq en monothérapie ou en association avec d'autres agents anticancéreux. Dans la plupart des cas, les patients ont reçu des médicaments concomitants que l'on sait être associés à des réactions cutanées graves. Surveiller les patients pour déceler une éruption cutanée et d'autres réactions cutanées et exclure d'autres causes. En fonction de la gravité de la réaction indésirable, il faut interrompre le traitement par Tecentriq SC pour les réactions cutanées de grade 3 jusqu'au rétablissement au grade ≤ 1 ou l'arrêter définitivement pour les réactions cutanées de grade 4, et des corticostéroïdes devraient être administrés. Voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour connaître les modifications posologiques recommandées.

En cas de réactions indésirables cutanées graves soupçonnées, il faut adresser les patients à un spécialiste qui verra au diagnostic et à la prise en charge. Il faut interrompre l'administration de Tecentriq SC dans les cas possibles de syndrome de Stevens-Johnson ou d'épidermolyse bulleuse toxique. Pour les cas confirmés de syndrome de Stevens-Johnson et d'épidermolyse bulleuse toxique, il faut mettre fin définitivement au traitement par Tecentriq SC.

La prudence s'impose quand on envisage de traiter avec Tecentriq SC des patients qui ont des antécédents de réaction indésirable cutanée grave ou menaçant le pronostic vital avec d'autres agents anti-cancéreux stimulant la réponse immunitaire.

Autres toxicités à médiation immunitaire

Les autres réactions indésirables à médiation immunitaire cliniquement significatives qui ont été signalées chez moins de 1 % (sauf indication contraire) des patients qui ont reçu Tecentriq pour traiter divers cancers et/ou signalées avec l'emploi d'autres anticorps bloquant le PD-1/PD-L1 ont été les suivantes : sarcoïdose, vasculite et anémie aplasique.

Infections

Tecentriq peut causer des infections graves. Surveiller l'apparition de signes et symptômes d'infection chez les patients et traiter les cas d'infection bactérienne soupçonnés ou confirmés au moyen d'antibiotiques. Il y a lieu d'interrompre le traitement par Tecentriq SC en cas d'infection de grade ≥ 3 .

Voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour connaître les modifications posologiques recommandées.

Réactions à la perfusion

Des réactions à la perfusion, dont une hypersensibilité et une anaphylaxie, ont été observées au cours des essais cliniques sur Tecentriq. Il faut surveiller les patients pour déceler tout signe ou symptôme de réactions à la perfusion. Voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour connaître les modifications posologiques recommandées.

Il y a lieu de réduire la vitesse d'injection ou d'interrompre le traitement chez les patients présentant des réactions à la perfusion de grade 1 ou 2. Les patients présentant des réactions à la perfusion de grade 1 ou 2 peuvent continuer à recevoir Tecentriq SC avec une surveillance étroite. On peut envisager l'administration d'une prémédication par des antipyrétiques et des antihistaminiques. Il faut arrêter définitivement le traitement par Tecentriq SC en cas de réactions à la perfusion de grade 3 ou 4.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Il convient de vérifier les taux d'AST et d'ALT, la bilirubinémie, la fonction rénale et la fonction thyroïdienne avant la mise en route du traitement par Tecentriq SC, régulièrement par la suite et aussi souvent que le commande l'évaluation clinique. Il faut surveiller de près les patients en cours de traitement, à la recherche de signes et de symptômes de réactions indésirables à médiation immunitaire (par exemple dyspnée, hypoxie, augmentation de la fréquence des selles, diarrhée, élévation de la créatininémie, éruption cutanée, prurit, céphalée, fatigue, hypotension, altérations de l'état mental, troubles de la vision, douleur ou faiblesse musculaire, paresthésie) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Fonction visuelle

Toxicité inflammatoire oculaire

Tecentriq peut causer une toxicité inflammatoire oculaire, notamment une névrite optique, une uvéite, une kératite et une rétinopathie. Il faut interrompre le traitement par Tecentriq SC en cas de toxicité inflammatoire oculaire modérée et l'arrêter définitivement dans les cas graves. Voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour connaître les modifications posologiques recommandées.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

- **Fertilité**

D'après les études menées sur les animaux, Tecentriq SC pourrait nuire à la fertilité chez les femmes présentant un potentiel reproductif pendant le traitement.

7.1 Populations particulières

La présence d'une maladie auto-immune était un critère d'exclusion lors des essais cliniques de Tecentriq SC. En l'absence de données, l'utilisation de Tecentriq SC chez des patients atteints d'une maladie auto-immune commande la prudence et doit être précédée d'une évaluation des risques possibles par rapport aux bienfaits escomptés.

7.1.1 Femmes enceintes

On ne possède pas de données sur l'utilisation de Tecentriq SC chez la femme enceinte. Aucune étude sur la reproduction chez les animaux n'a été menée avec Tecentriq SC, toutefois, dans les modèles de grossesse murine, il a été démontré que l'inhibition de la voie de signalisation PD-L1/PD-1 perturbait la tolérance du système immunitaire au fœtus en cours de développement, donnant lieu au décès du fœtus. En fonction de ces études et du mode d'action de Tecentriq SC, l'utilisation de ce médicament pendant la grossesse peut nuire au fœtus et augmenter les taux d'avortements spontanés ou de mortinatalité (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

L'emploi de Tecentriq SC est déconseillé pendant la grossesse à moins que les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus. Les femmes enceintes doivent être mises au courant des risques potentiels auxquels le traitement par TECENTRIQ expose le fœtus.

Femmes capables de procréer : pour les femmes capables de procréer, il faut déterminer s'il y a grossesse ou non avant d'instaurer le traitement par Tecentriq SC. Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser des méthodes de contraception très efficaces et de prendre activement les mesures nécessaires pour éviter toute grossesse pendant le traitement par Tecentriq SC et pendant au moins cinq mois après la dernière dose de TECENTRIQ (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

7.1.2 Allaitement

Femmes qui allaitent : il n'existe pas de données concernant la présence d'atézolizumab dans le lait humain, les effets sur l'enfant nourri au sein ou sur la production de lait. Étant donné que l'IgG humaine est excrétée dans le lait humain, le risque d'absorption de l'atézolizumab et d'effets délétères pour le nourrisson est inconnu. Compte tenu du risque de réactions indésirables graves à Tecentriq SC chez les enfants nourris au sein, il convient de conseiller aux femmes de ne pas allaiter pendant le traitement ni pendant au moins cinq mois après la dernière dose.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : selon les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'efficacité et l'innocuité de Tecentriq SC n'ont pas été établies chez les enfants. Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : de façon générale, on n'a pas observé de différences entre les patients de 65 ans et plus et les patients plus jeunes en ce qui concerne l'innocuité et l'efficacité du produit (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques). Les données concernant les patients de 75 ans et plus sont trop peu nombreuses pour permettre de tirer des conclusions au sujet de cette population.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

PRÉPARATION SOUS-CUTANÉE (Tecentriq SC)

Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique

Étude BP40657 (IMscin001)

L'innocuité de Tecentriq SC a été évaluée dans le cadre de l'étude IMscin001, une étude de phase Ib/III ouverte, multicentrique et avec répartition aléatoire qui a comparé la pharmacocinétique, l'efficacité, l'innocuité et l'immunogénicité de l'atézolizumab sous-cutané à celles de l'atézolizumab intraveineux chez des patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique n'ayant jamais reçu d'immunothérapie anticancéreuse et n'ayant pas répondu à une chimiothérapie à base de platine (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES). Les patients ont reçu Tecentriq SC (préparation sous-cutanée) (n = 247) ou Tecentriq (préparation intraveineuse) (n = 124) toutes les 3 semaines. La durée médiane de l'exposition était de 2,2 mois sous Tecentriq SC (min.-max. : 0–15 mois) et sous Tecentriq intraveineux (min.-max. : 0–16 mois). Le nombre médian de doses était de 4 dans les deux groupes de l'étude.

La proportion de patients qui ont subi au moins une MI était de 86 % dans le groupe Tecentriq SC et de 84 % dans le groupe Tecentriq intraveineux. Les manifestations indésirables les plus fréquentes de tous grades (survenues chez ≥ 10 % des patients) dans le groupe Tecentriq SC ont été l'anémie (15 %) et la fatigue (10 %).

On a relevé des manifestations indésirables entraînant le décès chez 5,7 % des patients recevant Tecentriq SC; ces manifestations étaient les suivantes : infarctus du myocarde, pneumonie à COVID-19, pneumonie par aspiration, pneumonie, infection des voies aériennes, sepsie, embolie pulmonaire, lésion de la tête, AVC ischémique et épidermolyse bulleuse toxique. Des manifestations indésirables ayant mené au décès sont survenues chez 3,2 % des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse); ces manifestations étaient les suivantes : COVID-19, infection des voies aériennes supérieures, embolie pulmonaire et hypercalcémie. Sur les 14 MI de grade 5 signalées dans le groupe Tecentriq SC, il y en a 2 dont l'investigateur a estimé qu'elles étaient liées au traitement (pneumonie par aspiration et épidermolyse bulleuse toxique), alors qu'aucune MI de ce grade liée au traitement n'a été signalée dans le groupe Tecentriq (préparation intraveineuse).

Des manifestations indésirables graves sont survenues chez 15,4 % des patients recevant Tecentriq SC et chez 17,7 % des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse). Les manifestations indésirables graves les plus fréquentes (> 1 %) ont été la pneumonie, la pneumonie à COVID-19 et l'infarctus du myocarde chez les patients recevant Tecentriq SC et la pneumonie, la COVID-19, l'infection des voies urinaires, l'épanchement pleural et la pyrexie chez les patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse).

Le traitement par Tecentriq SC a été arrêté chez 3,2 % des patients en raison de manifestations indésirables, notamment la pneumonie à COVID-19, la pneumonie, la pneumonie par aspiration, la sepsie, l'infarctus du myocarde, la hausse de l'ALT, la hausse de l'AST, la hausse de la GGT et l'AVC ischémique. Le traitement par Tecentriq (préparation intraveineuse) a été arrêté chez 4,0 % des patients en raison de manifestations indésirables, notamment la COVID-19, l'asthme, la pneumonite, une réaction à la perfusion et l'hypercalcémie.

Des manifestations indésirables ayant mené à une interruption du traitement sont survenues chez 25,1 % des patients recevant Tecentriq SC; les plus fréquentes (> 1 %) ont été les suivantes : COVID-19 (4 %), hausse de l'ALT (2,0 %), hausse de l'AST (2,0 %), pneumonie (1,6 %), infection virale des voies aériennes (1,2 %) et anémie (1,2 %). Des manifestations indésirables ayant mené à une interruption du traitement sont survenues chez 25,0 % des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse); les plus fréquentes (> 1 %) ont été les suivantes : COVID-19 (6,5 %), pneumonie (2,4 %), bronchite (1,6 %) et hypercréatininémie (1,6 %).

Les manifestations indésirables fréquentes (incidence ≥ 10 %) chez les patients recevant Tecentriq SC ont été la fatigue (17,0 %), la douleur musculosquelettique (11,3 %) et la toux (10,9 %) (voir Tableau 3).

Des réactions locales au point d'injection liées au traitement, dont une douleur au point d'injection et une réaction au point d'injection, ont été signalées chez les patients recevant Tecentriq SC [4,5 % sous Tecentriq SC vs 0 % sous Tecentriq (préparation intraveineuse)].

PRÉPARATION INTRAVEINEUSE (Tecentriq)

Les données présentées dans cette section proviennent d'une monographie distincte de Tecentriq (préparation intraveineuse).

Cancer du poumon à petites cellules étendu (CPPC-E)

Étude GO30081 (IMpower133) — traitement d'association de première intention

L'innocuité de Tecentriq (préparation intraveineuse) a été évaluée lors de l'étude multicentrique GO30081 (IMpower133), avec randomisation et contrôle par placebo, menée à double insu chez des patients atteints d'un CPPC-E et n'ayant jamais reçu de chimiothérapie. Au total, 403 patients ont été répartis au hasard selon un rapport 1:1 dans l'un des groupes de traitement suivants :

- groupe A : Tecentriq (préparation intraveineuse) à 1 200 mg, suivi de carboplatine puis d'étoposide, toutes les 3 semaines pendant 4 cycles, puis Tecentriq (préparation intraveineuse) à raison de 1 200 mg toutes les 3 semaines en traitement d'entretien;
- groupe B : placebo, suivi de carboplatine puis d'étoposide, toutes les 3 semaines pendant 4 cycles, puis placebo toutes les 3 semaines.

Parmi les 198 patients traités par Tecentriq (préparation intraveineuse), en association avec du carboplatine et de l'étoposide, la durée médiane de l'exposition à Tecentriq a été de 4,7 mois (min.-max. : 0–21 mois). La prise de Tecentriq (préparation intraveineuse) n'a pas eu d'effet sur l'administration du traitement standard par le carboplatine et l'étoposide dans le groupe recevant les trois médicaments en association. Dans les deux groupes de traitement, les patients ont reçu un nombre médian de 4 doses de carboplatine, et un nombre médian de 12 doses d'étoposide.

Dans l'ensemble, 198/198 (100 %) des patients traités par Tecentriq (préparation intraveineuse) en association avec du carboplatine et de l'étoposide ont fait l'expérience d'au moins une manifestation indésirable comparativement à 189/196 (96,4 %) des patients recevant le placebo en association avec du carboplatine et de l'étoposide. Des manifestations indésirables de grade 3 ou 4 ont été recensées chez 133 (67,2 %) des patients traités par Tecentriq (préparation intraveineuse) en association avec du carboplatine et de l'étoposide, et chez 125 (63,8 %) des patients recevant le placebo en association avec du carboplatine et de l'étoposide. On a relevé des manifestations indésirables graves chez 74 (37,4 %) des patients du groupe Tecentriq (préparation intraveineuse) et chez 68 (34,7 %) des patients du groupe placebo. On a rapporté des manifestations indésirables de grade 5 chez 4 (2,0 %) des patients du groupe Tecentriq (préparation intraveineuse) et chez 11 (5,6 %) des patients du groupe placebo. Les manifestations indésirables ayant entraîné une modification de la dose ou une interruption du traitement ont été observées chez 138 (69,7 %) des patients du groupe Tecentriq (préparation intraveineuse) et chez 119 (60,7 %) des patients du groupe placebo. On a relevé des manifestations indésirables ayant mené à l'arrêt de Tecentriq (préparation intraveineuse) ou du placebo chez 21 (10,6 %) des patients du groupe Tecentriq (préparation intraveineuse) et chez 5 (2,6 %) des patients du groupe placebo.

Les réactions indésirables les plus fréquentes (≥ 10 % des patients) dans le groupe traité par Tecentriq (préparation intraveineuse) en association avec du carboplatine et de l'étoposide ont été les suivantes : anémie (43,4 %), nausées (37,9 %), baisse de l'appétit (27,3 %), fatigue (27,3 %), vomissement (19,7 %),

thrombopénie (16,7 %), baisse de la numération plaquettaire (12,6 %), hypothyroïdie (10,1 %), dyspnée (10,1 %) et pyrexie (10,1 %).

Les manifestations indésirables fréquentes (≥ 1 % des patients) dans le groupe traité par Tecentriq (préparation intraveineuse) en association avec du carboplatine et de l'étoposide, qui ont conduit à une modification de la dose d'atézolizumab ou à l'interruption du traitement ont été les suivantes : neutropénie (21,7 %), baisse des neutrophiles (10,6 %), anémie (8,6 %), leucopénie (6,6 %), thrombopénie (5,1 %), fatigue (4,0 %), réaction à la perfusion (3,5 %), pneumonie (2,0 %), baisse de la numération plaquettaire (1,5 %), baisse des globules blancs (1,5 %), neutropénie fébrile (1,5 %), hausse de l'ALT (1,5 %), nausées (1,5 %), vomissement (1,0 %), lésion rénale aiguë (1,0 %), hausse de l'AST (1,0 %), hausse de la phosphatase alcaline (1,0 %), hémoptysie (1,0 %), hypertension (1,0 %), hypothyroïdie (1,0 %), neuropathie périphérique (1,0 %), pyrexie (1,0 %), éruption cutanée maculopapulaire (1,0 %).

Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC)

Étude GO29527 (IMpower010) — traitement adjuvant du CPNPC à un stade précoce

L'étude multicentrique ouverte avec répartition aléatoire IMpower010 a permis d'évaluer l'innocuité de Tecentriq (préparation intraveineuse) dans le cadre du traitement adjuvant du CPNPC de stade IB (tumeurs ≥ 4 cm) – IIIA, chez des patients qui avaient subi une résection tumorale complète et reçu jusqu'à 4 cycles de chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine. Les patients ont reçu Tecentriq (préparation intraveineuse) à raison de 1 200 mg toutes les 3 semaines (n = 495) ou les meilleurs soins de soutien pendant 16 cycles, à moins d'une progression de la maladie ou d'une toxicité inacceptable (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES). La durée médiane de l'exposition à Tecentriq (préparation intraveineuse) a été de 10,4 mois (0–16 mois); le nombre médian de cycles reçus a été de 16 (min.-max. : 1, 16).

Des manifestations indésirables dont l'issue a été fatale sont survenues chez 1,8 % des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse) et comprenaient les suivantes : maladie pulmonaire interstitielle, myocardite, leucémie myéloïde aiguë, syndrome de défaillance multiviscérale, arythmie, insuffisance cardiaque aiguë, pneumothorax, accident cérébrovasculaire et décès de cause inconnue (1 patient touché dans chaque cas).

Des manifestations indésirables graves sont survenues chez 18 % des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse). Les manifestations indésirables graves les plus fréquentes (> 1 %) ont été la pneumonie (1,6 %) et la pyrexie (1,2 %).

Le traitement par Tecentriq (préparation intraveineuse) a été arrêté chez 18 % des patients en raison de manifestations indésirables, dont les plus fréquentes (≥ 1 %) ont été la pneumonite (1,4 %), l'hypothyroïdie (1,4 %), la hausse de l'AST (1,4 %) et la hausse de l'ALT (1,0 %).

Des manifestations indésirables ayant mené à une interruption du traitement sont survenues chez 29 % des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse); les plus fréquentes (> 1 %) ont été les suivantes : hyperthyroïdie (2,8 %), hausse de l'AST (1,6 %), pyrexie (1,6 %), hausse de l'ALT (1,4 %), éruption cutanée (1,4 %), infection des voies aériennes supérieures (1,4 %), hypothyroïdie (1,2 %), céphalée (1,2 %) et pneumonie (1,0 %).

Les réactions indésirables (manifestations indésirables survenues en cours de traitement) survenues chez ≥ 1 % des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse) sont présentées au Tableau 5.

Étude GO29431 (IMpower110) — monothérapie de première intention

L'innocuité de Tecentriq (préparation intraveineuse) a été évaluée dans le cadre de l'étude GO29431. Les patients ont reçu Tecentriq (préparation intraveineuse) à 1 200 mg toutes les 3 semaines (n = 286) ou une chimiothérapie à base de platine comprenant le carboplatine ou le cisplatine en association avec le pemetrexed ou la gemcitabine (n = 263). La durée médiane du traitement a été de 5,3 mois dans le groupe Tecentriq (préparation intraveineuse); dans le groupe de chimiothérapie, elle a été de 3,5 mois sous pemetrexed, de 2,1 mois sous cisplatine, de 2,3 mois sous carboplatine et 2,6 mois sous gemcitabine.

Dans l'ensemble, 258/286 (90,2 %) des patients traités par Tecentriq (préparation intraveineuse) au cours de l'étude GO29431 ont eu au moins une manifestation indésirable comparativement à 249/263 (94,7 %) des patients traités par chimiothérapie. La fréquence des manifestations indésirables de grade 3 ou 4 était de 30,1 % dans le groupe Tecentriq (préparation intraveineuse) et de 52,5 % dans le groupe de chimiothérapie. Des réactions indésirables graves sont survenues chez 28,3 % des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse) et chez 28,5 % des patients recevant la chimiothérapie. La fréquence des manifestations indésirables de grade 5 était de 3,8 % (11 patients) dans le groupe Tecentriq (préparation intraveineuse) et de 4,2 % (11 patients) dans le groupe de chimiothérapie.

Des manifestations indésirables ont entraîné une interruption du traitement chez 74 (25,9 %) des patients traités par Tecentriq (préparation intraveineuse) et chez 115 (43,7 %) des patients traités par chimiothérapie. La proportion de patients ayant présenté des manifestations indésirables qui ont entraîné l'arrêt du traitement à l'étude était de 6,3 % (18 patients) dans le groupe Tecentriq (préparation intraveineuse) et de 16,3 % (43 patients) dans le groupe de chimiothérapie.

Les effets indésirables survenus chez ≥ 1 % des patients traités par Tecentriq (préparation intraveineuse) sont présentés au Tableau 6.

Étude GO29436 (IMpower150) — traitement d'association de première intention

Le Tableau 7 présente l'innocuité de Tecentriq (préparation intraveineuse), en association avec le paclitaxel, le carboplatine et le bevacizumab, pour le traitement de première intention des patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde métastatique n'ayant jamais reçu de chimiothérapie dans l'étude GO29436 (IMpower150). Tecentriq (préparation intraveineuse) a été administré par voie intraveineuse à une dose de 1 200 mg toutes les 3 semaines jusqu'à la perte du bienfait clinique ou l'apparition d'une toxicité inacceptable (pour connaître la posologie du bevacizumab, du carboplatine et du paclitaxel, consultez la section 14 ÉTUDES CLINIQUES)

La proportion de patients ayant présenté au moins une manifestation indésirable de tout grade était de 98,2 % dans le groupe Tecentriq (préparation intraveineuse) + bevacizumab (Bev) + carboplatine et paclitaxel (CP) et de 99,0 % dans le groupe Bev + CP. La fréquence des manifestations indésirables de grade 3 ou 4 était de 63,6 % dans le groupe Tecentriq (préparation intraveineuse) + Bev + CP et de 58,4 % dans le groupe Bev + CP. La proportion de patients ayant présenté des manifestations indésirables graves était de 44,3 % dans le groupe Tecentriq (préparation intraveineuse) + Bev + CP et de 34,3 % dans le groupe Bev + CP.

La fréquence de manifestations indésirables de grade 5 était de 6,1 % (n = 24) dans le groupe Tecentriq (préparation intraveineuse) + Bev + CP et de 5,3 % (n = 21) dans le groupe Bev + CP. Dans le groupe Tecentriq (préparation intraveineuse) + Bev + CP, les décès liés aux manifestations indésirables étaient attribuables à : la neutropénie fébrile (n = 3), l'hémoptysie (n = 3), l'embolie pulmonaire (n = 2), l'hémorragie pulmonaire (n = 2), le décès (n = 2), l'arrêt cardiaque (n = 2), l'accident cérébrovasculaire (n = 2), la maladie pulmonaire obstructive chronique (n = 1), la pneumonie par aspiration (n = 1), la

pneumonie (n = 1), l'hémorragie intracrânienne (n = 1), l'angor intestinal (n = 1), l'obstruction intestinale (n = 1), l'ischémie intestinale (n = 1) et la dissection aortique (n = 1). Onze manifestations indésirables de grade 5 étaient associées à l'un des médicaments à l'étude : l'accident cérébrovasculaire (n = 1), l'obstruction intestinale (n = 1), la neutropénie fébrile (n = 3), l'hémoptysie (n = 3), l'hémorragie pulmonaire (n = 2) et la dissection aortique (n = 1).

Dans le groupe Bev + CP, les décès liés aux manifestations indésirables étaient attribuables à : la pneumonie (n = 3), la sepsie (n = 2), l'embolie pulmonaire (n = 2), l'hémorragie pulmonaire (n = 2), la perforation intestinale (n = 2), le décès (n = 2), l'hémoptysie (n = 1), la thrombose (n = 1), l'infection des voies aériennes (n = 1), l'infarctus aigu du myocarde (n = 1), l'infarctus du myocarde (n = 1), la péricardite (n = 1), l'infarctus cérébral (n = 1) et le syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (n = 1). Neuf manifestations indésirables de grade 5 étaient associées à l'un des médicaments à l'étude : la perforation intestinale (n = 2), l'embolie pulmonaire (n = 2), l'hémorragie pulmonaire (n = 2), la pneumonie (n = 1), la sepsie (n = 1) et le syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (n = 1). La proportion de patients ayant présenté des manifestations indésirables qui ont entraîné toute modification ou interruption de dose était de 62,6 % dans le groupe Tecentriq (préparation intraveineuse) + Bev + CP et de 47,7 % dans le groupe Bev + CP.

Les manifestations indésirables les plus fréquentes chez les patients traités par Tecentriq (préparation intraveineuse) (signalées chez ≥ 10 % des patients) étaient la neuropathie périphérique (23,7 %), la neuropathie périphérique sensorielle (16,5 %), les nausées (39,2 %), l'anémie (29,3 %), la neutropénie (18,6 %), la baisse des neutrophiles (12,2 %), la neutropénie fébrile (10,2 %), l'éruption cutanée (16,5 %), la fatigue (33,1 %), la constipation (29,8 %), la baisse de l'appétit (28,8 %), la diarrhée (32,1 %), la thrombopénie (13,5 %), la baisse de la numération plaquettaire (14,0 %), l'arthralgie (26,2 %), l'asthénie (20,6 %), la toux (19,6 %), la dyspnée (13,5 %), les vomissements (18,6 %), la pyrexie (18,6 %), le prurit (12,7 %), l'hypothyroïdie (11,5 %), la dorsalgie (12,2 %), l'hypomagnésémie (13,0 %), l'hépatite (anomalie aux épreuves de laboratoire) (12,2 %), la stomatite (13,0 %), la douleur musculosquelettique (10,9 %) et la neutropénie fébrile (10,2 %).

Les manifestations indésirables ayant entraîné le plus souvent une modification ou une interruption de dose chez les patients traités par Tecentriq (préparation intraveineuse) + Bev + CP étaient la neutropénie (7,6 %), la thrombopénie (5,6 %), l'anémie (3,1 %), la neutropénie fébrile (4,1 %), la baisse de la numération plaquettaire (7,1 %), la baisse des neutrophiles (4,6 %), la neuropathie périphérique (3,6 %), la neuropathie périphérique sensorielle (2,5 %), la perte de poids (5,1 %), la pneumonie (3,1 %), l'asthénie (3,6 %), la fatigue (3,3 %), la pyrexie (2,0 %), la diarrhée (5,1 %), la dyspnée (1,3 %), l'hypothyroïdie (2,8 %), la protéinurie (6,4 %) et les réactions à la perfusion (1,3 %).

Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) non épidermoïde métastatique

Étude GO29537 (IMpower130) — traitement d'association de première intention

Le Tableau 8 présente l'innocuité de Tecentriq (préparation intraveineuse), en association avec le nab-paclitaxel et le carboplatine, pour le traitement de première intention des patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde métastatique n'ayant jamais reçu de chimiothérapie dans l'étude GO29537 (IMpower130). Tecentriq (préparation intraveineuse) a été administré par voie intraveineuse à une dose de 1 200 mg toutes les 3 semaines jusqu'à la perte du bienfait clinique ou l'apparition d'une toxicité inacceptable (pour connaître la posologie du carboplatine et du nab-paclitaxel [CnP], consultez la section 14 ÉTUDES CLINIQUES).

La majorité des patients des deux groupes de traitement ont présenté au moins une manifestation indésirable de tout grade (99,6 % dans le groupe Tecentriq (préparation intraveineuse) + CnP vs 99,1 % dans le groupe CnP). La fréquence des manifestations indésirables de grade ≥ 3 était de 85,8 % dans le

groupe Tecentriq (préparation intraveineuse) + CnP et de 76,3 % dans le groupe CnP. La fréquence des manifestations indésirables de grade 5 était de 5,3 % dans le groupe Tecentriq (préparation intraveineuse) + CnP comparativement à 5,6 % dans le groupe CnP. Globalement, 8 des manifestations indésirables de grade 5 dans le groupe Tecentriq (préparation intraveineuse) + CnP et 1 des manifestations indésirables de grade 5 dans le groupe CnP ont été jugées par l'investigateur comme ayant un lien avec l'une ou l'autre des composantes des traitements à l'étude. La proportion de patients ayant présenté des manifestations indésirables graves était de 50,7 % dans le groupe Tecentriq (préparation intraveineuse) + CnP et de 37,9 % dans le groupe CnP. Des manifestations indésirables ont mené à l'arrêt de tout traitement à l'étude pendant la période entière de l'étude chez 26,4 % des patients du groupe Tecentriq + CnP et 22,0 % des patients du groupe CnP. La proportion de patients dont les manifestations indésirables ont entraîné une quelconque modification ou interruption de la dose a été de 85,0 % dans le groupe Tecentriq (préparation intraveineuse) + CnP et de 80,2 % dans le groupe CnP.

Les manifestations indésirables les plus fréquentes chez les patients traités par Tecentriq (préparation intraveineuse) + CnP (signalées chez ≥ 10 % des patients) étaient l'anémie (52,4 %), la neutropénie (46,1 %), les nausées (43,8 %), la fatigue (39,1 %), la diarrhée (31,7 %), l'alopecie (30,7 %), la thrombopénie (26,8 %), la baisse de l'appétit (22,6 %), la baisse de la numération plaquettaire (22,2 %), les vomissements (20,9 %), la baisse des neutrophiles (19,7 %), la constipation (15,4 %), l'hypomagnésémie (13,1 %), l'asthénie (12,9 %), la baisse des globules blancs (10,8 %), la dysgueusie (10,8 %), la neuropathie périphérique sensorielle (10,6 %), la neuropathie périphérique (10,4 %), l'hypothyroïdie (10,4 %) et la leucopénie (10,1 %).

Les manifestations indésirables les plus fréquentes ayant entraîné une modification ou une interruption de la dose chez les patients traités par Tecentriq (préparation intraveineuse) + CnP étaient la neutropénie (38,5 %), la thrombopénie (19,7 %), l'anémie (16,3 %), la baisse de la numération plaquettaire (15,0 %), la baisse des neutrophiles (14,4 %), la diarrhée (9,1 %), la fatigue (7,4 %), la leucopénie (5,7 %), la baisse des globules blancs (5,7 %), la pyrexie (4,9 %), les nausées (4,4 %), la pneumonie (3,8 %), la dyspnée (3,6 %), les vomissements (3,2 %), la pneumonite (2,7 %), la déshydratation (2,5 %), la hausse de la créatinine sanguine (2,3 %), la baisse de l'appétit (2,3 %), l'asthénie (2,1 %) et la neutropénie fébrile (1,5 %).

Étude GO28915 (OAK) – monothérapie de deuxième intention

L'innocuité de Tecentriq (préparation intraveineuse), telle que présentée au Tableau 9, repose sur l'utilisation du médicament chez 1 187 patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique, dont la maladie avait progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine. Ces patients étaient inscrits à l'étude pivot de phase III GO28915 (OAK), au cours de laquelle 609 patients ont reçu Tecentriq (préparation intraveineuse) à raison de 1 200 mg administrés par voie intraveineuse toutes les 3 semaines jusqu'à la perte du bienfait clinique ou l'apparition d'une toxicité inacceptable et 578 patients ont reçu le docétaxel à raison de 75 mg/m² administrés par voie intraveineuse toutes les 3 semaines jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable ou à la progression de la maladie.

Globalement, 573/609 (94,1 %) patients traités par Tecentriq (préparation intraveineuse) dans l'étude GO28915 (OAK) ont subi au moins une manifestation indésirable, comparativement à 555/578 (96,0 %) des patients recevant le docétaxel. On a relevé des réactions de grades 3–4 chez 227 (37,3 %) patients traités par Tecentriq comparativement à 310 (53,6 %) patients recevant le docétaxel. Il s'est produit des manifestations indésirables graves chez 194 (31,9 %) patients traités par Tecentriq (préparation intraveineuse) comparativement à 181 (31,3 %) patients recevant le docétaxel. Il s'est produit des manifestations indésirables de grade 5 chez 10 (1,6 %) patients traités par Tecentriq (préparation

intraveineuse) comparativement à 14 (2,4 %) patients recevant le docétaxel. Il n'y a eu aucun décès lié à Tecentriq (préparation intraveineuse) et il s'est produit un décès dans le groupe docétaxel (infection des voies aériennes). Il s'est produit des manifestations indésirables entraînant une interruption de dose chez 152 (25,0 %) patients traités par Tecentriq (préparation intraveineuse) comparativement à 210 (36,3 %) patients recevant le docétaxel, tandis que 46 (7,6 %) patients du groupe Tecentriq (préparation intraveineuse) et 108 (18,7 %) du groupe docétaxel ont été retirés de l'étude en raison des manifestations indésirables.

Les manifestations indésirables les plus fréquentes chez les patients traités par Tecentriq (préparation intraveineuse) (signalées chez ≥ 10 % des patients) étaient la fatigue (26,8 %), l'asthénie (19,0 %), la pyrexie (17,7 %), la nausée (17,7 %), la diarrhée (15,4 %), la constipation (17,6 %), les vomissements (12,2 %), la toux (23,2 %), la dyspnée (19,4 %), l'arthralgie (12,0 %), la baisse de l'appétit (23,5 %), l'anémie (11,5 %), la douleur musculosquelettique (10,5 %) et les douleurs dorsales (11,0 %).

Les manifestations indésirables ayant entraîné une interruption de dose les plus fréquentes chez les patients traités par Tecentriq (préparation intraveineuse) étaient la pneumonie (2,1 %), l'infection des voies aériennes (1,0 %), la fatigue (1,1 %), la pyrexie (1,0 %), la dyspnée (1,6 %) et les douleurs dorsales (1,3 %).

L'innocuité de Tecentriq (préparation intraveineuse) dans le CPNPC a aussi été évaluée dans le cadre de quatre études d'appui supplémentaires : l'étude de phase II internationale, multicentrique, ouverte et randomisée GO28753 (POPLAR), deux études de phase II internationales, multicentriques et à un seul groupe, GO28754 (BIRCH) et GO28625 (FIR), et l'étude de phase I multicentrique et ouverte PCD4989g, qui comptait une cohorte de patients atteints de CPNPC. Le nombre total de patients atteints de CPNPC localement avancé ou métastatique qui ont reçu Tecentriq (préparation intraveineuse) dans le cadre des essais cliniques était de 1 636.

Carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable ou métastatique

Étude YO40245 (IMbrave150) — traitement d'association de première intention

L'innocuité de Tecentriq (préparation intraveineuse) en association avec le bevacizumab a été évaluée en première intention lors de l'étude YO40245 (IMbrave150), une étude ouverte, multicentrique, internationale, avec randomisation, menée chez des patients atteints d'un CHC non résécable ou métastatique ne se prêtant pas à un traitement curatif ou local, qui avaient besoin d'un traitement systémique (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES). Les patients ont reçu 1 200 mg de Tecentriq (préparation intraveineuse) par voie intraveineuse, puis 15 mg/kg de bevacizumab (n = 329) la même journée, toutes les 3 semaines jusqu'à la perte du bienfait clinique ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, ou 400 mg de sorafénib (n = 156) par voie orale 2 fois par jour jusqu'à la perte du bienfait clinique ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Dans le groupe ayant reçu le traitement d'association, la durée médiane de l'exposition à Tecentriq (préparation intraveineuse) et au bevacizumab a été de 7,4 mois (min.-max. : 0–16 mois) et de 6,9 mois (min.-max. : 0–16 mois), respectivement.

Des réactions indésirables mortelles sont survenues chez 4,6 % des patients du groupe Tecentriq (préparation intraveineuse) et bevacizumab. Les manifestations indésirables les plus fréquentes ayant mené au décès ont été les hémorragies des varices gastro-intestinales et œsophagiennes (1,2 %) et les infections (1,2 %). Les autres manifestations mortelles incluaient les suivantes : lésions hépatiques, fonction hépatique anormale, perforation d'un ulcère gastrique, sepsie, syndrome de défaillance multiviscérale, détresse respiratoire, empyème et arrêt cardiaque (0,3 % chacun).

Des réactions indésirables graves sont survenues chez 38 % des patients du groupe Tecentriq (préparation intraveineuse) et bevacizumab. Les réactions indésirables graves les plus fréquentes (≥ 2 %) ont été les suivantes : hémorragies (7,3 %), infections (7,3 %) et pyrexie (2,1 %).

Des réactions indésirables ayant mené à l'abandon du traitement par Tecentriq (préparation intraveineuse) se sont produites chez 8,5 % des patients du groupe Tecentriq (préparation intraveineuse) et bevacizumab. Les réactions indésirables les plus fréquentes ayant mené à l'abandon du traitement par Tecentriq (préparation intraveineuse) ont été les suivantes : hémorragie (1,2 %), hausse de l'aspartate aminotransférase ou hausse de la bilirubine (1,2 %), réaction à la perfusion ou syndrome de libération de cytokines (0,9 %) et hépatite auto-immune (0,6 %).

Des réactions indésirables ayant entraîné l'interruption de l'administration de Tecentriq (préparation intraveineuse) se sont produites chez 41 % des patients du groupe Tecentriq (préparation intraveineuse) et bevacizumab, les plus fréquentes (≥ 2 %) ayant été les suivantes : hausse de l'aspartate aminotransférase (5,2 %), hausse de l'alanine aminotransférase (3,3 %), hyperthyroïdie (2,7 %), baisse de la numération plaquettaire (2,1 %) et pyrexie (2,1 %).

Des réactions indésirables à médiation immunitaire ayant nécessité une corticothérapie à action générale sont survenues chez 12,2 % des patients du groupe Tecentriq (préparation intraveineuse) et bevacizumab.

Le Tableau 10 et le Tableau 18 résument les réactions indésirables et les anomalies repérées dans les analyses de laboratoire, respectivement, signalées chez les patients ayant reçu Tecentriq (préparation intraveineuse) et le bevacizumab dans l'étude YO40245 (IMbrave150).

Cancer du sein triple négatif (CSTN) localement avancé ou métastatique

Étude WO29522 (Impassion130) — traitement d'association de première intention

L'innocuité de Tecentriq (préparation intraveineuse), en association avec le nab-paclitaxel, a été évaluée lors de l'étude WO29522 (Impassion130), une étude multicentrique, internationale, avec randomisation, à double insu et contrôlée par placebo menée chez des patients atteints d'un CSTN localement avancé ou métastatique qui n'avaient pas déjà reçu de chimiothérapie pour le traitement de la maladie métastatique (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES). Les patients ont reçu Tecentriq (préparation intraveineuse) à la dose de 840 mg (n = 460) ou un placebo (n = 430), puis le nab-paclitaxel (100 mg/m²), chacun par voie intraveineuse. Tecentriq (préparation intraveineuse) et le nab-paclitaxel ont été administrés respectivement aux jours 1 et 15 et aux jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours, et ce, jusqu'à la progression radiographique de la maladie selon les critères RECIST, version 1.1 ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Dans la population évaluable pour l'innocuité, la durée médiane de l'exposition au médicament a été de 5,5 mois (min.-max. : 0–55,6 mois) pour Tecentriq (préparation intraveineuse) et de 5,1 mois pour le nab-paclitaxel (min.-max. : 0–55,6 mois) dans le groupe traité par l'association de Tecentriq (préparation intraveineuse) et de nab-paclitaxel. Dans le groupe de comparaison, la durée médiane de l'exposition au placebo et au nab-paclitaxel a été de 5,1 mois (min.-max. : 0–26,9 mois) et de 4,9 mois (min.-max. : 0–38,2 mois), respectivement. L'adjonction de Tecentriq (préparation intraveineuse) n'a pas affecté la capacité des patients à recevoir le nab-paclitaxel. L'intensité de dose moyenne était de 85,9 % dans le groupe traité par Tecentriq (préparation intraveineuse) en association avec le nab-paclitaxel et de 90,1 % dans le groupe placebo.

Globalement, 457 (99,3 %) des patients traités par Tecentriq (préparation intraveineuse) en association avec le nab-paclitaxel ont subi au moins une manifestation indésirable comparativement à 421 (97,9 %)

des patients recevant le placebo en association avec le nab-paclitaxel. On a relevé des manifestations indésirables de grade 3 ou 4 chez 233 (50,7 %) des patients traités par Tecentriq (préparation intraveineuse) en association avec le nab-paclitaxel et chez 183 (42,6 %) des patients recevant le placebo en association avec le nab-paclitaxel. Il s'est produit des manifestations indésirables graves chez 110 (23,9 %) des patients traités par Tecentriq (préparation intraveineuse) en association avec le nab-paclitaxel comparativement à 80 (18,6 %) des patients recevant le placebo en association avec le nab-paclitaxel. Parmi ces manifestations indésirables graves, les plus fréquentes (incidence ≥ 1 %) ont été les suivantes : pneumonie (2,6 %), cellulite (1,1 %), infection des voies urinaires (1,1 %), embolie pulmonaire (1,1 %), dyspnée (1,1 %), pyrexie (1,1 %) et neutropénie fébrile (1,1 %). Des manifestations indésirables de grade 5 sont survenues chez 6 (1,3 %) des patients traités par Tecentriq (préparation intraveineuse) en association avec le nab-paclitaxel et chez 3 (0,7 %) des patients recevant le placebo en association avec le nab-paclitaxel. Des manifestations indésirables ayant entraîné l'arrêt de l'administration de Tecentriq (préparation intraveineuse) ou du placebo se sont produites chez 37 (8,0 %) des patients traités par Tecentriq (préparation intraveineuse) en association avec le nab-paclitaxel et chez 4 (0,9 %) des patients recevant le placebo en association avec le nab-paclitaxel. Le protocole de l'étude n'autorisait pas la réduction de la dose de Tecentriq (préparation intraveineuse) ou du placebo.

La neuropathie périphérique a été la manifestation indésirable la plus fréquente ayant mené à l'arrêt du traitement par Tecentriq (préparation intraveineuse) (1,3 %). Globalement, les manifestations indésirables les plus fréquentes (incidence ≥ 1 % dans chaque groupe) ayant mené à l'arrêt du nab-paclitaxel ont été les suivantes : neuropathie périphérique (9,3 % sous Tecentriq (préparation intraveineuse) + nab-paclitaxel vs 4 % sous placebo + nab-paclitaxel) et fatigue (1,7 % vs 1,4 %).

Des manifestations indésirables ayant entraîné l'interruption de l'administration de Tecentriq (préparation intraveineuse) ou du placebo se sont produites chez 160 (34,8 %) des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse) en association avec le nab-paclitaxel et chez 102 (23,7 %) des patients recevant le placebo en association avec le nab-paclitaxel. Les manifestations indésirables les plus fréquentes ayant mené à l'interruption de l'administration de Tecentriq (préparation intraveineuse) ou du placebo (incidence ≥ 2 %) ont été les suivantes : neutropénie (3,9 % sous Tecentriq (préparation intraveineuse) + nab-paclitaxel vs 1,9 % sous placebo + nab-paclitaxel), baisse des neutrophiles (2,6 % vs 1,4 %), hyperthyroïdie (2,2 % vs 0 %), pyrexie (2,2 % vs 0,5 %), pneumonite (2,0 % vs 0 %) et dyspnée (2,0 % vs 1,6 %). Des manifestations indésirables ayant entraîné une modification ou une interruption de la dose de nab-paclitaxel ont été observées chez 206 (44,8 %) des patients traités par Tecentriq en association avec le nab-paclitaxel et chez 170 (39,5 %) des patients recevant le placebo en association avec le nab-paclitaxel.

