TECENTRIQ® & ALECENSA® dans le cancer bronchique[1,2]

CBNPC

Adjuvant

Sans Drivers Oncogéniques

PD-L1 ≥ 50%

Stade II-IIIB

1ère Ligne

Monothérapie
Tecentriq® 16 cycles
(IMpower 010)
Après 1-4 cycles de chimiothérapie

Métastatique

Sans Drivers Oncogéniques

PD-L1 ≥ 50%

Toutes Histologies: Epidermoïde / Non Epidermoïde

1ère Ligne

Monothérapie
Tecentriq®
(IMpower110)

PD-L1 < 50%

Non Epidermoïde

1ère Ligne

Combinaison
Tecentriq® + BCP
(IMpower150)
Tecentriq® + NCP
(IMpower130)

Avec Drivers Oncogéniques

ALK +

Non Epidermoïde

1ère Ligne

Combinaison
Tecentriq® + BCP
(IMpower150)
Tecentriq® + NCP
(IMpower130)

Alecensa®
(ALEX)

2ème Ligne

Alecensa ®
Après progression avec un anti-ALK de 1ère génération

Monothérapie
Tecentriq® quelque soit le % PD-L1 (OAK)

CBPC

Métastatique

Quelque soit le % PD-L1

1ère Ligne

Tecentriq®
+ Carboplatine
+ Etoposide
(IMpower133)

M-MA-00000295

1- RCP Tecentriq® 2- RCP Alecensa®

* **CBPC:** Cancer bronchique à petites cellules
** **CBNPC**: Cancer bronchique non à petites cellules
*** Si EGFR+, instaurer un inhibiteur EGFR
**** TNM 8th edition
BCP : Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatine
NCP : Nab-Paclitaxel + Carboplatine

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

Roche

Indications [8,9]	Etudes	Histologie /Drivers oncologiques	Objectif [8,9]	Survie globale (mois)	Survie sans progression (mois)
CANCER DU POUMON NON A PETITES CELLULES					
ADJUVANT					
TECENTRIQ® **CBNPC** 1ère ligne stade précoce **Monothérapie**	**IMpower 010[7]**	**PD-L1 ≥ 50%**	Évaluer l'efficacité et la sécurité de TECENTRIQ® chez des patients atteints d'un CBNPC au stade précoce après resection complete	**TECENTRIQ®** NR **BSC*** 87,1 mois HR : 0.47	**DFS :** **TECENTRIQ®** NR **Chimiothérapie** 41,1 mois HR : 0.48
METASTATIQUES					
TECENTRIQ® **CBNPC** 1ère ligne stade IV **Monothérapie**	**IMpower110[1]**	**Épidermoïde et non épidermoïde** **PDL1 ≥ 50%**	Évaluer l'efficacité et la sécurité de TECENTRIQ® en monothérapie vs chimiothérapie chez des patients atteints d'un CBNPC métastatique naïfs de chimiothérapie.	**TECENTRIQ®** 20,2 mois **Chimiothérapie** 13,1 mois HR : 0.59 P = 0.01 dans la population WT présentant une expression élevée de PD-L1	**TECENTRIQ®** 8,1 mois **Chimiothérapie** 5,0 mois HR : 0.63 dans la population WT présentant une expression élevée de PD-L1
TECENTRIQ® **CBNPC** 1ère ligne de **stade IV** en association Bevacizumab Carboplatine + Paclitaxel	**IMpower 150[2]**	**Non épidermoïde** **PDL1 ≥ 50%**	Évaluer l'efficacité et la sécurité de TECENTRIQ® en association au paclitaxel et au carboplatine, avec ou sans bevacizumab, chez des patients naïfs de chimiothérapie atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique.	**TECENTRIQ® + BCP** 19,2 mois **BCP** 14,7 mois HR : 0.78 P = 0.02	**TECENTRIQ® + BCP** 8,3 mois **BCP** 6,8 mois HR : 0.62 P = 0,001
TECENTRIQ® **CBNPC 2ème ligne,** localement avancé ou métastatique **Monothérapie**	**OAK[3]**	**Épidermoïde et non épidermoïde** **Quel que soit le statut PD-L1**	Évaluer l'efficacité et la sécurité de TECENTRIQ® vs Docétaxel chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, ayant progressé pendant ou après un traitement à base de sels de platine	**TECENTRIQ®** 13,8 mois **Docétaxel** 9,6 mois HR : 0.73 P = 0.0003	**TECENTRIQ®** 2,7 mois **Docétaxel** 3,8 mois HR : 0.96 P = 0,5
ALECENSA® **CBNPC 1ère ligne ALK positif,** localement avancé ou métastatique	**ALEX[5]**	**ALK+**	Évaluer l'efficacité et la sécurité de TECENTRIQ® chez des patients atteints d'un CBNPC ALK+.	**ALECENSA®** NR **Crizotinib** 57,4 mois HR : 0,67	**ALECENSA®** 34,8 mois **Crizotinib** 10,9 mois HR : 0,43
CANCER DU POUMON A PETITES CELLULES					
TECENTRIQ® **CBNPC** 1ère ligne de en association au carboplatine et à l'étoposide	**IMpower 133[4]**	**Quel que soit le statut PD-L1**	Évaluer l'efficacité et la sécurité de TECENTRIQ® + carboplatine/étoposide chez des patients naïfs de chimiothérapie atteints d'un CBPC de stade étendu (SE).	**TECENTRIQ®** 12,3 mois **Chimiothérapie** 10,3 mois HR : 0.70 P = 0,007	**TECENTRIQ®** 5,2 mois **Chimiothérapie** 4,3 mois HR : 0.77 P = 0,02
CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE (CHC)					
TECENTRIQ® **CHC avancé ou non résecable en association** au bevacizumab	**IMbrave150[6]**		Évaluer l'efficacité et la sécurité de TECENTRIQ® + Bevacizumab, chez des patients atteint d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) localement avancé ou métastatique et/ou non résécable.	**TECENTRIQ® + Bevacizumab** NE **Sorafenib** 13,2 mois HR : 0,58 p < 0,001	**TECENTRIQ® + Bevacizumab** 6,8 mois **Sorafenib** 4,3 mois HR : 0,59 P < 0.001

1-Herbst RS, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. N Engl J Med. 2020. 1;383(14):1328-1339.
2-Socinski MA, Jotte R, Cappuzzo F, et al; IMpower150 . Atezolizumab for first line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. N Engl J Med. 2018;378:2288 2301
3-Fehrenbacher L, et al. Updated Efficacy Analysis Including Secondary Population Results for OAK: A Randomized Phase III Study of Atezolizumab versus Docetaxel in Patients with Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. J Th
4-Horn et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018;379:2220-9.
5-T mok.Annals of Oncology _Updated OS and final progression-free survival data for patients with TTT naive advanced ALK positive NSCL_ALEX study.
6-Finn S: atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma.J Hepatol . 2022;76:862 873.
7- HeatherA; IMpower010: Final disease-free survival (DFS) and second overall survival (OS) interim results after ≥5 years of follow up of a phase III study of adjuvant atezolizumab vs best supportive care in resected stage IB-IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC);Lung Cancer–Non-Small Cell Local-Regional/Small Cell/Other Thoracic Cancers June 05, 20
8-RCP Tecentriq®
9-RCP Alecensa®

