

**IMMUNOTHÉRAPIE ANTI PD-L1, EN MONOTHÉRAPIE
OU EN ASSOCIATION, AYANT PROUVÉ SON EFFICACITÉ
ET SA TOLÉRANCE DANS :**



**CANCER BRONCHIQUE
NON À PETITES CELLULES (CBNPC)**

**CANCER BRONCHIQUE
À PETITES CELLULES (CBPC)**



**CARCINOME
HÉPATOCELLULAIRE**



CARCINOME UROTHÉLIAL



UN FLACON, UNE DOSE
TOUTES LES 3 SEMAINES

GUIDE PRATIQUE

- **4 Mécanisme d'action**

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

- **8 Indications et posologie**

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

- **12 Algorithme**

- **18 Bien prescrire TECENTRIQ®**

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

- **28 Bien administrer TECENTRIQ®**

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

- **37 Mentions légales**

✧ Système immunitaire et tumeur⁽³⁾

Avancées importantes⁽³⁾ :

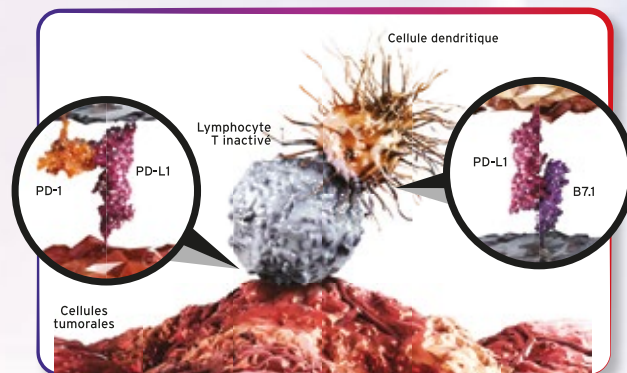
Chez les patients porteurs de tumeur, un mécanisme d'échappement se développe, qui empêche les cellules du système immunitaire d'éliminer les cellules tumorales :

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

✧ Mécanisme d'action

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

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

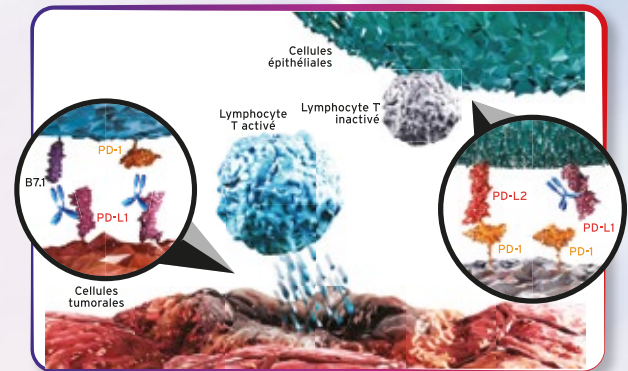


Atezolizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline G1 (IgG1), à Fc modifié.⁽²⁾

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

- Assure un double blocage des récepteurs PD-1 et B7.1,
- Empêche l'inhibition de la réponse immunitaire médiée par PD-L1/PD-1,
- Réactive la réponse immunitaire antitumorale,
- Sans induire de cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante.

- L'atezolizumab n'affecte pas l'interaction PD-L2/PD-1, permettant de maintenir les signaux inhibiteurs médiés par PD-L2/PD-1.⁽²⁾



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

Indications thérapeutiques⁽²⁾

› Cancer bronchique non à petites cellules :

EN PREMIÈRE LIGNE DE TRAITEMENT



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



- **TECENTRIQ®, en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde métastatique.**
Chez les patients atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif), TECENTRIQ®, en association au bevacizumab,

paclitaxel et carboplatine, est indiqué seulement après échec des thérapies ciblées appropriées.