Les manifestations indésirables fréquentes (incidence ≥ 10 %) chez les patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse) en association avec le nab-paclitaxel ont été les suivantes : alopecie (57,2 %), fatigue (47,0 %), nausées (46,7 %), neuropathie périphérique (43,0 %), éruption cutanée (35,9 %), neutropénie (33,5 %), diarrhée (32,8 %), anémie (28,3 %), toux (27,4 %), constipation (25,4 %), céphalée (25,2 %), douleur musculosquelettique (24,6 %), pyrexie (20,2 %), vomissement (20,0 %), baisse de l'appétit (20,0 %), arthralgie (19,3 %), hypothyroïdie (18,3 %), rhinopharyngite (17,4 %), dyspnée (16,3 %), dorsalgie (16,1 %), œdème périphérique (15,9 %), prurit (15,9 %), infection des voies urinaires (15,9 %), étourdissements (15,0 %), leucopénie (14,6 %), asthénie (13,0 %), hausse de l'ALT (11,7 %), douleur abdominale (11,5 %), dysgueusie (11,3 %), infection pulmonaire (11,3 %), hausse de l'AST (10,9 %) et stomatite (10,7 %) (voir Tableau 11).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

PRÉPARATION SOUS-CUTANÉE (Tecentriq SC)

Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique

Étude BP40657 (Imscin001)

Le Tableau 3 résume les réactions indésirables signalées chez ≥ 1 % des patients adultes atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique dans le groupe Tecentriq SC et dans le groupe Tecentriq (préparation intraveineuse).

Tableau 3 Réactions indésirables au médicament^a survenues chez $\geq 1\%$ des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique dans l'un des groupes de traitement de l'étude BP40657 (IMscin001)

| Réaction indésirable au médicament (MedDRA) Classe d'organes/Système | Tecentriq (préparation intraveineuse) (n = 124) | | Tecentriq SC (n = 247) | |
|---|---|---------------------|--------------------------------|---------------------|
| | Tous grades confondus n (%) | Grades 3-4 n (%) | Tous grades confondus n (%) | Grades 3-4 n (%) |
| Affections endocriniennes | | | | |
| Hypothyroïdie ^b | 5 (4,0) | 0 | 17 (6,9) | 0 |
| Hyperthyroïdie | 1 (0,8) | 0 | 6 (2,4) | 0 |
| Affections gastro-intestinales | | | | |
| Douleur abdominale ^c | 3 (2,4) | 1 (0,8) | 13 (5,3) | 0 |
| Diarrhée | 3 (2,4) | 0 | 11 (4,5) | 0 |
| Vomissement | 4 (3,2) | 1 (0,8) | 7 (2,8) | 0 |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | | | |
| Fatigue ^d | 23 (18,5) | 1 (0,8) | 42 (17,0) | 2 (0,8) |
| Œdème ^e | 1 (0,8) | 0 | 5 (2,0) | 0 |
| Réactions au point d'injection ^f | 0 | 0 | 11 (4,5) | 0 |
| Infections et infestations | | | | |
| Infection des voies aériennes ^g | 10 (8,1) | 6 (4,8) | 23 (9,3) | 3 (1,2) |
| Infection des voies urinaires ^h | 10 (8,1) | 3 (2,4) | 8 (3,2) | 0 |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | | | |
| Appétit diminué | 10 (8,1) | 0 | 24 (9,7) | 0 |
| Hyperglycémie | 10 (8,1) | 0 | 7 (2,8) | 0 |
| Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif | | | | |
| Douleur musculosquelettique ⁱ | 11 (8,9) | 3 (2,4) | 28 (11,3) | 1 (0,4) |
| Affections du système nerveux | | | | |
| Neuropathie périphérique ^j | 4 (3,2) | 0 | 8 (3,2) | 0 |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | | | |
| Toux ^k | 8 (6,5) | 0 | 27 (10,9) | 0 |
| Dyspnée ^l | 16 (12,9) | 1 (0,8) | 24 (9,7) | 1 (0,4) |
| Embolie ^m | 2 (1,6) | 1 (0,8) | 2 (0,8) | 0 |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | | | |
| Éruption cutanée ⁿ | 11 (8,9) | 0 | 15 (6,1) | 3 (1,2) |

^a Réactions indésirables au médicament connues pour être associées à l'atézolizumab en monothérapie et en traitement d'association.

^b Comprend les cas signalés d'hypothyroïdie, de TSH sanguine augmentée, de TSH sanguine diminuée et de thyroïdite.

^c Comprend les cas signalés de douleur abdominale, de douleur abdominale haute et de douleur du flanc.

^d Comprend les cas signalés de fatigue, d'asthénie et de malaise.

^e Comprend les cas signalés d'œdème périphérique, d'œdème et de gonflement périphérique.

^f Comprend les cas signalés de réaction au point d'injection, de douleur au point d'injection, d'érythème au point d'injection et d'éruption cutanée au point d'injection.

^g Comprend les cas signalés de pneumonie, de bronchite, d'infection des voies aériennes supérieures et d'infection des voies aériennes.

^h Comprend les cas signalés d'infection des voies urinaires et de cystite pyélonéphrite.

ⁱ Comprend les cas signalés de dorsalgie, de myalgie, de douleur musculosquelettique du thorax et de cervicalgie.

^j Comprend les cas signalés de paresthésie, de polyneuropathie, d'hypoesthésie, de neuropathie périphérique et de neuropathie périphérique sensorielle.

^k Comprend les cas signalés de toux et de toux productive.

^l Comprend les cas signalés de dyspnée et de dyspnée d'effort.

^m Comprend les cas signalés d'embolie pulmonaire et d'embolie.

ⁿ Comprend les cas signalés d'éruption cutanée, d'éruption cutanée maculopapuleuse, de dermatite, d'éruption cutanée prurigineuse, de dermatite allergique, d'érythème, d'éruption cutanée érythémateuse, d'éruption cutanée maculeuse, d'éruption cutanée pustuleuse et de toxicité cutanée.

PRÉPARATION INTRAVEINEUSE (Tecentriq)

Les données présentées dans cette section proviennent d'une monographie distincte de Tecentriq (préparation intraveineuse).

Cancer du poumon à petites cellules étendu (CPPC-E)

Étude GO30081 (IMpower133) — traitement d'association de première intention

Le Tableau 4 résume les réactions indésirables signalées chez ≥ 1 % des patients ayant reçu Tecentriq (préparation intraveineuse) en association avec du carboplatine et de l'étoposide ou le placebo en association avec du carboplatine et de l'étoposide. Le Tableau 13 résume certaines des valeurs anormales des analyses de laboratoire chez ≥ 1 % des patients ayant reçu Tecentriq (préparation intraveineuse) en association avec du carboplatine et de l'étoposide, qui se sont aggravées par rapport aux valeurs de départ et qui se sont produites à une fréquence plus élevée que dans le groupe recevant le placebo en association avec du carboplatine et de l'étoposide.

Tableau 4 Réactions indésirables au médicament survenues chez ≥ 1 % des patients atteints d'un cancer du poumon à petites cellules étendu (CPPC-E) et traités en première intention soit par Tecentriq (préparation intraveineuse) soit par un placebo, tous deux en association avec du carboplatine et de l'étoposide, dans l'étude pivot GO30081 (IMpower133)

| Réaction indésirable au médicament (MedDRA v22.0) Classe d'organes/Système | Tecentriq (préparation intraveineuse) + carboplatine + étoposide (n = 198) | | Placebo + carboplatine + étoposide (n = 196) | |
|---|---|-------------------------|---|-------------------------|
| | Tous grades confondus n (%) | Grades 3-4 n (%) | Tous grades confondus n (%) | Grades 3-4 n (%) |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | | | |
| Anémie | 86 (43,4) | 31 (15,7) | 69 (35,2) | 26 (13,3) |
| Thrombopénie ^a | 56 (28,3) | 27 (13,6) | 58 (29,6) | 25 (12,8) |
| Affections endocriniennes | | | | |
| Hypothyroïdie ^b | 25 (12,6) | 0 | 1 (0,5) | 0 |
| Hyperthyroïdie | 11 (5,6) | 0 | 5 (2,6) | 0 |
| Insuffisance surrénalienne ^c | 0 | 0 | 3 (1,5) | 0 |
| Affections gastro-intestinales | | | | |
| Nausées | 75 (37,9) | 1 (0,5) | 64 (32,7) | 1 (0,5) |
| Vomissement | 39 (19,7) | 3 (1,5) | 33 (16,8) | 5 (2,6) |
| Diarrhée | 35 (17,7) | 4 (2,0) | 31 (15,8) | 2 (1,0) |
| Douleur abdominale ^d | 14 (7,1) | 1 (0,5) | 17 (8,7) | 0 |
| Douleur oropharyngée | 12 (6,1) | 0 | 5 (2,6) | 0 |

| Réaction indésirable au médicament (MedDRA v22.0) Classe d'organes/Système | Tecentriq (préparation intraveineuse) + carboplatine + étoposide (n = 198) | | Placebo + carboplatine + étoposide (n = 196) | |
|---|---|----------|---|----------|
| Dysphagie | 4 (2,0) | 0 | 3 (1,5) | 0 |
| Pancréatite ^e | 2 (1,0) | 2 (1,0) | 2 (1,0) | 2 (1,0) |
| Colite ^f | 3 (1,5) | 2 (1,0) | 0 | 0 |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | | | |
| Fatigue ^g | 84 (42,4) | 10 (5,1) | 68 (34,7) | 5 (2,6) |
| Pyrexie | 20 (10,1) | 0 | 16 (8,2) | 0 |
| Réaction à la perfusion ^h | 12 (6,1) | 5 (2,5) | 12 (6,1) | 1 (0,5) |
| Syndrome grippal | 2 (1,0) | 0 | 3 (1,5) | 0 |
| Frissons | 3 (1,5) | 0 | 0 | 0 |
| Affections hépatobiliaires | | | | |
| Hausse de l'aspartate aminotransférase | 9 (4,5) | 0 | 6 (3,1) | 0 |
| Hausse de l'alanine aminotransférase | 7 (3,5) | 1 (0,5) | 7 (3,6) | 0 |
| Infections et infestations | | | | |
| Infection des voies urinaires ⁱ | 14 (7,1) | 2 (1,0) | 7 (3,6) | 2 (1,0) |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | | | |
| Baisse de l'appétit ^j | 54 (27,3) | 2 (1,0) | 37 (18,9) | 0 |
| Hypokaliémie | 8 (4,0) | 0 | 18 (9,2) | 3 (1,5) |
| Hyponatrémie | 11 (5,6) | 9 (4,5) | 14 (7,1) | 13 (6,6) |
| Hyperglycémie | 11 (5,6) | 4 (2,0) | 4 (2,0) | 1 (0,5) |
| Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif | | | | |
| Douleur musculosquelettique ^k | 37 (18,7) | 1 (0,5) | 43 (21,9) | 2 (1,0) |
| Arthralgie | 18 (9,1) | 0 | 13 (6,6) | 1 (0,5) |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | | | |
| Toux ^l | 28 (14,1) | 1 (0,5) | 31 (15,8) | 2 (1,0) |
| Dyspnée ^m | 20 (10,1) | 3 (1,5) | 21 (10,7) | 4 (2,0) |
| Pneumonite | 4 (2,0) | 1 (0,5) | 5 (2,6) | 2 (1,0) |
| Rhinopharyngite ⁿ | 6 (3,0) | 0 | 2 (1,0) | 0 |
| Hypoxie | 2 (1,0) | 1 (0,5) | 2 (1,0) | 0 |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | | | |
| Éruption cutanée ^o | 36 (18,2) | 4 (2,0) | 20 (10,2) | 0 |
| Prurit | 12 (6,1) | 0 | 9 (4,6) | 0 |
| Réactions indésirables cutanées graves ^p | 2 (1,0) | 0 | 0 | 0 |
| Affections vasculaires | | | | |
| Hypotension | 8 (4,0) | 0 | 9 (4,6) | 0 |

^a Comprend les cas signalés de thrombopénie et de baisse de la numération plaquettaire.

^b Comprend les cas signalés d'hypothyroïdite auto-immune, de TSH sanguine diminuée, de TSH sanguine augmentée, d'hypothyroïdie, de thyroïdite, de thyroxine libre augmentée et de tri-iodothyronine libre augmentée.

^c Comprend les cas signalés d'insuffisance surrénalienne et de cortisol diminué.

^d Comprend les cas signalés de douleur abdominale, de douleur abdominale haute et de douleur du flanc.

| Réaction indésirable au médicament (MedDRA v22.0) Classe d'organes/Système | Tecentriq (préparation intraveineuse) + carboplatine + étoposide (n = 198) | Placebo + carboplatine + étoposide (n = 196) |
|---|---|---|
|---|---|---|

^e Comprend les cas signalés de lipase augmentée, d'enzymes pancréatiques augmentées, de pancréatite et de pancréatite aiguë.

^f Comprend les cas signalés de colite et de colite auto-immune.

^g Comprend les cas signalés d'asthénie, de fatigue, de léthargie et de malaise.

^h Comprend les cas signalés de réaction anaphylactique, d'hypersensibilité et de réaction à la perfusion.

ⁱ Comprend les cas signalés de cystite, d'infection des voies urinaires et d'infection des voies urinaires à entérocoques.

^j Comprend les cas signalés d'appétit diminué, de satiété rapide et d'hypophagie.

^k Comprend les cas signalés de dorsalgie, de douleur musculosquelettique du thorax, de douleur musculosquelettique, de myalgie et de cervicalgie.

^l Comprend les cas signalés de toux, de toux productive et de syndrome de toux d'origine des voies aériennes supérieures.

^m Comprend les cas signalés de dyspnée et de dyspnée d'effort.

ⁿ Comprend les cas signalés de rhinopharyngite et de congestion nasale.

^o Comprend les cas signalés de dermatite, de dermatite acnéiforme, d'éruption cutanée d'origine médicamenteuse, d'érythème, de folliculite, d'éruption cutanée, d'éruption cutanée érythémateuse, d'éruption cutanée folliculaire, d'éruption cutanée maculopapuleuse, d'éruption cutanée papuleuse, d'éruption cutanée prurigineuse, d'éruption cutanée pustuleuse, de toxicité cutanée et d'ulcère cutané.

^p Comprend les cas signalés de dermatite bulleuse et d'éruption cutanée toxique.

Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique

Étude GO29527 (IMpower010) — traitement adjuvant du CPNPC à un stade précoce

Le Tableau 5 résume les réactions indésirables au médicament observées chez les patients de l'étude GO29527 (IMpower010) recevant Tecentriq (préparation intraveineuse) à raison de 1 200 mg toutes les 3 semaines (n = 495) ou les meilleurs soins de soutien (MSS, n = 495).

Tableau 5 Réactions indésirables au médicament* survenues chez ≥ 1 % des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules recevant Tecentriq (préparation intraveineuse) vs les meilleurs soins de soutien dans l'étude GO29527 (IMpower010)

| Réaction indésirable au médicament (MedDRA v22.0) Classe d'organes/Système Terme privilégié | Tecentriq (préparation intraveineuse) (n = 495) | | Meilleurs soins de soutien (n = 495) | |
|---|---|------------------|--------------------------------------|------------------|
| | Tous grades confondus n (%) | Grades 3–4 n (%) | Tous grades confondus n (%) | Grades 3–4 n (%) |
| Affections gastro-intestinales | | | | |
| Nausées | 30 (6,1) | 0 | 16 (3,2) | 0 |
| Constipation | 23 (4,6) | 0 | 8 (1,6) | 0 |
| Diarrhée | 37 (7,5) | 1 (0,2) | 9 (1,8) | 1 (0,2) |
| Vomissement | 20 (4,0) | 3 (0,6) | 9 (1,8) | 0 |
| Douleur abdominale ^a | 28 (5,7) | 1 (0,2) | 14 (2,8) | 0 |
| Stomatite | 10 (2,0) | 0 | 2 (0,4) | 0 |
| Reflux gastro-œsophagien | 8 (1,6) | 0 | 9 (1,8) | 0 |

| Réaction indésirable au médicament (MedDRA v22.0) Classe d'organes/Système Terme privilégié | Tecentriq (préparation intraveineuse) (n = 495) | | Meilleurs soins de soutien (n = 495) | |
|---|--|---------------------|---|---------------------|
| | Tous grades confondus n (%) | Grades 3–4 n (%) | Tous grades confondus n (%) | Grades 3–4 n (%) |
| Bouche sèche | 14 (2,8) | 0 | 0 | 0 |
| Distension abdominale | 5 (1,0) | 0 | 1 (0,2) | 0 |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | | | |
| Fatigue ^c | 70 (14,1) | 3 (0,6) | 27 (5,5) | 1 (0,2) |
| Oedème ^d | 21 (4,2) | 1 (0,2) | 12 (2,4) | 0 |
| Pyrexie | 65 (13,1) | 4 (0,8) | 11 (2,2) | 1 (0,2) |
| Douleur thoracique | 8 (1,6) | 0 | 13 (2,6) | 1 (0,2) |
| Syndrome grippal | 7 (1,4) | 0 | 11 (2,2) | 1 (0,2) |
| Frissons | 11 (2,2) | 0 | 0 | 0 |
| Malaise thoracique | 6 (1,2) | 0 | 2 (0,4) | 0 |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | | | |
| Neutropénie ^e | 29 (5,9) | 5 (1,0) | 8 (1,6) | 2 (0,4) |
| Anémie | 38 (7,7) | 2 (0,4) | 30 (6,1) | 1 (0,2) |
| Leucopénie | 5 (1,0) | 2 (0,4) | 5 (1,0) | 0 |
| Thrombopénie | 9 (1,8) | 1 (0,2) | 6 (1,2) | 0 |
| Investigations | | | | |
| Hausse de l'ALT | 53 (10,7) | 8 (1,6) | 16 (3,2) | 1 (0,2) |
| Hausse de l'AST | 53 (10,7) | 7 (1,4) | 16 (3,2) | 0 |
| Hausse de la créatinine sanguine | 29 (5,9) | 1 (0,2) | 15 (3,0) | 0 |
| Baisse des globules blancs | 6 (1,2) | 0 | 1 (0,2) | 0 |
| Baisse de la numération plaquettaire | 10 (2,0) | 0 | 1 (0,2) | 0 |
| Perte de poids | 8 (1,6) | 0 | 1 (0,2) | 0 |
| Gain de poids | 17 (3,4) | 0 | 7 (1,4) | 0 |
| Hausse de la phosphatase alcaline sanguine | 11 (2,2) | 0 | 1 (0,2) | 0 |
| Hausse de la gamma-glutamyltransférase | 5 (1,0) | 2 (0,4) | 3 (0,6) | 0 |
| Hausse de la lactate déshydrogénase sanguine | 8 (1,6) | 0 | 0 | 0 |
| Hausse de la créatine phosphokinase sanguine | 8 (1,6) | 2 (0,4) | 2 (0,4) | 0 |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | | | |
| Baisse de l'appétit | 22 (4,4) | 1 (0,2) | 7 (1,4) | 0 |
| Déshydratation | 6 (1,2) | 0 | 1 (0,2) | 0 |
| Hyperglycémie | 8 (1,6) | 1 (0,2) | 7 (1,4) | 1 (0,2) |
| Hypomagnésémie | 6 (1,2) | 0 | 3 (0,6) | 0 |

| Réaction indésirable au médicament (MedDRA v22.0) Classe d'organes/Système Terme privilégié | Tecentriq (préparation intraveineuse) (n = 495) | | Meilleurs soins de soutien (n = 495) | |
|---|--|---------------------|---|---------------------|
| | Tous grades confondus n (%) | Grades 3–4 n (%) | Tous grades confondus n (%) | Grades 3–4 n (%) |
| Hypokaliémie | 9 (1,8) | 1 (0,2) | 1 (0,2) | 0 |
| Hyperkaliémie | 12 (2,4) | 3 (0,6) | 5 (1,0) | 1 (0,2) |
| Hyperuricémie | 7 (1,4) | 0 | 4 (0,8) | 1 (0,2) |
| Hypertriglycéridémie | 5 (1,0) | 1 (0,2) | 4 (0,8) | 0 |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | | | |
| Dyspnée ^f | 36 (7,3) | 1 (0,2) | 37 (7,5) | 4 (0,8) |
| Toux ^g | 79 (16,0) | 0 | 53 (10,7) | 0 |
| Douleur oropharyngée | 13 (2,6) | 0 | 7 (1,4) | 0 |
| Rhinorrhée | 9 (1,8) | 0 | 3 (0,6) | 0 |
| Pneumonite | 12 (2,4) | 2 (0,4) | 1 (0,2) | 0 |
| Maladie pulmonaire interstitielle | 6 (1,2) | 2 (0,4) | 0 | 0 |
| Infections et infestations | | | | |
| Infection des voies aériennes ^h | 70 (14,1) | 9 (1,8) | 41 (8,3) | 5 (1,0) |
| Rhinopharyngite ⁱ | 37 (7,5) | 0 | 51 (10,3) | 0 |
| Infection des voies urinaires ^j | 20 (4,0) | 3 (0,6) | 14 (2,8) | 1 (0,2) |
| Grippe | 15 (3,0) | 2 (0,4) | 9 (1,8) | 0 |
| Infection virale des voies aériennes | 8 (1,6) | 0 | 7 (1,4) | 0 |
| Sinusite | 8 (1,6) | 0 | 5 (1,0) | 0 |
| Pharyngite | 6 (1,2) | 0 | 3 (0,6) | 1 (0,2) |
| Infection virale | 5 (1,0) | 0 | 0 | 0 |
| Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif | | | | |
| Douleur musculosquelettique ^l | 47 (9,5) | 4 (0,8) | 28 (5,7) | 0 |
| Arthralgie | 52 (10,5) | 2 (0,4) | 26 (5,3) | 0 |
| Extrémités douloureuses | 20 (4,0) | 0 | 9 (1,8) | 0 |
| Douleur osseuse | 5 (1,0) | 0 | 4 (0,8) | 1 (0,2) |
| Contractures musculaires | 9 (1,8) | 0 | 5 (1,0) | 0 |
| Faiblesse musculaire | 5 (1,0) | 1 (0,2) | 2 (0,4) | 0 |
| Affections du système nerveux | | | | |
| Neuropathie périphérique ^m | 60 (12,1) | 2 (0,4) | 35 (7,1) | 1 (0,2) |
| Céphalée | 28 (5,7) | 0 | 20 (4,0) | 0 |
| Sensation vertigineuse | 18 (3,6) | 0 | 15 (3,0) | 0 |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | | | |
| Éruption cutanée ⁿ | 91 (18,4) | 7 (1,4) | 11 (2,2) | 0 |
| Alopécie | 6 (1,2) | 0 | 10 (2,0) | 0 |

| Réaction indésirable au médicament (MedDRA v22.0) Classe d'organes/Système Terme privilégié | Tecentriq (préparation intraveineuse) (n = 495) | | Meilleurs soins de soutien (n = 495) | |
|---|--|---------------------|---|---------------------|
| | Tous grades confondus n (%) | Grades 3-4 n (%) | Tous grades confondus n (%) | Grades 3-4 n (%) |
| Prurit | 51 (10,3) | 0 | 3 (0,6) | 0 |
| Sécheresse cutanée | 9 (1,8) | 0 | 0 | 0 |
| Psoriasis | 6 (1,2) | 1 (0,2) | 0 | 0 |
| Affections endocriniennes | | | | |
| Hypothyroïdie ^o | 86 (17,4) | 0 | 3 (0,6) | 0 |
| Hyperthyroïdie ^p | 32 (6,5) | 2 (0,4) | 4 (0,8) | 0 |
| Insuffisance surrénalienne | 5 (1,0) | 1 (0,2) | 0 | 0 |
| Affections vasculaires | | | | |
| Hypertension | 18 (3,6) | 5 (1,0) | 9 (1,8) | 2 (0,4) |
| Hypotension | 7 (1,4) | 1 (0,2) | 1 (0,2) | 0 |
| Embolie ^q | 5 (1,0) | 3 (0,6) | 5 (1,0) | 2 (0,4) |
| Affections psychiatriques | | | | |
| Insomnie | 21 (4,2) | 0 | 6 (1,2) | 0 |
| Anxiété | 10 (2,0) | 0 | 5 (1,0) | 0 |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | | | | |
| Acouphènes | 6 (1,2) | 0 | 6 (1,2) | 0 |
| Vertiges | 5 (1,0) | 0 | 3 (0,6) | 0 |
| Lésions, intoxications et complications liées à l'intervention | | | | |
| Chute | 6 (1,2) | 0 | 2 (0,4) | 0 |
| Réaction à la perfusion | 7 (1,4) | 1 (0,2) | 0 | 0 |
| Affections cardiaques | | | | |
| Tachycardie | 6 (1,2) | 0 | 1 (0,2) | 0 |
| Fibrillation auriculaire | 5 (1,0) | 1 (0,2) | 0 | 0 |

* Manifestations indésirables survenues en cours de traitement

^a Comprend les cas signalés de douleur abdominale, de douleur abdominale haute, de douleur abdominale basse et de douleur du flanc.

^c Comprend les cas signalés de fatigue, d'asthénie, de léthargie et de malaise.

^d Comprend les cas signalés d'œdème localisé, d'œdème, d'œdème périphérique, de gonflement périphérique et d'enflure.

^e Comprend les cas signalés de neutropénie et de baisse des neutrophiles.

^f Comprend les cas signalés de dyspnée et de dyspnée d'effort.

^g Comprend les cas signalés de toux, de toux productive et de syndrome de toux d'origine des voies aériennes supérieures.

^h Comprend les cas signalés de bronchite, de pneumonie, d'infection des voies aériennes et d'infection des voies aériennes supérieures.

ⁱ Comprend les cas signalés de congestion nasale et de rhinopharyngite.

^j Comprend les cas signalés de cystite, d'infection rénale, de pyélonéphrite et d'infection des voies urinaires.

^l Comprend les cas signalés de dorsalgie, de douleur musculosquelettique, de douleur musculosquelettique du thorax, de myalgie et de cervicalgie.

^m Comprend les cas signalés de zona, d'hypoesthésie, de névralgie, de neuropathie périphérique, de paresthésie, de neuropathie périphérique sensorielle et de polyneuropathie.

ⁿ Comprend les cas signalés d'acné, de dermatite, de dermatite acnéiforme, de dermatite allergique, d'éruption d'origine médicamenteuse, d'eczéma, d'érythème, d'érythème de la paupière, de dermatite des mains, de furoncle, d'éruption

cutanée, de syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, d'éruption cutanée érythémateuse, d'éruption cutanée maculopapuleuse, d'éruption cutanée prurigineuse, d'éruption cutanée papuleuse, d'exfoliation cutanée et d'ulcère cutané.

^o Comprend les cas signalés de présence d'anticorps antithyroïdiens, de thyroïdite auto-immune, d'hypothyroïdie auto-immune, d'hypothyroïdie, de TSH sanguine diminuée, de TSH sanguine augmentée, de goitre, de thyroïdite à médiation immunitaire, de myxœdème, d'hypothyroïdie primaire, de troubles thyroïdiens, de thyroïdite, de thyroxine libre diminuée, de thyroxine libre augmentée, de thyroxine augmentée, de tri-iodothyronine libre diminuée, de tri-iodothyronine diminuée et de tri-iodothyronine augmentée.

^p Comprend les cas signalés de maladie de Basedow et d'hyperthyroïdie.

^q Comprend les cas signalés de thrombose veineuse profonde, d'embolie, d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse.

Étude GO29431 (IMpower110) – monothérapie de première intention

Le Tableau 6 et la Liste 4 résument les réactions indésirables au médicament observées chez les patients de l'étude GO29431 (IMpower110) au cours du traitement par Tecentriq (préparation intraveineuse) à 1 200 mg toutes les 3 semaines (n = 286) ou par une chimiothérapie à base de platine comprenant le carboplatine ou le cisplatine en association avec le pemetrexed ou la gemcitabine (n = 263).

Tableau 6 Réactions indésirables au médicament survenues chez ≥ 1 % des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique et traités soit par Tecentriq (préparation intraveineuse) soit par un sel de platine en association avec le pemetrexed ou la gemcitabine dans l'étude GO29431 (IMpower110)

| Réaction indésirable au médicament (MedDRA v22.0) Classe d'organes/Système Terme privilégié | Tecentriq (préparation intraveineuse) (n = 286) | | Sel de platine en association avec le pemetrexed ou la gemcitabine (n = 263) | |
|---|--|----------------|---|----------------|
| | Tous les grades (%) | Grades 3–4 (%) | Tous les grades (%) | Grades 3–4 (%) |
| Affections gastro-intestinales | | | | |
| Nausée | 39 (13,6) | 1 (0,3) | 89 (33,8) | 5 (1,9) |
| Constipation | 35 (12,2) | 3 (1,0) | 57 (21,7) | 2 (0,8) |
| Diarrhée | 32 (11,2) | 0 | 31 (11,8) | 2 (0,8) |
| Vomissement | 18 (6,3) | 1 (0,3) | 34 (12,9) | 2 (0,8) |
| Stomatite | 8 (2,8) | 0 | 14 (5,3) | 2 (0,8) |
| Bouche sèche | 12 (4,2) | 0 | 1 (0,4) | 0 |
| Douleur abdominale ^a | 12 (4,2) | 0 | 11 (4,2) | 0 |
| Dyspepsie | 6 (2,1) | 0 | 6 (2,3) | 0 |
| Dysphagie | 5 (1,7) | 0 | 5 (1,9) | 0 |
| Colite ^b | 3 (1,0) | 2 (0,7) | 0 | 0 |
| Hémorroïdes | 3 (1,0) | 0 | 2 (0,8) | 0 |
| Gastrite | 3 (1,0) | 0 | 1 (0,4) | 0 |
| Troubles généraux | | | | |
| Fatigue ^c | 75 (26,2) | 4 (1,4) | 95 (36,1) | 11 (4,2) |
| Pyrexie | 39 (13,6) | 0 | 23 (8,7) | 1 (0,4) |
| Œdème ^d | 19 (6,6) | 1 (0,3) | 18 (6,8) | 2 (0,8) |
| Douleur thoracique | 17 (5,9) | 2 (0,7) | 10 (3,8) | 1 (0,4) |
| Inflammation muqueuse | 4 (1,4) | 0 | 11 (4,2) | 1 (0,4) |
| Frissons | 6 (2,1) | 0 | 3 (1,1) | 0 |
| Douleur | 6 (2,1) | 0 | 2 (0,8) | 0 |
| Syndrome grippal | 7 (2,4) | 2 (0,7) | 0 | 0 |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | | | |
| Anémie | 44 (15,4) | 5 (1,7) | 125 (47,5) | 48 (18,3) |

| Réaction indésirable au médicament (MedDRA v22.0) Classe d'organes/Système Terme privilégié | Tecentriq (préparation intraveineuse) (n = 286) | | Sel de platine en association avec le pemetrexed ou la gemcitabine (n = 263) | |
|---|--|----------------|---|----------------|
| | Tous les grades (%) | Grades 3–4 (%) | Tous les grades (%) | Grades 3–4 (%) |
| Neutropénie ^e | 4 (1,4) | 2 (0,7) | 90 (34,2) | 55 (20,9) |
| Thrombopénie | 7 (2,4) | 1 (0,3) | 44 (16,7) | 19 (7,2) |
| Leucopénie | 3 (1,0) | 1 (0,3) | 21 (8,0) | 4 (1,5) |
| Lymphopénie | 6 (2,1) | 1 (0,3) | 3 (1,1) | 0 |
| Thrombocytose | 3 (1,0) | 0 | 3 (1,1) | 1 (0,4) |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | | | |
| Appétit diminué | 44 (15,4) | 2 (0,7) | 50 (19,0) | 0 |
| Hyponatrémie | 17 (5,9) | 6 (2,1) | 12 (4,6) | 6 (2,3) |
| Hyperglycémie | 12 (4,2) | 1 (0,3) | 13 (4,9) | 4 (1,5) |
| Hyperkaliémie | 12 (4,2) | 6 (2,1) | 8 (3,0) | 3 (1,1) |
| Hypomagnésémie | 8 (2,8) | 0 | 11 (4,2) | 1 (0,4) |
| Hypokaliémie | 4 (1,4) | 0 | 10 (3,8) | 3 (1,1) |
| Hypoalbuminémie | 8 (2,8) | 0 | 5 (1,9) | 2 (0,8) |
| Hypercalcémie | 7 (2,4) | 4 (1,4) | 2 (0,8) | 0 |
| Hypocalcémie | 4 (1,4) | 0 | 4 (1,5) | 1 (0,4) |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | | | |
| Dyspnée ^f | 41 (14,3) | 3 (1,0) | 30 (11,4) | 0 |
| Toux ^g | 38 (13,3) | 1 (0,3) | 26 (9,9) | 0 |
| Hémoptysie | 21 (7,3) | 0 | 12 (4,6) | 2 (0,8) |
| Maladie pulmonaire obstructive chronique | 11 (3,8) | 4 (1,4) | 2 (0,8) | 0 |
| Pneumonite | 9 (3,1) | 2 (0,7) | 1 (0,4) | 0 |
| Douleur oropharyngée | 8 (2,8) | 0 | 1 (0,4) | 0 |
| Pleurésie | 4 (1,4) | 0 | 2 (0,8) | 0 |
| Infections et infestations | | | | |
| Infection des voies aériennes ^h | 40 (14,0) | 10 (3,5) | 29 (11,0) | 10 (3,8) |
| Rhinopharyngite ⁱ | 21 (7,3) | 0 | 6 (2,3) | 0 |
| Infection des voies urinaires ^j | 8 (2,8) | 1 (0,3) | 12 (4,6) | 3 (1,1) |
| Conjonctivite | 3 (1,0) | 0 | 8 (3,0) | 0 |
| Grippe | 7 (2,4) | 0 | 4 (1,5) | 0 |
| Infection des voies aériennes inférieures | 3 (1,0) | 1 (0,3) | 6 (2,3) | 3 (1,1) |
| Infection pulmonaire | 5 (1,7) | 2 (0,7) | 3 (1,1) | 2 (0,8) |
| Infection virale des voies aériennes | 4 (1,4) | 0 | 4 (1,5) | 0 |
| Pharyngite | 5 (1,7) | 1 (0,3) | 1 (0,4) | 0 |
| Infection | 3 (1,0) | 0 | 0 | 0 |
| Mycose orale ^k | 3 (1,0) | 0 | 3 (1,1) | 0 |
| Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif | | | | |
| Douleur musculosquelettique ^l | 44 (15,4) | 2 (0,7) | 26 (9,9) | 3 (1,1) |

| Réaction indésirable au médicament (MedDRA v22.0) Classe d'organes/Système Terme privilégié | Tecentriq (préparation intraveineuse) (n = 286) | | Sel de platine en association avec le pemetrexed ou la gemcitabine (n = 263) | |
|---|--|----------------|---|----------------|
| | Tous les grades (%) | Grades 3–4 (%) | Tous les grades (%) | Grades 3–4 (%) |
| Arthralgie | 18 (6,3) | 2 (0,7) | 6 (2,3) | 0 |
| Extrémités douloureuses | 10 (3,5) | 2 (0,7) | 11 (4,2) | 1 (0,4) |
| Douleur rachidienne | 4 (1,4) | 0 | 3 (1,1) | 0 |
| Faiblesse musculaire | 4 (1,4) | 0 | 0 | 0 |
| Affections du système nerveux | | | | |
| Céphalée | 26 (9,1) | 0 | 18 (6,8) | 0 |
| Neuropathie périphérique ^m | 21 (7,3) | 0 | 13 (4,9) | 1 (0,4) |
| Sensation vertigineuse | 9 (3,1) | 0 | 13 (4,9) | 0 |
| Dysgueusie | 6 (2,1) | 0 | 8 (3,0) | 0 |
| Somnolence | 6 (2,1) | 0 | 2 (0,8) | 1 (0,4) |
| Ischémie cérébrale | 3 (1,0) | 1 (0,3) | 2 (0,8) | 0 |
| Tremblement | 4 (1,4) | 0 | 1 (0,4) | 0 |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | | | |
| Éruption cutanée ⁿ | 43 (15,0) | 3 (1,0) | 19 (7,2) | 2 (0,8) |
| Prurit | 19 (6,6) | 0 | 4 (1,5) | 0 |
| Alopécie | 3 (1,0) | 0 | 15 (5,7) | 0 |
| Sécheresse cutanée | 8 (2,8) | 0 | 4 (1,5) | 0 |
| Hyperhidrose | 4 (1,4) | 0 | 2 (0,8) | 0 |
| Affections psychiatriques | | | | |
| Insomnie | 20 (7,0) | 0 | 15 (5,7) | 0 |
| Anxiété | 9 (3,1) | 0 | 2 (0,8) | 0 |
| Dépression | 8 (2,8) | 0 | 3 (1,1) | 0 |
| État confusionnel | 4 (1,4) | 0 | 0 | 0 |
| Affections endocriniennes | | | | |
| Hypothyroïdie ^o | 27 (9,4) | 0 | 4 (1,5) | 0 |
| Hyperthyroïdie ^p | 13 (4,5) | 0 | 2 (0,8) | 0 |
| Affections du rein et des voies urinaires | | | | |
| Insuffisance rénale | 3 (1,0) | 0 | 7 (2,7) | 1 (0,4) |
| Dysurie | 4 (1,4) | 0 | 0 | 0 |
| Hématurie | 4 (1,4) | 1 (0,3) | 0 | 0 |
| Rétention urinaire | 3 (1,0) | 0 | 1 (0,4) | 0 |
| Affections vasculaires | | | | |
| Hypertension | 5 (1,7) | 2 (0,7) | 9 (3,4) | 3 (1,1) |
| Embolie ^q | 10 (3,5) | 4 (1,4) | 4 (1,5) | 2 (0,8) |
| Affections cardiaques | | | | |
| Fibrillation auriculaire | 3 (1,0) | 0 | 3 (1,1) | 0 |
| Tachycardie | 4 (1,4) | 0 | 2 (0,8) | 0 |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | | | | |
| Vertiges | 3 (1,0) | 0 | 4 (1,5) | 0 |
| Affections oculaires | | | | |

| Réaction indésirable au médicament (MedDRA v22.0) Classe d'organes/Système Terme privilégié | Tecentriq (préparation intraveineuse) (n = 286) | | Sel de platine en association avec le pemetrexed ou la gemcitabine (n = 263) | |
|---|--|----------------|---|----------------|
| | Tous les grades (%) | Grades 3–4 (%) | Tous les grades (%) | Grades 3–4 (%) |
| Vision trouble | 3 (1,0) | 0 | 3 (1,1) | 0 |
| Lésions, intoxications et complications liées à l'intervention | | | | |
| Réaction à la perfusion | 4 (1,4) | 0 | 0 | 0 |

^a Comprend les cas signalés de douleur abdominale, de douleur abdominale basse, de douleur abdominale haute et de douleur du flanc.

^b Comprend les cas signalés de colite auto-immune et de colite.

^c Comprend les cas signalés d'asthénie, de fatigue, de léthargie et de malaise.

^d Comprend les cas signalés de lymphoœdème, d'œdème, d'œdème périphérique, de gonflement périphérique et d'enflure.

^e Comprend les cas signalés de neutropénie et de baisse des neutrophiles.

^f Comprend les cas signalés de dyspnée et de dyspnée d'effort.

^g Comprend les cas signalés de toux, de toux productive et de syndrome de toux d'origine des voies aériennes supérieures.

^h Comprend les cas signalés de bronchite, de pneumonie, d'infection des voies aériennes et d'infection des voies aériennes supérieures.

ⁱ Comprend les cas signalés de congestion nasale et de rhinopharyngite.

^j Comprend les cas signalés de cystite et d'infection des voies urinaires.

^k Comprend les cas signalés de candidose orale et de mycose orale.

^l Comprend les cas signalés de dorsalgie, de douleur musculosquelettique, de douleur musculosquelettique du thorax, de myalgie et de cervicalgie.

^m Comprend les cas signalés de zona, d'hypoesthésie, de névralgie, de neuropathie périphérique, de paresthésie, de neuropathie périphérique sensorielle et de polyneuropathie.

ⁿ Comprend les cas signalés d'acné, de vésicule, de dermatite, de dermatite acnéiforme, de dermatite allergique, d'éruption d'origine médicamenteuse, d'eczéma, d'érythème, de folliculite, d'éruption cutanée, d'éruption cutanée érythémateuse, d'éruption cutanée maculeuse, d'éruption cutanée maculopapuleuse, d'éruption cutanée prurigineuse, d'éruption cutanée pustuleuse, d'exfoliation cutanée et d'ulcère cutané.

^o Comprend les cas signalés d'hypothyroïdie, de TSH sanguine diminuée, de myxoœdème et de thyroxine libre diminuée.

^p Comprend les cas signalés d'exophtalmie et d'hyperthyroïdie.

^q Comprend les cas signalés de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire.

Étude GO29436 (IMpower150) — traitement d'association de première intention

Le Tableau 7 et la Liste 5 résumant les réactions indésirables observées au cours de l'étude GO29436 (IMpower150) (n = 1 202) chez les patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde métastatique n'ayant jamais reçu de chimiothérapie et traités en première intention.

Dans le cadre de l'étude portant sur les patients atteints d'un CPNPC traités en première intention (IMpower150), on a observé une hausse de la fréquence globale des manifestations indésirables chez les patients recevant le schéma thérapeutique à quatre agents (atézolizumab, bevacizumab, paclitaxel et carboplatine) comparativement à ceux qui recevaient un traitement par l'atézolizumab, le paclitaxel et le carboplatine. Les nausées, la diarrhée, la stomatite, la fatigue, la pyrexie, l'inflammation des muqueuses, la baisse de l'appétit, la perte de poids, l'hypertension et la protéinurie étaient plus fréquemment signalées (différence $\geq 5\%$) chez les patients qui recevaient l'atézolizumab par voie intraveineuse en association avec le bevacizumab, le paclitaxel et le carboplatine. L'épistaxis, l'hémoptysie et l'accident cérébrovasculaire (y compris des cas mortels) sont d'autres manifestations

indésirables significatives sur le plan clinique ayant été observées plus fréquemment dans le groupe recevant l'atézolizumab en association avec le bevacizumab, le paclitaxel et le carboplatine.