* Best supportive care

Roche

Tecentriq® 1 200 mg/20 ml, solution à diluer pour perfusion, boîte de 1 flacon. **COMPOSITION:** *Principe actif: atezolizumab: 1200 mg/20 ml. Excipients* : L-histidine, acide acétique glacial, saccharose, polysorbate 20, eau pour préparations injectables. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** : **Carcinome urothélial** : Tecentriq, en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique : ● après une chimiothérapie antérieure à base de platine, ou ● considérés inéligibles au cisplatine et dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 ≥ 5 % · ***Cancer bronchique non à petites cellules :*** ● Tecentriq, en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde métastatique. Chez les patients atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif), Tecentriq, en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, est indiqué seulement après échec des thérapies ciblées appropriées. Tecentriq, en association au nab-paclitaxel et carboplatine, est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique sans EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) ● Tecentriq en monothérapie est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 ≥ 50 % sur les cellules tumorales (TC) ou ≥ 10 % sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (IC) et qui ne sont pas atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) ● Tecentriq, en monothérapie est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. Les patients atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir Tecentriq. · ***Cancer bronchique à petites cellules :*** Tecentriq, en association au carboplatine et à l'étoposide, est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules (CBPC) de stade étendu. · ***Carcinome hépatocellulaire*** : Tecentriq, en association au bevacizumab, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur. **POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI :** Tecentriq doit être initié et surveillé par des médecins expérimentés dans le traitement du cancer. ***Test PD-L1 pour les patients atteints d'un carcinome urothélial ou d'un CBNPC en première ligne de traitement (1L). Tecentriq en monothérapie*** : Les patients atteints d'un carcinome urothélial non préalablement traité doivent être sélectionnés sur la base de l'expression tumorale de PDL1 confirmée par un test validé. **Posologie :** ***Tecentriq en monothérapie*** : 1200 mg par voie intraveineuse toutes les trois semaines. ***Tecentriq en association*** : Veuillez également vous référer aux RCP des produits administrés en association. *Première ligne (1L) d'un CBNPC non épidermoïde : En association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine* : Pendant la phase d'induction, la dose recommandée de Tecentriq est de 1200 mg administrée par perfusion intraveineuse, suivie du bevacizumab, du paclitaxel, puis du carboplatine, toutes les trois semaines pendant quatre ou six cycles. La phase d'induction est suivie d'une phase d'entretien sans chimiothérapie au cours de laquelle une dose de 1200 mg de Tecentriq, suivie du bevacizumab, est administrée par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines. En association au nab-paclitaxel et carboplatine : Pendant la phase d'induction, la dose recommandée de Tecentriq est de 1200 mg administrée par perfusion intraveineuse, suivie du nab-paclitaxel et du carboplatine, toutes les trois semaines pendant quatre ou six cycles. Lors de chaque cycle de 21 jours, Tecentriq, le nab-paclitaxel et le carboplatine sont administrés au jour 1. Le nab-paclitaxel est également administré aux jours 8 et 15. La phase d'induction est suivie d'une phase d'entretien sans chimiothérapie au cours de laquelle une dose de 1200 mg de Tecentriq est administrée par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines. *Première ligne (1L) d'un CBPC de stade étendu* : En association au carboplatine et à l'étoposide : Pendant la phase d'induction, la dose recommandée de Tecentriq est de 1200 mg administrée par perfusion intraveineuse, suivie du carboplatine, puis de l'étoposide, administrés par perfusion intraveineuse au jour 1. L'étoposide est également administré par perfusion intraveineuse aux jours 2 et 3. Ce schéma thérapeutique est administré toutes les trois semaines pendant quatre cycles. La phase d'induction est suivie d'une phase d'entretien sans chimiothérapie au cours de laquelle une dose de 1200 mg de Tecentriq est administrée par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines. *CHC* : *Tecentriq en association au bevacizumab* : La dose recommandée de Tecentriq est de 1200 mg suivie du bevacizumab à la dose de 15 mg/kg, administrés par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines. ***Durée du traitement*** : *Deuxième ligne (2L) d'un CBNPC ou d'un carcinome urothélial et CHC*: jusqu'à perte du bénéfice clinique ou survenue d'une toxicité inacceptable. *Première ligne (1L) d'un CBNPC (Tecentriq en association) ou d'un CBPC de stade étendu*: jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. Un traitement au-delà de la progression de la maladie peut être envisagé à la discrétion du médecin. *Première ligne (1L) d'un CBNPC (Tecentriq en monothérapie) ou d'un carcinome urothélial* : *jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable*. ***Oubli ou retard de dose*** : Si une dose programmée de Tecentriq est oubliée, elle doit être administrée dès que possible. Il est recommandé de ne pas attendre la prochaine dose programmée. Le calendrier d'administration devra être modifié de manière à conserver un intervalle de 3 semaines entre les doses. ***Modifications de dose pendant le traitement*** : Les réductions de dose de Tecentriq ne sont pas recommandées. *Retard de dose ou arrêt d'administration* : *voir Mises en garde et précautions d'emploi*. Populations particulières : ***Population pédiatrique*** : La sécurité et l'efficacité de Tecentriq chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. ***Patients âgés*** : aucune adaptation posologique de Tecentriq n'est requise chez les patients âgés de 65 ans et plus. ***Patients asiatiques*** : En raison d'une augmentation des toxicités hématologiques observée chez les patients asiatiques au cours de l'étude clinique IMpower150, il est recommandé que la dose initiale de paclitaxel soit de 175 mg/m2 toutes les trois semaines. ***Insuffisance rénale*** : Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. Les données chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère sont trop limitées pour tirer des conclusions dans cette population. ***Insuffisance hépatique*** : Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère. Tecentriq n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère. ***Indice de performance Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2:*** Les patients avec un indice de performance ECOG ≥ 2 étaient exclus des essais cliniques dans le CBNPC, le CBPC de stade étendu et en deuxième ligne du carcinome urothélial et dans le CHC. **Mode d'administration :** Tecentriq doit être administré par voie intraveineuse. Les perfusions ne doivent pas être administrées en injection rapide ou bolus intraveineux. La dose initiale de Tecentriq doit être administrée en 60 minutes. Si la première perfusion est bien tolérée, toutes les perfusions suivantes peuvent être administrées en 30 minutes. **CONTRE-INDICATIONS** : ● Hypersensibilité à l'atezolizumab ou à l'un des excipients. **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI :** Traçabilité : Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de marque et le numéro du lot du produit administré doivent être clairement inscrits dans le dossier du patient. *Effets indésirables d'origine immunologique* : La plupart des effets indésirables d'origine immunologique survenus au cours du traitement par l'atezolizumab ont été réversibles à l'arrêt d'atezolizumab et l'initiation de corticoïdes et/ou de soins de support. Des effets indésirables d'origine immunologique affectant plus d'un système d'organes ont été observés et peuvent survenir après la dernière dose d'atezolizumab. En cas de suspicion d'effets indésirables d'origine immunologique, il convient de faire une évaluation minutieuse pour confirmer l'étiologie ou éliminer d'autres causes. En fonction de la sévérité de l'effet indésirable, l'atezolizumab doit être suspendu et des corticoïdes doivent être administrés. En cas d'amélioration jusqu'à un grade ≤ 1, une diminution progressive de la dose de corticoïdes doit être réalisée sur une période ≥ 1 mois. Sur la base de données limitées issues des études cliniques chez les patients dont les effets indésirables d'origine immunologique n'ont pu être contrôlés par des corticoïdes systémiques, l'administration d'autres immunosuppresseurs systémiques peut être envisagée. L'atezolizumab doit être arrêté définitivement en cas d'effet indésirable d'origine immunologique de grade 3 récurrent et pour tout effet indésirable d'origine immunologique de grade 4, à l'exception d'endocrinopathies contrôlées par un traitement hormonal substitutif. **Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique** : Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe clinique et symptôme de pneumopathie inflammatoire. Le traitement par l'atezolizumab doit être suspendu en cas de pneumopathie inflammatoire de grade 2 et un traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent doit être instauré. Si les symptômes s'améliorent jusqu'à un grade ≤ 1, la dose de corticoïdes doit être réduite progressivement sur une période ≥ 1 mois. Le traitement par l'atezolizumab peut être repris lorsque l'événement s'améliore jusqu'à un grade ≤ 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour. Le traitement par l'atezolizumab doit être arrêté définitivement en cas de pneumopathie inflammatoire de grade 3 ou 4. **Hépatite d'origine immunologique** : Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe clinique et symptôme d'hépatite. L'aspartate aminotransférase (ASAT), l'alanine aminotransférase (ALAT) et la bilirubine doivent être surveillées avant l'initiation du traitement, périodiquement pendant le traitement avec l'atezolizumab et en fonction de l'évaluation clinique. Chez les patients non atteints d'un CHC, le traitement par l'atezolizumab doit être suspendu si un événement de grade 2 (ALAT ou ASAT > 3 à 5 x LSN ou bilirubine plasmatique > 1,5 à 3 x LSN) persiste plus de 5 à 7 jours et un traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent doit être instauré. Si