Tableau 7 Réactions indésirables au médicament survenues chez ≥ 1 % des patients atteints d'un CPNPC et traités par Tecentriq (préparation intraveineuse) en association avec le bevacizumab, le paclitaxel et le carboplatine au cours de l'étude pivot GO29436 (IMpower150)

| Réaction indésirable au médicament (MedDRA v20.1) Classe d'organes/Système Terme privilégié | Groupe B : Tecentriq (préparation intraveineuse) + bevacizumab + paclitaxel + carboplatine (n = 393) (taux de fréquence, %) | | Groupe C : bevacizumab + paclitaxel + carboplatine (n = 394) (taux de fréquence, %) | |
|---|--|------------|--|------------|
| | Tous grades confondus | Grades 3–4 | Tous grades confondus | Grades 3–4 |
| Affections gastro-intestinales | | | | |
| Diarrhée ^a | 127 (32,3) | 18 (4,6) | 97 (24,6) | 2 (0,5) |
| Vomissement | 73 (18,6) | 7 (1,8) | 69 (17,5) | 5 (1,3) |
| Douleur abdominale ^b | 53 (13,5) | 7 (1,8) | 39 (9,9) | 4 (1,0) |
| Colite ^c | 11 (2,8) | 7 (1,8) | 2 (0,5) | 2 (0,5) |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | | | |
| Fatigue ^d | 222 (56,5) | 24 (6,1) | 192 (48,7) | 25 (6,3) |
| Pyrexie | 73 (18,6) | 1 (0,3) | 34 (8,6) | 2 (0,5) |
| Œdème ^e | 41 (10,4) | 1 (0,3) | 26 (6,6) | 2 (0,5) |
| Affections hépatobiliaires | | | | |
| Test hépatique anormal | 35 (8,9) | 10 (2,5) | 26 (6,6) | 2 (0,5) |
| Hausse d'alanine aminotransférase | 30 (7,6) | 9 (2,3) | 20 (5,1) | 2 (0,5) |
| Hausse de la phosphatase alcaline sanguine | 11 (2,8) | 2 (0,5) | 9 (2,3) | 0 |
| Hausse de la bilirubine sanguine | 4 (1,0) | 1 (0,3) | 1 (0,3) | 0 |
| Infections et infestations | | | | |
| Infection des voies aériennes ^f | 107 (27,2) | 31 (7,9) | 67 (17,0) | 18 (4,6) |
| Infection des voies urinaires ^g | 42 (10,7) | 5 (1,3) | 30 (7,6) | 4 (1,0) |
| Mycose orale ^h | 7 (1,8) | 0 | 5 (1,3) | 0 |
| Sepsie ⁱ | 5 (1,3) | 5 (1,3) | 5 (1,3) | 3 (0,8) |
| Troubles du métabolisme | | | | |
| Appétit diminué ⁱ | 114 (29,0) | 14 (3,6) | 84 (21,3) | 3 (0,8) |
| Déshydratation | 34 (8,7) | 8 (2,0) | 21 (5,3) | 7 (1,8) |
| Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif | | | | |
| Douleur musculosquelettique ^k | 153 (38,9) | 8 (2,0) | 117 (29,7) | 8 (2,0) |
| Affections du système nerveux | | | | |
| Neuropathie périphérique ^l | 224 (57,0) | 14 (3,6) | 190 (48,2) | 13 (3,3) |
| Affections psychiatriques | | | | |
| Insomnie | 39 (9,9) | 0 | 37 (9,4) | 0 |
| État confusionnel ^m | 9 (2,3) | 1 (0,3) | 10 (2,5) | 4 (1,0) |
| Affections du rein et des voies urinaires | | | | |
| Hausse de la créatinine sanguine | 11 (2,8) | 0 | 9 (2,3) | 0 |
| Hématurie | 13 (3,3) | 0 | 7 (1,8) | 1 (0,3) |
| Insuffisance rénale aiguë | 7 (1,8) | 1 (0,3) | 6 (1,5) | 4 (1,0) |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | | | |

| Réaction indésirable au médicament (MedDRA v20.1) Classe d'organes/Système Terme privilégié | Groupe B : Tecentriq (préparation intraveineuse) + bevacizumab + paclitaxel + carboplatine (n = 393) (taux de fréquence, %) | | Groupe C : bevacizumab + paclitaxel + carboplatine (n = 394) (taux de fréquence, %) | |
|---|--|------------|--|------------|
| | Tous grades confondus | Grades 3–4 | Tous grades confondus | Grades 3–4 |
| Toux ^a | 86 (21,9) | 3 (0,8) | 79 (20,1) | 1 (0,3) |
| Dyspnée ^o | 58 (14,8) | 4 (1,0) | 64 (16,2) | 7 (1,8) |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | | | |
| Éruption cutanée ^p | 114 (29,0) | 9 (2,3) | 52 (13,2) | 2 (0,5) |
| Réactions indésirables cutanées graves ^q | 4 (1,0) | 0 | 2 (0,5) | 0 |
| Affections vasculaires | | | | |
| Embolie ^r | 23 (5,9) | 10 (2,5) | 22 (5,6) | 13 (3,3) |

^a Comprend les cas signalés de diarrhée et de selles fréquentes.

^b Comprend les cas signalés de douleur abdominale, de douleur abdominale basse, de douleur abdominale haute et de douleur du flanc.

^c Comprend les cas signalés de colite, de colite ischémique et d'entérocolite à médiation immunitaire.

^d Comprend les cas signalés d'asthénie, de fatigue, de léthargie et de malaise.

^e Comprend les cas signalés d'œdème, d'œdème périphérique, d'œdème localisé, de lymphœdème, de gonflement périphérique et d'enflure.

^f Comprend les cas signalés de bronchite, de pneumonie, d'infection des voies aériennes et d'infection des voies aériennes supérieures.

^g Comprend les cas signalés de cystite, de cystite emphysémateuse, de pyélonéphrite et d'infection des voies urinaires.

^h Comprend les cas signalés de candidose orale et de mycose orale.

ⁱ Comprend les cas signalés de bactériémie, de sepsie et de sepsie urinaire.

^j Comprend les cas signalés d'appétit diminué, de satiété rapide et d'hypophagie.

^k Comprend les cas signalés de dorsalgie, de douleur musculosquelettique du thorax, de douleur musculosquelettique, de myalgie et de cervicalgie.

^l Comprend les cas signalés de plexopathie brachiale, de zona, d'hypoesthésie, de névralgie, d'amyotrophie névralgique, de neuropathie périphérique, de paresthésie, de neuropathie périphérique motrice, de neuropathie périphérique sensorimotrice, de neuropathie périphérique sensorielle, de polyneuropathie et de neuropathie toxique.

^m Comprend les cas signalés d'état confusionnel et de modifications de l'état mental.

ⁿ Comprend les cas signalés de toux, de toux productive et de syndrome de toux d'origine des voies aériennes supérieures.

^o Comprend les cas signalés de dyspnée et de dyspnée d'effort.

^p Comprend les cas signalés d'acné, de vésicule, de dermatite, de dermatite acnéiforme, de dermatite allergique, d'éruption d'origine médicamenteuse, d'eczéma, d'eczéma infecté, d'érythème, de folliculite, de furoncle, d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, d'éruption cutanée, d'éruption cutanée érythémateuse, d'éruption cutanée maculeuse, d'éruption cutanée maculopapuleuse, d'éruption cutanée prurigineuse, d'éruption cutanée pustuleuse, de dermatite séborrhéique, d'exfoliation cutanée, de toxicité cutanée et d'ulcère cutané.

^q Comprend les cas signalés d'érythème polymorphe, d'éruption cutanée avec exfoliation, d'éruption cutanée toxique et de dermatite exfoliatrice généralisée.

^r Comprend les cas signalés de thrombose veineuse profonde, d'embolie, d'embolie veineuse et d'embolie pulmonaire.

Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) non épidermoïde métastatique

Étude GO29537 (IMpower130) — traitement d'association de première intention

Le Tableau 8 et la Liste 6 résumant les réactions indésirables observées au cours de l'étude GO29537 (IMpower130) (n = 705) chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) non épidermoïde métastatique n'ayant jamais reçu de chimiothérapie et traités par l'atézolizumab par voie intraveineuse en première intention.

Tableau 8 Réactions indésirables au médicament survenues chez ≥ 1 % des patients atteints d'un CPNPC et traités par Tecentriq (préparation intraveineuse) en association avec le nab-paclitaxel et le carboplatine au cours de l'étude pivot GO29537 (IMpower130)

| Réaction indésirable au médicament (MedDRA v20.1) Classe d'organes/Système Terme privilégié | Tecentriq (préparation intraveineuse) + nab-paclitaxel + carboplatine (n = 473) (taux de fréquence, %) | | nab-paclitaxel + carboplatine (n = 232) (taux de fréquence, %) | |
|---|--|------------|--|------------|
| | Tous grades confondus | Grades 3–4 | Tous grades confondus | Grades 3–4 |
| Affections gastro-intestinales | | | | |
| Diarrhée ^a | 202 (42,7) | 25 (5,3) | 73 (31,5) | 14 (6,0) |
| Vomissement | 128 (27,1) | 13 (2,7) | 45 (19,4) | 5 (2,2) |
| Douleur abdominale ^b | 82 (17,3) | 6 (1,3) | 28 (12,1) | 3 (1,3) |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | | | |
| Fatigue ^c | 294 (62,2) | 52 (11,0) | 140 (60,3) | 19 (8,2) |
| Pyrexie | 82 (17,3) | 1 (0,2) | 23 (9,9) | 0 |
| Œdème ^d | 72 (15,2) | 3 (0,6) | 33 (14,2) | 2 (0,9) |
| Infections et infestations | | | | |
| Infection des voies aériennes ^e | 132 (27,9) | 47 (9,9) | 39 (16,8) | 13 (5,6) |
| Infection des voies urinaires ^f | 69 (14,6) | 8 (1,7) | 24 (10,3) | 2 (0,9) |
| Mycose orale ^g | 10 (2,1) | 0 | 7 (3,0) | 0 |
| Sepsie ^h | 11 (2,3) | 10 (2,1) | 3 (1,3) | 1 (0,4) |
| Investigations | | | | |
| Hausse de l'alanine aminotransférase | 25 (5,3) | 6 (1,3) | 14 (6,0) | 4 (1,7) |
| Hausse de la phosphatase alcaline sanguine | 20 (4,2) | 4 (0,8) | 10 (4,3) | 0 |
| Troubles du métabolisme | | | | |
| Baisse de l'appétit ⁱ | 143 (30,2) | 10 (2,1) | 60 (25,9) | 5 (2,2) |
| Déshydratation | 49 (10,4) | 6 (1,3) | 25 (10,8) | 2 (0,9) |
| Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif | | | | |
| Douleur musculosquelettique ^j | 158 (33,4) | 12 (2,5) | 41 (17,7) | 1 (0,4) |
| Affections du système nerveux | | | | |
| Neuropathie périphérique ^k | 167 (35,3) | 14 (3,0) | 65 (28,0) | 6 (2,6) |
| Affections psychiatriques | | | | |
| Insomnie | 68 (14,4) | 0 | 31 (13,4) | 0 |
| État confusionnel ^l | 19 (4,0) | 8 (1,7) | 1 (0,4) | 0 |
| Affections du rein et des voies urinaires | | | | |
| Hausse de la créatinine sanguine | 26 (5,5) | 2 (0,4) | 7 (3,0) | 0 |
| Hématurie | 16 (3,4) | 2 (0,4) | 5 (2,2) | 0 |
| Insuffisance rénale aiguë | 9 (1,9) | 4 (0,8) | 3 (1,3) | 1 (0,4) |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | | | |

| Réaction indésirable au médicament (MedDRA v20.1) Classe d'organes/Système Terme privilégié | Tecentriq (préparation intraveineuse) + nab-paclitaxel + carboplatine (n = 473) (taux de fréquence, %) | | nab-paclitaxel + carboplatine (n = 232) (taux de fréquence, %) | |
|---|--|------------|--|------------|
| | Tous grades confondus | Grades 3–4 | Tous grades confondus | Grades 3–4 |
| Toux ^m | 149 (31,5) | 3 (0,6) | 45 (19,4) | 0 |
| Dyspnée ⁿ | 148 (31,3) | 23 (4,9) | 56 (24,1) | 3 (1,3) |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | | | |
| Éruption cutanée ^o | 112 (23,7) | 5 (1,1) | 36 (15,5) | 2 (0,9) |
| Affections vasculaires | | | | |
| Embolie ^p | 34 (7,2) | 19 (4,0) | 15 (6,5) | 8 (3,4) |

^a Comprend les cas signalés de diarrhée et de selles fréquentes.

^b Comprend les cas signalés de douleur abdominale, de douleur abdominale basse, de douleur abdominale haute et de douleur du flanc.

^c Comprend les cas signalés d'asthénie, de fatigue, de léthargie et de malaise.

^d Comprend les cas signalés d'œdème, d'œdème périphérique, d'œdème localisé, de lymphœdème, de gonflement périphérique et d'enflure.

^e Comprend les cas signalés de bronchite, de pneumonie, d'infection des voies aériennes et d'infection des voies aériennes supérieures.

^f Comprend les cas signalés de cystite, d'infection des voies urinaires, d'infection bactérienne des voies urinaires, d'infection des voies urinaires à entérocoques et d'infection des voies urinaires à *Pseudomonas*.

^g Comprend les cas signalés d'œsophagite fongique et de candidose orale.

^h Comprend les cas signalés de bactériémie, de sepsie pulmonaire, de sepsie et de sepsie urinaire.

ⁱ Comprend les cas signalés d'appétit diminué et d'hypophagie.

^j Comprend les cas signalés de dorsalgie, de douleur musculosquelettique du thorax, de douleur musculosquelettique, de myalgie et de cervicalgie.

^k Comprend les cas signalés de neuropathie auto-immune, de zona, d'hypoesthésie, de névralgie, de neuropathie périphérique, de paresthésie, de neuropathie périphérique motrice, de neuropathie périphérique sensorimotrice, de neuropathie périphérique sensorielle, de polyneuropathie et de neuropathie toxique.

^l Comprend les cas signalés d'état confusionnel et de modifications de l'état mental.

^m Comprend les cas signalés de toux, de toux productive et de syndrome de toux d'origine des voies aériennes supérieures.

ⁿ Comprend les cas signalés de dyspnée et de dyspnée d'effort.

^o Comprend les cas signalés d'acné, de vésicule, de dermatite, de dermatite acnéiforme, de dermatite allergique, d'éruption d'origine médicamenteuse, d'eczéma, d'érythème, de folliculite, de furoncle, d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, de pemphigoïde, d'éruption cutanée, d'éruption cutanée érythémateuse, d'éruption cutanée maculeuse, d'éruption cutanée maculopapuleuse, d'éruption cutanée papuleuse, d'éruption cutanée prurigineuse, d'éruption cutanée pustuleuse, de dermatite séborrhéique, d'exfoliation cutanée et d'ulcère cutané.

^p Comprend les cas signalés de thrombose veineuse profonde, d'embolie, d'embolie veineuse, d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse.

Étude GO28915 (OAK) — monothérapie de deuxième intention

Le Tableau 9 et la Liste 7 résument les réactions indésirables au médicament observées chez les patients de l'étude GO28915 (OAK) (n = 1 187) au cours du traitement par Tecentriq (préparation intraveineuse) comparativement au traitement par le docétaxel.

Tableau 9 Réactions indésirables au médicament survenues chez ≥ 1 % des patients atteints de CPNPC traités par Tecentriq (préparation intraveineuse) vs docétaxel dans l'étude pivot GO28915 (OAK)

| Réaction indésirable au médicament ^a (MedDRA) Classe d'organes/Système | Tecentriq (préparation intraveineuse) n = 609 (taux de fréquence, %) | | Docétaxel n = 578 (taux de fréquence, %) | |
|---|--|------------|--|------------|
| | Tous grades confondus | Grades 3–4 | Tous grades confondus | Grades 3–4 |
| Toutes les réactions indésirables confondues | 511 (83,9) | 104 (17,1) | 480 (83,0) | 95 (16,4) |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | | | |
| Thrombopénie | 8 (1,3) | 1 (0,2) | 8 (1,4) | 1 (0,2) |
| Affections cardiaques | | | | |
| Troubles péricardiques ^a | 8 (1,3) | 5 (0,8) | 4 (0,7) | 0 |
| Affections endocriniennes | | | | |
| Hypothyroïdie ^b | 27 (4,4) | 0 | 2 (0,3) | 0 |
| Hyperthyroïdie ^c | 9 (1,5) | 0 | 0 | 0 |
| Affections gastro-intestinales | | | | |
| Nausées | 109 (17,9) | 4 (0,7) | 132 (22,8) | 2 (0,3) |
| Diarrhée | 94 (15,4) | 4 (0,7) | 141 (24,4) | 11 (1,9) |
| Vomissement | 74 (12,2) | 2 (0,3) | 63 (10,9) | 5 (0,9) |
| Douleur abdominale ^d | 44 (7,2) | 3 (0,5) | 57 (9,9) | 6 (1,0) |
| Sécheresse de la bouche | 16 (2,6) | 0 | 11 (1,9) | 0 |
| Dysphagie | 13 (2,1) | 2 (0,3) | 11 (1,9) | 1 (0,2) |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | | | |
| Fatigue ^e | 271 (44,5) | 25 (4,1) | 329 (56,9) | 35 (6,1) |
| Pyrexie | 109 (17,9) | 2 (0,3) | 77 (13,3) | 1 (0,2) |
| Frissons | 22 (3,6) | 1 (0,2) | 9 (1,6) | 0 |
| Syndrome grippal | 32 (5,3) | 0 (0) | 14 (2,4) | 0 |
| Affections hépatobiliaires | | | | |
| Aspartate aminotransférase augmentée | 38 (6,2) | 5 (0,8) | 12 (2,1) | 2 (0,3) |
| Hausse de l'alanine aminotransférase | 35 (5,7) | 6 (1,0) | 14 (2,4) | 2 (0,3) |
| Affections du système immunitaire | | | | |
| Hypersensibilité | 6 (1,0) | 1 (0,2) | 11 (1,9) | 0 |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | | | |
| Baisse de l'appétit ^f | 145 (23,8) | 2 (0,3) | 138 (23,9) | 9 (1,6) |
| Hyponatrémie | 26 (4,3) | 11 (1,8) | 18 (3,1) | 4 (0,7) |
| Hypokaliémie | 25 (4,1) | 4 (0,7) | 24 (4,2) | 6 (1,0) |
| Hyperglycémie ^g | 19 (3,1) | 7 (1,1) | 26 (4,5) | 5 (0,9) |
| Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif | | | | |
| Douleur musculosquelettique ^h | 170 (27,9) | 16 (2,6) | 152 (26,3) | 9 (1,6) |
| Arthralgie | 73 (12,0) | 3 (0,5) | 58 (10,0) | 1 (0,2) |

| Réaction indésirable au médicament ^a (MedDRA) Classe d'organes/Système | Tecentriq (préparation intraveineuse) n = 609 (taux de fréquence, %) | | Docétaxel n = 578 (taux de fréquence, %) | |
|---|--|------------|--|------------|
| | Tous grades confondus | Grades 3-4 | Tous grades confondus | Grades 3-4 |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | | | |
| Dyspnée ⁱ | 134 (22,0) | 17 (2,8) | 123 (21,3) | 15 (2,6) |
| Rhinopharyngite ^j | 42 (6,9) | 0 | 26 (4,5) | 0 |
| Pneumonite ^k | 14 (2,3) | 5 (0,8) | 4 (0,7) | 2 (0,3) |
| Hypoxie | 10 (1,6) | 4 (0,7) | 11 (1,9) | 6 (1,0) |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | | | |
| Éruption cutanée ^l | 103 (16,9) | 5 (0,8) | 87 (15,1) | 1 (0,2) |
| Prurit | 50 (8,2) | 3 (0,5) | 18 (3,1) | 0 |
| Affections vasculaires | | | | |
| Hypotension | 17 (2,8) | 2 (0,3) | 23 (4,0) | 3 (0,5) |

^a Comprend les cas signalés d'épanchement péricardique, de tamponnade cardiaque et de péricardite.

^b Comprend les cas signalés de TSH sanguine diminuée, de TSH sanguine augmentée, d'hypothyroïdie, d'anomalies des tests de la fonction thyroïdienne et de thyroïdite.

^c Comprend les cas signalés d'ophtalmopathie endocrinienne, d'exophtalmie et d'hyperthyroïdie.

^d Comprend les cas signalés de douleur abdominale, de douleur abdominale basse, de douleur abdominale haute et de douleur du flanc.

^e Comprend les cas signalés d'asthénie, de fatigue, de léthargie et de malaise.

^f Comprend les cas signalés d'appétit diminué et d'hypophagie.

^g Comprend les cas signalés d'altération de la tolérance au glucose et d'hyperglycémie.

^h Comprend les cas signalés de dorsalgie, de douleur musculosquelettique du thorax, de douleur musculosquelettique, de myalgie et de cervicalgie.

ⁱ Comprend les cas signalés de dyspnée et de dyspnée d'effort.

^j Comprend les cas signalés de congestion nasale et de rhinopharyngite.

^k Comprend les cas signalés de maladie pulmonaire interstitielle, d'infiltration pulmonaire, de pneumonie radique, de pneumonite et de bronchiolite.

^l Comprend les cas signalés d'acné, de vésicule, de dermatite, de dermatite acnéiforme, d'éruption d'origine médicamenteuse, d'eczéma, d'épidermolyse, d'érythème, d'érythème de la paupière, de folliculite, d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, d'éruption cutanée, d'éruption cutanée érythémateuse, d'éruption cutanée maculopapuleuse, d'éruption cutanée papuleuse, d'éruption cutanée prurigineuse, de pemphigoïde, d'éruption cutanée pustuleuse, de dermatite séborrhéique, d'exfoliation cutanée, de toxicité cutanée et d'ulcère cutané.

Carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable ou métastatique

Étude YO40245 (IMbrave150) — traitement d'association de première intention

Les données présentées au Tableau 10 et la Liste 8 résument les réactions indésirables observées au cours de l'étude YO40245 (IMbrave150) chez les patients adultes qui ont reçu 1 200 mg de Tecentriq (préparation intraveineuse) par voie intraveineuse, puis 15 mg/kg de bevacizumab (n = 329), toutes les

3 semaines jusqu'à la perte du bienfait clinique ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, ou 400 mg de sorafénib (n = 156) par voie orale 2 fois par jour.

Tableau 10 Réactions indésirables observées chez ≥ 1 % des patients atteints d'un CHC non résecable ou métastatique ayant reçu Tecentriq (préparation intraveineuse) en association avec le bevacizumab, comparativement au sorafénib, dans l'étude YO40245

| Réaction indésirable | Tecentriq en association avec le bevacizumab (n = 329) | | Sorafénib (n = 156) | |
|--|--|------------------|-----------------------------|------------------|
| | Tous grades confondus n (%) | Grades 3–4 n (%) | Tous grades confondus n (%) | Grades 3–4 n (%) |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | | | |
| Anémie | 30 (9,1) | 9 (2,7) | 15 (9,6) | 4 (2,6) |
| Neutropénie ^a | 28 (8,5) | 6 (1,8) | 7 (4,5) | 1 (0,6) |
| Thrombopénie | 27 (8,2) | 6 (1,8) | 8 (5,1) | 3 (1,9) |
| Leucopénie | 19 (5,8) | 3 (0,9) | 4 (2,6) | 0 |
| Leucocytose | 5 (1,5) | 0 | 1 (0,6) | 0 |
| Affections endocriniennes | | | | |
| Hypothyroïdie ^b | 36 (10,9) | 0 | 4 (2,6) | 0 |
| Hyperthyroïdie | 15 (4,6) | 1 (0,3) | 0 | 0 |
| Affections oculaires | | | | |
| Cataracte | 0 | 0 | 2 (1,3) | 0 |
| Affections gastro-intestinales | | | | |
| Diarrhée ^c | 62 (18,8) | 6 (1,8) | 77 (49,4) | 8 (5,1) |
| Douleur abdominale ^d | 57 (17,3) | 5 (1,5) | 32 (20,5) | 5 (3,2) |
| Constipation | 44 (13,4) | 0 | 22 (14,1) | 0 |
| Nausées | 40 (12,2) | 1 (0,3) | 25 (16) | 1 (0,6) |
| Vomissement ^e | 33 (10) | 2 (0,6) | 13 (8,3) | 1 (0,6) |
| Ascite | 23 (7) | 6 (1,8) | 9 (5,8) | 2 (1,3) |
| Distension abdominale | 23 (7) | 1 (0,3) | 5 (3,2) | 2 (1,3) |
| Stomatite | 19 (5,8) | 3 (0,9) | 7 (4,5) | 1 (0,6) |
| Saignement gingival | 9 (2,7) | 0 | 0 | 0 |
| Pancréatite ^f | 9 (2,7) | 3 (0,9) | 6 (3,8) | 5 (3,2) |
| Dyspepsie | 8 (2,4) | 0 | 3 (1,9) | 2 (1,3) |
| Hémorragie gastro-intestinale | 8 (2,4) | 4 (1,2) | 3 (1,9) | 3 (1,9) |
| Hémorragie de varices œsophagiennes | 8 (2,4) | 6 (1,8) | 1 (0,6) | 1 (0,6) |
| Reflux gastro-œsophagien | 6 (1,8) | 1 (0,3) | 3 (1,9) | 0 |
| Colite | 6 (1,8) | 2 (0,6) | 1 (0,6) | 1 (0,6) |
| Dysphagie | 6 (1,8) | 0 | 1 (0,6) | 2 (1,3) |
| Hémorroïdes | 5 (1,5) | 0 | 5 (3,2) | 1 (0,6) |
| Bouche sèche | 5 (1,5) | 0 | 3 (1,9) | 0 |
| Hémorragie rectale | 5 (1,5) | 1 (0,3) | 3 (1,9) | 0 |
| Flatulences | 4 (1,2) | 0 | 3 (1,9) | 0 |
| Ulcération buccale | 4 (1,2) | 0 | 2 (1,3) | 0 |
| Hémorragie gastro-intestinale haute | 4 (1,2) | 2 (0,6) | 2 (1,3) | 2 (1,3) |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | | | |
| Fatigue ^g | 95 (28,9) | 8 (2,4) | 55 (35,3) | 10 (6,4) |

| Réaction indésirable | Tecentriq en association avec le bevacizumab (n = 329) | | Sorafénib (n = 156) | |
|---|---|---------------------|--------------------------------|---------------------|
| | Tous grades confondus n (%) | Grades 3–4 n (%) | Tous grades confondus n (%) | Grades 3–4 n (%) |
| Pyrexie | 59 (17,9) | 4 (1,2) | 15 (9,6) | 2 (1,3) |
| Œdème ^h | 38 (11,6) | 0 | 6 (3,8) | 0 |
| Douleur | 8 (2,4) | 0 | 1 (0,6) | 0 |
| Frissons | 7 (2,1) | 0 | 2 (1,3) | 0 |
| Syndrome grippal | 7 (2,1) | 0 | 0 | 0 |
| Inflammation muqueuse | 5 (1,5) | 0 | 5 (3,2) | 0 |
| Douleur thoracique | 4 (1,2) | 2 (0,6) | 3 (1,9) | 0 |
| Affections hépatobiliaires | | | | |
| Fonction hépatique anormale | 7 (2,1) | 2 (0,6) | 5 (3,2) | 2 (1,3) |
| Hyperbilirubinémie | 6 (1,8) | 3 (0,9) | 3 (1,9) | 1 (0,6) |
| Hépatalgie | 5 (1,5) | 1 (0,3) | 2 (1,3) | 0 |
| Cholangite | 5 (1,5) | 4 (1,2) | 1 (0,6) | 1 (0,6) |
| Infections et infestations | | | | |
| Infection des voies aériennes supérieures ⁱ | 31 (9,4) | 7 (2,1) | 4 (2,6) | 1 (0,6) |
| Infection des voies urinaires ^j | 17 (5,2) | 2 (0,6) | 3 (1,9) | 0 |
| Parodontite | 7 (2,1) | 0 | 0 | 0 |
| Gingivite | 5 (1,5) | 1 (0,3) | 1 (0,6) | 0 |
| Mycose orale ^k | 6 (1,8) | 0 | 1 (0,6) | 0 |
| Sepsie ^l | 6 (1,8) | 4 (1,2) | 0 | 0 |
| Sinusite | 4 (1,2) | 0 | 1 (0,6) | 0 |
| Lésions, empoisonnement et complications d'interventions | | | | |
| Réaction à la perfusion | 37 (11,2) | 8 (2,4) | 0 | 0 |
| Chute | 4 (1,2) | 0 | 0 | 0 |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | | | |
| Appétit diminué ^m | 58 (17,6) | 4 (1,2) | 38 (24,4) | 6 (3,8) |
| Hypoalbuminémie | 24 (7,3) | 1 (0,3) | 12 (7,7) | 0 |
| Hyponatrémie | 19 (5,8) | 9 (2,7) | 9 (5,8) | 3 (1,9) |
| Hyperglycémie | 16 (4,9) | 2 (0,6) | 4 (2,6) | 2 (1,3) |
| Hyperkaliémie | 11 (3,3) | 4 (1,2) | 4 (2,6) | 0 |
| Hypokaliémie | 9 (2,7) | 2 (0,6) | 10 (6,4) | 4 (2,6) |
| Diabète | 8 (2,4) | 1 (0,3) | 0 | 0 |
| Hypophosphatémie | 7 (2,1) | 2 (0,6) | 11 (7,1) | 6 (3,8) |
| Hypoglycémie | 5 (1,5) | 3 (0,9) | 3 (1,9) | 2 (1,3) |
| Hypercalcémie | 4 (1,2) | 0 | 0 | 0 |
| Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif | | | | |
| Douleur musculosquelettique ⁿ | 54 (16,4) | 2 (0,6) | 16 (10,3) | 3 (1,9) |
| Arthralgie | 32 (9,7) | 0 | 8 (5,1) | 1 (0,6) |
| Extrémités douloureuses | 8 (2,4) | 0 | 6 (3,8) | 0 |
| Contractures musculaires | 7 (2,1) | 0 | 5 (3,2) | 0 |
| Faiblesse musculaire | 5 (1,5) | 1 (0,3) | 0 | 0 |
| Affections du système nerveux | | | | |
| Céphalée | 27 (8,2) | 0 | 11 (7,1) | 1 (0,6) |
| Sensation vertigineuse | 10 (3,0) | 0 | 1 (0,6) | 1 (0,6) |
| Neuropathie périphérique ^o | 8 (2,4) | 0 | 4 (2,6) | 0 |

| Réaction indésirable | Tecentriq en association avec le bevacizumab (n = 329) | | Sorafénib (n = 156) | |
|---|--|------------------|-----------------------------|------------------|
| | Tous grades confondus n (%) | Grades 3–4 n (%) | Tous grades confondus n (%) | Grades 3–4 n (%) |
| Dysgueusie | 6 (1,8) | 0 | 3 (1,9) | 0 |
| Encéphalopathie hépatique | 5 (1,5) | 2 (0,6) | 3 (1,9) | 2 (1,3) |
| Tremblement | 4 (1,2) | 0 | 0 | 0 |
| Affections psychiatriques | | | | |
| Insomnie | 28 (8,5) | 1 (0,3) | 11 (7,1) | 0 |
| État confusionnel ^p | 6 (1,8) | 3 (0,9) | 0 | 0 |
| Affections du rein et des voies urinaires | | | | |
| Protéinurie | 66 (20,1) | 10 (3,0) | 11 (7,1) | 1 (0,6) |
| Hématurie | 10 (3,0) | 1 (0,3) | 0 | 0 |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | | | |
| Toux ^q | 45 (13,7) | 0 | 17 (10,9) | 1 (0,6) |
| Épistaxis | 34 (10,3) | 0 | 7 (4,5) | 1 (0,6) |
| Dyspnée ^r | 32 (9,7) | 4 (1,2) | 9 (5,8) | 3 (1,9) |
| Dysphonie | 28 (8,5) | 0 | 11 (7,1) | 0 |
| Rhinopharyngite ^s | 18 (5,5) | 0 | 4 (2,6) | 0 |
| Rhinorrhée | 10 (3,0) | 0 | 3 (1,9) | 0 |
| Douleur oropharyngée | 8 (2,4) | 0 | 4 (2,6) | 0 |
| Épanchement pleural | 7 (2,1) | 2 (0,6) | 2 (1,3) | 1 (0,6) |
| Toux productive | 7 (2,1) | 0 | 2 (1,3) | 0 |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | | | |
| Prurit | 64 (19,5) | 0 | 15 (9,6) | 0 |
| Éruption cutanée ^t | 64 (19,5) | 2 (0,6) | 96 (61,5) | 20 (12,8) |
| Sécheresse cutanée | 13 (4,0) | 0 | 4 (2,6) | 1 (0,6) |
| Urticaire | 6 (1,8) | 0 | 0 | 0 |
| Alopécie | 4 (1,2) | 0 | 22 (14,1) | 0 |
| Affections vasculaires | | | | |
| Hypertension | 98 (29,8) | 50 (15,2) | 38 (24,4) | 19 (12,2) |
| Embolie ^u | 9 (2,7) | 5 (1,5) | 5 (3,2) | 3 (1,9) |
| Hypotension | 7 (2,1) | 1 (0,3) | 1 (0,6) | 1 (0,6) |

^a Comprend les cas signalés de neutropénie et de baisse des neutrophiles.

^b Comprend les cas signalés de TSH sanguine augmentée, d'hypothyroïdie, de trouble thyroïdien, de thyroxine libre augmentée et de tri-iodothyronine libre augmentée.

^c Comprend les cas signalés de diarrhée et de selles fréquentes.

^d Comprend les cas signalés de douleur abdominale, de douleur abdominale basse, de douleur abdominale haute et de douleur du flanc.

^e Comprend les cas signalés d'efforts de vomissement et de vomissement.

^f Comprend les cas signalés d'amylase augmentée, de lipase augmentée, d'enzymes pancréatiques augmentées et de pancréatite.

^g Comprend les cas signalés d'asthénie, de fatigue, de léthargie et de malaise.

^h Comprend les cas signalés d'œdème, d'œdème périphérique, de gonflement périphérique et d'enflure.

ⁱ Comprend les cas signalés de bronchite, de pneumonie, d'infection des voies aériennes et d'infection des voies aériennes supérieures.

^j Comprend les cas signalés de cystite et d'infection des voies urinaires.

^k Comprend les cas signalés de candidose orale et de mycose orale.

^l Comprend les cas signalés de sepsie pulmonaire et de sepsie.

^m Comprend les cas signalés d'appétit diminué et de satiété rapide.

ⁿ Comprend les cas signalés de dorsalgie, de douleur musculosquelettique du thorax, de douleur musculosquelettique, de myalgie et de cervicalgie.

^o Comprend les cas signalés d'hypoesthésie, de neuropathie périphérique, de paresthésie et de neuropathie périphérique sensorielle.

^p Comprend les cas signalés d'état confusionnel et de modifications de l'état mental.

^q Comprend les cas signalés de toux et de toux productive.

^r Comprend les cas signalés de dyspnée et de dyspnée d'effort.

^s Comprend les cas signalés de congestion nasale et de rhinopharyngite.

^t Comprend les cas signalés de vésicule, de dermatite, de dermatite acnéiforme, de dermatite allergique, d'éruption d'origine médicamenteuse, d'érythème, de folliculite, d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, d'éruption cutanée, d'éruption cutanée érythémateuse, d'éruption cutanée maculopapuleuse, d'éruption cutanée papuleuse, d'éruption cutanée prurigineuse, d'exfoliation cutanée, de toxicité cutanée et d'ulcère cutané.

^u Comprend les cas signalés de thrombose veineuse profonde, d'embolie, d'embolie veineuse et d'embolie pulmonaire.

Cancer du sein triple négatif (CSTN) localement avancé ou métastatique

Étude WO29522 (IMpassion130) — traitement d'association de première intention

Le Tableau 11 et la Liste 9 résumant les réactions indésirables au médicament observées chez des patients de l'étude WO29522 (n = 890) au cours du traitement par Tecentriq (préparation intraveineuse) en association avec le nab-paclitaxel, comparativement au traitement par le placebo en association avec le nab-paclitaxel.

Tableau 11 Réactions indésirables au médicament^a survenues chez ≥ 1 % des patients atteints d'un cancer du sein triple négatif (CSTN) traités par l'association Tecentriq (préparation intraveineuse) et nab-paclitaxel vs l'association placebo et nab-paclitaxel dans l'étude WO29522 (IMpassion130)

| Réaction indésirable au médicament (MedDRA) Classification par discipline médicale | Tecentriq (préparation intraveineuse) + nab-paclitaxel N = 460 n (%) | | Placebo + nab-paclitaxel N = 430 n (%) | |
|--|--|--------------|--|--------------|
| | Tous grades confondus | Grade 3 ou 4 | Tous grades confondus | Grade 3 ou 4 |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | | | |
| Neutropénie ^b | 154 (33,5) | 64 (13,9) | 111 (25,8) | 50 (11,6) |
| Anémie | 130 (28,3) | 16 (3,5) | 116 (27,0) | 12 (2,8) |
| Leucopénie ^c | 67 (14,6) | 16 (3,5) | 42 (9,8) | 11 (2,6) |
| Lymphopénie ^d | 20 (4,3) | 9 (2,0) | 10 (2,3) | 4 (0,9) |
| Thrombopénie ^e | 12 (2,6) | 3 (0,7) | 6 (1,4) | 2 (0,5) |
| Affections endocriniennes | | | | |
| Hypothyroïdie ^f | 84 (18,3) | 0 | 19 (4,4) | 0 |
| Hyperthyroïdie | 22 (4,8) | 1 (0,2) | 5 (1,2) | 0 |
| Insuffisance surrénalienne ^g | 5 (1,1) | 1 (0,2) | 0 | 0 |
| Affections gastro-intestinales | | | | |
| Nausées | 215 (46,7) | 5 (1,1) | 165 (38,4) | 8 (1,9) |
| Diarrhée | 151 (32,8) | 8 (1,7) | 149 (34,7) | 9 (2,1) |
| Constipation | 117 (25,4) | 3 (0,7) | 108 (25,1) | 1 (0,2) |

| Réaction indésirable au médicament (MedDRA) Classification par discipline médicale | Tecentriq (préparation intraveineuse) + nab-paclitaxel N = 460 n (%) | | Placebo + nab-paclitaxel N = 430 n (%) | |
|--|---|--------------|--|--------------|
| | Tous grades confondus | Grade 3 ou 4 | Tous grades confondus | Grade 3 ou 4 |
| Vomissement | 92 (20,0) | 5 (1,1) | 75 (17,4) | 5 (1,2) |
| Douleur abdominale | 53 (11,5) | 2 (0,4) | 53 (12,3) | 1 (0,2) |
| Stomatite | 49 (10,7) | 1 (0,2) | 21 (4,9) | 1 (0,2) |
| Douleur oropharyngée ^h | 33 (7,2) | 0 | 15 (3,5) | 0 |
| Dysphagie | 10 (2,2) | 1 (0,2) | 5 (1,2) | 0 |
| Colite ⁱ | 7 (1,5) | 2 (0,4) | 3 (0,7) | 1 (0,2) |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | | | |
| Fatigue | 216 (47,0) | 18 (3,9) | 194 (45,1) | 15 (3,5) |
| Pyrexie | 93 (20,2) | 3 (0,7) | 46 (10,7) | 0 |
| Œdème périphérique | 73 (15,9) | 1 (0,2) | 68 (15,8) | 6 (1,4) |
| Asthénie | 60 (13,0) | 3 (0,7) | 51 (11,9) | 5 (1,2) |
| Frissons | 42 (9,1) | 1 (0,2) | 23 (5,3) | 0 |
| Maladie grippale | 29 (6,3) | 0 | 12 (2,8) | 0 |
| Affections hépatobiliaires | | | | |
| Hausse de l'ALT | 54 (11,7) | 10 (2,2) | 38 (8,8) | 5 (1,2) |
| Hausse de l'AST | 50 (10,9) | 9 (2,0) | 42 (9,8) | 9 (2,1) |
| Hépatite ^j | 11 (2,4) | 7 (1,5) | 7 (1,6) | 1 (0,2) |
| Affections du système immunitaire | | | | |
| Hypersensibilité | 8 (1,7) | 0 | 2 (0,5) | 0 |
| Infections et infestations | | | | |
| Infection des voies urinaires ^k | 73 (15,9) | 5 (1,1) | 51 (11,9) | 3 (0,7) |
| Infection pulmonaire ^l | 52 (11,3) | 14 (3,0) | 21 (4,9) | 4 (0,9) |
| Cellulite | 13 (2,8) | 3 (0,7) | 10 (2,3) | 2 (0,5) |
| Lésions, empoisonnement et complications d'interventions | | | | |
| Réaction en relation avec la perfusion | 6 (1,3) | 0 | 5 (1,2) | 0 |
| Investigations | | | | |
| Hausse de la phosphatase alcaline sanguine | 18 (3,9) | 3 (0,7) | 13 (3,0) | 2 (0,5) |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | | | |
| Baisse de l'appétit | 92 (20,0) | 3 (0,7) | 80 (18,6) | 3 (0,7) |
| Hypokaliémie ^m | 31 (6,7) | 11 (2,4) | 11 (2,6) | 4 (0,9) |
| Hypomagnésémie | 26 (5,7) | 0 | 11 (2,6) | 0 |
| Hyperglycémie | 21 (4,6) | 3 (0,7) | 17 (4) | 4 (0,9) |
| Hyponatrémie ⁿ | 12 (2,6) | 4 (0,9) | 16 (3,7) | 6 (1,4) |
| Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif | | | | |
| Douleur musculosquelettique ^o | 113 (24,6) | 6 (1,3) | 98 (22,8) | 7 (1,6) |
| Arthralgie | 89 (19,3) | 1 (0,2) | 70 (16,3) | 1 (0,2) |
| Dorsalgie | 74 (16,1) | 6 (1,3) | 58 (13,5) | 2 (0,5) |
| Affections du système nerveux | | | | |
| Neuropathie périphérique ^p | 198 (43,0) | 43 (9,3) | 171 (39,8) | 22 (5,1) |
| Céphalée | 116 (25,2) | 3 (0,7) | 93 (21,6) | 4 (0,9) |
| Étourdissements | 69 (15,0) | 0 | 43 (10,0) | 0 |
| Dysgueusie | 52 (11,3) | 0 | 44 (10,2) | 0 |
| Photophobie | 5 (1,1) | 0 | 2 (0,5) | 0 |
| Affections du rein et des voies urinaires | | | | |

| Réaction indésirable au médicament (MedDRA) Classification par discipline médicale | Tecentriq (préparation intraveineuse) + nab-paclitaxel N = 460 n (%) | | Placebo + nab-paclitaxel N = 430 n (%) | |
|--|---|--------------|--|--------------|
| | Tous grades confondus | Grade 3 ou 4 | Tous grades confondus | Grade 3 ou 4 |
| Hausse de la créatinine sanguine | 8 (1,7) | 1 (0,2) | 5 (1,2) | 0 |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | | | |
| Toux | 126 (27,4) | 0 | 80 (18,6) | 0 |
| Rhinopharyngite ^q | 80 (17,4) | 0 | 50 (11,6) | 0 |
| Dyspnée | 75 (16,3) | 3 (0,7) | 62 (14,4) | 3 (0,7) |
| Dysphonie | 22 (4,8) | 1 (0,2) | 11 (2,6) | 0 |
| Pneumonite ^r | 18 (3,9) | 2 (0,4) | 1 (0,2) | 0 |
| Embolie pulmonaire | 6 (1,3) | 4 (0,9) | 6 (1,4) | 6 (1,4) |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | | | |
| Alopécie ^s | 263 (57,2) | 2 (0,4) | 247 (57,4) | 1 (0,2) |
| Éruption cutanée ^t | 165 (35,9) | 5 (1,1) | 112 (26,0) | 2 (0,5) |
| Prurit | 73 (15,9) | 0 | 45 (10,5) | 0 |
| Sécheresse cutanée | 42 (9,1) | 0 | 25 (5,8) | 0 |
| Affections vasculaires | | | | |
| Hypertension ^u | 27 (5,9) | 6 (1,3) | 23 (5,3) | 9 (2,1) |
| Hypotension | 11 (2,4) | 0 | 7 (1,6) | 2 (0,5) |

^a Réactions indésirables au médicament connues pour être associées à l'atézolizumab en monothérapie et en traitement d'association.

^b Comprend les cas signalés de neutropénie, de baisse des neutrophiles, de neutropénie fébrile et de sepsis neutropénique.

^c Comprend les cas signalés de baisse des globules blancs et de leucopénie.

^d Comprend les cas signalés de baisse des lymphocytes et de lymphopénie.

^e Comprend les cas signalés de baisse des plaquettes et de thrombopénie.

^f Comprend les cas signalés de thyroïdite auto-immune, de TSH sanguine diminuée, de TSH sanguine augmentée, de goitre, d'hypothyroïdie, d'anomalies des tests de la fonction thyroïdienne, de thyroïdite, de thyroxine diminuée, de thyroxine libre augmentée et de tri-iodothyronine libre diminuée.

^g Comprend les cas signalés d'insuffisance surrénalienne, de maladie d'Addison, d'insuffisance corticosurrénalienne aiguë et de baisse du cortisol.

^h Comprend les cas signalés de douleur oropharyngée, de gêne oropharyngée et d'irritation de la gorge.

ⁱ Comprend les cas signalés de colite et de colite ulcéreuse.

^j Comprend l'ascite, l'hépatite auto-immune, l'hépatite, l'hépatotoxicité, l'hépatite toxique, l'hépatite à médiation immunitaire, l'encéphalopathie hépatique, l'insuffisance hépatique et les troubles hépatiques (*1 cas mortel d'hépatite auto-immune).

^k Comprend les cas signalés de cystite, de pyélonéphrite, de pyélonéphrite aiguë et d'infection des voies urinaires.

^l Comprend les cas signalés de bronchite, d'infection des voies respiratoires inférieures, d'exacerbation infectieuse de la maladie pulmonaire obstructive chronique et de pneumonie (*1 cas mortel de pneumonie).

^m Comprend les cas signalés de baisse du potassium sanguin et d'hypokaliémie.

ⁿ Comprend les cas signalés de baisse du sodium sanguin et d'hyponatrémie.

^o Comprend les cas signalés de douleur musculosquelettique, de myalgie et de douleur osseuse.

^p Comprend les cas signalés de zona, de neuropathie périphérique, de neuropathie périphérique motrice, de neuropathie périphérique sensorielle, de polyneuropathie et de neuropathie toxique.

^q Comprend les cas signalés de rhinopharyngite, de congestion nasale et de rhinorrhée.

^r Comprend les cas signalés de pneumonite et d'opacité pulmonaire.

^s Comprend les cas signalés d'alopécie et de madarose.

| Réaction indésirable au médicament (MedDRA) Classification par discipline médicale | Tecentriq (préparation intraveineuse) + nab-paclitaxel N = 460 n (%) | | Placebo + nab-paclitaxel N = 430 n (%) | |
|---|--|--------------|--|--------------|
| | Tous grades confondus | Grade 3 ou 4 | Tous grades confondus | Grade 3 ou 4 |

^t Comprend les cas signalés d'acné, de vésicule, de dermatite, de dermatite acnéiforme, de dermatite allergique, d'éruption d'origine médicamenteuse, d'eczéma, d'érythème, d'érythème de la paupière, de folliculite, de furoncle, de vésicule génitale, de vésicule labiale, d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, d'éruption cutanée, d'éruption cutanée érythémateuse, d'éruption cutanée maculeuse, d'éruption cutanée maculopapuleuse, d'éruption cutanée papuleuse, d'éruption cutanée prurigineuse, d'éruption cutanée pustuleuse, d'exfoliation cutanée, de toxicité cutanée, d'ulcère cutané et d'épidermolyse bulleuse toxique.

^u Comprend les cas signalés d'hypertension et de hausse de la pression artérielle.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

PRÉPARATION SOUS-CUTANÉE (Tecentriq SC)

Étude BP40657 (IMscin001)

Liste 1 Réactions indésirables au médicament survenues moins fréquemment (< 1 %) chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique pendant l'étude BP40657 (IMscin001)

Affections hématologiques et du système lymphatique : leucopénie, neutropénie

Affections endocriniennes : thyroïdite

Affections gastro-intestinales : dysphagie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : frissons

Affections hépatobiliaires : hépatite à médiation immunitaire

Affections du système immunitaire : hypersensibilité

Infections et infestations : pneumonie par aspiration, exacerbation infectieuse d'une bronchectasie, éruption cutanée pustuleuse, sepsie, trachéobronchite

Investigations : TSH sanguine augmentée, hausse de la bilirubine sanguine, hausse de la créatinine sanguine, baisse du sodium sanguin, TSH sanguine diminuée, baisse des neutrophiles, baisse des globules blancs

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : douleur osseuse

Affections du système nerveux : neuropathie périphérique sensorielle, polyneuropathie, dysgueusie, neuropathie périphérique, syncope

Affections du rein et des voies urinaires : néphropathie hypertensive

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dysphonie, hypoxie, pneumonite

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : éruption cutanée maculopapuleuse, alopecie, dermatite, dermatite allergique, psoriasis, éruption cutanée prurigineuse, toxicité cutanée, épidermolyse bulleuse toxique

Affections vasculaires : hypertension

PRÉPARATION INTRAVEINEUSE (Tecentriq)

Les données présentées dans cette section proviennent d'une monographie distincte de Tecentriq (préparation intraveineuse).

Cancer du poumon à petites cellules étendu (CPPC-E)

Étude GO30081 (IMpower133) — traitement d'association de première intention

Liste 2 Réactions indésirables au médicament survenues moins fréquemment (< 1 %) chez les patients atteints d'un cancer du poumon à petites cellules étendu (CPPC-E) et traités en première intention par Tecentriq (préparation intraveineuse) pendant l'étude IMpower133

Affections du rein et des voies urinaires : néphrite tubulo-interstitielle

Affections endocriniennes : diabète, troubles de la thermorégulation

Affections du système nerveux : syndrome de Guillain-Barré

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : myopathie, rhabdomyolyse

Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC)

Étude GO29527 (IMpower010) — traitement adjuvant du CPNPC à un stade précoce

Liste 3 Réactions indésirables au médicament survenues moins fréquemment (< 1 %) chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) et traités par Tecentriq (préparation intraveineuse) dans l'étude GO29527 (IMpower010)

Affections cardiaques : myocardite

Affections endocriniennes : hypophysite

Affections gastro-intestinales : dysphagie, colite, pancréatite

Affections hépatobiliaires : hépatite

Affections du système immunitaire : hypersensibilité, sarcoïdose

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diabète sucré, hyponatrémie

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : myosite

Affections du système nerveux : syndrome de Guillain-Barré, dysgueusie, méningo-encéphalite

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : réactions indésirables cutanées graves

Affections du rein et des voies urinaires : néphrite

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : congestion nasale, hypoxie

Étude GO29431 (IMpower110) — monothérapie de première intention

Liste 4 Réactions indésirables au médicament survenues moins fréquemment (< 1 %) chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique et traités par Tecentriq (préparation intraveineuse) dans l'étude GO29431 (IMpower110)

Affections cardiaques : myocardite

Affections endocriniennes : insuffisance surrénalienne

Affections hépatobiliaires : hépatite

Affections du système immunitaire : hypersensibilité

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diabète

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : myosite

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : dermatite exfoliatrice, érythème polymorphe

Affections du rein et des voies urinaires : néphrite

Affections vasculaires : hypotension

Étude GO29436 (IMpower150) — traitement d'association de première intention

Liste 5 Réactions indésirables au médicament survenues moins fréquemment (< 1 %) chez des patients atteints d'un CPNPC et traités par Tecentriq (préparation intraveineuse) en association avec le bevacizumab, le paclitaxel et le carboplatine au cours de l'étude pivot GO29436 (IMpower150)

Troubles du métabolisme et de la nutrition : déshydratation : hypovolémie

Affections psychiatriques : délire, hallucination. Insomnie : trouble du sommeil

Affections du rein et des voies urinaires : obstruction urinaire : obstruction des voies urinaires

Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) non épidermoïde métastatique

Étude GO29537 (IMpower130) — traitement d'association de première intention

Liste 6 Réactions indésirables au médicament survenues moins fréquemment (< 1 %) chez des patients atteints d'un CPNPC et traités par Tecentriq (préparation intraveineuse) en association avec le nab-paclitaxel et le carboplatine au cours de l'étude pivot GO29537 (IMpower130)

Tests hépatiques anormaux : hausse de la bilirubine sanguine

Détérioration mentale : délire, hallucination

Obstruction urinaire : obstruction des voies urinaires

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : érythème polymorphe, éruption cutanée toxique

Étude GO28915 (OAK) — monothérapie de deuxième intention

Liste 7 Réactions indésirables au médicament survenues moins fréquemment (< 1 %) chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) et traités par Tecentriq (préparation intraveineuse) dans l'étude pivot GO28915 (OAK)

Affections endocriniennes : insuffisance surrénalienne, diabète de type 2 et diabète de type 1

Affections gastro-intestinales : colite, pancréatite

Affections hépatobiliaires : hépatite

Lésions, empoisonnement et complications d'interventions : réactions liées à la perfusion

Affections du système nerveux : syndrome de Guillain-Barré, méningite non infectieuse, encéphalite non infectieuse

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : dermatite bulleuse, érythème polymorphe

Carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable ou métastatique

Étude YO40245 (IMbrave150) — traitement d'association de première intention

Liste 8 Réactions indésirables au médicament survenues moins fréquemment (< 1 %) chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire et traités par Tecentriq (préparation intraveineuse) plus le bevacizumab dans l'étude YO40245 (IMbrave150)

Affections hématologiques et du système lymphatique : anémie hémolytique

Affections cardiaques : syndrome coronarien aigu, infarctus du myocarde aigu, sténose valvulaire aortique, fibrillation auriculaire, arrêt cardiaque, trouble de la conduction, infarctus du myocarde

Affections congénitales, familiales et génétiques : hydrocèle

Affections de l'oreille et du labyrinthe : hypoacousie

Affections endocriniennes : insuffisance surrénalienne

Affections oculaires : cécité

Affections gastro-intestinales : caries dentaires, ulcère duodéal, lésion de la muqueuse gastrique, ulcère gastrique perforé, hémorragie de varices gastriques, nécrose gastro-intestinale, hématoméso, hernie hiatale, iléus, hémorragie du gros intestin, méléna, thrombose de la veine mésentérique, hémorragie œsophagienne, sténose œsophagienne, varice œsophagienne

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : syndrome de défaillance multiviscérale

Affections hépatobiliaires : hépatite auto-immune, calcul des voies biliaires, cirrhose hépatique, hépatite, maladie hépatobiliaire, insuffisance hépatorénale, hépatite à médiation immunitaire, ictère, lésion du foie

Affections du système immunitaire : réaction anaphylactique, syndrome de libération de cytokines, hypersensibilité

Infections et infestations : infection à *Burkholderia pseudomallei*, cellulite, empyème, sepsie à *Escherichia*, gastroentérite, infection à *Hæmophilus*, herpès, encéphalite, sepsie neutropénique, péritonite, infection postintervention, choc septique, infection cutanée, infection dentaire

Lésions, empoisonnement et complications d'interventions : fracture acétabulaire, fracture du fémur, lésion de la tête, fracture de la hanche

Investigations : baisse des granulocytes, test hépatique anormal

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperammoniémie, hypoprotidémie, acidose lactique, acidose métabolique, syndrome de lyse tumorale, diabète de type 2

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthrite auto-immune, douleur inguinale, hypercréatinémie, fracture pathologique, tendinite

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes) : leucémie myéloïde chronique, carcinome œsophagien épidermoïde, tumeur oropharyngée, hémorragie tumorale

Affections du système nerveux : infarctus cérébral, accident cérébrovasculaire, hémorragie sous-arachnoïdienne, hygroma sous-dural, syncope, trouble du VI^e nerf, paralysie du nerf moteur oculaire externe (VI^e)

Affections psychiatriques : délire

Affections du rein et des voies urinaires : insuffisance rénale aiguë, cétonurie, néphrite, syndrome néphrotique

Affections des organes de reproduction et du sein : douleur pelvienne

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : asthme, bronchopneumopathie chronique obstructive, douleur laryngée, inflammation du pharynx, pneumonite, pneumothorax, hémorragie pulmonaire, détresse respiratoire

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : psoriasis, éruption cutanée toxique

Affections vasculaires : saignement de varice

Cancer du sein triple négatif (CSTN) localement avancé ou métastatique

Étude WO29522 (IMpassion130) — traitement d'association de première intention

Liste 9 Réactions indésirables au médicament moins fréquentes (incidence < 1 %) survenues chez des patients atteints d'un cancer du sein triple négatif (CSTN) et traités par

**l'association Tecentriq (préparation intraveineuse) et nab-paclitaxel dans
l'étude WO29522 (IMpassion130) (termes préférentiels du MedDRA)**

Affections endocriniennes : diabète, acidocétose diabétique, hypophysite

Affections gastro-intestinales : amylase anormale, amylase augmentée

Affections hépatobiliaires : cholangite auto-immune, gamma-glutamyltransférase augmentée, bilirubine sanguine augmentée, transaminases augmentées, fonction hépatique anormale, hépatalgie, hausse des résultats de l'exploration fonctionnelle hépatique

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : myosite, myopathie

Affections du système nerveux : syncope

Affections du rein et des voies urinaires : néphrite auto-immune, protéinurie

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : hypoxie

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : dermatite bulleuse, dermatite exfoliatrice, dermatite exfoliatrice généralisée, psoriasis

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Données d'études cliniques

PRÉPARATION SOUS-CUTANÉE (Tecentriq SC)

Étude BP40657 (IMscin001)

Les données présentées au Tableau 12 résument les anomalies de grades 3–4 repérées dans les analyses de laboratoire signalées chez ≥ 1 % des patients recevant Tecentriq SC et Tecentriq (préparation intraveineuse) dans l'étude BP40657.

Tableau 12 Anomalies de grades 3–4 dans les analyses de laboratoire signalées chez ≥ 1 % des patients traités par Tecentriq SC et Tecentriq (préparation intraveineuse) dans l'étude BP40657

| Analyse de laboratoire | Grades 3–4 (%) | |
|---|----------------|---------------------------------------|
| | Tecentriq SC | Tecentriq (préparation intraveineuse) |
| Albumine, basse | 3,0 | 0,9 |
| Phosphatase alcaline, élevée | 1,3 | 0,0 |
| Bilirubine, élevée | 1,7 | 0,9 |
| Calcium, élevé | 2,6 | 1,7 |
| Calcium, bas | 1,7 | 0,0 |
| Créatinine, élevée | 3,0 | 2,6 |
| Hémoglobine, élevée | 2,1 | 0,9 |
| Hémoglobine, basse | 5,6 | 3,4 |
| Rapport normalisé international, élevé | 2,1 | 0,0 |
| Numération absolue des lymphocytes, basse | 13,3 | 17,9 |
| Numération des neutrophiles, totale, absolue, basse | 9,0 | 7,7 |
| Numération plaquettaire, basse | 2,6 | 0,0 |
| Potassium, élevé | 1,3 | 1,7 |

| Analyse de laboratoire | Grades 3–4 (%) | |
|---|----------------|---------------------------------------|
| | Tecentriq SC | Tecentriq (préparation intraveineuse) |
| Potassium, bas | 1,7 | 4,3 |
| AST, élevée | 2,1 | 1,7 |
| ALT, élevée | 2,6 | 0,9 |
| Sodium, bas | 3,4 | 4,3 |
| Numération totale des leucocytes, basse | 1,3 | 1,7 |

PRÉPARATION INTRAVEINEUSE (Tecentriq)

Les données présentées dans cette section proviennent d'une monographie distincte de Tecentriq (préparation intraveineuse).

Cancer du poumon à petites cellules étendu (CPPC-E)

Étude GO30081 (IMpower133) — traitement d'association de première intention

Les données présentées au Tableau 13 résument les anomalies de grades 3–4 repérées dans les analyses de laboratoire signalées chez ≥ 1 % des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse) dans l'étude pivot GO30081 (IMpower133).

Tableau 13 Anomalies de grades 3–4 dans les analyses de laboratoire signalées chez ≥ 1 % des patients atteints de cancer du poumon à petites cellules étendu (CPPC-E) et traités en première intention par Tecentriq (préparation intraveineuse) dans l'étude pivot GO30081 (IMpower133)

| Analyse de laboratoire | Grades 3–4 (%) |
|-----------------------------------|----------------|
| Neutropénie | 45 |
| Leucopénie | 23 |
| Thrombopénie | 20 |
| Anémie | 17 |
| Hyponatrémie | 15 |
| Lymphopénie | 14 |
| Hausse de la créatinine | 4 |
| Hypokaliémie | 3 |
| Hypomagnésémie | 3 |
| Hausse des taux de SGPT, d'ALT | 3 |
| Hypocalcémie | 3 |
| Hypophosphatémie | 3 |
| Hypermagnésémie | 2 |
| Hypercalcémie | 2 |
| Hausse de la bilirubine | 2 |
| Hausse du taux d'hémoglobine | 2 |
| Hypoalbuminémie | 1 |
| Hausse de la phosphatase alcaline | 1 |
| Hyperkaliémie | 1 |
| Hausse des taux de SGOT, d'AST | 1 |
| Hypernatrémie | 1 |

Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC)

Étude GO29527 (IMpower010) — traitement adjuvant du CPNPC à un stade précoce

Les données présentées au Tableau 14 résument les anomalies de grades 3–4 dans les analyses de laboratoire signalées chez ≥ 1 % des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse) dans l'étude pivot GO29527 (IMpower010).

Tableau 14 Anomalies de grades 3–4 dans les analyses de laboratoire signalées chez ≥ 1 % des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) recevant Tecentriq (préparation intraveineuse) vs les meilleurs soins de soutien dans l'étude GO29527 (IMpower010)

| Analyse de laboratoire | Tecentriq (préparation intraveineuse) (n = 495) | Meilleurs soins de soutien (n = 495) |
|--------------------------------|--|---|
| | Grades 3–4 (%) | Grades 3–4 (%) |
| Hausse du glucose | 16 (3,3) | 17 (3,6) |
| Hausse du potassium | 18 (3,7) | 13 (2,7) |
| Hausse des taux de SGOT, d'AST | 12 (2,5) | 0 (0,0) |
| Hausse des taux de SGPT, d'ALT | 16 (3,3) | 2 (0,4) |
| Baisse du calcium | 7 (1,5) | 3 (0,6) |
| Baisse des leucocytes | 7 (1,5) | 0 (0,0) |
| Baisse des lymphocytes | 6 (1,7) | 2 (0,5) |
| Baisse des neutrophiles | 7 (1,9) | 2 (0,5) |
| Baisse du phosphate | 7 (0,8) | 7 (1,5) |
| Baisse du potassium | 6 (1,2) | 1 (0,2) |
| Baisse du sodium | 13 (2,7) | 7 (1,5) |

Étude GO29431 (IMpower110) — monothérapie de première intention

Les données présentées au Tableau 15 résument les anomalies de grades 3-4 dans les analyses de laboratoire signalées chez ≥ 1 % des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse) dans l'étude GO29431 (IMpower110).

Tableau 15 Anomalies de grades 3–4 dans les analyses de laboratoire signalées chez ≥ 1 % des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique et traités soit par Tecentriq (préparation intraveineuse) soit par un sel de platine en association avec le pemetrexed ou la gemcitabine dans l'étude GO29431 (IMpower110)

| Analyse de laboratoire | Tecentriq (préparation intraveineuse) (n = 286) | Sel de platine en association avec le pemetrexed ou la gemcitabine (n = 263) |
|-----------------------------------|--|--|
| | Grades 3–4 (%) | Grades 3–4 (%) |
| Lymphopénie | 9 | 17 |
| Hyponatrémie | 9 | 7 |
| Hypermagnésémie | 5 | 2 |
| Hypophosphatémie | 4 | 2 |
| Hypercalcémie | 4 | 0 |
| Hyperkaliémie | 4 | 3 |
| Hausse de la bilirubine | 3 | 0 |
| Hausse de l'AST | 3 | 1 |
| Hausse de l'ALT | 3 | 1 |
| Hausse de la phosphatase alcaline | 3 | 1 |
| Hypocalcémie | 1 | 3 |
| Anémie | 2 | 20 |
| Neutropénie | 1 | 27 |
| Thrombopénie | 1 | 13 |
| Hypokaliémie | 1 | 2 |
| Hausse de la créatinine | 1 | 2 |
| Hypoalbuminémie | 0 | 2 |
| Hypomagnésémie | 0 | 1 |
| Leucopénie | 0 | 15 |

Étude GO29436 (IMpower150) — traitement d'association de première intention

Les données présentées au Tableau 16 résument les anomalies de grades 3–4 repérées dans les analyses de laboratoire signalées chez ≥ 1 % des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse) dans l'étude pivot GO29436 (IMpower150).

Tableau 16 Anomalies de grades 3–4 dans les analyses de laboratoire signalées chez ≥ 1 % des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) et traités par Tecentriq (préparation intraveineuse) en association avec le bevacizumab, le paclitaxel et le carboplatine dans l'étude pivot GO29436 (IMpower150)

| Analyse de laboratoire | Groupe B : Tecentriq (préparation intraveineuse) + bevacizumab + paclitaxel + carboplatine (n = 393) | Groupe C : bevacizumab + paclitaxel + carboplatine (n = 394) |
|--------------------------------------|---|--|
| | Grades 3–4 (%) | Grades 3–4 (%) |
| Neutropénie | 31 | 26 |
| Lymphopénie | 17 | 13 |
| Thrombopénie | 11 | 9 |
| Anémie | 10 | 9 |
| Hyperkaliémie | 7 | 4 |
| Hausse de l'ALT | 6 | 1 |
| Hypophosphatémie | 4 | 4 |
| Hausse de l'AST | 4 | 1 |
| Hypocalcémie | 3 | 3 |
| Hypoalbuminémie | 3 | 2 |
| Hypomagnésémie | 2 | 1 |
| Hausse de la phosphatase alcaline | 2 | 1 |
| Hypoglycémie | 2 | 0 |
| Hausse de la créatinine | 1 | 2 |
| Hausse de la bilirubine | 1 | 0 |

Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) non épidermoïde métastatique

Étude GO29537 (IMpower130) — traitement d'association de première intention

Les données présentées au Tableau 17 résument les anomalies de grades 3–4 repérées dans les analyses de laboratoire signalées chez ≥ 1 % des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse) en association avec le nab-paclitaxel et le carboplatine dans l'étude pivot GO29537 (IMpower130).

Tableau 17 Anomalies de grades 3–4 dans les analyses de laboratoire signalées chez ≥ 1 % des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) et traités par TECENTRIQ (préparation intraveineuse) en association avec le nab-paclitaxel et le carboplatine dans l'étude pivot GO29537 (IMpower130)

| Analyse de laboratoire | Grades 3–4 (%) |
|---|----------------|
| Neutropénie | 50 |
| Leucopénie | 36 |
| Anémie | 33 |
| Lymphopénie | 24 |
| Thrombopénie | 19 |
| Hyponatrémie | 9 |
| Hypokaliémie | 6 |
| Hypophosphatémie | 6 |
| Hypomagnésémie | 3 |
| Hausse de la créatinine | 3 |
| Hausse des taux de SGPT, d'ALT | 3 |
| Hausse de la phosphatase alcaline | 3 |
| Hypocalcémie | 3 |
| Hypermagnésémie | 3 |
| Hausse des taux de SGOT, d'AST | 2 |
| Hyperkaliémie | 2 |
| Hausse du rapport normalisé international | 2 |
| Baisse de l'albumine | 1 |
| Hausse de l'hémoglobine | 1 |

Carcinome hépatocellulaire non résecable ou métastatique

Étude YO40245 (IMbrave150) — traitement d'association de première intention

Les données présentées au Tableau 18 résument les anomalies de grades 3–4 repérées dans les analyses de laboratoire signalées chez ≥ 1 % des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire non résecable ou métastatique recevant Tecentriq (préparation intraveineuse) en association avec le bevacizumab dans l'étude pivot YO40245.

Tableau 18 Anomalies de grades 3–4 dans les analyses de laboratoire signalées chez ≥ 1 % des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire non résecable ou métastatique et traités par Tecentriq (préparation intraveineuse) en association avec le bevacizumab dans l'étude pivot YO40245 (IMbrave150)

| Analyse de laboratoire | Grades 3–4 (%) |
|------------------------|----------------|
| Biochimie | |
| Hausse de l'AST | 16 |
| Baisse du sodium | 13 |
| Hausse du glucose | 9 |
| Hausse de l'ALT | 8 |

| Analyse de laboratoire | Grades 3–4 (%) |
|-----------------------------------|----------------|
| Baisse du phosphore | 5 |
| Hausse de la phosphatase alcaline | 4 |
| Hausse du potassium | 2 |
| Baisse de l'albumine | 2 |
| Baisse du potassium | 2 |
| Baisse du glucose | 1 |
| Hématologie | |
| Baisse des lymphocytes | 14 |
| Hausse de la bilirubine | 8 |
| Baisse des plaquettes | 7 |
| Baisse des leucocytes | 3 |
| Baisse de l'hémoglobine | 3 |
| Baisse des neutrophiles | 2 |

Étude GO28915 (OAK) — monothérapie de deuxième intention

Les données présentées au Tableau 19 résument les anomalies de grades 3–4 repérées dans les analyses de laboratoire signalées chez ≥ 1 % des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse) dans l'étude pivot GO28915 (OAK).

Tableau 19 Anomalies de grades 3–4 dans les analyses de laboratoire signalées chez ≥ 1 % des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) et traités par Tecentriq (préparation intraveineuse) dans l'étude pivot GO28915 (OAK)

| Analyse de laboratoire | Grades 3–4 (%) |
|-----------------------------------|----------------|
| Lymphopénie | 14 |
| Anémie | 3 |
| Hyponatrémie | 7 |
| Hausse de la phosphatase alcaline | 2 |
| Hypophosphatémie | 5 |
| Hypoalbuminémie | 4 |
| Hypokaliémie | 2 |
| Hausse de l'ALT | 3 |
| Hausse de l'AST | 3 |
| Hausse de la créatinine | 2 |
| Hausse de la bilirubine | 2 |
| Hyperkaliémie | 2 |
| Thrombopénie | 2 |
| Hypercalcémie | 2 |
| Leucopénie | 2 |
| Hypoglycémie | 1 |
| Hausse du RIN | 2 |
| Neutropénie | 2 |
| Hypomagnésémie | 1 |

Cancer du sein triple négatif (CSTN) localement avancé ou métastatique

Étude WO29522 (IMpassion130) — traitement d'association de première intention

Les données présentées au Tableau 20 résument les variations de grade 3 ou 4 des valeurs des analyses de laboratoire par rapport au début de l'étude (une variation était définie comme le passage d'un grade 0, 1 ou 2 au début de l'étude à un grade 3 ou 4 une fois l'étude commencée) signalées chez $\geq 1\%$ des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse) dans l'étude pivot WO29522.

Tableau 20 Variations de grade 3 ou 4 des valeurs des analyses de laboratoire signalées chez $\geq 1\%$ des patients atteints d'un CSTN et traités par Tecentriq (préparation intraveineuse) dans l'étude pivot WO29522 (IMpassion130)

| Analyse de laboratoire | Grade 3–4 (%) |
|-----------------------------------|----------------------|
| Baisse des neutrophiles | 19,6 |
| Baisse des lymphocytes | 18,9 |
| Baisse des leucocytes | 15,7 |
| Hausse de l'ALT | 6,5 |
| Hausse de l'AST | 5,9 |
| Baisse du sodium | 5,7 |
| Baisse du potassium | 5,2 |
| Baisse du phosphore | 4,3 |
| Baisse de l'hémoglobine | 4,1 |
| Hausse de la phosphatase alcaline | 3,7 |
| Hausse de la bilirubine | 2,2 |
| Hausse des lymphocytes | 2,0 |
| Hausse du magnésium | 1,9 |
| Baisse du calcium | 1,5 |
| Baisse des plaquettes | 1,5 |
| Hausse du potassium | 1,1 |
| Baisse de l'albumine | 1,1 |
| Hausse de la créatinine | 1,1 |

Renseignements supplémentaires sur certaines réactions indésirables

Généralités

- **Monothérapie**

Des réactions indésirables au médicament significatives sur le plan clinique ont été observées avec la prise de Tecentriq (préparation intraveineuse) en monothérapie et reflètent l'exposition à Tecentriq (préparation intraveineuse) chez 3 178 patients dans trois études randomisées contrôlées par traitement actif (POPLAR et OAK, IMmotion150) et quatre études ouvertes à un seul groupe (PCD4989g, IMvigor210, IMvigor211, BIRCH et FIR) auxquelles ont participé 983 patients atteints d'un carcinome urothélial métastatique, 1 636 patients atteints d'un CPNPC métastatique, 175 patients atteints d'un hypernéphrome et 384 patients atteints d'autres types de tumeurs. Des cas de sécheresse cutanée/de xérose ont par ailleurs été observés lors d'une étude évaluant l'emploi de Tecentriq (préparation intraveineuse) en monothérapie.

- **Traitement d'association**

Les données sur les réactions indésirables significatives survenues lors de l'administration de TECENTRIQ (préparation intraveineuse) en association sont présentées si des différences significatives sur le plan clinique ont été notées par rapport à l'administration de Tecentriq (préparation intraveineuse) en monothérapie (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Des cas de dysphonie, d'alopécie et d'œdème périphérique ont également été observés lors d'études sur le traitement d'association avec Tecentriq.

Réactions indésirables à médiation immunitaire

- **Lymphohistiocytose hémophagocytaire**

Une lymphohistiocytose hémophagocytaire est survenue chez < 0,1 % (1/3 178, grade 5) des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse) en monothérapie. Le délai avant la survenue a été de 1,6 mois. La durée a été de 1,4 mois. La lymphohistiocytose hémophagocytaire a mené à l'abandon du traitement par Tecentriq chez ce patient. Le patient n'a pas eu besoin d'avoir recours à des corticostéroïdes.

- **Pneumonite à médiation immunitaire**

Une pneumonite est survenue chez 2,7 % (87/3 178) des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse) en monothérapie; elle était de grade 1 ou 2 chez 1,9 % (59/3 178), de grade 3 ou 4 chez 0,8 % (27/3 178) et de grade 5 chez < 0,1 % (1) des patients. Le délai médian avant la survenue a été de 3,4 mois (min.-max. : 0,1–24,8 mois). La durée médiane a été de 1,4 mois (min.-max. : 0–21,2+ mois; le « + » indique une valeur censurée). La pneumonite s'est résorbée chez 59 patients. Elle a mené à l'abandon du traitement par Tecentriq (préparation intraveineuse) chez 12 patients (0,4 %) et a nécessité l'utilisation de corticostéroïdes chez 1,6 % (51/3 178) des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse).

Dans l'étude IMpower010, une pneumonite est survenue chez 3,8 % (19/495) des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse) en monothérapie, y compris une pneumonite de grade 3 ou 4 chez 0,8 % (4/495) et de grade 5 chez 0,2 % (1) des patients. Elle a mené à l'abandon du traitement par Tecentriq (préparation intraveineuse) chez 11 patients (2,2 %).

- **Hépatite à médiation immunitaire**

Il s'est produit une hépatite chez 2,0 % (62/3 178) des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse) en monothérapie. Elle a atteint le grade 3 ou 4 chez 0,8 % (25/3 178) des patients. Le délai médian avant la survenue a été de 1,5 mois (min.-max. : 0,2–18,8 mois). La durée médiane a été de 2,1 mois (min.-max. : 0–22,0+ mois; le « + » indique une valeur censurée). L'hépatite a mené à l'abandon du traitement chez 0,2 % (6) des patients et a nécessité l'utilisation de corticostéroïdes chez 0,6 % (18/3 178) des patients.

- **Colite à médiation immunitaire**

Une colite est survenue chez 1,1 % (34/3 178) des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse) en monothérapie. Elle a atteint le grade 3 ou 4 chez 0,6 % (18/3 178) des patients. Le délai médian avant la survenue a été de 4,7 mois (min.-max. : 0,5–17,2 mois). La durée médiane a été de 1,2 mois (min.-max. : 0,1–17,8+ mois; le « + » indique une valeur censurée). La colite a mené à l'abandon du traitement par Tecentriq (préparation intraveineuse) chez 8 patients (0,3 %). Elle a

nécessité l'utilisation de corticostéroïdes chez 0,6 % (19/3 178) des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse).

Une diarrhée est survenue chez 19,7 % (626/3 178) des patients, notamment une diarrhée de grade 3 ou 4 chez 1,1 % (36/3 178) des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse).

- **Endocrinopathies à médiation immunitaire**

Hypophysite

Dans les essais cliniques, il s'est produit une hypophysite chez < 0,1 % (2/3 178) de tous les patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse) en monothérapie. Le délai médian avant la survenue a été de 7,2 mois (min.-max. : 0,8–13,7 mois). Un patient a eu besoin de corticostéroïdes et a cessé le traitement par Tecentriq (préparation intraveineuse).

Une hypophysite est survenue chez 0,8 % (3/393) des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse) en association avec le bevacizumab, le paclitaxel et le carboplatine. Le délai médian avant la survenue a été de 7,7 mois (min.-max. : 5,0–8,8 mois). Deux de ces patients ont eu besoin de corticostéroïdes. L'hypophysite a mené à l'arrêt du traitement chez un patient.

Hypothyroïdie

Une hypothyroïdie est survenue chez 5,2 % (164/3 178) des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse) en monothérapie. Le délai médian avant la survenue a été de 4,9 mois (min.-max. : 0–31,3 mois). Elle a nécessité l'utilisation de corticostéroïdes chez 0,6 % (18/3 178) des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse).

Dans l'étude IMpower010, une hypothyroïdie est survenue chez 17,4 % (86/495) des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse) en monothérapie. Elle a mené à l'abandon du traitement par Tecentriq (préparation intraveineuse) chez 8 patients (1,6 %). Elle a nécessité l'utilisation de corticostéroïdes chez 1,4 % (7/495) des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse).

Une hypothyroïdie est survenue chez 14,2 % (56/393) des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse) en association avec le bevacizumab, le paclitaxel et le carboplatine. Un patient a présenté une hypothyroïdie de grade 3 et 49 patients, une hypothyroïdie de grade 1 ou 2. Le délai médian avant la survenue a été de 4,9 mois (min.-max. : 15 jours–31,3 mois). La thyroïdostimuline (TSH) a augmenté au-dessus du niveau initial chez 28,5 % (101/355) des patients chez qui une mesure de suivi avait été effectuée.

Hyperthyroïdie

Une hyperthyroïdie est survenue chez 0,9 % (30/3 178) des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse) en monothérapie. Une hyperthyroïdie de grade 1 ou 2 s'est manifestée chez 0,9 % (29/3 178) des patients. Le délai médian avant la survenue a été de 2,1 mois (min.-max. :

0,7–15,7 mois). La durée médiane a été de 2,6 mois (min.-max. : 0+–17,1+ mois; le « + » indique une valeur censurée).

Dans l'étude IMpower010, une hyperthyroïdie est survenue chez 6,5 % (32/495) des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse) en monothérapie. Elle a mené à l'abandon du traitement par Tecentriq (préparation intraveineuse) chez 4 patients (0,8 %).

Une hyperthyroïdie est survenue chez 4,9 % (23/473) des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse) en association avec le nab-paclitaxel et le carboplatine. Elle a mené à l'abandon du traitement chez 1 (0,2 %) des patients.

Insuffisance surrénalienne

Il s'est produit une insuffisance surrénalienne chez 0,3 % (11/3 178) des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse) en monothérapie, y compris une insuffisance surrénalienne de grade 1 ou 2 chez 0,3 % (9/3 178) des patients. Le délai médian avant la survenue a été de 5,5 mois (min.-max. : 0,1–19,0 mois). La durée médiane a été de 16,8 mois (min.-max. : 0–16,8 mois). L'insuffisance surrénalienne a mené à l'arrêt du traitement par Tecentriq (préparation intraveineuse) chez un patient (< 0,1 %). Il s'est produit une insuffisance surrénalienne exigeant le recours à des corticostéroïdes chez 0,3 % (9/3 178) des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse).

Dans l'étude IMpower010, il s'est produit une insuffisance surrénalienne chez 1,2 % (6/495) des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse) en monothérapie, y compris une insuffisance surrénalienne de grade 3 ou 4 chez 0,4 % (2/495) des patients. L'insuffisance surrénalienne a mené à l'arrêt du traitement par Tecentriq (préparation intraveineuse) chez 3 patients (0,6 %).

Il s'est produit une insuffisance surrénalienne chez 1,5 % (7/473) des patients recevant TECENTRIQ (préparation intraveineuse) en association avec le nab-paclitaxel et le carboplatine. Il s'est produit une insuffisance surrénalienne exigeant le recours à des corticostéroïdes chez 0,8 % (4/473) des patients recevant TECENTRIQ (préparation intraveineuse) en association avec le nab-paclitaxel et le carboplatine.

Diabète

Le diabète a fait son apparition chez 0,3 % (11/3 178) des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse) en monothérapie; il était de grade 1 ou 2 chez 0,2 % (5/3 178) et de grade 3 ou 4 chez 0,2 % (6/3 178) des patients. Le délai médian avant la survenue a été de 3,6 mois (min.-max. : 0,1–9,9 mois). La durée médiane a été de 2,4 mois (min.-max. : 0,1–15,2+ mois; le « + » indique une valeur censurée). Le diabète s'est résorbé chez 8 patients.

● ***Méningo-encéphalite à médiation immunitaire***

Il s'est produit une méningo-encéphalite chez 0,4 % (13/3 178) des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse) en monothérapie, notamment une méningo-encéphalite de grade 1 ou 2 chez 0,2 % (7/3 178) des patients et de grade 3 ou 4 chez 0,2 % (6/3 178) des patients. Le délai médian avant la survenue a été de 0,5 mois (min.-max. : 0–12,5 mois). La durée médiane a été de 0,7 mois (min.-max. : 0,2–14,5+ mois; le « + » indique une valeur censurée). La méningo-encéphalite a nécessité l'utilisation de corticostéroïdes chez 0,2 % (6/3 178) des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse), et a mené à l'arrêt du traitement par Tecentriq (préparation intraveineuse) chez quatre patients (0,1 %).

● ***Neuropathies à médiation immunitaire***

Syndrome de Guillain-Barré et polyneuropathie démyélinisante

On a relevé un syndrome de Guillain-Barré et une polyneuropathie démyélinisante chez 0,2 % (5/3 178) des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse) en monothérapie. Il s'est produit un syndrome de Guillain-Barré de grade 3 chez 0,1 % (4/3 178) des patients et une polyneuropathie démyélinisante de grade 2 chez 1 (< 0,1 %) des patients. Le délai médian avant la survenue a été de 7,0 mois (min.-max. : 0,6–8,1 mois). La durée médiane a été de 8,0 mois (min.-max. : 0,6–8,3+ mois; le « + » indique une valeur censurée). Le syndrome de Guillain-Barré a entraîné l'arrêt de Tecentriq (préparation intraveineuse) chez < 0,1 % (1) des patients. Il s'est produit un syndrome de Guillain-Barré nécessitant le recours aux corticostéroïdes chez < 0,1 % (2/3 178) des patients.

Il s'est produit une myasthénie grave chez < 0,1 % (1/3 178) des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse) pour traiter un carcinome urothélial et un CPNPC métastatiques. Le délai avant la survenue a été de 1,2 mois, et la durée de l'épisode a été de 12,7 mois.

Parésie faciale à médiation immunitaire

Il s'est produit une parésie faciale chez < 0,1 % (1/3 178) des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse) en monothérapie. Le délai avant la survenue a été de 0,95 mois. La durée a été de 1,1 mois. La manifestation n'a pas nécessité l'utilisation de corticostéroïdes et n'a pas mené à l'arrêt du traitement par Tecentriq (préparation intraveineuse).

● **Pancréatite à médiation immunitaire**

Il s'est produit une pancréatite, y compris une hausse des taux d'amylase et de lipase, chez 0,6 % (18/3 178) des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse) en monothérapie, notamment une pancréatite de grade 1 ou 2 chez 0,2 % (5/3 178) et de grade 3 ou 4 chez 0,4 % (13/3 178) des patients. Le délai médian avant la survenue a été de 5,0 mois (min.-max. : 0,3–16,9 mois). La durée médiane a été de 0,8 mois (min.-max. : 0,1–12,0+ mois; le « + » indique une valeur censurée). La pancréatite a mené à l'arrêt du traitement par Tecentriq (préparation intraveineuse) chez 3 patients (< 0,1 %). Elle a nécessité l'utilisation de corticostéroïdes chez 0,1 % (4/3 178) des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse) et s'est résorbée chez 14 patients.

Il s'est produit une pancréatite, y compris une hausse des taux d'amylase et de lipase, chez 1,3 % (5/393) des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse) en association avec le bevacizumab, le paclitaxel et le carboplatine, et l'un de ces patients a été traité par corticothérapie. Le délai médian avant la survenue de la pancréatite a été de 4,4 mois (min.-max. : 20 jours–9,4 mois). La durée médiane a été de 12 jours (min.-max. : 3+ jours–12+ mois).

● **Myélite à médiation immunitaire**

Une myélite est survenue chez < 0,1 % (1/3 178, grade 3) des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse) en monothérapie. Le délai avant la survenue a été de 0,76 mois. La manifestation a nécessité l'utilisation de corticostéroïdes, mais n'a pas mené à l'arrêt du traitement.

● **Myosite à médiation immunitaire**

Une myosite, incluant la rhabdomyolyse, est survenue chez 0,4 % (13/3 178) des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse) pour traiter divers cancers, notamment une myosite de grade 1 ou 2 chez 0,3 % (8/3 178) et de grade 3 ou 4 chez 0,2 % (5/3 178) des patients. Le délai médian avant la survenue a été de 5,1 mois (min.-max. : 0,7–11,0 mois). La durée médiane a été de 5,0 mois

(min.-max. : 0,7–22,6+ mois; le « + » indique une valeur censurée). La myosite a nécessité l'utilisation de corticostéroïdes chez 0,2 % (7/3 178) des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse).

- **Néphrite à médiation immunitaire**

Une néphrite est survenue chez < 0,1 % (3/3 178) des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse) en monothérapie. Le délai médian avant son apparition a été de 13,1 mois (min.-max. : 9,0–17,5 mois). Sa durée médiane a été de 2,8 mois (min.-max. : 0,5–9,5+ mois; le « + » indique une valeur censurée). La néphrite a mené à l'arrêt du traitement par Tecentriq (préparation intraveineuse) chez deux patients (< 0,1 %). Un patient a eu besoin de corticostéroïdes.

- **Réactions cutanées à médiation immunitaire**

Des réactions indésirables cutanées graves (notamment des cas signalés d'érythème multiforme, de dermatite bulleuse, d'éruption cutanée toxique, de nécrolyse épidermique toxique, d'éruption exfoliatrice et de dermatite exfoliatrice généralisée) sont survenues chez 0,7 % (22/3 178) des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse) en monothérapie. Il y a eu des réactions indésirables cutanées sévères de grade 3 ou 4 chez < 0,1 % (3/3 178) des patients. Un cas fatal (< 0,1 %) de nécrolyse épidermique toxique a été observé. Le délai médian avant la survenue a été de 5,9 mois (min.-max. : 0,1–15,5 mois). La durée médiane a été de 1,6 mois (min.-max. : 0–22,1+ mois; le « + » indique une valeur censurée). Les réactions indésirables cutanées graves ont mené à l'arrêt du traitement par Tecentriq (préparation intraveineuse) chez 3 (< 0,1 %) patients. Ces réactions ont nécessité l'utilisation de corticostéroïdes chez 0,2 % (6/3 178) des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse) en monothérapie.

Des réactions indésirables cutanées graves (notamment des cas signalés d'érythème multiforme, de dermatite bulleuse, d'éruption cutanée toxique, d'éruption exfoliatrice, de dermatite exfoliatrice généralisée, de nécrolyse épidermique toxique et de vasculite cutanée) ont été observées chez 0,6 % (27/4 371) des patients lors d'études sur le traitement d'association avec Tecentriq. Il y a eu des réactions indésirables cutanées sévères de grade 3 ou 4 chez 0,2 % (8/4 371) des patients. Aucun cas fatal n'a été observé. Le délai médian avant la survenue a été de 2,0 mois (min.-max. : 0,2–18,3 mois). La durée médiane de la première réaction a été de 1,1 mois (min.-max. : 0,1–9,9 mois). Les réactions indésirables cutanées graves ont mené à l'arrêt du traitement par Tecentriq chez 5 (0,1 %) patients. Ces réactions ont nécessité l'utilisation de corticostéroïdes chez 0,3 % (11/4 371) des patients recevant Tecentriq en traitement d'association. Des cas de syndrome de Stevens-Johnson, de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et de symptômes systémiques ont été signalés lors d'études hors du cadre de l'ensemble de données de l'étude pivot.

- **Troubles péricardiques à médiation immunitaire**

Des troubles péricardiques se sont produits chez 1,4 % (45/3 178) des patients ayant reçu Tecentriq (préparation intraveineuse) en monothérapie, notamment de grade 1 ou 2 chez 0,7 % (21/3 178) des patients, et de grade 3 ou 4 chez 0,7 % (22/3 178) des patients. Deux (< 0,1 %) cas fatals (tamponnade cardiaque et péricardite constrictive) ont été observés. Le délai médian avant leur apparition a été de 1,4 mois (min.-max. : 0,2–17,5 mois). La durée médiane a été de 1,4 mois (min.-max. : 0–19,3 mois).