l'événement s'améliore jusqu'à un grade ≤ 1, la dose de corticoïdes doit être réduite progressivement sur une période ≥ 1 mois. Le traitement par l'atezolizumab peut être repris si l'événement s'améliore jusqu'à un grade ≤ 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour. Le traitement par l'atezolizumab doit être arrêté définitivement en cas d'événements de grade 3 ou de grade 4 (ALAT ou ASAT > 5,0 x LSN ou bilirubine plasmatique > 3 x LSN). Chez les patients atteints d'un CHC, le traitement par l'atezolizumab doit être suspendu si les valeurs d'ALAT ou d'ASAT dans les limites normales à l'initiation augmentent jusqu'à > 3 à ≤ 10 x LSN ou si les valeurs d'ALAT ou d'ASAT > 1 à ≤ 3 x LSN à l'initiation augmentent jusqu'à > 5 à ≤ 10 x LSN ou si les valeurs d'ALAT ou d'ASAT > 3 à ≤ 5 x LSN à l'initiation augmentent jusqu'à > 8 à ≤ 10 x LSN, et si elles persistent plus de 5 à 7 jours et un traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent doit être instauré. Si l'événement s'améliore jusqu'à un grade ≤ 1, la dose de corticoïdes doit être réduite progressivement sur une période ≥ 1 mois.Le traitement par l'atezolizumab peut être repris si l'événement s'améliore jusqu'à un grade ≤ 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour. Le traitement par l'atezolizumab doit être arrêté définitivement en cas d'augmentation de l'ALAT ou de l'ASAT > 10 x LSN ou de la bilirubine totale > 3 x LSN. **Colite d'origine immunologique** : Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe clinique et symptôme de colite. Le traitement par l'atezolizumab doit être suspendu en cas de diarrhée de grade 2 ou 3 (augmentation ≥ 4 selles/jour depuis l'initiation du traitement) ou de colite de grade 2 ou 3 (symptomatique). En cas de diarrhée ou de colite de grade 2, si les symptômes persistent > 5 jours ou récidivent, un traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent doit être instauré. En cas de diarrhée ou de colite de grade 3, un traitement par corticoïdes par voie intraveineuse (1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent) doit être instauré. Lorsque les symptômes s'améliorent, un traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent doit être instauré. Si les symptômes s'améliorent jusqu'à un grade ≤ 1, la dose de corticoïdes doit être réduite progressivement sur une période ≥ 1 mois. Le traitement par l'atezolizumab peut être repris si l'événement s'améliore jusqu'à un grade ≤ 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour. Le traitement par l'atezolizumab doit être arrêté définitivement en cas de diarrhée ou de colite de grade 4 (mettant en jeu le pronostic vital ; intervention urgente requise). **Endocrinopathies d'origine immunologique** : Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe clinique et symptôme d'endocrinopathie. La fonction thyroïdienne doit être surveillée avant le traitement et périodiquement pendant le traitement par l'atezolizumab. Une prise en charge appropriée des patients présentant des paramètres fonctionnels thyroïdiens anormaux avant le début du traitement doit être envisagée. Les patients asymptomatiques avec des paramètres fonctionnels thyroïdiens anormaux peuvent recevoir l'atezolizumab. En cas d'hypothyroïdie symptomatique, l'atezolizumab doit être suspendu et un traitement substitutif thyroïdien doit être instauré, si nécessaire. Une hypothyroïdie isolée peut être prise en charge par un traitement substitutif sans corticoïdes