- **Infection**

Il s'est produit une infection chez 1 351 (42,5 %) des 3 178 patients ayant reçu Tecentriq (préparation intraveineuse) en monothérapie. Il y a eu 984 cas (31 %) d'infection de grade 1 ou 2 et 336 cas (10,6 %) d'infection de grade 3 ou 4, tandis que 31 patients (1,0 %) sont décédés des suites d'une infection. La

pneumonie était le type d'infection de grade 3 ou plus le plus fréquent, se produisant chez 108 (3,4 %) des patients.

- **Réactions à la perfusion**

Il s'est produit des réactions à la perfusion chez 1,1 % (34/3 178) des patients recevant Tecentriq (préparation intraveineuse) en monothérapie. On a relevé des réactions à la perfusion de grade 1 ou 2 chez 0,9 % (29/3 178) des patients et de grade 3 ou 4 chez 0,2 % (5/3 178) des patients.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

PRÉPARATION INTRAVEINEUSE (Tecentriq)

Les données présentées dans cette section proviennent d'une monographie distincte de Tecentriq (préparation intraveineuse).

Les réactions indésirables au médicament suivantes ont été observées dans le cadre de la pharmacovigilance de Tecentriq (préparation intraveineuse). Les réactions indésirables au médicament observées pendant la pharmacovigilance sont présentées selon la classification par système et organe de MedDRA. Ces réactions ont été signalées volontairement par une population dont on ignore la taille, il n'est donc pas toujours possible d'estimer avec exactitude la fréquence de ces réactions ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Troubles des systèmes sanguins et lymphatiques : lymphohistiocytose hémophagocytaire

Affections cardiaques : troubles du péricarde^a

Troubles du système nerveux : parésie faciale, myélite

^a Comprend les cas signalés de péricardite, d'épanchement péricardique, de tamponnade cardiaque et de péricardite constrictive.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune étude formelle sur les interactions entre l'atézolizumab et le comportement n'a été menée.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune étude formelle sur les interactions pharmacocinétiques entre l'atézolizumab et d'autres médicaments n'a été menée.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La liaison du PD-L1 aux récepteurs PD-1 et B7.1 à la surface des lymphocytes T supprime l'activité cytotoxique des lymphocytes T en inhibant la prolifération de ces derniers et la production de cytokines. Le ligand PD-L1 serait exprimé sur des cellules tumorales et sur des cellules TIL (lymphocytes du système immunitaire qui infiltrent la tumeur), et contribuerait à l'inhibition de la réaction immunitaire antitumorale dans le microenvironnement.

L'atézolizumab est un anticorps monoclonal humanisé de la sous-classe d'immunoglobulines G1 (IgG1) créé par le greffage de la fraction cristallisable (Fc). Il se lie directement au PD-L1 et bloque les interactions avec les récepteurs PD-1 et B7.1, ce qui neutralise le rôle de médiation que joue la voie de signalisation PD-L1/PD-1 dans l'inhibition de la réaction immunitaire. Il en résulte notamment la réactivation de la réaction immunitaire antitumorale. L'atézolizumab laisse intacte l'interaction entre PD-L2 et PD-1. Dans des modèles de tumeurs de souris syngéniques, l'inhibition de l'activité du PD-L1 a donné lieu à une diminution de la croissance de la tumeur.

10.2 Pharmacodynamie

On ne connaît pas l'évolution de la réponse pharmacodynamique à l'atézolizumab en fonction du temps. Il n'y avait pas de relation cliniquement significative entre l'exposition à l'atézolizumab et l'efficacité ou l'innocuité du médicament chez les populations atteintes d'un cancer du poumon non à petites cellules, d'un cancer du poumon à petites cellules étendu, d'un carcinome hépatocellulaire ou d'un cancer du sein triple négatif traitées aux doses testées, soit 1 875 mg par voie s.c. toutes les 3 semaines, 840 mg par voie i.v. toutes les 2 semaines ou 1 200 mg par voie i.v. toutes les 3 semaines. La relation entre l'exposition à l'atézolizumab et l'efficacité ou l'innocuité était stable en présence de diverses tumeurs solides, de la dose de 1 mg/kg à 20 mg/kg par voie i.v. toutes les 3 semaines.

Électrophysiologie cardiaque

Aucune étude n'a été menée sur l'effet de l'atézolizumab administré par voie sous-cutanée sur l'intervalle QTc à la suite de l'administration d'une dose de 1 875 mg toutes les 3 semaines. L'administration d'atézolizumab par voie intraveineuse n'a été associée à aucun effet cliniquement significatif de la pharmacocinétique de l'atézolizumab sur l'intervalle QTcF chez les patients atteints de tumeurs solides métastatiques.

10.3 Pharmacocinétique

PRÉPARATION SOUS-CUTANÉE (Tecentriq SC)

La non-infériorité de l'exposition à l'atézolizumab sous-cutané par rapport à l'exposition à l'atézolizumab intraveineux a été démontrée (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES). Un modèle d'analyse pharmacocinétique (PK) de population de l'atézolizumab sous-cutané et intraveineux (modèle à deux compartiments avec une absorption et une élimination de premier ordre) a été élaboré à partir des parties 1 et 2 de l'étude IMscin001. Selon la modélisation de la pharmacocinétique de population, l'état d'équilibre est atteint après 6 à 9 semaines (2 à 3 cycles) et le coefficient d'accumulation systémique

moyenne est de 2,2 après l'administration d'une dose de 1 875 mg de Tecentriq SC toutes les 3 semaines.

Tableau 21 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de Tecentriq SC administré à raison de 1 875 mg toutes les 3 semaines chez les patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique

| | C_{min} (µg/ml) | C_{max} (µg/ml) | t_{max} (jours) | SSC (µg/ml•jour) | t_{1/2}^c (jours) | Cl^c (l/jour) | V_{ee}^c (l) |
|-------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|---|-----------------------------------|--|
| Cycle 1 | 97,2 (42 %) | 189 (36 %) | 4,5 jours (2,2–9,0) | 5 896 (47 %) ^a | 27 | 0,2 | 6,91 |
| État d'équilibre | 205 (58 %) | 376 (43 %) | 3,8 (2–5) | 6 163 (47 %) ^b | | | |

Les paramètres sont exprimés en moyennes géométriques (coefficient de variation en pourcentage de la moyenne géométrique, ou CVgéo) ou en médianes (min.-max.) pour le t_{max} selon l'analyse PK de population.

Cl = clairance à l'état d'équilibre; C_{max} = concentration maximale; C_{min} = concentration minimale; SSC = surface sous la courbe de la concentration en fonction du temps de zéro à l'infini^a ou de zéro à 21 jours^b; t_{1/2} = demi-vie terminale; t_{max} = temps pour atteindre la C_{max}; V_{ee} = volume de distribution à l'état d'équilibre

^c Le t_{1/2}, la Cl et le V_d (présentés aux sous-sections Distribution et Élimination) ont été considérés comme étant les mêmes pour les préparations s.c. et i.v. dans le modèle d'analyse PK de population.

Absorption

D'après l'analyse PK de population, la biodisponibilité absolue était de 72 % avec une variabilité interindividuelle de 83 % et une constante de vitesse d'absorption du premier ordre (K_a) de 0,3 (1/jour). La concentration sérique maximale (C_{max}) (moyenne géométrique) était de 189 µg/ml. Le temps médian requis pour atteindre la concentration sérique maximale (t_{max}) au cycle 1 était de 4,5 jours (médiane; min.-max. : 2,2–9,0) et de 3,8 jours (médiane; min.-max. : 2,0–5,0 jours) à l'état d'équilibre dans le cadre de l'analyse PK de population.

Distribution

Une analyse pharmacocinétique de population révèle que le volume de distribution du compartiment central (V₁) est de 3,28 l et le volume à l'état d'équilibre (V_{ee}) est de 6,91 l chez le patient typique.

Métabolisme

Aucune des études effectuées ne portait directement sur le métabolisme de l'atézolizumab. Les anticorps sont principalement éliminés par catabolisme.

Élimination

Une analyse pharmacocinétique de population révèle que la clairance de l'atézolizumab est de 0,200 l par jour et que la demi-vie d'élimination terminale (t_{1/2}) est typiquement de 27 jours.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants** : l'emploi de Tecentriq SC n'est pas approuvé chez les patients de moins de 18 ans. Aucune des études sur Tecentriq SC ne regroupait exclusivement des enfants.
- **Personnes âgées** : aucune des études sur l'atézolizumab ne regroupait exclusivement des patients âgés. L'effet de l'âge sur la pharmacocinétique de l'atézolizumab a été évalué lors

d'une analyse pharmacocinétique de population. Il en est ressorti que l'âge n'est pas une covariable importante dans la pharmacocinétique de l'atézolizumab administré par voie intraveineuse, compte tenu des données obtenues chez des patients de 21 à 89 ans (n = 472), dont l'âge médian était de 62 ans. Aucune différence cliniquement importante n'a été notée dans la pharmacocinétique de l'atézolizumab administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse chez les patients des divers groupes d'âge, soit moins de 65 ans, 65 à 75 ans et plus de 75 ans (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

- **Insuffisance hépatique** : aucune des études sur l'atézolizumab ne regroupait exclusivement des patients présentant une insuffisance hépatique. L'analyse pharmacocinétique de population n'a révélé aucune différence cliniquement importante dans la clairance de l'atézolizumab entre les patients présentant une légère atteinte hépatique (bilirubine \leq LSN et taux d'AST $>$ LSN ou bilirubine $>$ 1,0 à 1,5 fois la LSN, quel que soit le taux d'AST) et ceux présentant une insuffisance hépatique modérée (bilirubine $>$ 1,5 à 3 fois la LSN, quel que soit le taux d'AST). On ne dispose pas de données pour les patients présentant une insuffisance hépatique grave (bilirubine $>$ 3,0 fois la LSN, quel que soit le taux d'AST). L'insuffisance hépatique était définie selon les critères de dysfonction hépatique du National Cancer Institute (NCI) (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
- **Insuffisance rénale** : aucune des études sur l'atézolizumab ne regroupait exclusivement des patients présentant une insuffisance rénale. L'analyse pharmacocinétique de population n'a révélé aucune différence cliniquement importante dans la clairance de l'atézolizumab chez les patients recevant l'atézolizumab par voie sous-cutanée ou intraveineuse et présentant une atteinte rénale légère (DFGe de 60 à 89 ml/min/1,73 m²) ou modérée (DFGe de 30 à 59 ml/min/1,73 m²) par rapport aux patients dont la fonction rénale était normale (DFGe supérieur ou égal à 90 ml/min/1,73 m²). Seuls quelques-uns des patients présentaient une insuffisance rénale grave (DFGe de 15 à 29 ml/min/1,73 m²). On ignore l'impact de l'insuffisance rénale grave sur la clairance de l'atézolizumab (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

PRÉPARATION INTRAVEINEUSE (Tecentriq)

Pour connaître les données pharmacocinétiques concernant la préparation intraveineuse, consulter la monographie de Tecentriq.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver les fioles de Tecentriq SC (atézolizumab) à une température de 2 à 8 °C.

Garder Tecentriq SC dans la boîte afin de protéger le produit de la lumière.

Ne pas congeler. Ne pas agiter.

Conservation de la seringue

- Comme Tecentriq SC ne contient aucun agent de conservation antimicrobien, il doit être utilisé immédiatement une fois transféré de la fiole à la seringue. Si ce n'est pas le cas, les durées et conditions de conservation avant usage sont la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures, à une température de 2 à 8 °C, à moins que la préparation ait été effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

- La seringue fermée peut être conservée jusqu'à 30 °C pendant un maximum de 8 heures à la lumière du jour diffuse et au réfrigérateur (de 2 à 8 °C) pendant 30 jours au maximum si elle a été préparée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

Incompatibilités

- On n'a observé aucune incompatibilité entre Tecentriq SC et le polypropylène (PP), le polycarbonate (PC), l'acier inoxydable, le polychlorure de vinyle (PCV) et les polyuréthanes (PU).

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Tecentriq SC ne doit pas être utilisé après la date de péremption (EXP) indiquée sur l'emballage.

Mise au rebut des médicaments inutilisés ou périmés

Il y a lieu de limiter la libération de produits pharmaceutiques dans l'environnement. Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées, et il faut éviter de les jeter avec les ordures ménagères. Utiliser les « systèmes de récupération » s'il en existe dans la région.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : atézolizumab

Nom chimique : anticorps monoclonal non glycosylé de la sous-classe d'immunoglobulines IgG1 kappa comportant deux chaînes lourdes (448 résidus d'acide aminé chacune) et deux chaînes légères (214 résidus d'acide aminé chacune).

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₆₄₃₄H₉₈₇₈O₁₉₉₆N₁₇₀₂S₄₂. La masse moléculaire calculée de l'atézolizumab est de 144 356 daltons.

Propriétés physicochimiques : solution incolore à jaunâtre

Norme pharmaceutique : reconnue

Caractéristiques du produit

Tecentriq SC est un anticorps monoclonal humanisé anti-PD-L1 (*programmed death ligand 1*) de type immunoglobuline G1 (IgG1) à Fc modifié, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois par la technologie de l'ADN recombinant.

Inactivation virale

Sans objet

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Essais cliniques selon l'indication

PRÉPARATION SOUS-CUTANÉE

Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique

Étude BP40657 (IMscin001)

Données démographiques et plan de l'étude

Tableau 22 Résumé des données démographiques des patients de l'étude BP40657 (IMscin001) sur le traitement du cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique

| N° de l'étude | Plan de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge médian (min.-max.) | Sexe |
|---------------|--|---|------------------------------------|------------------------|----------------|
| BP40657 | Étude de phase Ib/III, multicentrique, ouverte, à deux volets, | Partie 2 : atézo i.v. : 1 200 mg toutes les 3 sem. atézo s.c. : 1 875 mg toutes les 3 sem., jusqu'à la progression de la maladie, la | Partie 2 : 371 atézo i.v. : 124 | 64 ans (27–85) | H : 257 (69 %) |

| N° de l'étude | Plan de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge médian (min.-max.) | Sexe |
|---------------|---|--|----------------------|------------------------|-------------------|
| | avec randomisation et contrôlée par traitement actif Partie 2 : 2 groupes | perte du bienfait clinique, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou le retrait du consentement | atézo s.c. : 247 | | F : 114 (31 %) |

atézo = atézolizumab; i.v. = intraveineux; s.c. = sous-cutané; sem. = semaine

L'étude BP40657 (IMscin001) de phase Ib/III internationale, multicentrique, ouverte et randomisée a été menée pour comparer la pharmacocinétique, l'efficacité et l'innocuité de l'atézolizumab sous-cutané à celles de l'atézolizumab intraveineux chez des patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique n'ayant jamais reçu d'immunothérapie anticancéreuse (ITA) et n'ayant pas répondu à une chimiothérapie à base de platine. La partie 1 de l'étude comportait trois cohortes à groupe unique et visait à déterminer la dose d'atézolizumab sous-cutané qui produit une exposition comparable à celle de l'atézolizumab intraveineux d'après la concentration minimale sérique observée au cycle 1 (avant la dose du cycle 2). La partie 2 de l'étude IMscin001 visait à démontrer la non-infériorité de l'atézolizumab s.c. par rapport à l'atézolizumab i.v. en fonction de la C_{min} sérique au cycle 1 (avant la dose du cycle 2) et de la surface sous la courbe (SSC) de 0 à 21 jours prédite par le modèle au cycle 1 (paramètre coprimaire d'évaluation). Les critères d'évaluation secondaires comprenaient l'efficacité (survie sans progression [SSP], taux de réponse objective [TRO], survie globale [SG], durée de la réponse [DR]) et les résultats signalés par le patient. L'analyse de l'efficacité était considérée comme exploratoire.

Dans la partie 2 (phase III), au total, 371 patients ont participé à l'étude et ont été répartis aléatoirement pour recevoir 1 875 mg d'atézolizumab par voie sous-cutanée toutes les 3 semaines ou 1 200 mg d'atézolizumab par voie intraveineuse toutes les 3 semaines. Aucune réduction de la dose n'était permise. Le temps médian requis pour administrer l'atézolizumab par voie sous-cutanée était d'environ 7 minutes (min.-max. : 3–14 minutes).

Les critères d'exclusion de cette étude étaient des antécédents de maladie auto-immune; des métastases cérébrales actives ou corticodépendantes; l'administration d'un vaccin vivant atténué au cours des 4 semaines ayant précédé la répartition aléatoire; l'administration d'agents immunostimulants à action générale au cours des 4 semaines ou d'immunosuppresseurs à action générale au cours des 2 semaines ayant précédé la répartition aléatoire.

L'âge médian était de 64 ans (min.-max. : 27–85) et les hommes formaient 69 % de la population à l'étude. La majorité des patients étaient de race blanche (67 %). Environ les deux tiers des patients (65 %) présentaient une maladie non épidermoïde, 5 % avaient une mutation de *R-EGF* connue, 2 % avaient des réarrangements d'*ALK* connus, 40 % exprimaient PD-L1 (≥ 1 % des CT et/ou ≥ 1 % des CI), 16 % présentaient des métastases non actives au SNC au départ, 26 % avaient un indice fonctionnel ECOG de 0, 74 % avaient un indice fonctionnel ECOG de 1 et la plupart des patients étaient fumeurs ou l'avaient été (70 %). Quatre-vingts pour cent des patients avaient reçu un schéma thérapeutique auparavant.

Résultats de l'étude

La concentration minimale sérique d'atézolizumab observée au cycle 1 (c'est-à-dire avant l'administration de la dose du cycle 2) témoigne de la non-infériorité de l'atézolizumab contenu dans Tecentriq SC par rapport à l'atézolizumab intraveineux, avec un rapport des moyennes géométriques (RMG) de 1,05 (IC à 90 % : 0,88–1,24). Le RMG correspondant pour la SSC de 0 à 21 jours (SSC_{0-21j}) prédite par le modèle au cycle 1 était de 0,87 (IC à 90 % : 0,83–0,92).

Tableau 23 Exposition à l'atézolizumab (moyenne géométrique avec intervalle et CV en %) après l'administration d'atézolizumab par voie sous-cutanée ou intraveineuse

| Paramètres coprimaires | atézolizumab contenu dans Tecentriq SC (N = 205 ^a /247 ^b) | atézolizumab contenu dans Tecentriq (préparation intraveineuse) (N = 97 ^a /122 ^b) | Rapport des moyennes géométriques en % | Intervalle de confiance |
|---|--|--|--|-------------------------|
| C _{min} sérique observée au cycle 1 (µg/ml) | 89,4 (127 %) | 85,4 (34 %) | 1,05 | (0,88–1,24) |
| SSC _{0-21j} prédite par le modèle au cycle 1 ^c (µg/ml•jour) | 2 907 (36 %) | 3 328 (19 %) | 0,87 | (0,83–0,92) |

a) C_{min} sérique observée au cycle 1

b) SSC_{0-21j} prédite par le modèle au cycle 1

c) Exposition prédite par le modèle d'après l'analyse pharmacocinétique de population

Les résultats de nature descriptive de l'analyse exploratoire de la SSP selon l'évaluation des investigateurs, un paramètre d'évaluation secondaire de l'efficacité, étaient les suivants : durée médiane de la SSP = 2,8 mois sous Tecentriq SC (IC à 95 % : 2,1–3,1; 168 manifestations parmi 247 patients (68 %)); durée médiane de la SSP = 2,9 mois sous Tecentriq (préparation intraveineuse) (IC à 95 % : 1,7–4,2; 84 manifestations parmi 124 patients (68 %)). Les résultats de nature descriptive de l'analyse exploratoire du TRO (critères RECIST version 1.1) selon l'évaluation des investigateurs, un autre paramètre d'évaluation secondaire de l'efficacité, étaient les suivants : TRO = 12 % sous Tecentriq SC (29/245; IC à 95 % : 8,1–17); TRO = 9,7 % sous Tecentriq (préparation intraveineuse) (12/124; IC à 95 % : 5,1–16).

PRÉPARATION INTRAVEINEUSE (Tecentriq)

Les données présentées dans cette section proviennent d'une monographie distincte de Tecentriq (préparation intraveineuse).

Cancer du poumon à petites cellules étendu (CPPC-E)

Étude GO30081 (IMpower133) — traitement d'association de première intention

Données démographiques et plan de l'étude

Tableau 24 Résumé des données démographiques des patients de l'étude GO30081 (IMpower133) sur le traitement du cancer du poumon à petites cellules étendu (CPPC-E)

| N° de l'étude | Plan de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge médian (min.-max.) | Sexe |
|---------------|--|--|----------------------|------------------------|------------------------------|
| GO30081 | Étude multicentrique, à double insu, randomisée et contrôlée par placebo | Traitement d'induction (4 cycles) : atézolizumab à 1 200 mg par voie i.v. ou placebo toutes les 3 sem. (jour 1) carboplatine (SSC 5 mg/ml/min) toutes les 3 sem. (jour 1) étoposide à 100 mg/m ² par voie i.v. toutes les 3 sem. (jours 1, 2, 3) Traitement d'entretien : atézolizumab à 1 200 mg par voie i.v. ou placebo toutes les 3 sem. (jour 1) Durée : atézolizumab : progression de la maladie ou disparition des bienfaits cliniques carboplatine + étoposide : jusqu'à la fin de 4 cycles ou la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, selon la première occurrence | 403 | 64 ans (26-90) | H : 261 (65) F : 142 (35) |

i.v. = intraveineuse; sem. = semaine

L'étude multicentrique GO30081 (IMpower133) de phases I/III a été menée à double insu, avec randomisation et contrôle par placebo pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de Tecentriq (préparation intraveineuse) en association avec du carboplatine et de l'étoposide chez des patients atteints d'un CPPC-E qui n'avaient jamais reçu de chimiothérapie. Pour être admis à l'étude, les patients devaient être atteints d'un CPPC-E, n'avoir jamais reçu de chimiothérapie pour une maladie étendue et avoir un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1. Les critères d'exclusion de cette étude étaient la présence de métastases actives ou non traitées au niveau du système nerveux central (les patients ayant des antécédents de métastases du système nerveux central asymptomatiques et traitées étaient admis); des antécédents de maladie auto-immune; l'administration d'un vaccin vivant atténué au cours des 4 semaines ayant précédé la randomisation; et l'administration d'immunosuppresseurs à action générale dans la semaine ayant précédé la randomisation. La radiothérapie thoracique à visée curative n'était pas autorisée.

La randomisation a été stratifiée selon le sexe, l'indice fonctionnel ECOG et la présence de métastases cérébrales. En tout, 403 patients ont été répartis au hasard selon un rapport 1:1 pour recevoir l'un des schémas thérapeutiques décrits au Tableau 25. L'administration de Tecentriq (préparation intraveineuse) était autorisée après la progression de la maladie selon la définition des critères RECIST. L'irradiation crânienne prophylactique (ICP) était autorisée pendant la phase d'entretien, conformément aux normes de soins locales.

Tableau 25 Schéma thérapeutique intraveineux lors de l'étude GO30081 (IMpower133)

| Schéma thérapeutique | Traitement d'induction (4 cycles de 21 jours) | Traitement d'entretien (cycles de 21 jours) |
|----------------------|---|---|
| A | Tecentriq (préparation intraveineuse) (1 200 mg) ^a + carboplatine (SSC 5) ^b + étoposide (100 mg/m ²) ^{b,c} | Tecentriq (préparation intraveineuse) (1 200 mg) ^a |
| B | placebo + carboplatine (SSC 5) ^b + étoposide (100 mg/m ²) ^{b,c} | placebo |

^a Tecentriq (préparation intraveineuse) était administré jusqu'à ce que l'investigateur ait déterminé que le traitement n'apportait plus de bienfaits cliniques; lorsque Tecentriq et une chimiothérapie doivent être administrés le même jour, administrer Tecentriq (préparation intraveineuse) en premier.

^b La SSC 5 a été calculée avec la formule de Calvert; le carboplatine et l'étoposide sont administrés jusqu'à la fin de 4 cycles ou la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, selon la première occurrence.

^c L'étoposide est administré le 1^{er}, le 2^e et le 3^e jour de chaque cycle.

Les évaluations tumorales ont été effectuées par l'investigateur selon les critères RECIST version 1.1 toutes les 6 semaines pendant les 48 premières semaines à compter du 1^{er} jour du 1^{er} cycle, puis toutes les 9 semaines par la suite. Chez les patients traités après la progression de la maladie, les évaluations tumorales avaient lieu toutes les 6 semaines jusqu'à l'arrêt du traitement.

Les paramètres coprimaires d'évaluation de l'efficacité étaient la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP) évaluées par l'investigateur selon les critères RECIST version 1.1. Les autres critères d'évaluation de l'étude comprenaient le taux de réponse objective (TRO) et la durée de la réponse (DR) évalués par l'investigateur selon les critères RECIST version 1.1. Une analyse préliminaire de l'efficacité selon la SG était prévue lorsqu'environ 240 manifestations liées à la SG auraient été observées. L'analyse primaire de la SSP a été menée au même moment que l'analyse préliminaire de la SG.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales de la population de l'analyse primaire étaient équilibrées entre les groupes de traitement. L'âge médian des patients était de 64 ans (min.-max. : 26–90 ans). La majorité des patients étaient de sexe masculin (65 %), de race blanche (80 %) et étaient fumeurs ou l'avaient été (97 %). L'indice fonctionnel ECOG au départ était de 0 (35 %) ou de 1 (65 %), et 9 % des patients présentaient des métastases cérébrales.

Résultats de l'étude

Au moment de l'analyse primaire, la durée médiane du suivi de la survie était de 13,9 mois (min.-max. : 0,0–21,4 mois). Les principaux résultats sont résumés au Tableau 26. Les courbes de Kaplan-Meier de la SG et de la SSP sont présentées à la Figure 1 et à la Figure 2, respectivement.

Tableau 26 Résumé des résultats sur l'efficacité dans l'étude GO30081 (IMpower133)

| Critères d'évaluation de l'efficacité clés | Groupe A (Tecentriq [préparation intraveineuse] + carboplatine + étoposide) | Groupe B (placebo + carboplatine + étoposide) |
|--|--|--|
| Paramètres coprimaires d'évaluation | | |
| Analyse de la SG | n = 201 | n = 202 |
| N ^{bre} de décès (%) | 104 (51,7 %) | 134 (66,3 %) |
| Délai médian avant les manifestations (mois) | 12,3 | 10,3 |
| IC à 95 % | (10,8, 15,9) | (9,3, 11,3) |
| Rapport des risques instantanés stratifié ¹ (IC à 95 %) | 0,70 (0,54, 0,91) | |
| Valeur <i>p</i> ² | 0,0069 | |
| SG à 12 mois (%) | 51,7 | 38,2 |
| SSP évaluée par l'investigateur (RECIST version 1.1) | | |
| | n = 201 | n = 202 |
| N ^{bre} de manifestations (%) | 171 (85,1 %) | 189 (93,6 %) |
| Durée médiane de la SSP (mois) | 5,2 | 4,3 |
| IC à 95 % | (4,4, 5,6) | (4,2, 4,5) |
| Rapport des risques instantanés stratifié ¹ (IC à 95 %) | 0,77 (0,62, 0,96) | |
| Valeur <i>p</i> ³ | 0,0170 | |
| SSP à 6 mois (%) | 30,9 | 22,4 |
| SSP à 12 mois (%) | 12,6 | 5,4 |
| Critères d'évaluation secondaires | | |
| TRO évalué par l'investigateur (RECIST version 1.1) | | |
| | n = 201 | n = 202 |
| Nombre de sujets répondant au traitement (%) | 121 (60,2 %) | 130 (64,4 %) |
| IC à 95 % | (53,1, 67,0) | (57,3, 71,0) |
| Réponse complète (%) | 5 (2,5 %) | 2 (1,0 %) |
| Réponse partielle (%) | 116 (57,7 %) | 128 (63,4 %) |
| DR évaluée par l'investigateur (RECIST version 1.1) | | |
| | n = 121 | n = 130 |
| Durée médiane en mois | 4,2 | 3,9 |
| IC à 95 % | (4,1, 4,5) | (3,1, 4,2) |

DR = durée de la réponse (confirmée); IC = intervalle de confiance; RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) = critères d'évaluation de la réponse tumorale, version 1.1; SG = survie globale; SSP = survie sans progression; TRO = taux de réponse objective (confirmée)

¹ D'après une régression de Cox stratifiée selon le sexe et l'indice fonctionnel ECOG

² D'après un test Mantel-Haenzel stratifié. Afin de limiter l'erreur bilatérale de première espèce à 0,045 pour la SG, un coefficient alpha bilatéral de 0,0193 a été appliqué dans l'analyse préliminaire de la SG (avec 238 manifestations observées liées à la SG au moment de l'analyse) au moyen d'une fonction de Lan-Demets pour l'estimation du seuil selon O'Brien et Fleming.

³ D'après un test Mantel-Haenzel stratifié. Étant donné que l'hypothèse nulle pour la SG a été rejetée à un niveau de signification bilatérale globale de 0,045, la SSP a été testée avec une erreur bilatérale de première espèce établie à 0,05.

Figure 1 Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale dans l'étude GO30081 (IMpower133)

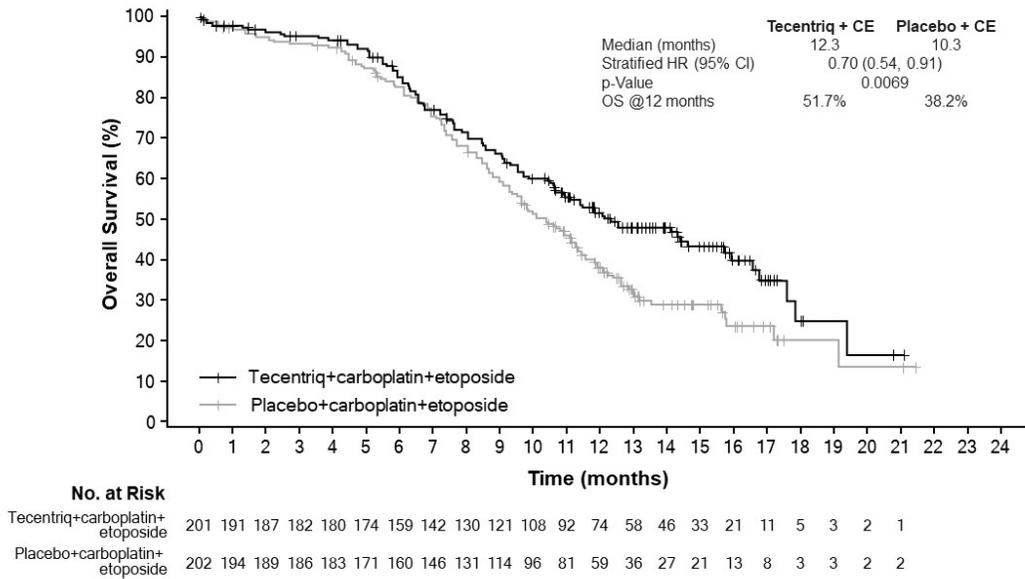
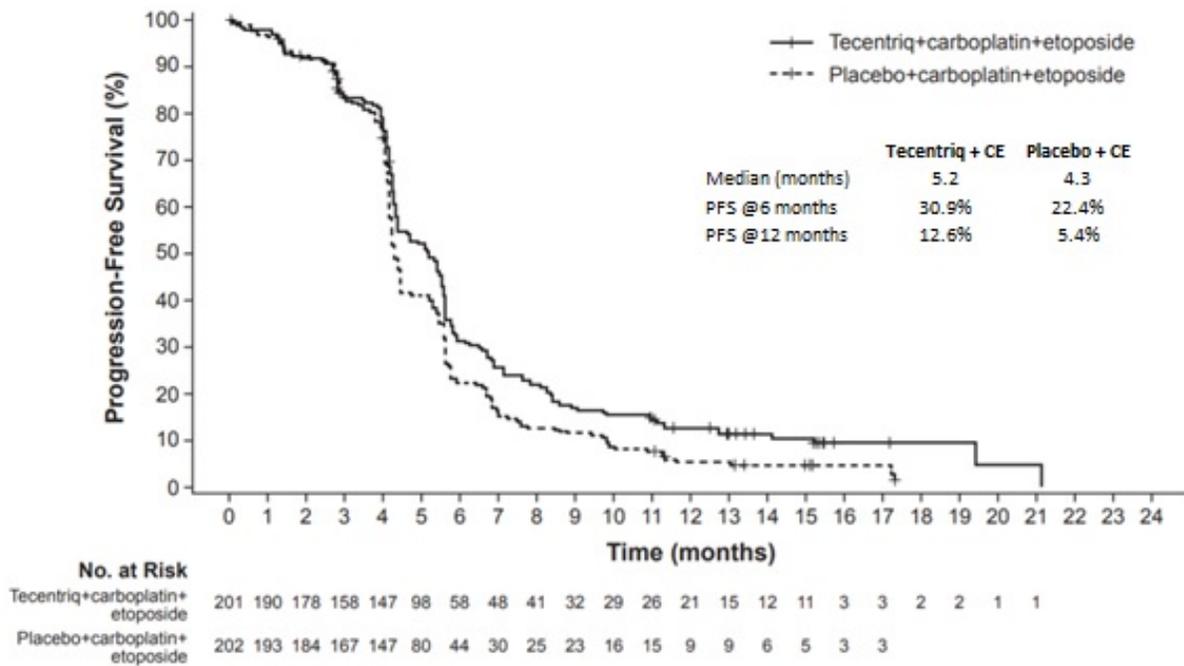


Figure 2 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression dans l'étude GO30081 (IMpower133)



Traitement adjuvant du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC)

Étude GO29527 (IMpower010) — traitement adjuvant du CPNPC à un stade précoce

Données démographiques et plan de l'étude

Tableau 27 Résumé des données démographiques des patients des essais cliniques sur le traitement adjuvant du CPNPC à un stade précoce (IMpower010)

| N° de l'étude | Plan de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge médian (min.-max.) | Sexe |
|----------------------------|---|--|----------------------|------------------------|----------------------|
| Étude GO29527 (IMpower010) | Étude multicentrique ouverte de phase III avec répartition aléatoire, menée pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de Tecentriq (préparation intraveineuse) dans le cadre du traitement adjuvant du CPNPC de stade IB (tumeurs ≥ 4 cm) – IIIA (d'après la 7 ^e édition du système de stadification de l'Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer). | Tecentriq (préparation intraveineuse) a été administré à une dose fixe de 1 200 mg en perfusion i.v. toutes les 3 semaines pendant 16 cycles, à moins d'une récurrence de la maladie ou d'une toxicité inacceptable. | 1 005 patients | 62 ans (26–84 ans) | H : 67 % F : 33 % |

Des patients ayant subi une résection tumorale complète et qui étaient admissibles à recevoir une chimiothérapie à base de cisplatine ont été inscrits à l'étude. Ceux dont la maladie n'avait pas évolué après l'achèvement de la chimiothérapie à base de cisplatine (jusqu'à quatre cycles) ont été répartis au hasard dans les groupes de traitement.

Les patients étaient exclus s'ils avaient des antécédents de maladie auto-immune; s'ils avaient des antécédents de fibrose pulmonaire idiopathique, de pneumonie organisée, de pneumonite d'origine médicamenteuse, de pneumonite idiopathique ou un signe de pneumonite active; s'ils avaient reçu un vaccin vivant atténué au cours des 28 jours précédant la répartition aléatoire; s'ils avaient reçu des agents immunostimulants à action générale dans les 4 semaines ou des médicaments immunosuppresseurs à action générale dans les 2 semaines précédant la répartition aléatoire.

Au total, 1 005 patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 pour recevoir Tecentriq (préparation intraveineuse) (groupe A) ou les meilleurs soins de soutien (MSS) (groupe B). La répartition aléatoire a été stratifiée selon le sexe, le stade de la maladie, les caractéristiques histologiques et le niveau d'expression de PD-L1.

Des évaluations tumorales ont été effectuées au début de la phase de répartition aléatoire et tous les 4 mois pendant la première année à compter du 1^{er} jour du 1^{er} cycle, puis tous les 6 mois jusqu'à la 5^e année, et annuellement par la suite.

Dans l'ensemble des patients en intention de traiter et ayant fait l'objet d'une répartition aléatoire, l'âge médian était de 62 ans (min.-max. : 26–84) et les hommes formaient 67 % de la population à l'étude. La majorité des patients étaient de race blanche (73 %) ou asiatique (24 %). La plupart étaient des fumeurs ou d'ex-fumeurs (78 %), et l'indice fonctionnel ECOG initial était de 0 (55 %) ou de 1 (44 %). Globalement, 12 %, 47 % et 41 % des patients présentaient respectivement un cancer de stade IB, II et IIIA. Le taux d'expression de PD-L1, défini comme le pourcentage de cellules tumorales (CT) exprimant PD-L1 et évalué au moyen de l'épreuve VENTANA PD-L1 (SP263), était ≥ 50 % chez 26 % des patients, ≥ 1 % chez 53 % des patients, < 1 % chez 44 % des patients et inconnu chez 2,6 % des patients. Le pourcentage de patients présentant un CPNPC non épidermoïde selon les analyses histologiques était de 66 %. Des mutations actives des gènes *R-EGF* et *ALK* ont été décelées respectivement chez 11,6 % et 3,3 % des patients.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la survie sans maladie (SSM) évaluée par l'investigateur. La SSM était définie comme le temps écoulé entre la date de la répartition aléatoire et la survenue de n'importe lequel des événements suivants : première récurrence documentée de la maladie, nouveau CPNPC primitif ou décès (toutes causes confondues), selon la première éventualité. La SSM a été évaluée de façon hiérarchique dans l'analyse des populations suivantes : patients atteints d'un CPNPC de stade II-IIIa ayant une expression de PD-L1 sur ≥ 1 % des CT, tous les patients atteints d'un CPNPC de stade II-IIIa ayant fait l'objet d'une répartition aléatoire et tous les patients en intention de traiter (ITT) ayant fait l'objet d'une répartition aléatoire. La SSM (de la population de stade II-IIIa ayant une expression de PD-L1 sur ≥ 50 % des CT) et la survie globale (de la population en ITT) étaient des critères d'évaluation secondaires clés prédéterminés.

Résultats de l'étude

Au moment de l'analyse préliminaire de la SSM, une amélioration statistiquement significative de la SSM a été démontrée dans le groupe recevant Tecentriq (préparation intraveineuse) par rapport au groupe recevant les MSS au sein de la population de patients atteints de cancer de stade II-IIIa présentant des tumeurs exprimant PD-L1 sur ≥ 1 % des CT ($n = 476$). Lors de l'analyse de l'objectif secondaire chez les patients de stade II-IIIa présentant des tumeurs exprimant PD-L1 sur ≥ 50 % des CT ($n = 229$), une amélioration cliniquement significative de la SSM a été démontrée dans le groupe recevant Tecentriq (préparation intraveineuse) par rapport au groupe recevant les MSS.

Les résultats de l'évaluation de l'efficacité relative à la SSM chez les populations de patients atteints de cancer de stade II-IIIa présentant des tumeurs exprimant PD-L1 sur ≥ 1 %, ≥ 50 % et de 1 à 49 % des CT sont présentés au Tableau 28. Les courbes de Kaplan-Meier de la SSM au sein de la population de patients atteints de cancer de stade II-IIIa présentant des tumeurs exprimant PD-L1 sur ≥ 50 % des CT sont présentés à la Figure 3. Dans le cadre de l'analyse préliminaire de la SSM, la durée médiane du suivi a été de 32 mois.

Tableau 28 Résumé des résultats en matière d'efficacité obtenus dans le cadre de l'étude IMpower010 au sein d'une population de patients atteints de cancer de stade II-IIIa présentant des tumeurs exprimant PD-L1 sur $\geq 1\%$, $\geq 50\%$ et de 1 à 49 % des CT

| Critères d'évaluation de l'efficacité SSM évaluée par l'investigateur | Groupe A (Tecentriq (préparation intraveineuse)) | Groupe B (Meilleurs soins de soutien) |
|---|---|--|
| Principal critère d'évaluation | | |
| SSM chez les patients de stade II-IIIa ayant un taux d'expression de PD-L1 sur $\geq 1\%$ des CT (selon l'épreuve VENTANA SP263) | n = 248 | n = 228 |
| N ^{bre} de manifestations (%) | 88 (35,5 %) | 105 (46,1 %) |
| Durée médiane de la SSM (mois) | NE | 35,3 |
| IC à 95 % | 36,1, NE | 29,0, NE |
| Rapport des risques instantanés stratifié* (IC à 95 %) | 0,66 (0,50, 0,88) | |
| Valeur p** | 0,004 | |
| Critères d'évaluation secondaires | | |
| SSM chez les patients de stade II-IIIa ayant un taux d'expression de PD-L1 sur $\geq 50\%$ des CT (selon l'épreuve VENTANA SP263) | n = 115 | n = 114 |
| N ^{bre} de manifestations (%) | 28 (24,3 %) | 52 (45,6 %) |
| Durée médiane de la SSM (mois) | NE | 35,7 |
| IC à 95 % | 42,3, NE | 29,7, NE |
| Rapport des risques instantanés non stratifié (IC à 95 %) | 0,43 (0,27, 0,68) | |
| Critère d'évaluation exploratoire | | |
| SSM chez les patients de stade II-IIIa ayant un taux d'expression de PD-L1 sur de 1 à 49 % des CT (selon l'épreuve VENTANA SP263) | n = 133 | n = 114 |
| N ^{bre} de manifestations (%) | 60 (45,1 %) | 53 (46,5 %) |
| Durée médiane de la SSM (mois) | 32,8 | 31,4 |
| IC à 95 % | 29,4, NE | 24,0, NE |
| Rapport des risques instantanés non stratifié (IC à 95 %) | 0,87 (0,60, 1,26) | |

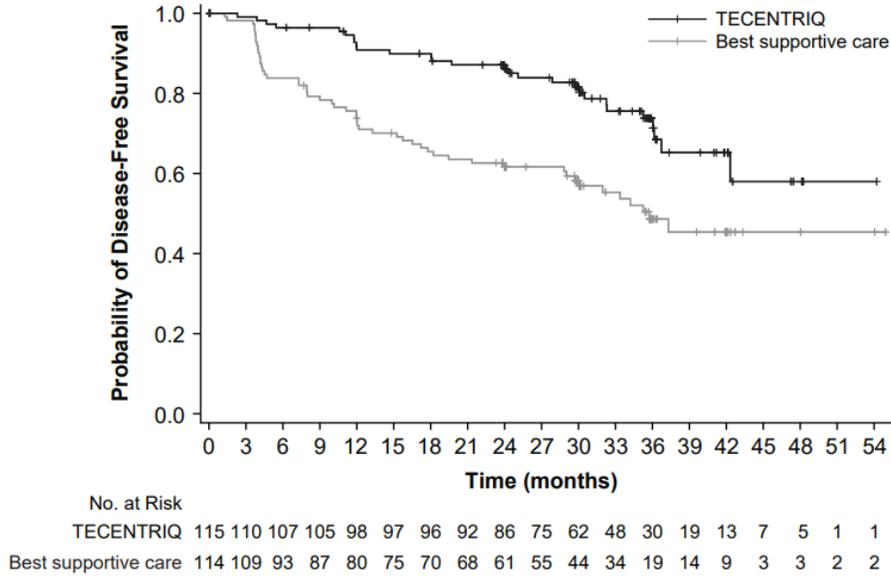
SSM = survie sans maladie; IC = intervalle de confiance; NE = non estimable

* Stratifié selon le stade de la maladie, le sexe et les caractéristiques histologiques

** La valeur p (bilatérale) de la SSM chez les patients de stade II-IIIa ayant un taux d'expression de PD-L1 sur $\geq 1\%$ des CT (selon l'épreuve VENTANA SP263) a été comparée à un seuil de signification bilatéral de 0,037 au moment de l'analyse

préliminaire.

Figure 3 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans maladie au sein de la population de patients atteints de cancer de stade II-III A présentant des tumeurs exprimant PD-L1 sur $\geq 50\%$ des CT



Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique

Étude GO29431 (IMpower110) — monothérapie de première intention

Données démographiques et plan de l'étude

Tableau 29 Résumé des données démographiques des patients de l'étude GO29431 (IMpower110) sur le traitement du cancer du poumon non à petites cellules métastatique

| N° de l'étude | Plan de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge médian (min.-max.) | Sexe |
|---------------|---|---|-----------------------------------|------------------------|---------------------------------|
| GO29431 | Étude de phase III multicentrique, ouverte, randomisée et contrôlée | <p>Groupe traitement expérimental : atézolizumab à 1 200 mg par voie i.v. toutes les 3 sem.</p> <p>Groupe témoin :</p> <p>Par voie i.v. toutes les 3 sem. :</p> <ul style="list-style-type: none"> - carboplatine (SSC 6 ou SSC 5) - cisplatine à 75 mg/m² - pemetrexed à 500 mg/m² - gemcitabine à 1 250 mg/m² ou 1 000 mg/m² <p>Durée :</p> <p>atézolizumab : jusqu'à la perte du bienfait clinique</p> <p>Traitement d'induction :</p> <p>Le cisplatine, le carboplatine, le pemetrexed et la gemcitabine sont administrés jusqu'à la fin de 4 ou de 6 cycles, ou jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.</p> <p>Traitement d'entretien :</p> <p>Le pemetrexed est administré comme schéma d'entretien tous les 21 jours jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.</p> | Population porteuse d'un GS : 205 | 65 ans (33–87) | H : 143 (70 %) F : 62 (30 %) |

Les patients en intention de traiter porteurs d'un génotype sauvage sont ceux qui ne présentent pas une mutation activatrice du gène *R-EGF* ou une translocation du gène *ALK*. GS = génotype sauvage; i.v. = intraveineuse; sem. = semaines

L'étude multicentrique ouverte de phase III avec répartition aléatoire GO29431 (IMpower110) a été menée dans le but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de Tecentriq (préparation intraveineuse) chez des patients atteints d'un CPNPC métastatique qui n'avaient jamais reçu de chimiothérapie et qui présentaient des tumeurs exprimant PD-L1 sur $\geq 1\%$ des cellules tumorales (CT) (coloration de PD-L1 sur $\geq 1\%$ des CT) ou sur $\geq 1\%$ des cellules immunitaires (CI) (coloration de PD-L1 sur les CI infiltrant la tumeur occupant $\geq 1\%$ de la surface tumorale), selon l'épreuve VENTANA PD-L1 (SP142).

Au total, 572 patients présentant une maladie non épidermoïde ou épidermoïde ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 pour recevoir Tecentriq (préparation intraveineuse) (groupe A) ou une chimiothérapie (groupe B). La population porteuse d'une tumeur de type sauvage (n = 554)

regroupait tous les patients répartis aléatoirement à l'exception de ceux qui présentaient une mutation activatrice du gène *R-EGF* ou une translocation du gène *ALK*. Tecentriq (préparation intraveineuse) a été administré à une dose fixe de 1 200 mg en perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines jusqu'à la perte du bienfait clinique selon l'évaluation de l'investigateur ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable. Les schémas de chimiothérapie sont décrits au Tableau 30. La répartition aléatoire a été stratifiée selon le sexe, l'indice fonctionnel ECOG, les caractéristiques histologiques (maladie non épidermoïde ou épidermoïde) et le taux d'expression de PD-L1 sur les CT et les CI ($\geq 1\%$ sur les CT et sur toutes CI vs $< 1\%$ sur les CT et $\geq 1\%$ sur les CI). Les patients étaient exclus s'ils avaient des antécédents de maladie auto-immune; s'ils avaient reçu un vaccin vivant atténué au cours des 28 jours précédant la répartition aléatoire; s'ils avaient reçu des agents immunostimulants à action générale dans les 4 semaines ou des médicaments immunosuppresseurs à action générale dans les 2 semaines précédant la répartition aléatoire; ou s'ils présentaient des métastases du système nerveux central actives ou non traitées. Les évaluations tumorales ont été effectuées toutes les 6 semaines pendant les 48 premières semaines à compter du jour 1 du cycle 1, puis toutes les 9 semaines par la suite.

Les tissus tumoraux ont été analysés de manière prospective en vue de détecter l'expression de PD-L1 au moyen de l'épreuve VENTANA PD-L1 (SP142) dans un laboratoire central; les résultats ont servi à définir les sous-groupes aux fins des analyses prédéfinies. Le principal critère d'évaluation était la survie globale (SG). La SG a fait l'objet d'une analyse séquentielle dans les sous-groupes suivants d'expression de PD-L1 formés de patients ne présentant pas d'aberrations génomiques tumorales du gène *R-EGF* ou *ALK* : $\geq 50\%$ sur les CT ou $\geq 10\%$ sur les CI; $\geq 5\%$ sur les CT ou $\geq 5\%$ sur les CI; et $\geq 1\%$ sur les CT ou $\geq 1\%$ sur les CI.

Tableau 30 Schémas chimiothérapeutiques intraveineux utilisés dans l'étude GO29431 (IMpower110)

| Schéma thérapeutique | Traitement d'induction (4 ou 6 cycles de 21 jours) | Traitement d'entretien (cycles de 21 jours) |
|----------------------|--|--|
| B (Non épidermoïde) | Cisplatine ^a (75 mg/m ²) + pemetrexed ^a (500 mg/m ²) OU carboplatine ^a (SSC 6) + pemetrexed (500 mg/m ²) | Pemetrexed ^{b,d} (500 mg/m ²) |
| B (Épidermoïde) | Cisplatine ^a (75 mg/m ²) + gemcitabine ^{a,c} (1 250 mg/m ²) OU carboplatine ^a (SSC 5) + gemcitabine ^{a,c} (1 000 mg/m ²) | Meilleurs soins de soutien ^d |

^a Le cisplatine, le carboplatine, le pemetrexed et la gemcitabine sont administrés jusqu'à la fin de 4 ou de 6 cycles, ou jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

^b Le pemetrexed est administré comme schéma d'entretien tous les 21 jours jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

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

^d Il n'était pas permis de passer du groupe témoin (chimiothérapie à base de platine) au groupe Tecentriq (groupe A).

Les données démographiques et les caractéristiques initiales de la maladie chez les 205 patients atteints d'une tumeur de type sauvage ayant un taux élevé d'expression de PD-L1 ($\geq 50\%$ sur les CT ou $\geq 10\%$ sur les CI) sans aberrations génomiques tumorales du gène *R-EGF* ou *ALK* étaient en général bien équilibrées entre les groupes de traitement. L'âge médian était de 65 ans (min.-max. : 33–87) et les hommes formaient 70 % de la population à l'étude. La majorité des patients étaient de race blanche (82 %) ou asiatique (17 %). La plupart étaient des fumeurs ou d'ex-fumeurs (88 %), et l'indice fonctionnel ECOG initial des patients était de 0 (36 %) ou de 1 (64 %). Dans l'ensemble, 76 % des patients avaient une maladie non épidermoïde et 24 %, une maladie épidermoïde. Le suivi médian chez

les patients présentant un taux élevé d'expression de PD-L1 (≥ 50 % sur les CT ou ≥ 10 % sur les CI) était de 16,5 mois dans le groupe Tecentriq (préparation intraveineuse) et de 15,5 mois dans le groupe de chimiothérapie.

Résultats de l'étude

Les résultats relatifs à la SG au sein du sous-groupe présentant une forte expression de PD-L1 (≥ 50 % sur les CT ou ≥ 10 % sur les CI) sont présentés au Tableau 31 et à la Figure 4. Aucun bienfait statistiquement significatif sur le plan de la SG n'a été observé dans les sous-groupes d'expression de PD-L1 sur ≥ 5 % des CT ou ≥ 5 % des CI et sur ≥ 1 % des CT ou ≥ 1 % des CI lors des analyses prédéfinies.

Tableau 31 Résumé des résultats sur l'efficacité dans l'étude GO29431 (IMpower110) chez les patients ayant un taux élevé d'expression de PD-L1 (≥ 50 % sur les CT ou ≥ 10 % sur les CI) selon l'épreuve VENTANA PD-L1 (SP142)

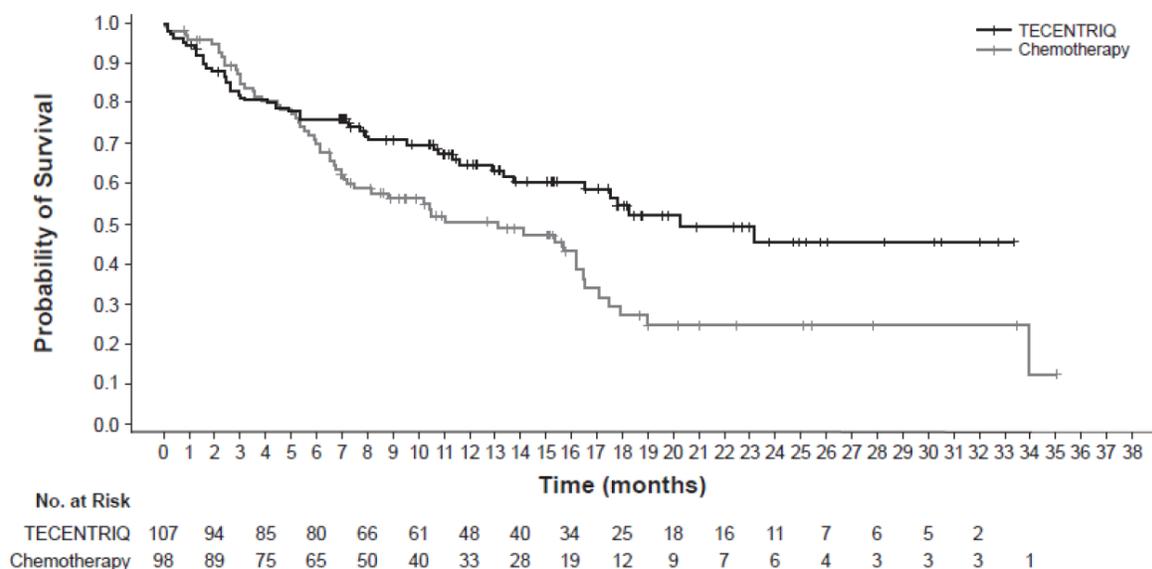
| Critères d'évaluation de l'efficacité clés | Groupe A (Tecentriq) | Groupe B (Chimiothérapie) |
|--|-------------------------|------------------------------|
| Critère d'évaluation principal | | |
| Analyse de la SG | n = 107 | n = 98 |
| Nombre de décès (%) | 44 (41,1 %) | 57 (58,2 %) |
| Durée de survie globale médiane (mois) | 20,2 | 13,1 |
| IC à 95 % | (16,5, NE) | (7,4, 16,5) |
| Rapport des risques instantanés stratifié [‡] (IC à 95 %) | 0,59 (0,40, 0,89) | |
| Valeur <i>p</i> [‡] | 0,0106 | |

[‡] Stratification selon le sexe et l'indice fonctionnel ECOG (0 ou 1)

IC = intervalle de confiance; SG = survie globale; NE = non estimable

La valeur *p* (bilatérale) a été comparée à la valeur alpha attribuée de 0,0413 dans l'analyse préliminaire.

Figure 4 Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale chez les patients ayant un taux élevé d'expression de PD-L1 ($\geq 50\%$ sur les CT ou $\geq 10\%$ sur les CI)



La SSP évaluée par l'investigateur était associée à un RRI de 0,63, la SSP médiane ayant atteint 8,1 mois dans le groupe Tecentriq (préparation intraveineuse) et 5 mois dans le groupe de chimiothérapie à base de platine. Le TRO confirmé évalué par l'investigateur était de 38 % dans le groupe Tecentriq (préparation intraveineuse) et de 29 % dans le groupe de chimiothérapie à base de platine.

Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) non épidermoïde métastatique

Étude GO29436 (IMpower150) — traitement d'association de première intention

Données démographiques et plan de l'étude

Tableau 32 Résumé des données démographiques des patients de l'étude GO29436 (IMpower150) sur le traitement du cancer du poumon non à petites cellules non épidermoïde métastatique

| N° de l'étude | Plan de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge médian (min.-max.) | Sexe |
|---------------|--|---|----------------------|------------------------|------------------------------|
| GO29436 | Étude multicentrique, ouverte, randomisée et contrôlée | Groupe A : atézolizumab + paclitaxel + carboplatine Groupe B : atézolizumab + bevacizumab + paclitaxel + carboplatine Groupe C : bevacizumab + paclitaxel + carboplatine atézolizumab à 1 200 mg par voie i.v. toutes les 3 sem. | 1 202 | 63 ans (31-90) | H : 720 (60) F : 482 (40) |

| N° de l'étude | Plan de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge médian (min.-max.) | Sexe |
|---------------|-----------------|--|----------------------|------------------------|------|
| | | carboplatine (SSC 6 mg/ml/min) toutes les 3 sem. paclitaxel à 200 mg/m ² par voie i.v. toutes les 3 sem. bevacizumab à 15 mg/m ² par voie i.v. toutes les 3 sem. Durée : atézolizumab : jusqu'à la perte du bienfait clinique bevacizumab : jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou le décès carboplatine + paclitaxel : jusqu'à la fin de 4 ou de 6 cycles, ou jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou le décès, selon la première occurrence | | | |

i.v. = intraveineuse; sem. = semaine

Une étude multicentrique internationale de phase III, ouverte et randomisée, l'étude GO29436 (IMpower150), a été menée dans le but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de Tecentriq (préparation intraveineuse) en association avec le paclitaxel et le carboplatine, avec ou sans le bevacizumab, chez des patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde métastatique n'ayant jamais reçu de chimiothérapie. Au total, 1 202 patients ont participé à l'étude et ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1:1 pour recevoir l'un des schémas thérapeutiques. Pour cette indication, l'analyse présentée dans la monographie ne porte que sur la comparaison entre le groupe B et le groupe C.

Les patients ont été répartis aléatoirement dans les trois groupes de traitement suivants :

- Groupe A : Tecentriq (préparation intraveineuse) (1 200 mg), paclitaxel (175 mg/m² ou 200 mg/m²) et carboplatine (SSC 6 mg/ml/min) le 1^{er} jour de chaque cycle de 21 jours, pendant au plus 4 à 6 cycles de chimiothérapie
- Groupe B : Tecentriq (préparation intraveineuse) (1 200 mg), bevacizumab (15 mg/kg), paclitaxel (175 mg/m² ou 200 mg/m²) et carboplatine (SSC 6 mg/ml/min) le 1^{er} jour de chaque cycle de 21 jours, pendant au plus 4 à 6 cycles de chimiothérapie
- Groupe C : bevacizumab (15 mg/kg), paclitaxel (175 mg/m² ou 200 mg/m²) et carboplatine (SSC 6 mg/ml/min) le 1^{er} jour de chaque cycle de 21 jours, pendant au plus 4 à 6 cycles de chimiothérapie

Les patients qui ne présentaient aucune progression de la maladie après la fin ou l'interruption de la chimiothérapie à base de platine ont reçu :

- Groupe A : Tecentriq (préparation intraveineuse) (1 200 mg) par voie intraveineuse le 1^{er} jour de chaque cycle de 21 jours jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable
- Groupe B : Tecentriq (préparation intraveineuse) (1 200 mg) et bevacizumab (15 mg/kg) par voie intraveineuse le 1^{er} jour de chaque cycle de 21 jours jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable
- Groupe C : bevacizumab (15 mg/kg) par voie intraveineuse le 1^{er} jour de chaque cycle de 21 jours jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable

La dose initiale de paclitaxel chez les patients de race/ethnicité asiatique était de 175 mg/m² en raison d'une toxicité hématologique générale plus élevée observée chez les patients de pays asiatiques comparativement à ceux de pays non asiatiques.

La randomisation a été stratifiée selon le sexe, la présence de métastases hépatiques et le niveau d'expression du PD-L1 sur les cellules tumorales (CT) et les cellules infiltrant la tumeur (CI) : CT3 et tous les CI; CT0/1/2 et CI2/3; et CT0/1/2 et CI0/1.

Les résultats relatifs à la survie sans progression (SSP) et à la survie globale (SG) se basent sur la population en intention de traiter porteuse d'un génotype sauvage (ITT-GS), définie comme étant la population en ITT excluant les individus présentant une mutation du gène *R-EGF* ou un réarrangement d'*ALK*.

Les patients étaient exclus s'ils avaient des antécédents de maladie auto-immune; s'ils avaient reçu un vaccin vivant atténué au cours des 28 jours précédant la répartition aléatoire; s'ils avaient reçu des agents immunostimulants à action générale au cours des 4 semaines ou des médicaments immunosuppresseurs à action générale au cours des 2 semaines précédant la répartition aléatoire; s'ils présentaient des métastases du cerveau actives ou non traitées; si les examens d'imagerie avaient clairement révélé une infiltration tumorale dans les grands vaisseaux thoraciques ou une formation de cavernes dans les lésions pulmonaires. Les évaluations tumorales ont été effectuées toutes les 6 semaines pendant les 48 premières semaines à compter du jour 1 du cycle 1, puis toutes les 9 semaines par la suite.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales de la population à l'étude étaient bien équilibrées entre les groupes de traitement. Dans cette étude, l'âge médian était de 63 ans (min.-max. : 31–90 ans) et 60 % des patients étaient des hommes. La majorité des patients étaient de race blanche (82,2 %); 12,5 % des patients étaient de race asiatique, 2,0 % étaient de race noire ou afro-américaine et 9,6 % étaient de race hispanique ou latino-américaine. La dose du paclitaxel était de 175 mg/m² chez les patients de race/ethnicité asiatique et de 200 mg/m² chez les autres patients. Environ 10 % des patients présentaient une mutation du gène *R-EGF* connue, 4 % avaient des réarrangements d'*ALK* connus, 14 % présentaient des métastases hépatiques au départ, et la plupart des patients étaient fumeurs ou l'avaient été (80 %). L'indice fonctionnel ECOG initial était de 0 (43 %) ou de 1 (57 %), et 12 % des patients appartenaient au sous-groupe « CT3 et tous les CI », 12,8 % appartenaient au sous-groupe « CT0/1/2 et CI2/3 » et 75,2 % appartenaient au sous-groupe « CT0/1/2 et CI0/1 ».

La durée médiane d'exposition à Tecentriq (préparation intraveineuse) a été de 8,3 mois chez les patients qui ont reçu ce médicament en association avec le bevacizumab, le paclitaxel et le carboplatine.

Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient la survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST version 1.1 et la survie globale (SG). La population de l'analyse primaire excluait les patients présentant des mutations du gène *R-EGF* ou des réarrangements d'*ALK*.

Résultats de l'étude

Les résultats de l'analyse primaire ont montré des améliorations significatives sur le plan statistique de la SSP dans le groupe B comparativement au groupe C (RRI : 0,62 [IC à 95 % : 0,52, 0,74]; SSP médiane : 8,3 vs 6,8 mois). Les améliorations se sont maintenues jusqu'à la mise à jour subséquente de la SSP, effectuée lors de l'analyse préliminaire suivante de la SG (RRI : 0,59 [IC à 95 % : 0,50, 0,70]; SSP médiane : 8,3 vs 6,8 mois). Le Tableau 33 résume les résultats de cette analyse. Les courbes de Kaplan-Meier de la SSP sont présentées à la Figure 5.

L'analyse préliminaire de la SG, le paramètre coprimaire d'évaluation, a été réalisée lorsque le suivi de tous les patients a atteint une durée médiane de 19,6 mois (groupe B) et 19,7 mois (groupe C); les résultats de cette analyse, résumés au Tableau 33, montrent une amélioration significative sur le plan statistique de la SG dans le groupe B par rapport au groupe C (RRI : 0,78 [IC à 95 % : 0,64, 0,96]; SG médiane : 19,2 vs 14,7 mois). Les courbes de Kaplan-Meier de la SG sont présentées à la Figure 6.

Tableau 33 Principaux critères d'évaluation de l'efficacité dans la population en ITT-GS de l'étude GO29436 (IMpower150); date limite de collecte des données : 22 janvier 2019

| Critères d'évaluation de l'efficacité clés (population de l'analyse primaire) | Groupe B : TECENTRIQ (préparation intraveineuse) + bevacizumab + paclitaxel + carboplatine | Groupe C : bevacizumab + paclitaxel + carboplatine |
|---|--|---|
| Paramètres coprimaires d'évaluation de l'efficacité | | |
| SSP évaluée par l'investigateur (RECIST version 1.1) | n = 359 | n = 337 |
| N ^{bre} de manifestations (%) | 263 (73,3 %) | 298 (88,4 %) |
| Durée médiane de la SSP (mois) | 8,3 | 6,8 |
| IC à 95 % | (7,7, 9,8) | (6,0, 7,1) |
| Rapport des risques instantanés stratifié ¹ (IC à 95 %) | 0,59 (0,50, 0,70) | |
| Valeur <i>p</i> ² | < 0,0001 | |
| SG | n = 359 | n = 337 |
| N ^{bre} de décès (%) | 179 (49,9 %) | 197 (58,5 %) |
| Délai médian avant les manifestations (mois) | 19,2 | 14,7 |
| IC à 95 % | (17,4, 23,8) | (13,3, 16,9) |
| Rapport des risques instantanés stratifié (IC à 95 %) | 0,78 (0,64, 0,96) | |
| Valeur <i>p</i> ² | 0,0164 | |

¹ Stratifié selon le sexe, la présence de métastases hépatiques et l'expression tumorale du PD-L1 sur les cellules tumorales (CT) et les cellules infiltrant la tumeur (CI)

SSP = survie sans progression; RECIST = *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, version 1.1; IC = intervalle de confiance; SG = survie globale

² D'après un test Mantel-Haenzel stratifié. Afin de limiter l'erreur bilatérale de première espèce, on a séparé la valeur de 0,05 entre les deux principaux critères d'évaluation : 0,012 pour la SSP et 0,038 pour la SG. Dans l'évaluation de la SG, l'approche séquentielle par groupe de Lan-Demets appliquée à l'estimation du seuil selon O'Brien et Fleming permet de tenir compte du seuil de signification statistique de l'analyse préliminaire.

Les résultats de l'analyse de la meilleure réponse globale selon l'évaluation des investigateurs, un paramètre d'évaluation secondaire de l'efficacité, ont montré que le taux de réponse globale (TRG)

observé dans le groupe B (55,3 % [IC à 95 % : 50,0, 60,6]) était supérieur à celui qui avait été observé dans le groupe C (40,4 % [IC à 95 % : 35,0, 45,9]).

Les résultats de l'analyse de la durée de la réponse selon l'évaluation des investigateurs, un autre paramètre d'évaluation secondaire de l'efficacité, indiquent que la durée de la réponse chez les patients ayant obtenu une réponse confirmée était supérieure dans le groupe B (11,5 mois [IC à 95 % : 8,9, 16,2]), comparativement au groupe C (6,4 mois [IC à 95 % : 5,7, 7,0]).

Figure 5 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (SSP) au sein de la population en ITT-GS de l'étude GO29436 (IMpower150)

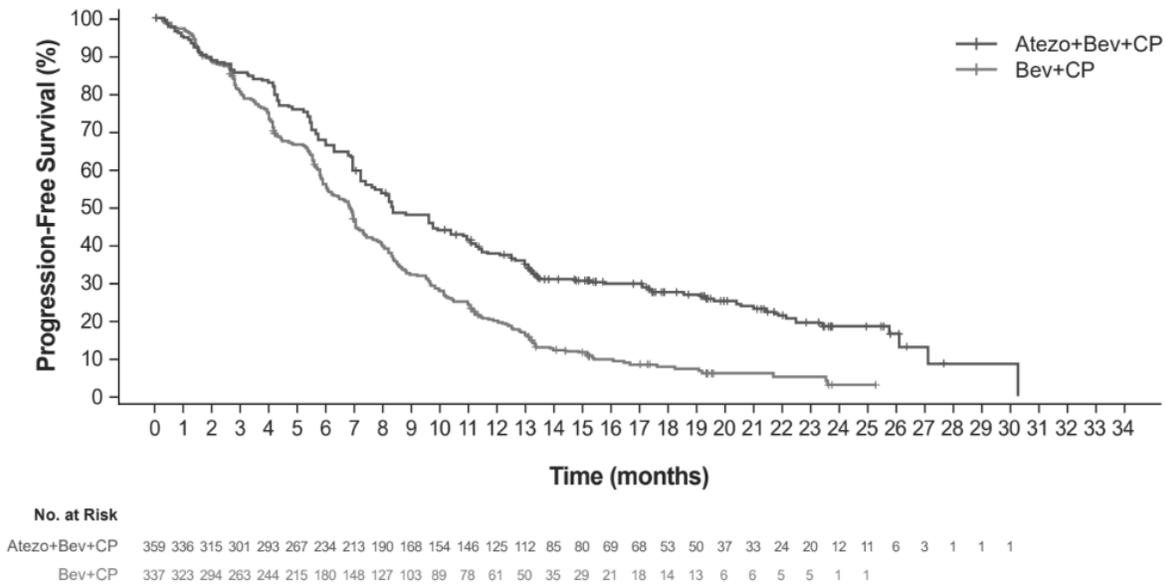
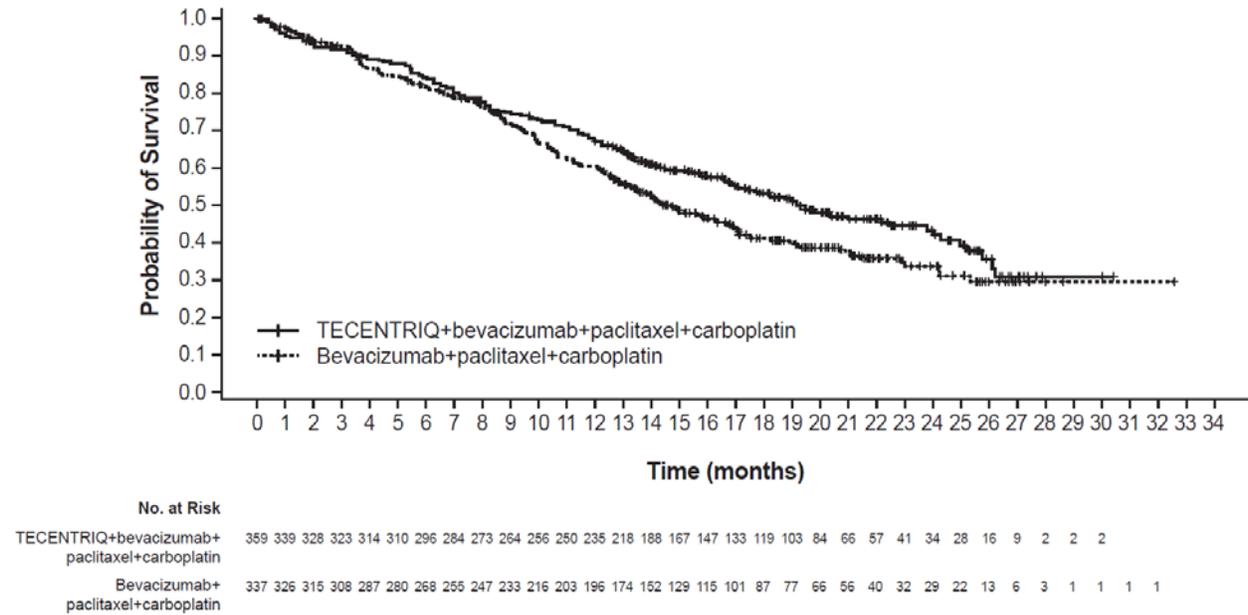


Figure 6

Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (SG) au sein de la population en ITT-GS de l'étude GO29436 (IMpower150)



Étude GO29537 (IMpower130) — traitement d'association de première intention

Données démographiques et plan de l'étude

Tableau 34 Résumé des données démographiques des patients de l'étude GO29537 (IMpower130) sur le traitement du cancer du poumon non à petites cellules non épidermoïde métastatique

| N° de l'étude | Plan de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge médian (min.-max.) | Sexe |
|---------------|---|--|----------------------|------------------------|----------------------------------|
| GO29537 | Étude de phase III multicentrique, ouverte, randomisée et contrôlée | Groupe A : atézolizumab + carboplatine + nab-paclitaxel Groupe B : carboplatine + nab-paclitaxel Atézolizumab à 1 200 mg par voie i.v. toutes les 3 sem. carboplatine (SSC 6 mg/ml/min) par voie i.v. toutes les 3 sem. nab-paclitaxel à 100 mg/m ² par voie i.v., le 1 ^{er} , le 8 ^e et le 15 ^e jour de chaque cycle de 21 jours Durée : | 723 | 64 ans (18-86) | H : 415 (57 %) F : 308 (43 %) |

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| | | <p>atézolizumab + carboplatine + nab-paclitaxel : jusqu'à la perte du bienfait clinique</p> <p>carboplatine + nab-paclitaxel : jusqu'à la fin de 4 ou de 6 cycles, ou jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable</p> | | | |
|--|--|--|--|--|--|

i.v. = intraveineuse; sem. = semaine

L'étude GO29537 (IMpower130) de phase III ouverte avec randomisation a été menée pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de Tecentriq (préparation intraveineuse) administré en association avec du nab-paclitaxel et du carboplatine chez des patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde métastatique et n'ayant jamais reçu de chimiothérapie. Les patients admis à l'étude, qui comprenaient des sujets ayant des aberrations génomiques tumorales du gène *R-EGF* ou *ALK*, ont été répartis au hasard selon un rapport 2:1 pour recevoir l'un des schémas de traitement décrits au Tableau 35. La randomisation a été stratifiée en fonction du sexe, de la présence de métastases hépatiques et de l'expression de PD-L1 dans les cellules tumorales (CT) et les cellules infiltrant la tumeur (CI). Les patients dont la maladie a progressé alors qu'ils recevaient le schéma de traitement B (nab-paclitaxel [100 mg/m²]^b + carboplatine [SSC 6]^c) pouvaient changer de groupe et recevoir Tecentriq (préparation intraveineuse) en monothérapie.

Tableau 35 Schéma thérapeutique intraveineux lors de l'étude GO29537 (IMpower130)

| Schéma thérapeutique | Traitement d'induction (4 ou 6 cycles de 21 jours) | Traitement d'entretien (cycles de 21 jours) |
|----------------------|--|---|
| A | Tecentriq (préparation intraveineuse) (1 200 mg) ^a + nab-paclitaxel (100 mg/m ²) ^{b,c} + carboplatine (SSC 6) ^c | Tecentriq (préparation intraveineuse) (1 200 mg) ^a |
| B | nab-paclitaxel (100 mg/m ²) ^b + carboplatine (SSC 6) ^c | Meilleurs soins de soutien ou pemetrexed |

^a Tecentriq était administré jusqu'à ce que l'investigateur ait déterminé que le traitement n'apportait plus de bienfaits cliniques.

^b Le nab-paclitaxel est administré le 1^{er}, le 8^e et le 15^e jour de chaque cycle.

^c Le nab-paclitaxel et le carboplatine sont administrés jusqu'à la fin de 4–6 cycles ou la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, selon la première occurrence.

Les patients étaient exclus s'ils avaient des antécédents de maladie auto-immune; s'ils avaient reçu un vaccin vivant atténué au cours des 28 jours précédant la répartition aléatoire; s'ils avaient reçu des agents immunostimulants au cours des 4 semaines ou des médicaments immunosuppresseurs à action générale au cours des 2 semaines précédant la répartition aléatoire, et s'ils présentaient des métastases du cerveau actives ou non traitées. Les évaluations tumorales ont été effectuées toutes les 6 semaines pendant les 48 premières semaines à compter du cycle 1, puis toutes les 9 semaines par la suite.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales de la population à l'étude (n = 723) étaient bien équilibrées entre les groupes de traitement. L'âge médian des patients était de 64 ans (min.-max. : 18–86 ans). La majorité des patients étaient de sexe masculin (57 %) et de race blanche (90 %); 14,8 % des patients présentaient des métastases hépatiques au départ, et la plupart des

patients étaient fumeurs ou l'avaient été (88 %). Chez la majorité des patients, l'indice fonctionnel ECOG initial était de 1 (58,7 %).

Résultats de l'étude

Tous les patients, à l'exception de ceux qui avaient des aberrations génomiques tumorales du gène *R-EGF* ou *ALK* (n = 679), ont été inclus dans l'analyse primaire. La durée médiane du suivi de la survie était de 18,6 mois. Des améliorations de la SG et de la SSP ont été observées dans le groupe Tecentriq (préparation intraveineuse) + nab-paclitaxel + carboplatine par rapport au groupe témoin. Les principaux résultats sont résumés au Tableau 36, et les courbes de Kaplan-Meier de la SG et de la SSP sont présentées à la Figure 7 et à la Figure 9 respectivement.

Tous les sous-groupes d'expression de PD-L1, quel que soit le statut d'expression, ont tiré des bienfaits du traitement sur le plan de la SG et de la SSP; les résultats sont résumés à la Figure 8 et à la Figure 10. Ces bienfaits étaient constants dans tous les autres sous-groupes prédéfinis, à l'exception du sous-groupe des patients présentant des métastases hépatiques, chez qui aucune amélioration de la SG n'a été observée dans le groupe Tecentriq (préparation intraveineuse) + nab-paclitaxel + carboplatine, par rapport au groupe nab-paclitaxel + carboplatine (RRI : 1,04, IC à 95 % : 0,63, 1,72).

Environ 66 % des patients du groupe nab-paclitaxel + carboplatine ont reçu un traitement anticancéreux quelconque en raison de la progression de la maladie, comparativement à 39 % des patients du groupe Tecentriq (préparation intraveineuse) + nab-paclitaxel + carboplatine. En tenant compte de ces patients, environ 59 % des patients du groupe nab-paclitaxel + carboplatine ont reçu une immunothérapie anticancéreuse quelconque (y compris le passage au groupe Tecentriq (préparation intraveineuse) [41 % des patients]), en raison de la progression de la maladie, comparativement à 7,3 % des patients du groupe Tecentriq (préparation intraveineuse) + nab-paclitaxel + carboplatine.

Tableau 36 Résumé des résultats sur l'efficacité dans l'étude GO29537 (IMpower130) dans la population de l'analyse primaire

| Critères d'évaluation de l'efficacité clés | Tecentriq (PRÉPARATION INTRAVEINEUSE) + nab-paclitaxel + carboplatine | nab-paclitaxel + carboplatine |
|--|---|----------------------------------|
| Paramètres coprimaires d'évaluation | | |
| SG | n = 451 | n = 228 |
| N ^{bre} de décès (%) | 226 (50,1 %) | 131 (57,5 %) |
| Délai médian avant les manifestations (mois) | 18,6 | 13,9 |
| IC à 95 % | (16,0, 21,2) | (12,0, 18,7) |
| Rapport des risques instantanés stratifié [‡] (IC à 95 %) | 0,79 (0,64, 0,98) | |
| Valeur p | 0,033 | |
| SG à 12 mois (%) | 63 | 56 |
| SSP évaluée par l'investigateur (RECIST version 1.1) | n = 451 | n = 228 |
| N ^{bre} de manifestations (%) | 347 (76,9) | 198 (86,8) |
| Durée médiane de la SSP (mois) | 7,0 | 5,5 |
| IC à 95 % | (6,2, 7,3) | (4,4, 5,9) |

| Critères d'évaluation de l'efficacité clés | Tecentriq (PRÉPARATION INTRAVEINEUSE) + nab-paclitaxel + carboplatine | nab-paclitaxel + carboplatine |
|--|---|----------------------------------|
| Rapport des risques instantanés stratifié [‡] (IC à 95 %) | 0,64 (0,54, 0,77) | |
| Valeur <i>p</i> | < 0,0001 | |
| SSP à 12 mois (%) | 29 | 14 |
| Critères d'évaluation secondaires | | |
| TRO évalué par l'investigateur (RECIST version 1.1) | n = 447 | n = 226 |
| Nombre de patients ayant obtenu une réponse confirmée (%) | 220 (49,2 %) | 72 (31,9 %) |
| IC à 95 % | (44,5, 54,0) | (25,8, 38,4) |
| Réponse complète (%) | 11 (2,5 %) | 3 (1,3 %) |
| Réponse partielle (%) | 209 (46,8 %) | 69 (30,5 %) |
| DR confirmée évaluée par l'investigateur (RECIST version 1.1) | n = 220 | n = 72 |
| Durée médiane en mois | 8,4 | 6,1 |
| IC à 95 % | (6,9, 11,8) | (5,5, 7,9) |

[‡] Stratifié selon le sexe et l'expression tumorale du PD-L1 sur les CT et les CI

DR = durée de la réponse; IC = intervalle de confiance; RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) = critères d'évaluation de la réponse tumorale, version 1.1; SG = survie globale; SSP = survie sans progression; TRO = taux de réponse objective

Figure 7 Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale dans l'étude GO29537 (IMpower130)

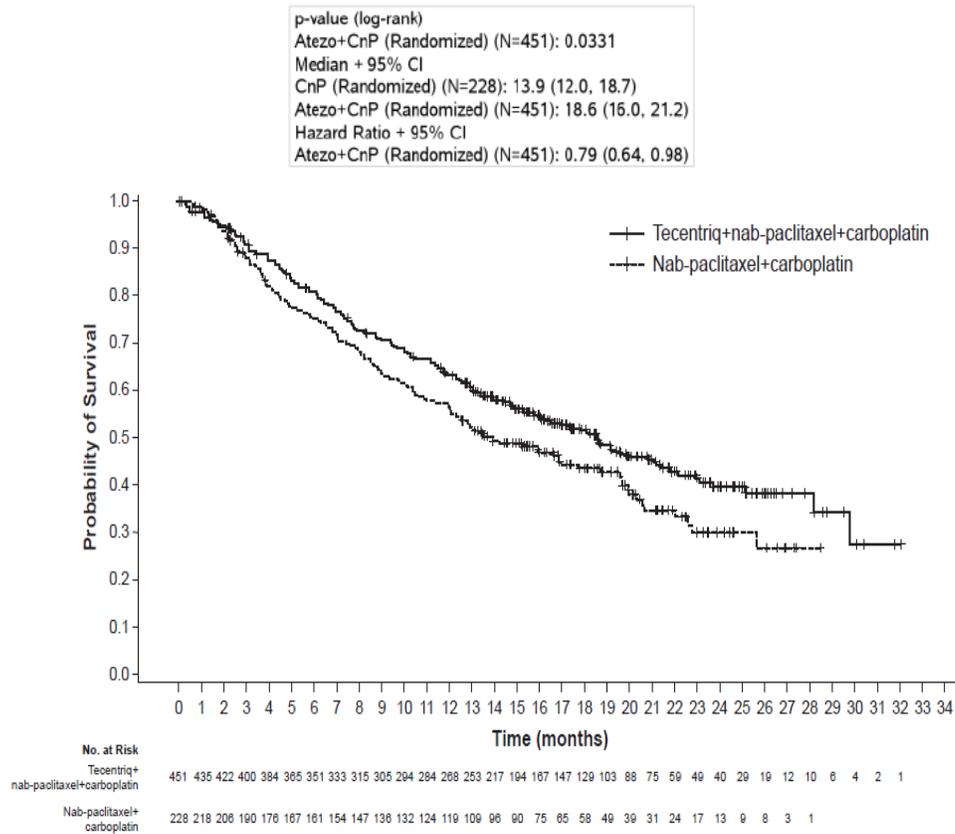


Figure 8 Graphique en forêt de la survie globale par expression de PD-L1 dans l'étude GO29537 (IMpower130)

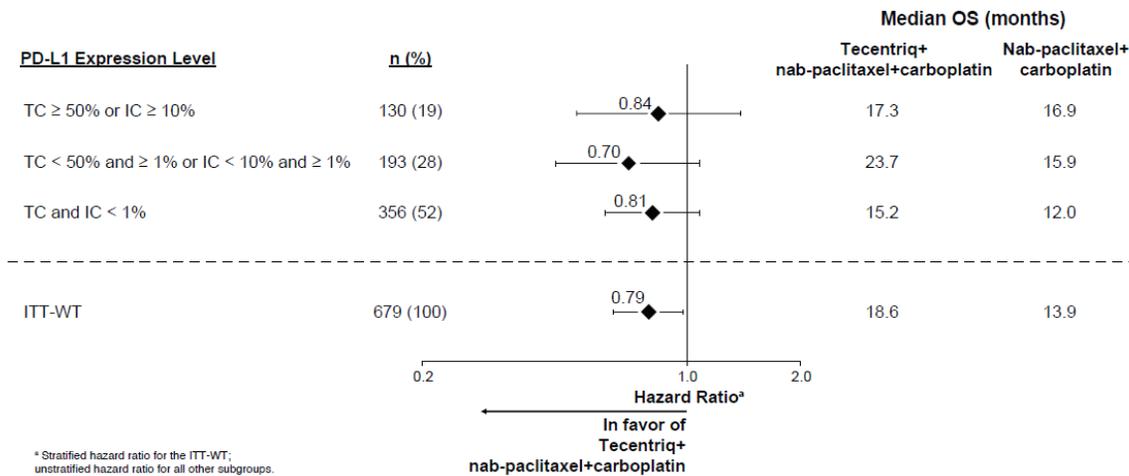


Figure 9 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (SSP) dans l'étude GO29537 (IMpower130)

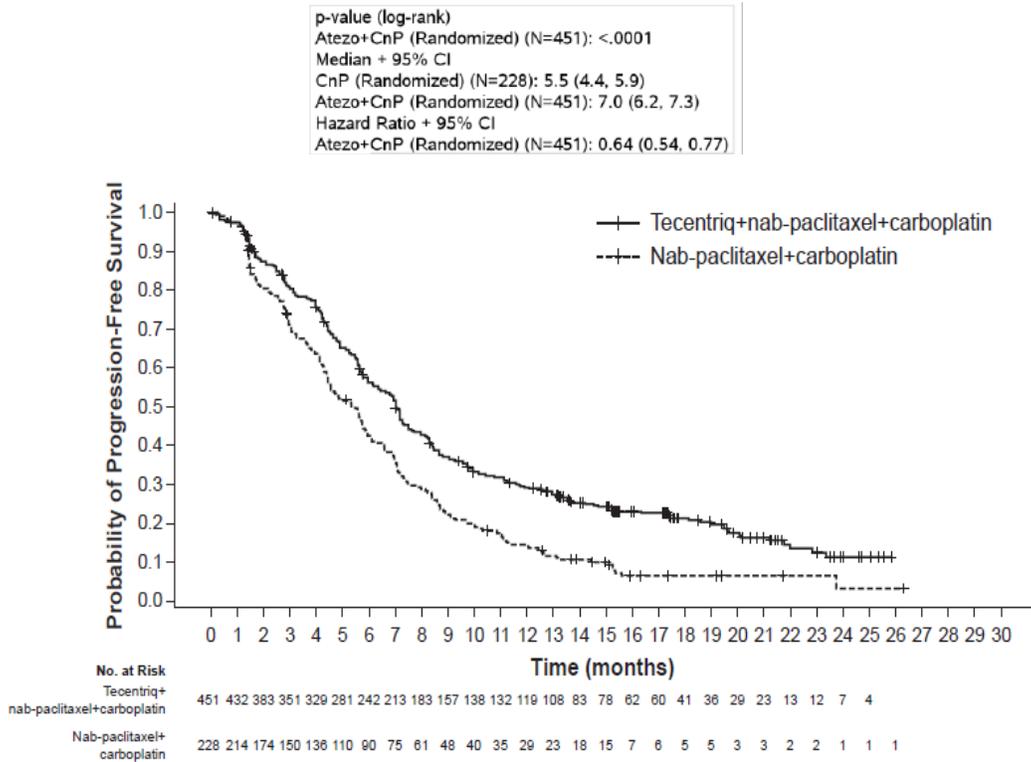
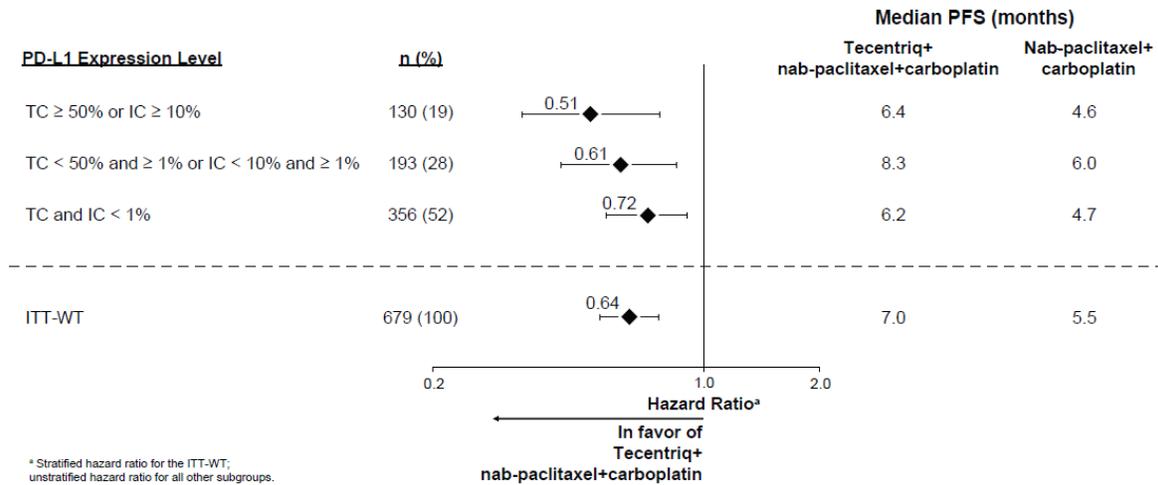


Figure 10 Graphique en forêt de la survie sans progression (SSP) par expression de PD-L1 dans l'étude GO29537 (IMpower130)



Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique

Étude GO28915 (OAK) — monothérapie de deuxième intention

Données démographiques et plan de l'étude

Tableau 37 Résumé des données démographiques des patients de l'étude GO28915 (OAK) sur le traitement du cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique

| N° de l'étude | Plan de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge médian (min.-max.) | Sexe |
|---------------|---|--|--|------------------------|----------------------------------|
| GO28915 | Étude de phase III multicentrique, ouverte, randomisée et contrôlée | atézolizumab à 1 200 mg par voie i.v. toutes les 3 sem. docétaxel à 75 mg/m ² par voie i.v. toutes les 3 sem. Durée : Groupe atézolizumab : jusqu'à la perte du bienfait clinique ou l'apparition d'une toxicité inacceptable Groupe docétaxel : jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable | Nombre total de patients répartis au hasard : 1 225 | | |
| | | | Population principale : | | |
| | | | Premiers 850 patients en intention de traiter ayant été répartis au hasard | 64 ans (33–85) | H : 520 (61 %) F : 330 (39 %) |

i.v. = intraveineuse; sem. = semaine

Une étude de phase III internationale, ouverte, multicentrique et randomisée, GO28915 (OAK), a été menée pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de Tecentriq (préparation intraveineuse) comparativement au docétaxel chez les patients atteints de CPNPC localement avancé ou métastatique dont la maladie avait progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine. Au total, 1 225 patients ont été inscrits, la population de l'analyse primaire comprenant les 850 premiers patients répartis aléatoirement. Les patients admissibles étaient stratifiés par statut d'expression de PD-L1 dans les cellules immunitaires (CI) infiltrant la tumeur, par nombre de schémas chimiothérapeutiques antérieurs et par histologie. Les patients étaient répartis aléatoirement (1:1) pour recevoir Tecentriq (préparation intraveineuse) ou le docétaxel. Cette étude excluait les patients ayant des antécédents de maladie auto-immune, des métastases cérébrales actives ou corticodépendantes, une infection par le VIH, l'hépatite B ou l'hépatite C, l'administration d'un vaccin vivant atténué dans les 28 jours ayant précédé l'inscription, l'administration d'agents immunostimulants à action générale dans les 4 semaines ou de médicaments immunosuppresseurs à action générale dans les 2 semaines ayant précédé l'inscription. Les évaluations tumorales ont été effectuées toutes les 6 semaines pendant les 36 premières semaines puis toutes les 9 semaines par la suite. Des échantillons tumoraux ont été évalués prospectivement pour mesurer l'expression de PD-L1 sur les cellules tumorales (CT) et les IC au moyen de l'épreuve VENTANA PD-L1 (SP142); les résultats ont été utilisés pour définir les sous-groupes d'expression de PD-L1 pour les analyses décrites ci-dessous.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales de la population de l'analyse primaire étaient bien équilibrées entre les groupes de traitement. L'âge médian était de 64 ans (min.-max. : 33–85 ans) et 61 % des patients étaient des hommes. La majorité des patients étaient de race blanche (70 %). Environ les trois quarts des patients présentaient une maladie non épidermoïde (74 %), 10 % avaient une mutation du *R-EGF* connue, 0,2 % avaient des réarrangements d'*ALK* connus, 10 % présentaient des métastases au niveau du cerveau au départ, et la plupart des patients étaient fumeurs ou l'avaient été (82 %). L'indice fonctionnel ECOG initial était de 0 (37 %) ou de 1 (63 %). Soixante-quinze pour cent des patients avaient reçu un seul schéma thérapeutique à base de platine auparavant.