En cas d'hyperthyroïdie symptomatique, l'atezolizumab doit être suspendu et un traitement antithyroïdien doit être instauré, si nécessaire. Le traitement par l'atezolizumab peut être repris lorsque les symptômes sont contrôlés et que la fonction thyroïdienne s'est *améliorée. En cas d'insuffisance surrénalienne s*ymptomatique, l'atezolizumab doit être suspendu et un traitement par corticoïdes par voie intraveineuse (1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent) doit être instauré. Lorsque les symptômes s'améliorent, un traitement relais par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent doit être initié. Si les symptômes s'améliorent jusqu'à un grade ≤ 1, la dose de corticoïdes doit être réduite progressivement sur une période ≥ 1 mois. Le traitement peut être repris si l'événement s'améliore jusqu'à un grade ≤ 1 dans les 12 semaines, que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour et que le patient est stabilisé par le traitement substitutif (si nécessaire). *En cas d'hypophysite de grade 2 ou de grade 3*, l'atezolizumab doit être suspendu, un traitement par corticoïdes par voie intraveineuse (1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent) doit être instauré et un traitement hormonal substitutif doit être initié, si nécessaire. Lorsque les symptômes s'améliorent, un traitement relais par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent doit être initié. Si les symptômes s'améliorent jusqu'à un grade ≤ 1, la dose de corticoïdes doit être réduite progressivement sur une période ≥ 1 mois. Le traitement peut être repris si l'événement s'améliore jusqu'à un grade ≤ 1 dans les 12 semaines, que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour et que le patient est stabilisé sous traitement substitutif (si nécessaire). Le traitement par l'atezolizumab doit être arrêté définitivement en cas d'hypophysite de grade 4. En cas de *diabète de type 1*, un traitement par insuline doit être instauré. En cas d'hyperglycémie de grade ≥ 3 (glucose à jeun > 250 mg/dL ou 13,9 mmol/L), l'atezolizumab doit être suspendu. Le traitement par l'atezolizumab peut être repris lorsque le contrôle métabolique est atteint sous traitement substitutif par insuline. **Méningo-encéphalite d'origine immunologique** : Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe et symptôme de méningite ou d'encéphalite. Le traitement par l'atezolizumab doit être arrêté définitivement en cas de méningite ou d'encéphalite, quel qu'en soit le grade. Un traitement par corticoïdes par voie intraveineuse (1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent) doit être instauré. Lorsque les symptômes s'améliorent, un traitement relais par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent doit être initié. **Neuropathies d'origine immunologique :** Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout symptôme de neuropathie motrice et sensitive. Le traitement par l'atezolizumab doit être arrêté définitivement en cas de syndrome myasthénique/myasthénie ou de syndrome de Guillain-Barré, quel qu'en soit le grade. L'instauration d'un traitement systémique par corticoïdes (à une dose de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent) doit être envisagée. **Pancréatite d'origine immunologique** : Les patients doivent être surveillés étroitement afin de détecter tout signe clinique et symptôme suggérant une pancréatite aiguë. Le traitement par l'atezolizumab doit être suspendu en cas d'augmentation des taux sériques d'amylase ou de lipase de grade ≥ 3 (> 2 x LSN) ou de pancréatite de grade 2 ou 3 et un traitement par corticoïdes administré par voie intraveineuse (1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent) doit être instauré. Lorsque les symptômes s'améliorent, un traitement relais par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent doit être initié. Le traitement par l'atezolizumab peut être repris lorsque les taux sériques d'amylase et de lipase s'améliorent jusqu'à un grade ≤ 1 dans les 12 semaines ou que les symptômes de pancréatite sont résolus et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour. Le traitement par l'atezolizumab doit être arrêté définitivement en cas de pancréatite de grade 4 ou de pancréatite récidivante, quel qu'en soit le grade. **Myocardite d'origine immunologique** : Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe et symptôme de myocardite. Le traitement par l'atezolizumab doit être suspendu en cas de myocardite de grade 2 et un traitement par corticoïdes systémiques à une dose de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent doit être instauré. Le traitement par l'atezolizumab peut être repris si l'événement s'améliore jusqu'au grade ≤ 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour. Le traitement par l'atezolizumab doit être arrêté définitivement en cas de myocardite de grade 3 ou 4. **Néphrite d'origine immunologique :** Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout changement de la fonction rénale. Le traitement par l'atezolizumab doit être suspendu en cas de néphrite de grade 2 et un traitement par corticoïdes systémiques à une dose de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent doit être instauré. Le traitement par l'atezolizumab peut être repris si l'événement s'améliore jusqu'au grade ≤ 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour. Le traitement par l'atezolizumab doit être arrêté définitivement en cas de néphrite de grade 3 ou 4. **Myosite d'origine immunologique :** Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe et symptôme de myosite. Le traitement par l'atezolizumab doit être suspendu en cas de myosite de grade 2 ou 3 et un traitement par corticoïdes (1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent) doit être instauré. Si les symptômes s'améliorent jusqu'à un grade ≤ 1, la dose de corticoïdes doit être réduite progressivement, en fonction de l'état clinique. Le traitement par l'atezolizumab peut être repris si l'événement s'améliore jusqu'à un grade ≤ 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone par voie orale ou équivalent par jour. Le traitement par l'atezolizumab doit être arrêté définitivement en cas de myosite de grade 4 ou de grade 3 récurrente, ou s'il est impossible de réduire la dose de corticoïdes à l'équivalent de ≤ 10 mg de prednisone par jour dans les 12 semaines suivant la survenue de l'évènement. **Réactions liées à la perfusion** : Le débit de perfusion doit être réduit ou le traitement interrompu chez les patients présentant des réactions liées à la perfusion de grade 1 ou 2. L'atezolizumab doit être définitivement arrêté chez les patients présentant des réactions liées à la perfusion de grade 3 ou 4. Les patients présentant des réactions liées à la perfusion de grade 1 ou 2 peuvent continuer à recevoir l'atezolizumab après résolution de l'événement, avec une surveillance étroite ; une prémédication par des antipyrétiques et des antihistaminiques peut être envisagée. **Réactions cutanées sévères d'origine immunologique** : Des réactions cutanées sévères d'origine immunologique, y compris des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique, ont été rapportées chez des patients recevant l'atezolizumab. Les patients doivent être surveillés pour la détection de potentielle réaction cutanée sévère et d'autres causes doivent être exclues. Pour les réactions cutanées sévères suspectées, les patients doivent être adressés à un spécialiste pour un diagnostic et une prise en charge approfondis. Compte tenu de la gravité de l'effet indésirable, le traitement par l'atezolizumab doit être suspendu en cas de réaction cutanée de grade 3 et un traitement par des corticostéroïdes systémiques à une dose de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent doit être instauré. Le traitement par l'atezolizumab peut être repris si l'événement s'améliore jusqu'à un grade ≤ 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour. Le traitement par l'atezolizumab doit être arrêté définitivement en cas de réaction

cutanée de grade 4 et des corticoïdes doivent être administrés. Le traitement par l'atezolizumab doit être suspendu en cas de suspicion d'un syndrome de Stevens-Johnson ou d'une nécrolyse épidermique toxique. En cas de confirmation d'un syndrome de Stevens-Johnson ou d'une nécrolyse épidermique toxique, le traitement par l'atezolizumab doit être arrêté définitivement. L'atezolizumab doit être utilisé avec précaution chez un patient présentant un antécédent de réaction cutanée sévère ou mettant en jeu le pronostic vital lors d'un traitement antérieur par un autre médicament anticancéreux immunostimulant. **Précautions spécifiques à la maladie** : Utilisation d'atezolizumab en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine dans le cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïde métastatique : Les médecins doivent prendre en compte avec précaution les risques combinés des quatre médicaments atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel et carboplatine avant d'initier le traitement. Utilisation d'atezolizumab en association au nab-paclitaxel dans le cancer du sein triple négatif métastatique : Les neutropénies et les neuropathies périphériques apparues durant le traitement par atezolizumab et nab-paclitaxel peuvent être réversibles avec l'interruption de l'atezolizumab et/ou du nab-paclitaxel. Les médecins doivent consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du nab-paclitaxel pour connaître les précautions spécifiques et les contre-indications de ce médicament. Utilisation d'atezolizumab dans le carcinome urothélial pour des patients préalablement non traités et considérés inéligibles au cisplatine : l'atezolizumab doit être utilisé avec précaution chez les patients pour lesquels toute chimiothérapie serait inadaptée, après une évaluation approfondie de la balance bénéfices/risques potentielle dans chaque cas. Utilisation d'atezolizumab en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine : Les patients atteints d'un CBNPC avec mise en évidence, lors d'un examen d'imagerie, d'une infiltration tumorale des gros vaisseaux thoraciques ou d'une cavitation des lésions pulmonaires, ont été exclus de l'étude clinique pivotale IMpower150 suite à l'observation de plusieurs cas d'hémorragie pulmonaire d'évolution fatale, qui est un facteur de risque connu du traitement par bevacizumab. En l'absence de données, l'atezolizumab doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'un CBNPC avec mise en évidence, lors d'un examen d'imagerie, d'une infiltration tumorale des gros vaisseaux thoraciques ou d'une cavitation des lésions pulmonaires après une évaluation approfondie de la balance bénéfices/risques pour le patient. Utilisation d'atezolizumab en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine chez les patients atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ayant progressé après un traitement par erlotinib et bevacizumab : Dans l'étude clinique IMpower150, il n'y a pas de données sur l'efficacité d'atezolizumab en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine chez les patients avec EGFR muté ayant progressé après un traitement par erlotinib et bevacizumab. Utilisation d'atezolizumab en association au bevacizumab dans le carcinome hépatocellulaire : Les données chez les patients atteints d'un CHC de stade Child-Pugh B traités par l'atezolizumab en association au bevacizumab sont très limitées et il n'y a actuellement aucune donnée disponible chez les patients atteints d'un CHC de stade Child-Pugh C. Les patients traités par le bevacizumab présentent un risque accru d'hémorragie, et des cas d'hémorragie gastro-intestinale sévère, y compris des événements d'issue fatale, ont été rapportés chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) traités par l'atezolizumab en association au bevacizumab. Chez les patients atteints d'un CHC, le dépistage et le traitement des varices oesophagiennes doivent être effectués conformément à la pratique clinique avant l'initiation du traitement par l'association d'atezolizumab au bevacizumab. Le bevacizumab doit être arrêté définitivement chez les patients présentant un saignement de grade 3 ou 4 avec le traitement combiné. Veuillez-vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du bevacizumab. Un diabète peut survenir durant le traitement avec l'atezolizumab en association au bevacizumab. Les médecins doivent surveiller les concentrations sanguines de glucose avant l'initiation du traitement et périodiquement pendant le traitement avec l'atezolizumab en association au bevacizumab, en fonction de l'évaluation clinique. Utilisation d'atezolizumab en monothérapie en première ligne de traitement d'un CBNPC métastatique : Les médecins doivent prendre en compte le délai d'efficacité d'atezolizumab avant d'initier un traitement de première ligne en monothérapie chez les patients atteints d'un CBNPC. Un nombre plus élevé de décès a été observé dans les 2,5 mois après randomisation, suivi par un bénéfice de survie à long terme avec l'atezolizumab comparé à la chimiothérapie. Aucun facteur spécifique associé aux décès prématurés n'a pu être identifié. **Patients exclus des essais cliniques :** Les patients présentant les situations suivantes ont été exclus des essais cliniques : antécédent de maladie auto-immune, antécédent de pneumopathie inflammatoire, métastases cérébrales actives, infection par le VIH, le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C, maladie cardio-vasculaire significative et patients présentant une fonction hématologique et organique altérée, administration d'un vaccin vivant atténué dans les 28 jours avant l'inclusion, un traitement immunostimulant systémique dans les 4 semaines ou un traitement immunosuppresseur systémique dans les 2 semaines avant l'inclusion dans l'étude, une antibiothérapie par voie orale ou intraveineuse dans les 2 semaines avant l'initiation du traitement de l'étude. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS:** Aucune étude formelle d'interaction médicamenteuse pharmacocinétique n'a été conduite avec l'atezolizumab. L'atezolizumab étant éliminé de la circulation par catabolisme, aucune interaction médicamenteuse métabolique n'est attendue. Avant l'initiation d'un traitement par l'atezolizumab, l'utilisation de corticoïdes systémiques ou d'immunosuppresseurs doit être évitée car ils pourraient interférer avec l'activité pharmacodynamique et l'efficacité d'atezolizumab. Cependant, les corticoïdes systémiques ou d'autres immunosuppresseurs peuvent être utilisés après l'initiation d'un traitement par l'atezolizumab pour traiter des effets indésirables d'origine immunologique. **FERTILITÉ, GROSSESSE ET ALLAITEMENT : Femmes en âge de procréer** : Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par l'atezolizumab et pendant 5 mois après l'arrêt du traitement. **Grossesse** : Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation d'atezolizumab chez la femme enceinte. Sur la base du mécanisme d'action, l'atezolizumab a un risque potentiel d'avoir un effet nocif sur le foetus, incluant des taux plus élevés d'avortement ou d'enfants mort-nés. Les immunoglobulines humaines G1 (IgG1) sont connues pour traverser la barrière placentaire et l'atezolizumab est une IgG1. Par conséquent, l'atezolizumab peut être transmis de la mère au foetus en développement. L'atezolizumab ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si l'état clinique de la femme nécessite un traitement par l'atezolizumab. **Allaitement** : On ne sait pas si l'atezolizumab est excrété dans le lait maternel. L'atezolizumab est un anticorps monoclonal qui devrait être présent dans le colostrum et ensuite dans le lait à de faibles concentrations. Un risque pour le nouveau-né/nourrisson ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre le traitement par Tecentriq, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme. **Fertilité** : Aucune donnée clinique n'est disponible concernant les effets possibles de l'atezolizumab sur la fertilité. Aucune étude de toxicité sur la reproduction et le développement n'a été conduite avec l'atezolizumab. **EFFETS SUR L'APTITUDE A LA CONDUITE ET L'UTILISATION DE MACHINES** : Tecentriq a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il doit être recommandé aux patients ressentant une fatigue de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser de machines jusqu'à résolution de ces symptômes. **EFFETS INDESIRABLES** : La sécurité d'atezolizumab en monothérapie est basée sur les données groupées de 3 854 patients atteints de différents types de tumeurs. Les effets indésirables les plus fréquents ((> 10 %) étaient les suivants : fatigue, diminution de l'appétit, nausées, fièvre, éruption cutanée, toux, diarrhée, dyspnée, douleurs musculo-squelettiques, dorsalgie, asthénie, vomissements, prurit, arthralgie, infections des voies urinaires et céphalées. La sécurité d'atezolizumab administré en association à d'autres médicaments, a été évaluée chez 4 371 patients atteints de différents types de tumeurs. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) étaient les suivants : anémie, neutropénie, nausées, fatigue, thrombopénie, diarrhée, éruption cutanée, alopécie, constipation, diminution de l'appétit et neuropathie périphérique. **Infections et infestations** : infections des voies urinaires, infections pulmonaires,, sepsis**. Affections hématologiques et du système lymphatique** : anémie, thrombopénie, neutropénie, leucopénie , lymphopénie. **Affections du système immunitaire** : réactions liées à la perfusion, **Affections endocriniennes** : hypothyroïdie, hyperthyroïdie, diabète, insuffisance surrénalienne, hypophysite.**Troubles du métabolisme et de la nutrition** : diminution de l'appétit, hypokaliémie, hyponatrémie, hyperglycémie, hypomagnésémie. **Affections du système nerveux** : céphalée, neuropathie périphérique, syncope, vertige, syndrome de Guillain-Barré, méningo-encéphalite, syndrome myasthénique. **Affections oculaires** : uvéite. **Affections cardiaques** : myocardite. **Affections vasculaires** : hypotension. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : toux, dyspnée, pneumopathie inflammatoire, hypoxie, congestion nasale, rhinopharyngite, dysphonie. **Affections gastro-intestinales** : nausées, vomissements, diarrhées, constipation, vomissements, douleur abdominale, colite, dysphagie, douleur oropharyngée, stomatite, dysgueusie, pancréatite. **Affections hépatobiliaires** : augmentation du taux d'ASAT, augmentation du taux d'ALAT, hépatite. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : éruption cutanée,, prurit, alopécie, psoriasis, réactions cutanées sévères, pemphigoïde. **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : arthralgie, dorsalgie, douleur musculo-squelettique , myosite. **Affections du rein et des voies urinaires** : augmentation de la créatininémie, protéinurie, néphrite. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : fièvre, fatigue, asthénie, oedème périphérique, syndrome pseudo-grippal, frissons. **Investigations** : augmentation du taux de phosphatase alcaline dans le sang. *Pour plus de détails sur les effets secondaires, veuillez vous référer aux mentions légales complètes*. **Immunogénicité** : Dans plusieurs études cliniques, des patients ont développé des anticorps anti-médicament (ADA) apparus sous traitement. Les patients qui ont développé des ADA en cours de traitement avaient tendance à présenter, à l'initiation, un moins bon état de santé et des caractéristiques pathologiques plus avancées. Ces déséquilibres dans l'état de santé et les caractéristiques pathologiques à l'initiation peuvent biaiser l'interprétation des analyses pharmacocinétiques (PK), d'efficacité et de sécurité. Des analyses exploratoires ajustant les déséquilibres à l'initiation sur l'état de santé et les