Tecentriq (préparation intraveineuse) a été administré à raison d'une dose fixe de 1 200 mg par perfusion i.v. toutes les 3 semaines. Aucune réduction de la dose n'était permise. Les patients étaient traités jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable ou la progression de la maladie. Cependant, le traitement par Tecentriq (préparation intraveineuse) était autorisé jusqu'à la perte du bienfait clinique (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Durée du traitement).

Le docétaxel était administré à raison de 75 mg/m² par perfusion i.v. au jour 1 de chaque cycle de 21 jours jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable ou la progression de la maladie. Pour tous les patients traités, la durée médiane du traitement a été de 2,1 mois dans le groupe docétaxel et de 3,4 mois dans le groupe Tecentriq (préparation intraveineuse).

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la survie globale (SG) dans la population de l'analyse primaire (850 premiers patients répartis aléatoirement). Les critères d'évaluation secondaires clés de l'efficacité étaient la SSP évaluée par l'investigateur, le TRO évalué par l'investigateur et la DR évaluée par l'investigateur.

Résultats de l'étude

Les principaux résultats de cette étude avec un suivi de la survie médian de 21 mois sont résumés au Tableau 38.

Tableau 38 Résumé de l'efficacité dans l'étude pivot GO28915 (OAK)

| Critères d'évaluation de l'efficacité | Tecentriq (préparation intraveineuse) | Docétaxel |
|---|---|--------------|
| Principal critère d'évaluation de l'efficacité | | |
| Survie globale (SG) | | |
| Tous les patients* | n = 425 | n = 425 |
| N ^{bre} de décès (%) | 271 (64 %) | 298 (70 %) |
| Délai médian avant la manifestation (mois) | 13,8 | 9,6 |
| IC à 95 % | (11,8, 15,7) | (8,6, 11,2) |
| ^a Rapport des risques instantanés stratifié (IC à 95 %) | 0,73 (0,62, 0,87) | |
| Valeur p** | 0,0003 | |
| SG à 12 mois (%) | 218 (55 %) | 151 (41 %) |
| SG à 18 mois (%) | 157 (40 %) | 98 (27 %) |
| Critères d'évaluation secondaires | | |
| SSP évaluée par l'investigateur (RECIST version 1.1) | | |
| Tous les patients | n = 425 | n = 425 |
| N ^{bre} de décès (%) | 380 (89 %) | 375 (88 %) |
| Délai médian avant la manifestation (mois) | 2,8 | 4,0 |
| IC à 95 % | (2,6, 3,0) | (3,3, 4,2) |
| Rapport des risques instantanés stratifié (IC à 95 %) | 0,95 (0,82, 1,10) | |
| TRO évalué par l'investigateur (RECIST version 1.1) | | |
| Tous les patients | n = 425 | n = 425 |
| N ^{bre} de répondeurs (%) | 58 (14 %) | 57 (13 %) |
| IC à 95 % | (10,5, 17,3) | (10,3, 17,0) |
| Réponse complète | 6 (1 %) | 1 (<1 %) |
| Réponse partielle | 52 (12 %) | 56 (13 %) |
| DR évaluée par l'investigateur (RECIST version 1.1) | | |
| Tous les patients | n = 58 | n = 57 |
| Durée médiane en mois | 16,3 | 6,2 |
| IC à 95 % | (10,0, NE) | (4,9, 7,6) |

IC = intervalle de confiance; DR = durée de la réponse; NE = non estimable; TRO = taux de réponse objective; SG = survie globale; SSP = survie sans progression; RECIST = *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, version 1.1

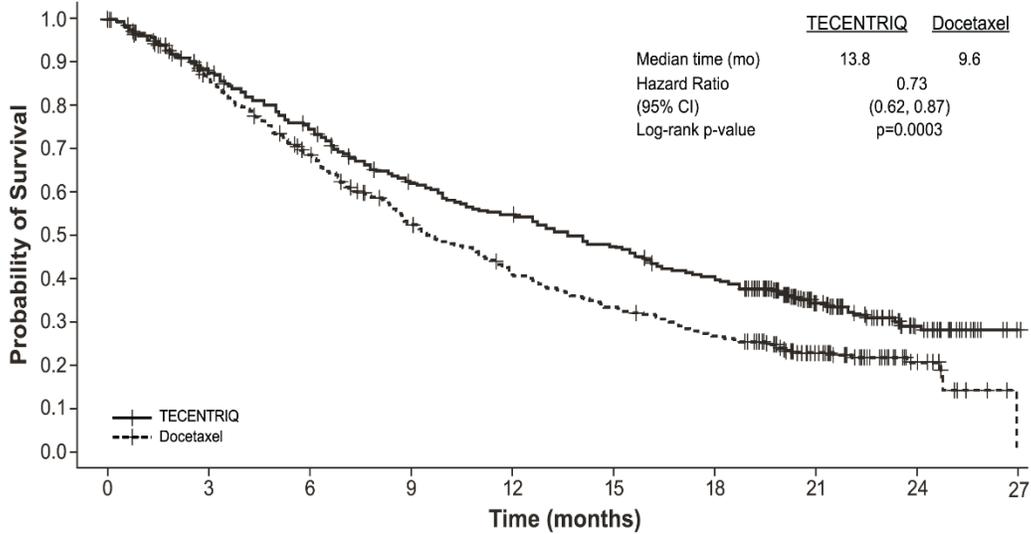
* L'expression « tous les patients » renvoie à la population de l'analyse primaire, qui comprend les 850 premiers patients répartis aléatoirement.

^a Stratifié par expression de PD-L1 dans les cellules immunitaires infiltrant la tumeur, le nombre de schémas chimiothérapeutiques antérieurs et l'histologie

** D'après un test Mantel-Haenzel stratifié

Les courbes de Kaplan-Meier de la SG dans la population en intention de traiter (ITT) sont présentées à la Figure 11.

Figure 11 Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale dans la population de l'analyse primaire (tous les patients, GO28915)

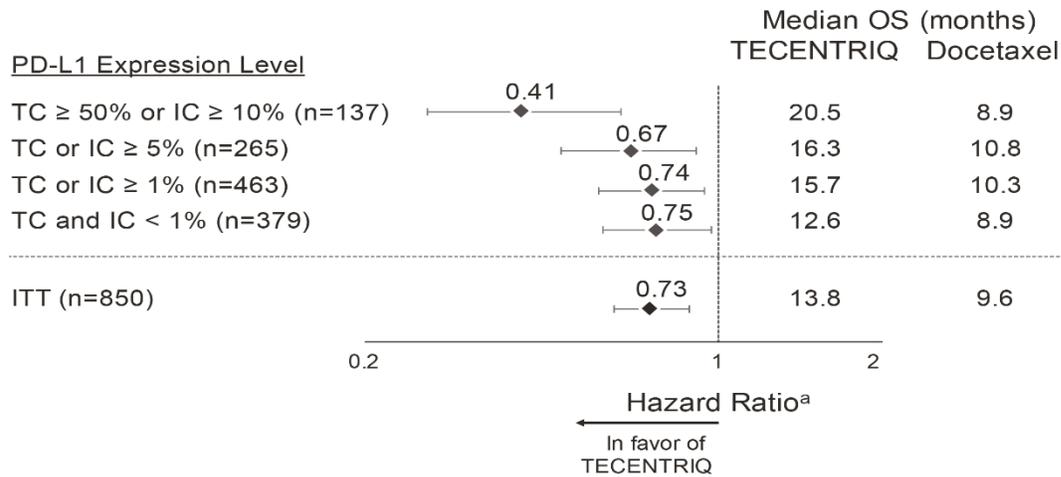


| No. Patients at Risk | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|---|---|
| TECENTRIQ | 425 | 407 | 382 | 363 | 342 | 326 | 305 | 279 | 260 | 248 | 234 | 223 | 218 | 205 | 198 | 188 | 175 | 163 | 157 | 141 | 116 | 74 | 54 | 41 | 28 | 15 | 4 | 1 |
| Docetaxel | 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 | |

Hazard ratio is estimated based on a stratified Cox model; p-value is estimated based on a stratified log-rank test.

La Figure 12 résume les résultats de la SG dans la population en ITT et les sous-groupes d'expression de PD-L1, démontrant un bienfait sur le plan de la SG avec Tecentriq (préparation intraveineuse) dans tous les sous-groupes, y compris ceux ayant une expression de PD-L1 < 1 % dans les CT et les CI.

Figure 12 Graphique en forêt de la survie globale par expression de PD-L1 dans la population de l'analyse primaire de l'étude GO28915 (OAK)



^aStratified HR for ITT and TC or IC ≥ 1%. Unstratified HR for other subgroups

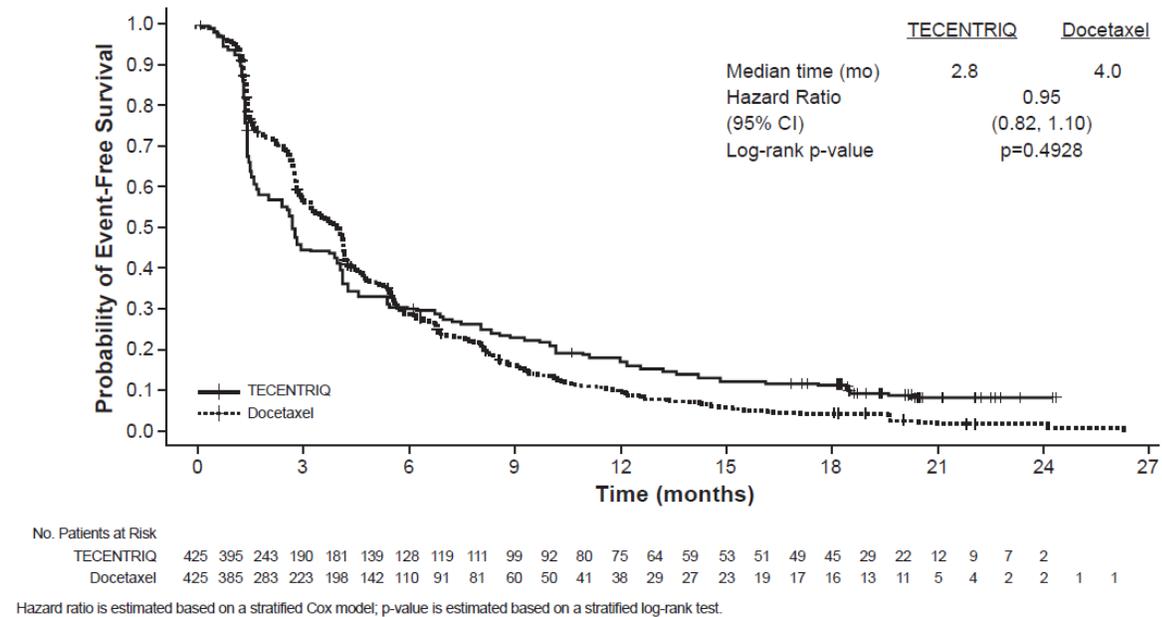
Dans une analyse exploratoire des sous-groupes évaluant l'efficacité d'après l'histologie, une amélioration de la SG a été observée avec Tecentriq (préparation intraveineuse) comparativement au docétaxel chez les patients présentant un CPNPC non épidermoïde (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,73, IC à 95 % : 0,60, 0,89; SG médiane de 15,6 vs 11,2 mois pour Tecentriq [préparation intraveineuse] et le docétaxel, respectivement) et un CPNPC épidermoïde (RRI de 0,73, IC à 95 % : 0,54, 0,98; SG médiane de 8,9 vs 7,7 mois pour Tecentriq [préparation intraveineuse] et le docétaxel, respectivement).

Les échantillons de tumeur ont été analysés de manière prospective au moyen de l'épreuve VENTANA PD-L1 (SP142) dans un laboratoire central; les résultats ont servi à définir les sous-groupes d'expression du PD-L1 aux fins des analyses prédéfinies. Sur les 850 patients constituant la population de l'analyse primaire, 16 % ont été classés dans le sous-groupe d'expression la plus élevée du PD-L1, défini par une expression du PD-L1 ≥ 50 % dans les CT ou ≥ 10 % dans les CI; 45 % ont été classés dans le sous-groupe d'expression la plus faible (absence de coloration distincte ou présence de < 1 % de CT ou de CI).

Le paramètre principal d'évaluation de l'efficacité était la SG. Chez tous les patients (la population de l'analyse primaire comprenant les 850 premiers patients répartis aléatoirement), le rapport des risques instantanés était de 0,73 (IC à 95 % : 0,62, 0,87). Dans une analyse exploratoire de la SG dans les sous-groupes de l'efficacité, définis par l'expression du PD-L1, la SG observée avec l'atézolizumab était supérieure à celle observée avec le docétaxel dans tous les sous-groupes d'expression du PD-L1. Dans le sous-groupe de l'expression la plus forte du PD-L1 (≥ 50 % des CT ou ≥ 10 % des CI), le bienfait était numériquement plus marqué, le rapport des risques instantanés étant de 0,41 (IC à 95 % : 0,27, 0,64). Dans le sous-groupe d'expression du PD-L1 CT1/2/3 ou CI1/2/3 (CT ou CI ≥ 1 %), le bienfait quant à la SG a été démontré avec l'atézolizumab par rapport au docétaxel, avec un RRI de 0,74 (IC à 95 % : 0,58, 0,93). Dans le sous-groupe d'expression la plus faible (absence de coloration distincte ou présence de < 1 % de CT ou de CI), le bienfait quant à la SG a aussi été démontré avec l'atézolizumab comparativement au docétaxel, avec un RRI de 0,75 (IC à 95 % : 0,59, 0,96).

La SSP était l'un des paramètres secondaires de l'efficacité. L'intersection tardive des courbes de Kaplan-Meier de la SSP a été notée. L'étude n'était pas précisément conçue pour évaluer la signification statistique de la SSP. D'après les critères RECIST (v.1.1) évalués par l'investigateur dans la population de l'analyse primaire, le rapport des risques instantanés était de 0,95 (IC à 95 % : 0,82, 1,10). Voir la Figure 13.

Figure 13 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression dans la population de l'analyse primaire (tous les patients, étude GO28915)



Étude GO28753 (POPLAR)

Données démographiques et plan de l'étude

Tableau 39 Résumé des données démographiques des patients de l'étude GO28753 sur le traitement du cancer du poumon non à petites cellules

| N° de l'étude | Plan de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge médian (min.-max.) | Sexe |
|---------------|--|--|----------------------|------------------------|--|
| GO28753 | Étude de phase II multicentrique, ouverte, randomisée et contrôlée | atézolizumab à 1 200 mg par voie i.v. toutes les 3 sem. jusqu'à la perte du bienfait clinique ou docétaxel à 75 mg/m ² par voie i.v. toutes les 3 sem. jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable | 287 | 62 ans (36–84) | H : 169 (59 %) F : 118 (41 %) |

i.v. = intraveineuse; sem. = semaine

Une étude de phase II multicentrique, internationale, randomisée, ouverte et contrôlée — GO28753 (POPLAR) — a été menée auprès de patients présentant un CPNPC localement avancé ou métastatique. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la survie globale. Au total, 287 patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 pour recevoir Tecentriq (préparation intraveineuse) ou le docétaxel. La randomisation était stratifiée par statut d'expression de PD-L1 dans les CI, par nombre de schémas chimiothérapeutiques antérieurs et par histologie.

Résultats de l'étude

Au moment de l'analyse primaire portant sur 173 manifestations (décès), la SG a été évaluée parmi les patients affectés au groupe atézolizumab dans la population comprenant la totalité des sujets (ITT) comparativement au groupe docétaxel (RRI = 0,73; IC à 95 % : [0,53 à 0,99]; $p = 0,0404$; SG médiane = 9,7 mois dans le groupe docétaxel vs 12,6 mois dans le groupe atézolizumab). Les résultats d'une analyse *a posteriori* mise à jour portant sur un total de 200 décès observés et un suivi de la survie médiane de 22 mois a montré une SG médiane de 12,6 mois chez les patients traités par Tecentriq (préparation intraveineuse) vs 9,7 mois chez les patients recevant le docétaxel (RRI de 0,69, IC à 95 % : 0,52, 0,92). Le TRO était de 15,3 % vs 14,7 % et la DR médiane était de 18,6 mois vs 7,2 mois pour Tecentriq (préparation intraveineuse) vs docétaxel, respectivement.

Carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable ou métastatique

Étude YO40245 (IMbrave150) – traitement d’association de première intention

Données démographiques et plan de l’étude

Tableau 40 Résumé des données démographiques des patients de l’étude YO40245 (IMbrave150) sur le traitement du carcinome hépatocellulaire non résécable ou métastatique

| N° de l’étude | Plan de l’étude | Posologie, voie d’administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge médian (min.-max.) | Sexe |
|---------------|--|--|----------------------|------------------------|---|
| YO40245 | Étude de phase III multicentrique, ouverte et randomisée | atézo : 1 200 mg par voie i.v. toutes les 3 sem.; bev : 15 mg/kg par voie i.v. toutes les 3 sem. ou sorafénib : 400 mg par voie orale, 2 f.p.j., en continu Durée : Les patients ont reçu le traitement jusqu’à l’apparition d’une toxicité inacceptable ou à la perte du bienfait clinique déterminée par l’investigateur après une évaluation intégrée des données radiographiques et biochimiques, de même que de l’état clinique | 501 | 65 ans (26–88) | H : 414 (83 %) F : 87 (17 %) |

atézo = atézolizumab; bev = bevacizumab; f.p.j. = fois par jour; i.v. = intraveineuse; sem. = semaine

L’étude internationale de phase III, multicentrique, randomisée et ouverte YO40245 (IMbrave150) a été menée pour évaluer l’efficacité et l’innocuité de Tecentriq (préparation intraveineuse) en association avec le bevacizumab, comparativement au sorafénib, dans le traitement systémique de première intention chez des patients atteints d’un carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable ou métastatique. Au total, 501 patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 2:1 pour recevoir Tecentriq (préparation intraveineuse) à 1 200 mg et le bevacizumab à 15 mg/kg toutes les 3 semaines en perfusion intraveineuse (n = 336), ou le sorafénib à 400 mg par voie orale 2 fois par jour (n = 165). La randomisation a été stratifiée selon la région géographique (Asie, excluant le Japon vs reste du monde), l’invasion macrovasculaire, la propagation extrahépatique de la maladie (présence vs absence), le taux initial d’alpha-fœtoprotéine (AFP) (< 400 vs ≥ 400 ng/ml) et l’indice fonctionnel ECOG (0 vs 1). Les patients des deux groupes ont reçu le traitement jusqu’à la perte du bienfait clinique ou l’apparition d’une toxicité inacceptable. Les patients pouvaient arrêter le traitement par Tecentriq (préparation intraveineuse) ou le bevacizumab (p. ex. en raison de manifestations indésirables) et continuer de recevoir l’autre agent en monothérapie jusqu’à la perte du bienfait clinique ou l’apparition d’une toxicité inacceptable associée à cet agent.

Ont été admis à l’étude des adultes relevant de la classe A de Child-Pugh, dont l’indice fonctionnel ECOG était de 0 ou 1, et qui n’avaient jamais reçu de traitement systémique contre le CHC. Les patients

qui relevaient de la classe B de Child-Pugh ont été exclus de l'étude YO40245, laquelle ne fournit aucune information concernant l'efficacité et l'innocuité de Tecentriq (préparation intraveineuse) en association avec le bevacizumab chez ces patients. Les hémorragies (dont certaines mortelles) sont une réaction indésirable connue au bevacizumab, et l'hémorragie gastro-intestinale haute est une complication courante et potentiellement fatale chez les patients atteints d'un CHC. C'est pourquoi les patients devaient passer des examens de dépistage des varices dans les 6 mois précédant l'instauration du traitement; ils étaient exclus de l'étude s'ils avaient présenté une hémorragie des varices dans les 6 mois précédant le traitement, ou des varices non traitées ou partiellement traitées associées à une hémorragie ou à un risque élevé d'hémorragie.

Les autres critères d'exclusion comprenaient : ascite modérée ou grave; antécédents de fistule œso-trachéale ou abdominale, perforation gastro-intestinale, ou abcès intra-abdominal dans les 6 mois précédant le début du traitement à l'étude; processus inflammatoire intra-abdominal dans les 6 mois précédant l'instauration du traitement à l'étude; antécédents d'encéphalopathie hépatique; antécédents de maladie auto-immune; administration d'un vaccin vivant atténué au cours des 4 semaines ayant précédé la répartition aléatoire; administration d'agents immunostimulants à action générale ou d'immunosuppresseurs à action générale au cours des 4 semaines ou des 2 semaines, respectivement, ayant précédé la répartition aléatoire; et la présence de métastases cérébrales non traitées ou corticodépendantes.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales de la population à l'étude étaient généralement bien équilibrées entre les groupes de traitement. L'âge médian était de 65 ans (min.-max : 26–88 ans) et 83 % des patients étaient des hommes. La majorité des patients étaient d'origine asiatique (57 %) et de race blanche (35 %). Quarante pour cent (40 %) vivaient en Asie (excluant le Japon), tandis que les 60 % restants provenaient du reste du monde. Environ 75 % des patients présentaient une invasion macrovasculaire et/ou une propagation extrahépatique, et 37 % présentaient un taux initial d'AFP \geq 400 ng/ml. L'indice fonctionnel ECOG initial était de 0 (62 %) ou de 1 (38 %). Les principaux facteurs de risque d'apparition d'un CHC étaient l'infection par le virus de l'hépatite B chez 48 % des patients, l'infection par le virus de l'hépatite C chez 22 % des patients, et une maladie non virale chez 31 % des patients. Le CHC était considéré comme de stade C selon la classification BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) chez 82 % des patients, de stade B chez 16 % des patients et de stade A chez 3 % des patients.

Résultats de l'étude

Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP) évaluée par un établissement d'examen indépendant (EEI) sur la base des critères RECIST, version 1.1. Les évaluations tumorales ont été effectuées toutes les 6 semaines pendant les 54 premières semaines à compter du jour 1 du cycle 1, puis toutes les 9 semaines par la suite. Les principaux résultats de l'analyse primaire concernant l'efficacité sont présentés au Tableau 41. Les courbes de Kaplan-Meier de la SG et de la SSP sont présentées à la Figure 14 et à la Figure 15, respectivement.

Une mise à jour de l'analyse portant sur l'efficacité a été effectuée avec une durée médiane du suivi de la survie de 15,6 mois. La SG médiane était de 19,2 mois (IC à 95 % : 17,0 à 23,7) dans le groupe sous Tecentriq + bevacizumab comparativement à 13,4 mois (IC à 95 % : 11,4 à 16,9) dans le groupe sous sorafénib, avec un rapport des risques instantanés (RRI) de 0,66 (IC à 95 % : 0,57 à 0,85). La SSP médiane évaluée par un EEI était de 6,9 mois (IC à 95 % : 5,8 à 8,6) dans le groupe sous Tecentriq +

bevacizumab comparativement à 4,3 mois (IC à 95 % : 4,0 à 5,6) dans le groupe sous sorafénib, avec un RRI de 0,65 (IC à 95 % : 0,53 à 0,81).

Le taux de réponse objective (TRO) évalué par un EEI était de 29,8 % (IC à 95 % : 24,8 à 35,0) dans le groupe sous Tecentriq + bevacizumab et de 11,3 % (IC à 95 % : 6,9 à 17,3) dans le groupe sous sorafénib.

La durée de réponse (DR) médiane évaluée par un EEI parmi les patients ayant obtenu une réponse confirmée était de 18,1 mois (IC à 95 % : 14,6 à NE) dans le groupe sous Tecentriq + bevacizumab comparativement à 14,9 mois (IC à 95 % : 4,9 à 17,0) dans le groupe sous sorafénib.

Tableau 41 Résumé de l'efficacité dans l'étude YO40245 (IMbrave150 – analyse primaire)

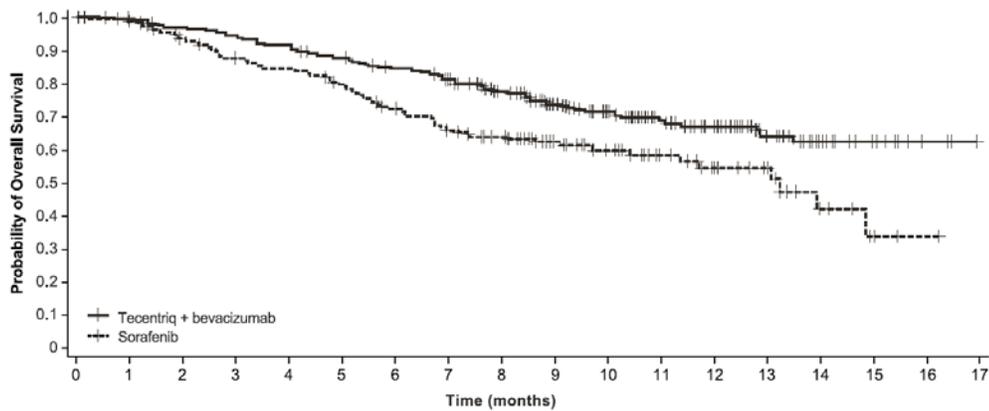
| | Tecentriq (préparation intraveineuse) en association avec le bevacizumab (N = 336) | Sorafénib (N = 165) |
|--|---|--------------------------------|
| Survie globale | | |
| Nombre de décès (%) | 96 (28,6 %) | 65 (39,4 %) |
| Délai médian avant la manifestation (mois) IC à 95 % | NE (NE, NE) | 13,2 (10,4, NE) |
| Rapport des risques instantanés stratifié [‡] (IC à 95 %) | 0,58 (0,42, 0,79) | |
| Valeur <i>p</i> [†] | 0,0006 | |
| SSP évaluée par un EEI, critères RECIST, version 1.1 | | |
| Nombre de manifestations (%) | 197 (58,6 %) | 109 (66,1 %) |
| Durée médiane de la SSP (mois) IC à 95 % | 6,8 (5,8, 8,3) | 4,3 (4,0, 5,6) |
| Rapport des risques instantanés stratifié [‡] (IC à 95 %) | 0,59 (0,47, 0,76) | |
| Valeur <i>p</i> [†] | < 0,0001 | |
| TRO évalué par un EEI, critères RECIST, version 1.1 | | |
| | n = 326 | n = 159 |
| Nombre de patients ayant obtenu une réponse confirmée (%) | 89 (27,3 %) | 19 (11,9 %) |
| IC à 95 % | (22,5, 32,5) | (7,4, 18,0) |
| Nombre de réponses complètes (%) | 18 (5,5 %) | 0 |
| Nombre de réponses partielles (%) | 71 (21,8 %) | 19 (11,9 %) |
| TRO évalué par un EEI, CHC, critères RECIST modifiés | | |
| | n = 325 | n = 158 |
| Nombre de répondeurs (%) | 108 (33,2 %) | 21 (13,3 %) |
| (IC à 95 %) | (28,1, 38,6) | (8,4, 19,6) |
| Nombre de réponses complètes (%) | 33 (10,2 %) | 3 (1,9 %) |
| Nombre de réponses partielles (%) | 75 (23,1 %) | 18 (11,4 %) |

[‡] Stratifié selon la région géographique (Asie, excluant le Japon vs reste du monde), l'invasion macrovasculaire et/ou la propagation extrahépatique de la maladie (présence vs absence) et le taux initial d'AFP (< 400 vs ≥ 400 ng/ml)

| | | |
|--|---|--------------------------------|
| | Tecentriq (préparation intraveineuse) en association avec le bevacizumab (N = 336) | Sorafénib (N = 165) |
|--|---|--------------------------------|

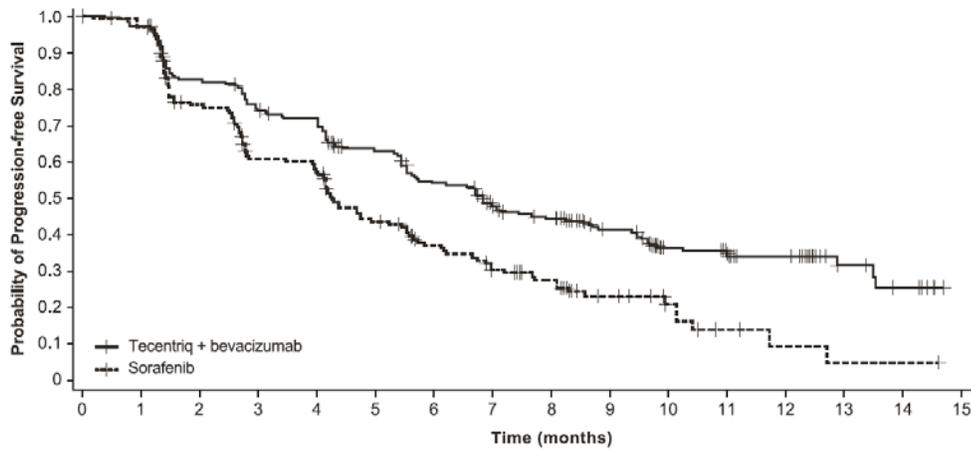
1. D'après un test bilatéral de Mantel-Haenzel stratifié. Niveau de signification bilatérale pour la SG de 0,004, avec 161/312 manifestations liées à la SG = 52 % de l'information liée à la SG selon la méthode de O'Brien et Fleming. Niveau de signification bilatérale pour la SSP de 0,002. CHC = carcinome hépatocellulaire; IC = intervalle de confiance; NE = non estimable; RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) = critères d'évaluation de la réponse tumorale, version 1.1; SG = survie globale; SSP = survie sans progression; TRO = taux de réponse objective

Figure 14 Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale dans l'étude YO40245 (IMbrave150 – analyse primaire)



| No. of Patients at Risk | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 |
|-------------------------|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|
| Tecentriq + bevacizumab | | 336 | 329 | 320 | 312 | 302 | 288 | 275 | 255 | 222 | 165 | 118 | 87 | 64 | 40 | 20 | 11 | 3 | NE |
| Sorafenib | | 165 | 157 | 143 | 132 | 127 | 118 | 105 | 94 | 86 | 60 | 45 | 33 | 24 | 16 | 7 | 3 | 1 | NE |

Figure 15 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression selon les critères RECIST, version 1.1, dans l'étude YO40245 (IMbrave150)



| No. of Patients at Risk | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 |
|-------------------------|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|
| Tecentriq + bevacizumab | | 336 | 322 | 270 | 243 | 232 | 201 | 169 | 137 | 120 | 74 | 50 | 46 | 34 | 11 | 7 | NE |
| Sorafenib | | 165 | 148 | 109 | 84 | 80 | 57 | 44 | 34 | 27 | 15 | 9 | 4 | 2 | 1 | 1 | NE |

Cancer du sein triple négatif (CSTN) localement avancé ou métastatique

Étude WO29522 (IMpassion130) — traitement de première intention, en association avec le nab-paclitaxel

Tableau 42 Résumé des données démographiques des patients de l'étude WO29522 (IMpassion130) sur le traitement du cancer du sein triple négatif localement avancé ou métastatique

| N° de l'étude | Plan de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge médian (min.-max.) | Sexe |
|---------------|---|--|----------------------|------------------------|---|
| WO29522 | Étude de phase III randomisée, à double insu, à deux groupes et contrôlée par placebo | atézolizumab ou placebo : par voie i.v., 840 mg toutes les 2 sem. nab-paclitaxel : par voie i.v., 100 mg/m ² une fois par semaine pendant 3 semaines consécutives suivies d'une période de repos d'une semaine Durée : jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable nab-paclitaxel : cibler au moins 6 cycles en l'absence de progression de la maladie ou de toxicité inacceptable | 902 | 55 ans (20–86) | F : 898 (99,6 %) M : 4 (0,4 %) |

i.v. = intraveineuse

Données démographiques et plan de l'étude

L'étude WO29522 (IMpassion130) de phase III, à double insu, à deux groupes, contrôlée par placebo, avec randomisation a été menée pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de Tecentriq (préparation intraveineuse) en association avec le nab-paclitaxel, par comparaison avec un placebo et le nab-paclitaxel, chez des patients atteints d'un CSTN non résécable, localement avancé ou métastatique, qui n'avaient pas déjà reçu de chimiothérapie pour le traitement de la maladie métastatique. En tout, 902 patients ont été admis à l'étude et stratifiés en fonction de la présence de métastases hépatiques, des antécédents de traitement par un taxane et du niveau d'expression de PD-L1 dans les cellules immunitaires (CI) infiltrant la tumeur (CI colorées par PD-L1 occupant < 1 % de la surface tumorale vs ≥ 1 % de la surface tumorale), évalué au moyen de l'épreuve VENTANA PD-L1 (SP142). Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir Tecentriq (préparation intraveineuse) (840 mg) ou un placebo en perfusion intraveineuse aux jours 1 et 15 de chaque cycle de 28 jours, en association avec le nab-paclitaxel (100 mg/m²) administré en perfusion intraveineuse aux jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours. Les patients recevaient le traitement jusqu'à la progression radiographique de la maladie selon les critères RECIST, version 1.1 ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Les évaluations tumorales ont été effectuées toutes les 8 semaines (± 1 semaine) pendant les 12 premiers mois suivant le jour 1 du cycle 1, puis toutes les 12 semaines (± 1 semaine) par la suite.

Les critères d'exclusion de cette étude étaient des antécédents de maladie auto-immune; l'administration d'un vaccin vivant atténué au cours des 4 semaines ayant précédé la répartition

aléatoire; l'administration d'agents immunostimulants à action générale au cours des 4 semaines précédentes ou d'immunosuppresseurs à action générale au cours des 2 semaines ayant précédé la répartition aléatoire; et la présence de métastases cérébrales non traitées ou corticodépendantes.

Les groupes de traitement étaient bien équilibrés au regard des caractéristiques démographiques et pathologiques initiales de la population à l'étude. La majorité des patients étaient de sexe féminin (99,6 %). Les patients étaient de race blanche (67,5 %), asiatique (17,8 %), noire ou afro-américaine (6,5 %) ou encore amérindienne ou autochtone d'Alaska (4,4 %). L'âge médian était de 55 ans (min.-max. : 20–86 ans). L'indice fonctionnel ECOG initial était de 0 (58,4 %) ou de 1 (41,3 %). Dans l'ensemble, 41 % des patients admis avaient une expression de PD-L1 sur les CI occupant ≥ 1 % de la surface tumorale, 27 % présentaient des métastases hépatiques et 7 % avaient des métastases cérébrales au départ. Environ la moitié des patients avaient reçu un taxane (51 %) ou une anthracycline (54 %) dans le cadre d'une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante.

Les critères coprimaires d'évaluation de l'efficacité étaient la SG et la SSP évaluées par l'investigateur selon les critères RECIST version 1.1, tant dans la population en ITT que dans la population qui exprimait PD-L1. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient le TRO et la DR évalués par l'investigateur selon les critères RECIST version 1.1. Deux analyses préliminaires et une analyse finale de la SG étaient prévues. La SG dans la population qui exprimait PD-L1 était testée formellement seulement si les résultats relatifs à la SG dans la population en ITT étaient statistiquement significatifs.

Résultats de l'étude

Les résultats relatifs à la SSP, au TRO et à la DR pour les patients ayant une expression de PD-L1 sur les CI occupant ≥ 1 % de la surface tumorale après un suivi de la survie médian de 13 mois sont résumés au Tableau 43 et à la Figure 16.

Une analyse finale de la SG a été effectuée chez les patients ayant une expression de PD-L1 sur les CI occupant ≥ 1 % de la surface tumorale après un suivi de la survie médian de 19,2 mois. Les résultats relatifs à la SG sont présentés au Tableau 43 et à la Figure 17.

Tableau 43 Résumé de l'efficacité chez les patients ayant une expression de PD-L1 sur les CI occupant ≥ 1 % de la surface tumorale (IMpassion130)

| Critères d'évaluation de l'efficacité | Tecentriq (préparation intraveineuse) + nab-paclitaxel | Placebo + nab-paclitaxel |
|--|--|--------------------------|
| Paramètre principal d'évaluation de l'efficacité | | |
| SSP évaluée par l'investigateur (RECIST version 1.1)* | n = 185 | n = 184 |
| N ^{bre} de manifestations (%) | 138 (74,6 %) | 157 (85,3 %) |
| Durée médiane de la SSP (mois) | 7,5 | 5,0 |
| IC à 95 % | (6,7, 9,2) | (3,8, 5,6) |
| RRI stratifié [‡] (IC à 95 %) | 0,62 (0,49, 0,78) | |
| Valeur p ¹ | < 0,0001 | |
| SG² | n = 185 | n = 184 |
| N ^{bre} de décès (%) | 120 (64,9 %) | 139 (75,5 %) |
| Délai médian avant les manifestations (mois) | 25,4 | 17,9 |
| IC à 95 % | (19,6, 30,7) | (13,6, 20,3) |
| RRI stratifié [‡] (IC à 95 %) | 0,67 (0,53, 0,86) | |
| Critères d'évaluation secondaires | | |
| TRO évalué par l'investigateur (RECIST version 1.1)* | n = 185 | n = 183 |
| N ^{bre} de sujets répondant au traitement (%) | 109 (58,9 %) | 78 (42,6 %) |
| IC à 95 % | (51,5, 66,1) | (35,4, 50,1) |
| Réponse complète (%) | 19 (10,3 %) | 2 (1,1 %) |
| Réponse partielle (%) | 90 (48,6 %) | 76 (41,5 %) |
| DR évaluée par l'investigateur* | n = 109 | n = 78 |
| Durée médiane en mois | 8,5 | 5,5 |
| IC à 95 % | (7,3, 9,7) | (3,7, 7,1) |

* Les résultats étaient comparables aux évaluations de ces paramètres par un comité d'examen indépendant.

¹ D'après un test Mantel-Haenzel stratifié à un seuil de signification de 0,005 selon le taux de contrôle de l'erreur de type 1 prédéfini

² Les comparaisons entre les groupes traités pour ce qui est de la SG chez les patients ayant une expression de PD-L1 sur les CI occupant ≥ 1 % de la surface tumorale n'ont pas été testées formellement, conformément à l'analyse hiérarchique prédéfinie.