caractéristiques pathologiques ont été menées pour évaluer l'effet des ADA sur l'efficacité. Ces analyses n'ont pas exclu une possible atténuation du bénéfice d'efficacité chez les patients ayant développé des ADA en comparaison aux patients n'ayant pas développé des ADA. Le délai médian de survenue des ADA variait de 3 semaines à 5 semaines. **SURDOSAGE** : Aucune information n'est disponible concernant le surdosage avec l'atezolizumab. En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés à la recherche de signes cliniques ou symptômes évocateurs d'effets indésirables et un traitement symptomatique approprié doit être instauré. **PROPRIÉTÉS/EFFETS :** Code ATC : L01XC32 – Agents antinéoplasiques, anticorps monoclonal. **CONDITIONS DE CONSERVATION:** Flacon non ouvert: A conserver au réfrigérateur (2°C - 8°C), Ne pas congeler. Ne pas secouer. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. Tecentriq ne contient aucun conservateur antimicrobien ou agent bactériostatique et doit être préparé par un professionnel de santé en utilisant une technique aseptique. ***Solution diluée:*** La stabilité physique et chimique du médicament après dilution a été démontrée pendant 24 heures à ≤ 30°C et pendant 30 jours entre 2°C et 8°C depuis le moment de la préparation. D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion préparée doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et conditions de conservation après dilution et jusqu'à l'utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C ou 8 heures à température ambiante (≤ 25°C), sauf en cas de dilution réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.**INSTRUCTIONS POUR LA DILUTION** : 20 mL de solution à diluer de Tecentriq doivent être prélevés du flacon et dilués dans une poche pour perfusion en PVC, polyéthylène (PE) ou polyoléfine (PO), polyéthylène (PE) ou polypropylène (PP) contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Après dilution, la concentration finale de la solution diluée doit être 3,2 et 16,8 mg/mL. La poche doit être doucement retournée pour mélanger la solution afin d'éviter la formation de mousse. Une fois la solution pour perfusion préparée, elle doit être administrée immédiatement. Les médicaments pour usage parentéral doivent être inspectés visuellement avant l'administration afin de détecter toute présence éventuelle de particules ou une décoloration. Si des particules ou une décoloration sont observées, la solution ne doit pas être utilisée. Aucune incompatibilité n'a été observée entre Tecentriq et les poches pour perfusion ayant des surfaces en contact avec la solution en polychlorure de vinyle (PVC), polyéthylène (PE) ou polyoléfine (PO). De plus, aucune incompatibilité n'a été observée avec les membranes de filtres en ligne composées de polyéthersulfone ou de polysulfone et les sets de perfusion ou autres dispositifs de perfusion composés de PVC, PE, polybutadiène ou polyétheruréthane. L'utilisation de filtres en ligne est optionnelle. Ne pas administrer simultanément avec d'autres médicaments sur la même ligne de perfusion. **CONDITIONS DE DÉLIVRANCE**: Tableau A (Liste I)/ Réservé à l'usage hospitalier. **Date de mise à jour :** Novembre 2022. **Pour une information plus complète, veuillez-vous référer aux mentions légales complètes. Pour toute information complémentaire, veuillez contacter Roche SA. Ivoire 05, Boulevard Sidi Mohamed Ben Abdellah Casablanca Marina - Casablanca – Tél : 05 22 95 90 00 – Fax : 05 22 95 90 01 – Pour toute notification d'évènements indésirables, veuillez nous contacter à l'adresse email morroco.drug_safety@roche.com.**

Alecensa® 150 mg, boîte de 224 gélules. **COMPOSITION:** *Principe actif*: Alectinib. ***Excipients*** : lactose monohydrate, hydroxypropylcellulose, lauryl sulfate de sodium, carboxymethylcellulose de calcium, stéarate de magnésium. ***Enveloppe de la gélule :*** carraghénane, chlorure de potassium, dioxyde de titane (E171), cire de carnauba, amidon de maïs, hypromellose, encre rose (oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), laque d'aluminium FD&C bleue N°2 E132, cire de carnauba, gomme laque blanche, monooléate de glycéryl, 1-butanol, alcool éthylique déshydraté. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** Alecensa est indiqué pour le traitement de patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) exprimant la kinase du lymphome anaplasique (ALK positif), localement avancé ou métastatique. **POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI : Posologie usuelle:** Un test ALK validé est nécessaire pour sélectionner les patients présentant un CPNPC ALK positif. Le statut ALK positif du CPNPC doit avoir été démontré avant l'instauration du traitement de première ligne par Alecensa. Les gélules d'Alecensa doivent être avalées entières avec un repas et ne doivent être ni ouvertes ni dissoutes. La posologie recommandée s'élève à 600 mg (quatre gélules de 150 mg chacune) administrés par voie orale deux fois par jour (dose totale quotidienne: 1200 mg). **Durée du traitement :** Il est recommandé de traiter le patient par Alecensa jusqu'à progression de la maladie ou toxicité non maîtrisable. **Prise retardée ou oubli d'une dose :** En cas d'oubli d'une dose prévue, les patients peuvent prendre immédiatement cette dose, sauf si la prochaine dose est prévue dans moins de 6 heures. En cas de vomissements après la prise d'une dose, les patients doivent prendre la dose suivante à l'horaire initialement prévu. **Ajustements de la posologie du fait d'effets indésirables/d'interactions:** La prise en charge d'effets indésirables peut exiger l'interruption temporaire du traitement par Alecensa, la réduction de la posologie ou l'arrêt complet du traitement. La posologie doit être réduite par paliers de 150 mg deux fois par jour en fonction de la tolérance. Le traitement doit être arrêté définitivement si des patients ne tolèrent pas la posologie de 300 mg deux fois par jour.

Tableau 1: Schéma de réduction de la posologie

	Niveau de posologie
Posologie	600 mg deux fois par jour
Première réduction de la posologie	450 mg deux fois par jour
Deuxième réduction de la posologie	300 mg deux fois par jour

Tableau 2: Recommandations relatives à l'ajustement posologique en cas d'effets indésirables spécifiques

Degré	**Traitement par Alecensa**
Pneumopathie interstitielle/Pneumonite (tous les grades)	Interruption immédiate et arrêt définitif en l'absence d'identification d'autres causes potentielles de pneumopathie interstitielle/pneumonite
Elévation du taux d'ALAT ou d'ASAT de grade ≥ 3 (> 5 fois LSN) avec bilirubine totale δ 2 fois LSN	Interruption temporaire jusqu'au retour aux valeurs initiales ou à un grade δ 1 (δ 3 fois LSN), puis reprise à dose réduite (voir tableau 1)
Elévation du taux d'ALAT ou d'ASAT de grade ≥ 2 (> 3 fois LSN) avec élévation de la bilirubine totale > 2 fois LSN en cas d'absence de cholestase ou d'hémolyse	Arrêt définitif d'Alecensa
Bradycardie[a] de grade 2 ou de grade 3 (symptomatique, potentiellement sévère et médicalement significative, nécessitant une intervention médicale)	Interruption temporaire jusqu'au retour à une bradycardie de grade δ 1 (asymptomatique) ou à une fréquence cardiaque ≥ 60/min. Evaluation des médicaments concomitants connus pour provoquer une bradycardie et des médicaments antihypertenseurs. Si un traitement concomitant pouvant contribuer à provoquer une bradycardie est identifié et arrêté, ou si sa posologie est ajustée, reprise du traitement à la dose antérieure après le retour à une bradycardie de grade δ 1 (asymptomatique) ou à une fréquence cardiaque ≥ 60/min. Si aucun traitement concomitant pouvant contribuer à provoquer une bradycardie n'est identifié, ou si un tel traitement n'est pas arrêté ou sa posologie n'est pas ajustée, reprise du traitement à dose réduite (voir tableau 1) après retour à une bradycardie de grade ≤ 1 (asymptomatique) ou à une fréquence cardiaque ≥ 60/min.
Bradycardie[a] de grade 4 (conséquences engageant le pronostic vital, nécessitant une intervention urgente)	Arrêt définitif si aucun médicament concomitant pouvant contribuer à provoquer une bradycardie n'est identifié. Si un traitement concomitant pouvant contribuer à provoquer une bradycardie est identifié et arrêté, ou si sa posologie est ajustée, reprise du traitement à dose réduite (voir tableau 1) après retour à une bradycardie de grade δ 1 (asymptomatique) ou à une fréquence cardiaque ≥ 60/min sous surveillance fréquente selon l'indication clinique. En cas de réapparition, arrêt définitif.
Elévation de la CPK > 5 fois LSN	Interruption temporaire jusqu'au retour à la valeur initiale ou à δ 2,5 fois LSN, puis reprise à la dose précédente
Elévation de la CPK > 10 fois LSN ou apparition à deux reprises d'une élévation de la CPK > 5 fois LSN	Interruption temporaire jusqu'au retour à la valeur initiale ou à δ 2,5 fois LSN, puis reprise à dose réduite (voir tableau 1)
Insuffisance rénale de grade 3	Interruption temporaire jusqu'au retour de la créatinine sérique à une valeur δ 1,5 fois LSN, puis reprise à dose réduite
Insuffisance rénale de grade 4	Arrêt définitif d'Alecensa
Suspicion ou confirmation d'anémie hémolytique avec hémoglobine < 10 g/dl (grade ≥ 2)	Arrêter temporairement, jusqu'à la normalisation des valeurs, puis soit poursuivre le traitement à dose réduite (voir tableau 1), soit l'arrêter définitivement.

ALAT = alanine aminotransférase; ASAT = aspartate aminotransférase; LSN = limite supérieure de la normale; aFréquence cardiaque inférieure à 60 battements par minute

Instructions posologiques particulières: Patients présentant des troubles de la fonction hépatique :Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, la posologie doit s'élever à 450 mg deux fois par jour par voie orale (dose totale quotidienne: 900 mg). Patients présentant des troubles de la fonction rénale: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Alecensa n'a pas été étudié chez les patients présentant une altération sévère de la fonction rénale. L'élimination de l'alectinib par voie rénale étant toutefois négligeable, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère. Patients âgés : Aucun ajustement posologique d'Alecensa n'est nécessaire chez les patients âgés de ≥ 65 ans. Enfants et adolescents : La sécurité et l'efficacité d'Alecensa n'ont pas été évaluées chez les enfants et les adolescents (< 18 ans).Prise retardée :En cas d'oubli d'une dose prévue d'Alecensa, les patients peuvent prendre immédiatement cette dose, sauf si la prochaine dose est prévue dans moins de 6 heures. En cas de vomissements après la prise d'une dose d'Alecensa, les patients doivent prendre la dose suivante à l'horaire initialement prévu. Mode d'administration : Les gélules d'Alecensa doivent être avalées entières avec un repas et ne doivent être ni ouvertes ni dissoutes. **CONTRE-INDICATIONS :** · Hypersensibilité connue à l'alectinib ou à l'un des excipients. **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS : Pneumopathie interstitielle/Pneumonite** : Des cas de pneumopathie interstitielle/pneumonite ont été rapportés au cours des études cliniques menées avec Alecensa. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance afin de déceler tout symptôme pulmonaire évocateur d'une pneumopathie. L'administration d'Alecensa doit être immédiatement interrompue en cas de diagnostic d'une pneumopathie interstitielle/pneumonite chez des patients.Arrêter définitivement l'administration du médicament si aucune autre cause potentielle de pneumopathie interstitielle/pneumonite n'a pu être identifiée. **Hépatotoxicité :** Des élévations de l'alanine aminotransférase (ALAT) ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT) de plus de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), ainsi que de la bilirubine de plus de 3