[‡] Stratifié en fonction de la présence de métastases hépatiques et d'un traitement antérieur par un taxane

DR = durée de la réponse; IC = intervalle de confiance; RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) = critères d'évaluation de la réponse tumorale, version 1.1; RRI = rapport des risques instantanés; SG = survie globale; SSP = survie sans progression; TRO = taux de réponse objective

Figure 16 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression chez les patients ayant une expression de PD-L1 sur les CI occupant $\geq 1\%$ de la surface tumorale (IMpassion130)

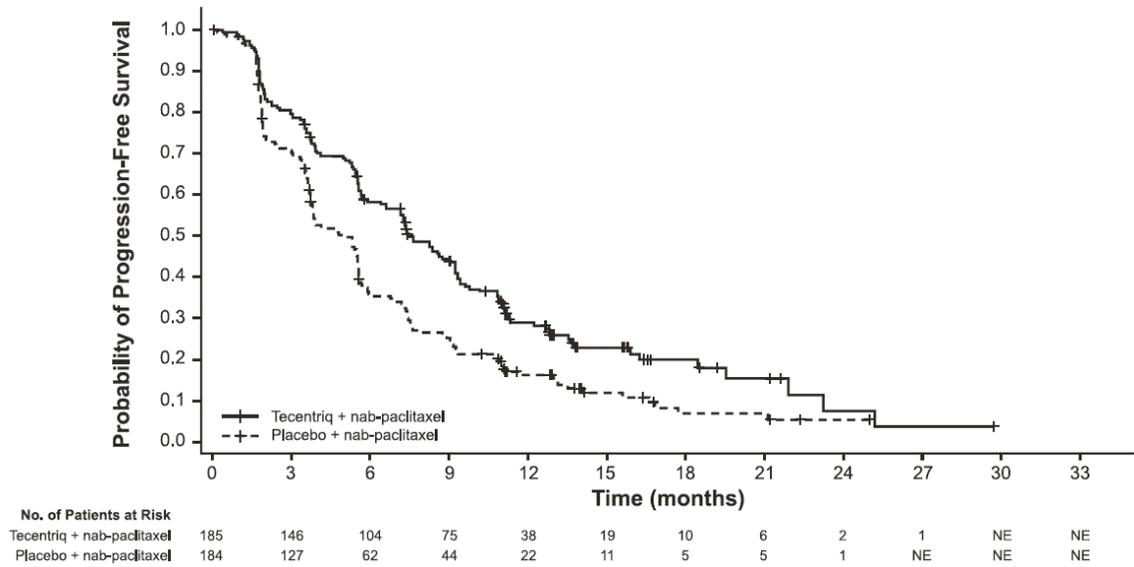
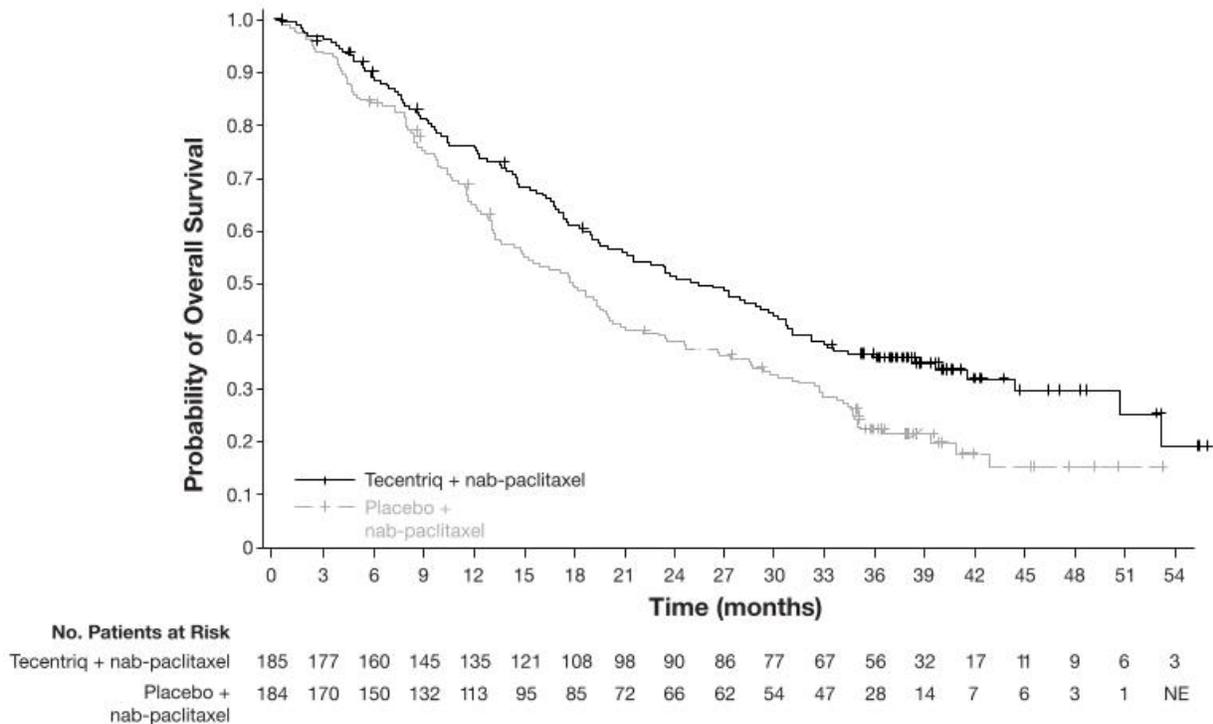


Figure 17 Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale chez les patients ayant une expression de PD-L1 sur les CI occupant $\geq 1\%$ de la surface tumorale (IMpassion130)



Efficacité insuffisante en association avec le paclitaxel dans le CSTN localement avancé ou métastatique

L'étude MO39196 (IMpassion131) est une étude de phase III, à double insu, randomisée (2:1) et contrôlée par placebo qui a comparé Tecentriq (préparation intraveineuse) en association avec le paclitaxel à un placebo en association avec le paclitaxel chez des patients atteints d'un CSTN non résecable localement avancé ou métastatique qui n'avaient jamais reçu de chimiothérapie contre la maladie métastatique. Tecentriq (préparation intraveineuse) (840 mg) a été administré par perfusion i.v. les jours 1 et 15 de chaque cycle de 28 jours, en association avec le paclitaxel (90 mg/m²) par voie i.v. les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours. Parmi les 651 patients randomisés, 292 exprimaient PD-L1 sur les CI occupant ≥ 1 % de la surface tumorale. Chez les patients exprimant PD-L1, les résultats de l'analyse finale de la SG après un total de 123 décès et un suivi de la survie médian de 15,4 mois ont révélé que la SG médiane était de 22,1 mois dans le groupe traité par Tecentriq (préparation intraveineuse) et 28,3 mois dans le groupe placebo (RRI : 1,11, IC à 95 % : 0,76, 1,64).

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Sans objet.

14.3 Immunogénicité

Comme c'est le cas avec toutes les protéines thérapeutiques, une réaction immunitaire à l'atézolizumab est possible.

Dans le cadre de l'étude IMscin001, l'incidence d'anticorps anti-médicament (AAM) apparaissant en cours de traitement chez les patients traités par Tecentriq SC et l'atézolizumab intraveineux était de 19,5 % [43/221] et de 13,9 % [15/108], respectivement. L'incidence d'anticorps neutralisants dirigés contre l'atézolizumab chez les patients traités par Tecentriq SC et l'atézolizumab intraveineux était de 9,7 % [21/217] et de 8,3 % [9/108], respectivement. La présence d'AAM ne semblait n'avoir eu aucun impact cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique, l'efficacité ou l'innocuité de l'atézolizumab. L'incidence d'anticorps anti-rHuPH20 produits en cours de traitement chez les patients traités par Tecentriq SC était de 5,4 % (12/224). La pertinence clinique de la formation d'anticorps anti-rituximab ou anti-rHuPH20 après le traitement par Tecentriq SC n'est pas connue.

Dans le cadre de plusieurs études de phases II et III sur l'atézolizumab administré par voie intraveineuse, le taux d'AAM apparaissant en cours de traitement chez les patients allait de 13,1 % à 54,1 %, et le taux d'anticorps neutralisants, de 4,3 % à 27,5 %. En général, les patients chez qui des AAM et des anticorps neutralisants sont apparus présentaient des facteurs pronostiques très défavorables au départ, ce qui peut fausser l'interprétation des analyses de la pharmacocinétique, de l'efficacité et de l'innocuité au sein du sous-groupe AAM. Une diminution de l'exposition à l'atézolizumab a été observée chez les patients présentant des AAM par rapport aux patients qui n'en présentaient pas, mais cet effet sur l'exposition ne devrait pas être significatif sur le plan clinique. Les méta-analyses exploratoires de la survie globale (SG) ont montré que, même s'il semble y avoir une certaine atténuation de l'efficacité dans le sous-groupe AAM+ par rapport au sous-groupe AAM-, le sous-groupe AAM+ tire un bienfait significatif du traitement par l'atézolizumab sur le plan de la SG par rapport au traitement par le médicament témoin.

Dans les ensembles de données groupées relatives aux patients ayant reçu l'atézolizumab en monothérapie (N = 3 460) et en traitement d'association (N = 2 285), les taux de manifestations indésirables (MI) suivants ont été observés au sein de la population AAM+ comparativement à la population AAM- : MI de grades 3-4 : 45,9 % vs 39,1 %, manifestations indésirables graves (MIG) : 39,4 % vs 33,0 %, MI entraînant l'arrêt du traitement : 8,4 % vs 7,7 % (monothérapie); MI de

grades 3–4 : 63,9 % vs 60,9 %, MIG : 43,9 % vs 35,6 %, MI entraînant l'arrêt du traitement : 22,8 % vs 18,4 % (traitement d'association). Les données disponibles ne permettent pas de tirer des conclusions sur les tendances possibles des réactions indésirables au médicament ni sur le lien de causalité entre elles et les AAM.

Les résultats des tests d'immunogénicité sont très susceptibles d'être influencés par plusieurs facteurs, notamment la sensibilité et la spécificité du dosage, la méthodologie, le maniement de l'échantillon, le moment du prélèvement de l'échantillon, les médicaments concomitants et la pathologie sous-jacente. Pour toutes ces raisons, la comparaison de l'incidence d'anticorps contre l'atézolizumab à l'incidence d'anticorps contre d'autres produits risque d'être trompeuse.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité de doses répétées

Des études de toxicité de doses répétées ont été réalisées chez des singes cynomolgus et des souris C57BL/6 et CD-1.

Singes cynomolgus

Dans une étude d'une durée de 8 semaines, des singes cynomolgus ont reçu 0, 15 ou 50 mg/kg d'atézolizumab par voie intraveineuse ou 15 ou 50 mg/kg par injection sous-cutanée une fois par semaine (9 doses) suivi d'une période de récupération de 12 semaines. Dans une étude de 26 semaines, des singes cynomolgus ont reçu 0, 5, 15 ou 50 mg/kg d'atézolizumab par voie intraveineuse une fois par semaine (27 doses) suivi d'une période de récupération de 13 semaines. Tous les animaux ont survécu jusqu'à la fin prévue.

Une périartérite/artérite multiorganes minimale ou légère liée à l'atézolizumab a été observée aux niveaux de dose de 15 et de 50 mg/kg. La vasculite concorde avec une autoréactivité immunitaire accrue. Il a été observé en outre dans l'étude de toxicité de doses répétées de 26 semaines un effet lié à l'atézolizumab sur les cycles menstruels. Toutes les femelles du groupe recevant la dose de 50 mg/kg affichaient un schéma de cycles irréguliers pendant la phase d'administration. Cette constatation était en corrélation avec l'absence de corps jaune fraîchement formé dans les ovaires (absence d'activité cyclique) lors de l'autopsie. Cet effet a eu lieu à une SSC estimée d'environ 6 fois la SSC chez les patients recevant la dose recommandée et était réversible. Il a été déterminé que la concentration sans effet nocif observé (CSENO) était de 5 mg/kg.

Souris C57BL/6 et CD-1

Des souris C57BL/6 femelles ont reçu 0, 10 ou 50 mg/kg d'atézolizumab par voie intraveineuse une fois par semaine pendant 15 jours (3 doses) suivi d'une période de récupération de 4 semaines. Des souris CD-1 femelles ont reçu 0 ou 50 mg/kg d'atézolizumab par voie intraveineuse une fois par semaine pendant 15 jours (3 doses) suivi d'une période de récupération de 4 semaines. Tous les animaux ont survécu jusqu'à la fin prévue. Une neuropathie sciatique minimale irréversible

caractérisée par une vacuolation et une infiltration lymphocytaire a été observée aux niveaux de dose de 10 et de 50 mg/kg chez les souris C57BL/6 uniquement. Cette constatation est considérée comme étant liée à l'atézolizumab et est attribuable à une réponse immunitaire accrue.

Pour plus de détails sur les études de toxicité de doses répétées sur l'atézolizumab, voir le Tableau 44.

Altération de la fécondité

Aucune étude concernant l'effet de Tecentriq SC sur la fécondité n'a été effectuée; néanmoins, l'évaluation des organes reproducteurs des macaques de Buffon mâles et femelles faisait partie de l'étude sur la toxicité chronique. L'atézolizumab a eu un effet sur les cycles menstruels chez toutes les guenons du groupe recevant la dose de 50 mg/kg. Les cycles devenaient irréguliers pendant la période d'administration et on a établi une corrélation entre le traitement et l'absence de corps jaunes fraîchement formés dans les ovaires lors de la nécropsie; l'effet sur la régularité des cycles était réversible pendant la période de récupération entre les doses. D'après cette observation, l'atézolizumab pourrait nuire à la fertilité des femelles ayant un potentiel reproductif. Le traitement n'a eu aucun effet sur les organes reproducteurs mâles.

Tableau 44 Résumé des études de toxicologie

| Type d'étude | Durée du traitement et schéma posologique | Espèces/système test | Sexe et nombre par groupe | Doses (mg/kg) | Constatations/Conclusions |
|---|---|------------------------|---|---|---|
| Étude de doses répétées ne suivant pas les BPL | Une fois par semaine pendant 2 semaines (total de 3 doses); i.v. | Souris C57BL/6 et CD-1 | Femelles (total de n = 32/groupe); n = 8/groupe pour l'évaluation de la toxicité; n = 15/groupe pour l'évaluation immunitaire; n = 9/groupe pour l'évaluation toxicocinétique | <u>C57BL/6</u> 0 mg/kg 10 mg/kg 50 mg/kg <u>CD-1</u> 0 mg/kg 50 mg/kg | <ul style="list-style-type: none"> Le poids de la rate et les rapports de poids rate/cerveau chez les animaux C57BL/6 et CD -1 ayant reçu 50 mg/kg d'atézolizumab étaient plus élevés (environ 20 %) que chez les animaux témoins. Aucune histologie en corrélation avec ces variations. Neuropathie minimale observée uniquement chez les souris C57BL/6 aux jours 17 et 43 dans les deux groupes de dose (10 et 50 mg/kg). Aucune observation clinique relevée avec cette constatation. Aucune variation dans les taux sériques de cytokines ou dans le statut d'activation des lymphocytes périphériques. Les concentrations sériques d'atézolizumab ont rapidement chuté après le jour 15 (troisième dose), ce qui coïncide avec la détection d'anticorps anti-atézolizumab chez tous les animaux. |
| Étude de doses répétées | Une fois par semaine pendant 8 semaines consécutives (total de 9 doses) | Singes cynomolgus | n = 5/sexe/groupe pour chaque groupe principal de dose à l'étude (i.v. ou s.c.); n = 3/sexe/groupe pour la pharmacologie et d'innocuité cardiovasculaire via | 0 mg/kg (i.v./s.c.) 5 mg/kg (i.v.) 15 mg/kg (i.v.) 50 mg/kg (i.v.) 15 mg/kg (s.c.) 50 mg/kg (s.c.) | <ul style="list-style-type: none"> Aucun changement lié à l'atézolizumab dans les observations cliniques, le poids corporel, la consommation de nourriture, le système nerveux central, l'appareil cardiovasculaire, les paramètres pharmacologiques d'innocuité respiratoire ou les critères d'évaluation pathologiques cliniques n'a été observé. L'administration d'atézolizumab n'a eu aucun effet sur les critères d'évaluation immunologiques, y compris l'immunophénotypage via cytométrie de flux et les cytokines sériques. Une artérite/périartérite minime ou légère liée à l'atézolizumab dans l'interstice des organes parenchymateux (cœur, reins, foie, pancréas et épидидyme) ou dans la sous-muqueuse ou la musculature des organes tubulaires, comme le tractus gastro-intestinal et les organes reproducteurs femelles, a été observée chez 1 des 6 animaux dans les |

| Type d'étude | Durée du traitement et schéma posologique | Espèces/système test | Sexe et nombre par groupe | Doses (mg/kg) | Constatations/Conclusions |
|--------------------------------|---|----------------------|-----------------------------|--|---|
| | | | télémétrie implantée (i.v.) | | <p>groupes de dose de 15 mg/kg s.c. et de 50 mg/kg i.v. et chez 2 des 6 animaux du groupe de dose de 50 mg/kg s.c. Ces constatations n'étaient pas présentes pendant les périodes de récupération de 12 semaines subséquentes, ce qui indique soit une résolution pendant la période de récupération ou l'absence d'occurrence dans les cohortes de récupération.</p> <ul style="list-style-type: none"> La CSENO a été établie à 5 mg/kg. |
| Étude de doses répétées | Une fois par semaine pendant 26 semaines consécutives (total de 27 doses) | Singes cynomolgus | 5/sexe/groupe | 0 mg/kg (i.v.) 5 mg/kg (i.v.) 15 mg/kg (i.v.) 50 mg/kg (i.v.) | <ul style="list-style-type: none"> Les constatations pathologiques anatomiques liées à l'atézolizumab étaient limitées à une artérite/périartérite microscopique, minime ou légère, chronique-active et multifocale touchant des organes multiples chez deux animaux à l'autopsie. Une femelle du groupe 15 mg/kg présentait une artérite/périartérite du cœur, de l'estomac et du vagin. Une autre femelle du groupe 50 mg/kg présentait une artérite/périartérite du cœur, du pancréas, des reins, du vagin, de la vessie, de l'estomac, de la vésicule biliaire, du côlon, du rectum, du duodénum, du jéjunum, de l'iléon, des glandes salivaires mandibulaires, de la peau/du tissu sous-cutané, du sternum/de la moelle osseuse, du fémur/de la moelle osseuse, de l'utérus, du larynx et du col de l'utérus. Ces constatations n'étaient pas présentes après les périodes de récupération de 13 semaines, ce qui indique soit une résolution pendant la période de récupération soit l'absence d'occurrence dans les cohortes de récupération. Un effet lié à l'atézolizumab sur les cycles menstruels a été relevé chez toutes les femelles du groupe de dose de 50 mg/kg pendant la phase d'administration. Cette constatation était caractérisée par un schéma de cycles menstruels irréguliers avec des cycles perturbés et était en corrélation avec une absence de corps jaunes fraîchement formés dans les ovaires lors de l'autopsie. Cet effet s'est révélé réversible pendant la période de récupération. |

| Type d'étude | Durée du traitement et schéma posologique | Espèces/système test | Sexe et nombre par groupe | Doses (mg/kg) | Constatations/Conclusions |
|--|---|--|---------------------------|-------------------------------|--|
| | | | | | <ul style="list-style-type: none"> Il n'y a pas eu d'effet de l'atézolizumab aux évaluations du sperme et des testicules ni aux mesures des taux sériques de testostérone chez les singes cynomolgus mâles. La CSENO a été établie à 5 mg/kg. |
| Dosage des cytokines libérées <i>in vitro</i> | 24 et 48 h | <i>In vitro</i> ; cellules mononucléées isolées dans du sang humain périphérique | 3 donneurs | 0, 0,25, 2,5, 25 et 250 µg/ml | <ul style="list-style-type: none"> Aucune libération apparente des cytokines liées à l'atézolizumab n'a été détectée après des incubations de 24 et de 48 heures avec des PBMC. |
| Étude de réactivité croisée tissulaire | SO | <i>In vitro</i> ; tissus de singes cynomolgus et d'humains | 3 donneurs chacun | 0,25 ou 1,25 µg/ml | <ul style="list-style-type: none"> Dans les tissus humains, une coloration spécifique biotine-atézolizumab a été détectée dans le placenta, les ganglions lymphatiques, les amygdales et le thymus. Une coloration membraneuse et cytoplasmique apicale modérée et fréquente a été observée dans les syncytiotrophoblastes placentaires. Une coloration cytoplasmique minimale ou légère très rare a été observée dans les cellules sinusoidales des ganglions lymphatiques et des amygdales. Une coloration cytoplasmique légère ou modérée, rare à fréquente a été observée dans les cellules médullaires et corticales du thymus. Dans les tissus des singes cynomolgus, une coloration spécifique biotine-atézolizumab a été relevée dans les ganglions lymphatiques uniquement. Une coloration cytoplasmique minimale ou modérée rare à fréquente a été observée dans les cellules sinusoidales des ganglions lymphatiques. |

SO = sans objet

Cancérogénicité : aucune étude n'a été menée pour évaluer le pouvoir cancérigène de l'atézolizumab.

Génotoxicité : aucune étude n'a été menée pour déterminer si l'atézolizumab avait un pouvoir mutagène.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : aucune étude n'a été effectuée chez des animaux pour évaluer l'effet de l'atézolizumab sur la reproduction ou le développement. La voie de signalisation PD-L1/PD-1 est bien établie comme étant essentielle à la tolérance maternelle ou fœtale et à la survie de l'embryon ou du fœtus pendant la gestation. Dans les modèles murins de grossesse, il a été montré que le blocage de la signalisation de PD-L1 nuisait à la tolérance du fœtus et entraînait une augmentation des pertes fœtales. Par conséquent, les risques potentiels de l'administration d'atézolizumab pendant la grossesse comprennent des taux accrus d'avortement spontané ou de mortinatalité. Comme indiqué dans les publications, il n'y a pas eu de malformations liées au blocage de la signalisation de PD-L1/PD-1 chez les descendants de ces animaux; toutefois, des troubles à médiation immunitaire se sont produits chez les souris déficientes en PD-1 et PD-L1. D'après le mode d'action de l'atézolizumab, l'exposition fœtale à ce médicament peut augmenter le risque de présenter des troubles à médiation immunitaire ou une altération de la réponse immunitaire normale.

Toxicologie particulière : dans les modèles animaux, l'inhibition de la signalisation de PD-L1/PD-1 a augmenté la gravité de certaines infections et a accru les réponses inflammatoires. Les souris déficientes en PD-1 infectées par *M. tuberculosis* affichent une survie nettement inférieure que les souris témoins de type sauvage, ce qui est en corrélation avec une prolifération bactérienne et des réponses inflammatoires accrues chez ces animaux. Les souris déficientes en PD-L1 et en PD-1 et les souris recevant l'anticorps inhibiteur de PD-L1 affichaient aussi une survie inférieure après une infection par le clone 13 du virus de la chorioméningite lymphocytaire.

Toxicité chez les jeunes animaux : sans objet

PRÉPARATION SOUS-CUTANÉE (Tecentriq SC)

Aucune étude n'a été menée sur la cancérogénicité, la génotoxicité ou les effets sur la fertilité de Tecentriq SC qui contient de l'hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20) comme excipient.

L'hyaluronidase se retrouve dans la plupart des tissus chez l'humain. Les données non cliniques concernant le rHuPH20 ne révèlent aucun risque particulier pour l'humain d'après des études classiques ayant évalué la toxicité de doses répétées en utilisant des critères d'évaluation pharmacologique de l'innocuité. Au cours des études portant sur la toxicité pour la reproduction de doses de rHuPH20 allant jusqu'à 2 200 000 U/kg, ce qui est plus de 4 400 fois la dose recommandée pour l'hyaluronidase chez l'humain, il y a eu une diminution du poids corporel des fœtus et un nombre plus élevé de résorptions fœtales tardives chez les souris et on n'a pas observé de pouvoir tératogène. Aucun effet n'a été constaté à une dose de 360 000 U/kg par jour, ce qui est plus de 720 fois la dose recommandée pour l'hyaluronidase chez l'humain.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrTECENTRIQ® SC

atézolizumab injectable, solution pour injection sous-cutanée, fiole de 1 875 mg/15 ml

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir Tecentriq SC et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur Tecentriq SC sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on Tecentriq SC?

Cancer du poumon

- Tecentriq SC sert à traiter un type de cancer du poumon appelé « cancer du poumon à petites cellules étendu » (CPPC-E). Tecentriq SC est utilisé si vous n'avez jamais reçu de chimiothérapie pour le traitement du CPPC-E. Tecentriq SC vous sera administré en association avec du carboplatine et de l'étoposide.
- Tecentriq SC sert aussi à traiter un type de cancer du poumon appelé « cancer du poumon non à petites cellules » (CPNPC).
 - Tecentriq SC peut être administré seul, comme traitement du cancer du poumon :
 - pour aider à prévenir la récurrence du cancer du poumon après le retrait chirurgical d'une ou de plusieurs tumeurs et une chimiothérapie,
 - si vous avez un CPNPC de stade II ou de stade IIIA (demandez à votre professionnel de la santé de vous expliquer la signification de ces stades), et
 - si votre tumeur exprime le PD-L1 sur 50 % ou plus des cellules tumorales.
 - Tecentriq SC peut être administré seul, comme premier traitement du cancer du poumon :
 - si le cancer s'est propagé ou que sa taille a augmenté;
 - si votre tumeur exprime beaucoup le PD-L1; et
 - si votre tumeur ne présente pas d'anomalie des gènes *R-EGF* ou *ALK*.
 - Tecentriq SC peut être administré avec le bevacizumab ainsi qu'avec le carboplatine et le paclitaxel, des médicaments de chimiothérapie, comme premier traitement du cancer du poumon :
 - si le cancer s'est propagé ou que sa taille a augmenté;
 - si le type de cancer du poumon dont vous êtes atteint est un cancer appelé « cancer du poumon non à petites cellules non épidermoïde »;
 - si votre tumeur ne présente pas d'anomalie des gènes *R-EGF* ou *ALK*.
 - Tecentriq SC peut être administré pour traiter le cancer du poumon :
 - si le cancer s'est propagé ou que sa taille a augmenté;
 - si vous avez essayé une chimiothérapie à base de platine et qu'elle n'a pas fonctionné ou qu'elle ne fonctionne plus;

- si votre tumeur présente une anomalie des gènes *R-EGF* ou *ALK*, que vous avez aussi déjà essayé un traitement contre les tumeurs qui présentent ces gènes anormaux et qu'il n'a pas fonctionné ou qu'il ne fonctionne plus.

Cancer du sein

- Tecentriq SC sert à traiter un type de cancer du sein appelé « cancer du sein triple négatif » (CSTN). Tecentriq SC doit être administré avec un autre médicament appelé « nab-paclitaxel » dans les circonstances suivantes :
 - le cancer du sein s'est propagé ou ne peut pas être retiré chirurgicalement;
 - vous n'avez pas reçu de chimiothérapie depuis la propagation du cancer, et votre médecin a analysé votre cancer et a découvert la présence d'une protéine particulière appelée « ligand de mort cellulaire programmée de type 1 » (PD-L1).

Tecentriq SC ne doit pas être administré avec le paclitaxel (un médicament différent du nab-paclitaxel) pour le traitement du CSTN quand le cancer s'est propagé et ne peut être retiré chirurgicalement.

Cancer du foie

- Tecentriq SC sert à traiter un type de cancer du foie appelé « carcinome hépatocellulaire » (CHC). Tecentriq SC doit être administré avec un autre médicament appelé « bevacizumab » dans les circonstances suivantes :
 - le cancer du foie s'est propagé à d'autres parties de l'organisme ou ne peut être retiré chirurgicalement ou traité localement dans le foie, **et**
 - vous n'avez pas reçu d'autres médicaments pour traiter votre cancer du foie.

Comment Tecentriq SC agit-il?

Tecentriq SC fonctionne en s'attachant à une protéine particulière appelée « PD-L1 » qui circule dans votre organisme. Cette protéine empêche votre système immunitaire de bien fonctionner. En s'attachant à cette protéine, Tecentriq SC aide votre système immunitaire à lutter contre votre cancer.

Quels sont les ingrédients de Tecentriq SC?

Ingrédient médicamenteux : atézolizumab

Ingrédients non médicamenteux : acide acétique à 30 %, eau pour injection, hyaluronidase humaine recombinante PH20 (rHuPH20), L-histidine, L-méthionine, polysorbate 20 et saccharose

Tecentriq SC se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Solution stérile prête à l'emploi pour injection sous-cutanée seulement. Chaque fiole à usage unique contient 1 875 mg (dans 15 ml) d'atézolizumab. Chaque ml contient 125 mg d'atézolizumab.

N'utilisez pas Tecentriq SC dans les cas suivants :

- si vous êtes allergique à l'atézolizumab ou à n'importe quel autre ingrédient de Tecentriq SC.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Tecentriq SC, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- si vous avez des problèmes liés au système immunitaire tels que la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse ou le lupus;
- si vous avez déjà subi une greffe d'organes;
- si vous avez des problèmes respiratoires ou pulmonaires tels qu'une inflammation des poumons (pneumonite);
- si vous avez des problèmes de foie;
- si vous avez des problèmes au cœur;
- si vous avez des problèmes de rein;
- si vous avez de la douleur musculaire et de la faiblesse musculaire;
- si vous avez des problèmes avec vos glandes productrices d'hormones, notamment votre thyroïde, votre hypophyse, vos surrénales et votre pancréas;
- si vous êtes diabétique;
- si vous avez un trouble touchant votre système nerveux, comme la myasthénie grave ou le syndrome de Guillain-Barré;
- si vous avez ou avez eu une infection virale chronique du foie, p. ex. l'hépatite B (VHB) ou l'hépatite C (VHC);
- si vous avez une infection par le virus de l'immunodéficiência humaine (VIH) ou le syndrome d'immunodéficiência acquise (SIDA);
- si vous prenez un ou plusieurs médicaments qui agissent sur le système immunitaire, comme les stéroïdes;
- si vous avez déjà présenté une éruption cutanée sévère ou des ampoules sur la peau;
- si vous avez reçu un vaccin vivant atténué;
- si vous prenez des médicaments contre une infection, ou
- si vous avez d'autres problèmes médicaux, quels qu'ils soient.

Grossesse

- Si vous êtes enceinte ou prévoyez concevoir :
 - Tecentriq SC peut nuire à l'enfant à naître. Votre professionnel de la santé doit procéder à un test de grossesse avant que vous commenciez le traitement par Tecentriq SC.
 - Si vous êtes capable de concevoir, vous devez employer une méthode de contraception efficace tant que vous recevez Tecentriq SC et pendant au moins 5 mois après avoir reçu la dernière dose de Tecentriq SC. Consultez votre médecin pour connaître les méthodes de contraception à utiliser pendant cette période.
 - Si vous concevez pendant le traitement par Tecentriq SC, dites-le immédiatement à votre médecin.

Allaitement

- Si vous allaitez ou prévoyez allaiter :
 - Tecentriq SC peut passer dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter durant au moins 5 mois après avoir reçu la dernière dose.
 - Vous et votre médecin devez décider si vous allaiterez ou si vous prendrez Tecentriq SC. Vous ne devez pas faire les deux.

Autres mises en garde

- **Enfants et adolescents** : l'administration de Tecentriq SC est déconseillée chez les enfants ou les adolescents, parce que les effets de Tecentriq SC chez les personnes de moins de 18 ans

sont inconnus.

- **Femmes capables de procréer** : Tecentriq SC peut causer des problèmes de fertilité pouvant nuire à la capacité d'avoir des enfants. Pour toute préoccupation concernant la fertilité, parlez à votre professionnel de la santé.
- **Utilisation d'un véhicule ou de machines** : on ignore si Tecentriq SC a un effet sur votre capacité de conduire un véhicule, de manier des outils ou d'utiliser des machines. Toutefois, si vous éprouvez de la fatigue, évitez de conduire ou d'utiliser des machines ou outils jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Comment Tecentriq SC s'administre-t-il?

- Votre professionnel de la santé décidera du nombre de traitements dont vous avez besoin.
- Tecentriq SC s'administre par injection sous la peau (injection sous-cutanée), effectuée par un professionnel de la santé.
- Les injections sont administrées dans la cuisse et prennent environ 7 minutes.
 - Votre professionnel de la santé s'assurera que chaque injection est administrée à un nouvel endroit (à au moins 2,5 cm de l'injection précédente) où la peau n'est pas rouge, n'a pas de bleus et n'est pas sensible, ni dure. Il faut choisir différents points d'injection pour d'autres médicaments.

Dose habituelle

- Pour le cancer du poumon (traitement de première intention du cancer du poumon à petites cellules; traitement adjuvant, de première intention et de deuxième intention du cancer du poumon non à petites cellules), le cancer du sein et le cancer du foie, la dose recommandée de Tecentriq SC est de 1 875 mg toutes les 3 semaines.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu une trop grande quantité de Tecentriq SC, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous ne vous présentez pas au rendez-vous prévu pour la perfusion, contactez votre médecin le plus tôt possible pour fixer un autre rendez-vous.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Tecentriq SC?

Lorsque vous recevez Tecentriq SC, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires suivants ont été signalés lors des essais cliniques de Tecentriq SC :

Très courants (peuvent toucher plus de 1 personne sur 10)

- fatigue intense et absence d'énergie;
- manque d'énergie (asthénie);
- baisse de l'appétit;
- nausées;
- fièvre;
- frissons;
- diarrhée;
- perte de cheveux;
- constipation;
- enflure;
- mal de tête;
- vomissement;
- éruption cutanée;
- essoufflement;
- toux;
- infection pulmonaire;
- démangeaisons;
- douleur à l'estomac;
- douleur aux articulations;
- douleur névralgique;
- douleur au dos;
- douleur musculaire;
- étourdissements;
- infection urinaire;
- œdème périphérique (enflure des jambes résultant d'une rétention de liquide dans les tissus des jambes);
- activité insuffisante de la thyroïde (hypothyroïdie);
- élévation des taux d'enzymes hépatiques — parfois signe d'une inflammation du foie (selon des tests sanguins);
- faible nombre de neutrophiles (un type de globule blanc) dans le sang (selon des tests sanguins);
- difficulté à dormir (insomnie);
- altération du goût (dysgueusie);
- inflammation de la bouche et des lèvres;
- maladie pseudogrippale (symptômes ressemblant à ceux d'une grippe).

Courants (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- hypoglycémie, faibles taux de magnésium, de potassium ou de sodium dans le sang (selon des tests sanguins);
- hyperglycémie (selon des tests sanguins);
- mal de gorge;

- sécheresse de la peau;
- faible tension artérielle;
- tension artérielle élevée (haute pression);
- douleur dans les os;
- nombre peu élevé de plaquettes, ce qui vous rend plus susceptible de saigner ou d'avoir des bleus;
- congestion nasale;
- taux peu élevé d'oxygène, pouvant causer l'essoufflement;
- inflammation des poumons;
- douleur aux reins;
- voix anormale;
- crachat de sang;
- activité excessive de la thyroïde (hyperthyroïdie);
- difficulté à avaler;
- sensibilité à la lumière;
- problèmes de peau ressemblant à l'acné;
- zona;
- taux de créatinine élevé (selon des tests sanguins);
- infection cutanée (cellulite);
- caillot de sang dans les poumons (embolie pulmonaire);
- douleur, démangeaisons, enflure ou rougeur au point d'injection; et
- perte de connaissance.

En plus de ceux mentionnés précédemment, les effets secondaires suivants peuvent aussi survenir lorsque Tecentriq SC est administré en association avec une chimiothérapie et/ou le bevacizumab. Si vous recevez Tecentriq SC en association avec une chimiothérapie et/ou le bevacizumab, vous devriez également lire les Renseignements destinés aux patients qui accompagnent ces produits.

Très courants (peuvent toucher plus de 1 personne sur 10)

- hémorragie;
- faible nombre de globules rouges — ce qui peut causer une fatigue et un essoufflement;
- faible nombre de globules blancs accompagné ou non de fièvre — ce qui peut augmenter le risque d'infection;
- cloques ou ulcères dans la bouche;
- faible taux de magnésium — ce qui peut causer une faiblesse et des crampes musculaires, et un engourdissement et une douleur dans les bras et les jambes.

Votre professionnel de la santé vous fera passer des tests sanguins pour vérifier si certains effets secondaires sont présents.

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|---|-------------------|--|
| Symptôme ou effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux |
| | Dans les cas sévères seulement | Dans tous les cas | |
| TRÈS FRÉQUENT | | | |
| Inflammation ou perturbation des nerfs (neuropathie), dont les symptômes possibles comprennent : faiblesse et engourdissement des muscles, picotement dans les mains et les pieds | | ✓ | |
| FRÉQUENT | | | |
| Inflammation pulmonaire (pneumonie, pneumonite), dont les symptômes possibles comprennent : survenue ou aggravation d'une toux, essoufflement et douleur à la poitrine | | ✓ | |
| Inflammation intestinale (colite), dont les symptômes possibles comprennent : diarrhée (selles molles ou liquides), présence de sang dans les selles, selles noires, goudroneuses et collantes, et douleurs à l'estomac | | ✓ | |
| Inflammation de la thyroïde et des glandes surrénales (hypothyroïdie, hyperthyroïdie ou insuffisance surrénalienne), dont les symptômes possibles comprennent : fatigue, perte de poids, prise de poids, changement d'humeur, perte de cheveux, constipation, étourdissements et transpiration | | ✓ | |
| Réactions graves associées à l'injection (survenant pendant l'injection ou dans les 24 heures suivantes), dont les symptômes possibles comprennent : fièvre, frissons, essoufflement ou respiration sifflante, enflure du visage ou des lèvres, démangeaisons ou éruption cutanée et bouffées vasomotrices (rougeur soudaine du visage et du cou) | | ✓ | |
| Infections graves, dont les symptômes possibles comprennent : fièvre, toux, miction fréquente, symptômes pseudo-grippaux et douleur lors de la miction | | ✓ | |
| Problèmes de la peau pouvant causer une éruption cutanée, des démangeaisons, des | | ✓ | |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|--|--------------------------|---|
| Symptôme ou effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux |
| | Dans les cas sévères seulement | Dans tous les cas | |
| rougeurs, de la desquamation (peau qui pèle) ou la formation de cloques ou de boutons | | | |
| Inflammation de la vessie (cystite), dont les symptômes possibles comprennent : besoin pressant d'uriner, urines troubles ou présence de sang dans les urines, sensation de brûlure à la miction, émission fréquente de petites quantités d'urine | | ✓ | |
| Problèmes avec le sac qui entoure le cœur qui font que le cœur ne fonctionne pas bien (troubles péricardiques) : essoufflement ou difficulté à respirer, douleur à la poitrine, sensation de faiblesse ou de tête légère, enflure de l'estomac ou des jambes | | ✓ | |
| PEU FRÉQUENT | | | |
| Inflammation du foie (hépatite), dont les symptômes possibles comprennent : jaunissement de la peau ou des yeux, nausées, vomissement, saignements ou contusions (« bleus » ou ecchymoses) se produisant plus facilement qu'en temps normal, urines foncées et douleurs à l'estomac | | ✓ | |
| Inflammation du pancréas (pancréatite), dont les symptômes possibles comprennent : douleur abdominale, nausées et vomissement | | ✓ | |
| Diabète de type 1, y compris la formation d'acide dans le sang due au diabète (acidocétose diabétique), dont les symptômes possibles comprennent : faim ou soif plus marquée que d'habitude, besoin d'uriner plus souvent, perte de poids et fatigue | | ✓ | |
| Inflammation de l'hypophyse, dont les symptômes possibles comprennent : difficultés à réguler la température corporelle) | | ✓ | |
| Réactions cutanées graves : affection de la peau vésicante (formation d'ampoules) très | | ✓ | |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|---|-------------------|--|
| Symptôme ou effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux |
| | Dans les cas sévères seulement | Dans tous les cas | |
| grave pouvant s'accompagner d'ulcères de la peau et du tube digestif, et pouvant entraîner la perte d'une grande surface cutanée | | | |
| RARE | | | |
| Inflammation du cerveau (encéphalite) ou inflammation de la membrane entourant la moelle épinière et le cerveau (méningite), dont les symptômes possibles comprennent : raideur du cou, maux de tête, fièvre, frissons, vomissement, sensibilité des yeux à la lumière, confusion et somnolence | | ✓ | |
| Inflammation des yeux, dont les symptômes possibles comprennent : vision trouble, vision double ou autres problèmes de vision, ainsi que douleur ou rougeur oculaire | | ✓ | |
| Inflammation des muscles du cœur (myocardite), dont les symptômes possibles comprennent : douleur à la poitrine, essoufflement, battements cardiaques irréguliers, diminution de la tolérance à l'effort, enflure des chevilles | | ✓ | |
| Inflammation des muscles (myosite), dont les symptômes possibles comprennent : faiblesse musculaire et douleur musculaire pouvant entraîner une difficulté à bouger, à respirer ou à avaler et/ou coloration brun foncé ou rouge de l'urine | | ✓ | |
| Inflammation des reins (néphrite), dont les symptômes possibles comprennent : modification du débit et de la couleur des urines, douleur au bassin et gonflement du corps | | ✓ | |
| Inflammation de l'hypophyse (hypophysite), dont les symptômes possibles comprennent : fatigue et maux de tête persistants, augmentation de la soif, augmentation des mictions (besoin d'uriner fréquemment) et changements de la vision | | ✓ | |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|--|--------------------------|---|
| Symptôme ou effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux |
| | Dans les cas sévères seulement | Dans tous les cas | |
| Une faiblesse des muscles faciaux ou une incapacité à bouger les muscles du visage causée par une lésion nerveuse (parésie faciale à médiation immunitaire), dont les symptômes possibles comprennent : faiblesse et/ou affaissement du visage, difficulté à parler, à cligner des yeux, à avaler de la salive ou à manger | | ✓ | |
| Inflammation de la moelle épinière (myélite à médiation immunitaire), dont les symptômes possibles comprennent : douleur, faiblesse musculaire, paralysie, spasmes musculaires, perte d'équilibre, engourdissement ou picotements, dysfonctionnement de la vessie et des intestins | | ✓ | |
| Certains globules blancs détruisent d'autres globules sanguins, s'accumulent dans les organes et les endommagent (moelle osseuse, foie et rate) (lymphohistiocytose hémophagocytaire), dont les symptômes possibles comprennent : fièvre, hypertrophie du foie ou de la rate, gonflement des ganglions lymphatiques, éruption cutanée, jaunisse (coloration jaune de la peau et des yeux), toux, difficulté à respirer, maux d'estomac, vomissements, diarrhée, maux de tête, difficulté à marcher, problèmes de vue et faiblesse | | ✓ | |
| FRÉQUENCE INCONNUE | | | |
| Anémie aplasique : production insuffisante de nouveaux globules sanguins | | ✓ | |

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Tecentriq SC sera conservé à l'hôpital ou à la clinique par les professionnels de la santé qui vous soignent. Les conditions de conservation à respecter sont énumérées ci-dessous :

- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.
- N'utilisez pas Tecentriq SC après la date de péremption indiquée sur l'étiquette de la fiole et sur la boîte (après l'abréviation EXP). La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.
- Conservez le produit au réfrigérateur (température de 2 à 8 °C). Ne le congélez pas.
- N'agitez pas le produit.
- Gardez la fiole dans la boîte afin de protéger le produit de la lumière.
- Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les égouts ou avec les ordures ménagères. Votre professionnel de la santé se chargera de mettre au rebut tout médicament dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures permettent de protéger l'environnement.

Pour en savoir plus sur Tecentriq SC :

- consultez votre professionnel de la santé;
- consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>), le site Web du fabricant (www.rochecanada.com) ou peut être obtenu en composant le 1-888-762-4388.

Le présent feuillet a été rédigé par Hoffmann-La Roche Limited/Limitée.

Dernière révision : 9 janvier 2025

© 2024 Hoffmann-La Roche Limited/Limitée

Tecentriq® est une marque déposée de F. Hoffmann-La Roche AG, utilisée sous licence.

Toutes les autres marques de commerce sont la propriété de leur détenteur respectif.



Hoffmann-La Roche Limited/Limitée
Mississauga (Ontario) L5N 5M8