fois la LSN se sont produites chez des patients traités par Alecensa dans le cadre des études cliniques pivots. La plupart de ces événements se sont produits au cours des 3 premiers mois du traitement. La fonction hépatique (comprenant un dosage de l'ALAT, de l'ASAT et de la bilirubine totale) doit être contrôlée par des analyses de laboratoire avant le début du traitement, puis toutes les deux semaines au cours des trois premiers mois de traitement. Le contrôle doit ensuite être poursuivi à intervalles réguliers, car des événements peuvent aussi se produire après 3 mois; les patients présentant des taux sériques élevés de transaminases et de bilirubine doivent être contrôlés de manière plus étroite. En fonction du degré de sévérité de l'effet indésirable, l'administration d'Alecensa doit être interrompue, puis, le cas échéant, poursuivie à dose réduite ou arrêtée définitivement, comme indiqué au tableau 2. **Myalgie sévère et élévation de la créatine phosphokinase (CPK)** : Des myalgies ou des douleurs musculo-squelettiques, parmi lesquelles des événements de grade 3, ont été observées dans les études pivots menées avec Alecensa. Il convient de demander aux patients de signaler toute douleur, fatigue ou faiblesse musculaire inexpliquée. Les taux de CPK doivent être mesurés toutes les 2 semaines au cours du premier mois du traitement et chez les patients signalant des symptômes, selon l'indication clinique. En fonction du degré de sévérité de l'élévation de la CPK, le traitement par Alecensa doit être temporairement suspendu puis repris ou une réduction posologique doit avoir lieu. **Bradycardie** : Des bradycardies symptomatiques peuvent se produire lors de l'administration d'Alecensa. Il convient de surveiller la fréquence cardiaque et la pression artérielle. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas de bradycardie asymptomatique. En cas de survenue d'une bradycardie symptomatique ou d'événements potentiellement mortels chez des patients, il convient de procéder à un réexamen et à une évaluation critique des médicaments concomitants et des éventuels médicaments antihypertenseurs pouvant contribuer à provoquer une bradycardie. Le traitement par Alecensa doit être ajusté comme indiqué au tableau 2. **Anémie hémolytique** : La survenue d'une anémie hémolytique a été rapportée en lien avec Alecensa (voir « Effets indésirables»). Si le taux d'hémoglobine est inférieur à 10 g/dl et qu'il existe une suspicion d'anémie hémolytique, le traitement par Alecensa doit être temporairement arrêté et il convient de procéder aux analyses de laboratoire correspondantes. Si la suspicion d'anémie hémolytique se confirme, le traitement par Alecensa sera soit poursuivi à dose réduite en cas de disparition de l'anémie, soit arrêté de manière définitive. **Insuffisance rénale :** Des patients traités par Alecensa dans le cadre des études cliniques pivots déterminantes pour l'homologation du médicament ont présenté une altération de la fonction rénale et dans certains cas même une insuffisance rénale de grade ≥ 3, dont l'issue a été fatale dans deux cas. Le délai médian jusqu'à l'apparition d'une insuffisance de grade ≥ 3 était de 3,7 mois (intervalle de 0,5 à 14,7 mois). Une insuffisance rénale de grade 4 exige l'arrêt définitif d'Alecensa. Lors d'une insuffisance rénale de grade 3, le traitement par Alecensa doit être temporairement suspendu jusqu'au retour de la créatinine sérique à une valeur 1,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), puis repris à dose réduite (voir tableau 2). **Perforation gastro-intestinale** : Des cas de perforation gastro-intestinale ont été rapportés chez des patients à risque accru (p. ex. antécédents de diverticulite, métastases du tractus gastro-intestinal, utilisation concomitante de médicaments présentant un risque connu de perforation gastro-intestinale) traités par Alecensa. L'interruption du traitement par Alecensa doit être envisagée chez les patients atteints de perforation gastro-intestinale. Les patients doivent être informés des signes et symptômes des perforations gastro-intestinales, et il doit leur être demandé de consulter un médecin sans délai en cas de survenue de tels signes et symptômes. **Photosensibilité** : Une photosensibilité à la lumière du soleil a été rapportée lors de l'administration d'Alecensa . Il convient de conseiller aux patients de prévenir toute exposition prolongée au soleil pendant la prise d'Alecensa et au moins 7 jours après la fin du traitement. Il convient également de conseiller aux patients d'utiliser un écran solaire à large spectre (contre le rayonnement ultraviolet A et B – UVA et UVB) ainsi qu'un baume à lèvres avec protection solaire (facteur de protection FPS ≥ 50) afin de se protéger en supplément contre tout coup de soleil potentiel. **Toxicité embryo-foetale** : Alecensa peut provoquer des lésions foetales lorsqu'il est administré à des femmes enceintes. Les patientes en âge de procréer ou les femmes en âge de procréer dont le partenaire masculin est traité par Alecensa doivent utiliser des méthodes de contraception hautement efficaces au cours du traitement et pendant au moins trois mois après la prise de la dernière dose d'Alecensa. **Intolérance au lactose** : Les gélules d'Alecensa contiennent du lactose. Les patients souffrant des maladies héréditaires rares que sont l'intolérance au galactose, le déficit en lactase de Lapp ou le syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent donc pas prendre ce médicament. **Sodium :** Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par gélule, c.-à-d. qu'il est essentiellement «sans sodium».**INTERACTIONS : Effets d'Alecensa sur d'autres médicaments** Substrats du CYP : Les études *in vitro* indiquent que ni l'alectinib ni son métabolite actif principal (M4) n'inhibent le CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, ou CYP2D6 aux concentrations cliniquement significatives. L'alectinib et le M4 induisent une inhibition faible et temps-dépendante du CYP3A4. *In vitro*, l'alectinib affiche un faible potentiel d'induction du CYP3A4 et du CYP2B6 aux concentrations cliniques. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'administration simultanée de substrats du CYP3A. Bien que des études *in vitro* indiquent que l'alectinib est un inhibiteur du CYP2C8, des modélisations pharmacocinétiques basées sur la physiologie (PBPK) laissent supposer que l'alectinib aux concentrations cliniquement significatives ne présente aucun potentiel d'augmentation des concentrations plasmatiques de substrats du CYP2C8 administrés simultanément. Substrats de la P-gp et de la BCRP : Une surveillance appropriée est recommandée en cas d'administration simultanée d'alectinib et de substrats de la P-gp ou de la BCRP affichant un index thérapeutique étroit (comme la digoxine, le dabigatran, le méthotrexate). **Effets d'autres médicaments sur Alecensa** : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'administration simultanée d'Alecensa et d'inducteurs du CYP3A ou d'inhibiteurs du CYP3A. Médicaments qui augmentent le pH gastrique : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'administration simultanée d'Alecensa et d'inhibiteurs de la pompe à protons ou d'autres médicaments qui augmentent le pH gastrique (comme les antagonistes des récepteurs H2 ou les antiacides). Effet de protéines de transport sur la cinétique de l'alectinib : D'après les données in vitro, l'alectinib n'est pas un substrat de la P-gp. L'alectinib et le M4 ne sont pas non plus des substrats de la BCRP ni du polypeptide transporteur d'anions organiques (OATP) 1B1/B3. Par contre, le M4 est un substrat de la P-gp. L'alectinib inhibant la P-gp, son administration simultanée avec des inhibiteurs de la P-gp ne devrait pas avoir d'effet significatif sur l'exposition au M4. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT** : - **Femmes et hommes en âge de procréer / Contraception** : Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer d'éviter toute grossesse au cours d'un traitement par Alecensa. Les patientes en âge de procréer ou les femmes en âge de procréer dont le partenaire masculin est traité par Alecensa doivent utiliser des méthodes de contraception hautement efficaces au cours du traitement et pendant au moins trois mois après la prise de la dernière dose d'Alecensa. **Grossesse** : Aucune étude clinique avec Alecensa n'a été réalisée chez des femmes enceintes. et l'administration d'Alecensa pendant les contractions et l'accouchement n'a pas été étudiée. Du fait de son mécanisme d'action, Alecensa est susceptible de provoquer des lésions du foetus lorsqu'il est administré à des femmes enceintes. Les patientes ou les femmes dont le partenaire masculin prend Alecensa et qui tombent enceintes au cours du traitement par Alecensa ou dans les 3 mois suivant la prise de la dernière dose doivent contacter leur médecin et être informées des risques de lésions du foetus. **Allaitement** : On ignore si Alecensa ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Toutefois, comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel humain et que des effets nuisibles pour le nourrisson sont possibles, il convient de conseiller aux mères traitées par Alecensa de renoncer à l'allaitement. **Fertilité** : Aucune étude pour évaluer les effets d'Alecensa sur la fertilité n'a été réalisée chez l'animal. Dans les études toxicologiques générales, aucun effet indésirable sur les organes reproducteurs masculins ou féminins n'a été observé (voir « Données précliniques »).**Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines** : Aucune étude concernant l'effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines n'a été effectuée. **EFFETS INDESIRABLES** : Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20%) dans les études cliniques étaient les suivants: constipation (36 %), oedèmes (34 %, y compris oedème périphérique, oedème, oedème généralisé, oedème palpébral, oedème périorbitaire), myalgie (31 %, y compris myalgie et douleurs musculo-squelettiques), nausées (22 %), élévation de la bilirubine (21 %, y compris élévation de la bilirubine dans le sérum, hyperbilirubinémie et élévation de la bilirubine conjuguée), anémie (20 %, y compris anémie et diminution du taux d'hémoglobine) et éruption cutanée (20 %, y compris éruption, éruption maculo-papuleuse, dermatite acnéiforme, érythème, éruption généralisée, éruption papuleuse, éruption prurigineuse et éruption maculaire). Les autres effets indésirables sont les suivants : Affections hématologiques et du système lymphatique : anémie et anémie hémolytique. Affections du système nerveux : dysgueusie et hypogueusie. Affections oculaires : troubles visuels (vision floue, altération visuelle, « mouches volantes», réduction de l'acuité visuelle, de déficience visuelle et diplopie). Affections du rein et des voies urinaires : élévation de la créatinine sérique, atteinte rénale aiguë. Affections cardiaques : bradycardie et bradycardie sinusale. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : pneumopathie interstitielle/pneumonite. Affections gastro-intestinales : constipation, nausées, diarrhée, vomissements, stomatite et ulcération buccale. Affections hépatobiliaires : élévation de la bilirubine (élévation de la bilirubine dans le sérum, hyperbilirubinémie et élévation de la bilirubine conjuguée), élévation de l'ASAT, élévation de l'ALAT, élévation de la phosphatase alcaline, lésion hépatique d'origine médicamenteuse. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : éruption cutanée (éruption maculo-papuleuse, dermatite acnéiforme, érythème, éruption cutanée généralisée, éruption papuleuse, éruption prurigineuse et éruption maculaire), réaction de photosensibilité. Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : myalgie et douleurs musculo-squelettiques, élévation de la créatine phosphokinase dans le sang. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : oedèmes (oedèmes périphériques, oedèmes, oedèmes généralisés, oedèmes palpébraux et oedèmes périorbitaires, prise de poids. Effets

indésirables après commercialisation : Une élévation de la phosphatase alcaline a été rapportée comme effet indésirable en lien avec l'utilisation d'Alecensa, après la commercialisation. **SURDOSAGE** : Aucun surdosage n'a été rencontré dans le cadre des études cliniques. Traitement : Les patients doivent être étroitement surveillés en cas de surdosage et recevoir de manière générale un traitement de soutien. Il n'existe aucun antidote spécifique pour un surdosage d'Alecensa. **PROPRIETES/EFFETS :** Code ATC: L01XE36 - Inhibiteur sélectif des tyrosines kinases ALK et RET. **REMARQUES CONCERNANT LE STOCKAGE** : Conserver le médicament hors de portée des enfants. Ne pas conserver au-dessus de 30 °C; conserver dans l'emballage d'origine afin de protéger le contenu de la lumière et de l'humidité. **CONDITIONS DE DELIVRANCE** : Tableau A (liste I). **Mise à jour de l'information : Août 2022. Pour une information plus complète, veuillez-vous référer aux mentions légales complètes. Pour toute information complémentaire, veuillez contacter Roche SA. Ivoire 05 – Casablanca Marina – Bvd Sidi Med Ben Abdellah –Casablanca – Tél : 05 22 95 90 00 – Fax : 05 22 95 90 01 – Pour toute notification d'évènements indésirables, veuillez nous contacter à l'adresse email : morocco.drug_safety@roche.com.**