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

EN DEUXIÈME LIGNE DE TRAITEMENT



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



- **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

› Carcinome urothélial :



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

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

Posologie et mode d'administration⁽²⁾

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

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

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

Posologie⁽²⁾

● **TECENTRIQ® en monothérapie⁽²⁾**

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

● **TECENTRIQ® en association⁽²⁾**

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

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

TECENTRIQ® en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine.

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

TECENTRIQ® ANTI-PD-L1

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

TECENTRIQ® en association au nab-paclitaxel et carboplatine

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

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

Première ligne (1L) d'un CBPC de stade étendu**TECENTRIQ® en association au carboplatine et à l'étoposide**

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

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

Carcinome hépatocellulaire (CHC)**TECENTRIQ® en association au bevacizumab**

La dose recommandée de Tecentriq est de 1 200 mg suivie du bevacizumab à la dose de 15 mg/kg de poids corporel, administrés par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines.

› Durée du traitement⁽²⁾

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

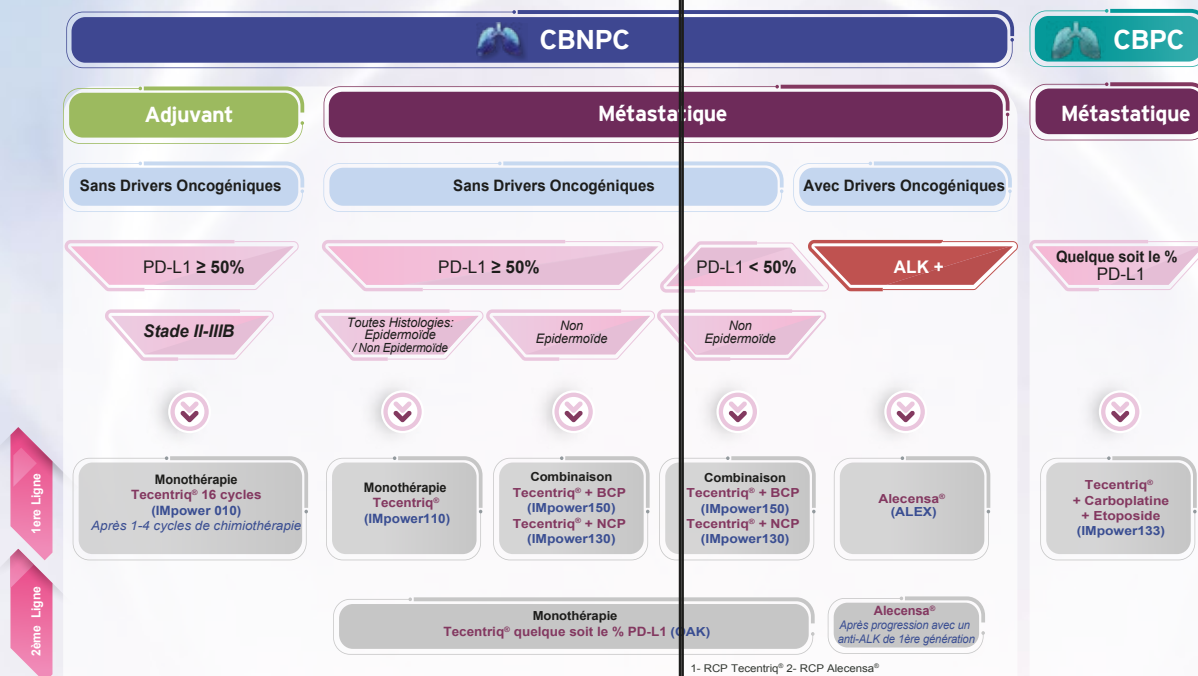
› Oubli ou retard de dose⁽²⁾

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

› Modifications de dose pendant le traitement⁽²⁾

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

TECENTRIQ® & ALECENSA® dans le cancer bronchique^{1,2}



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

 Dose recommandée⁽²⁾

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



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



**Toutes
les
3 semaines**

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



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



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

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



Patients âgés⁽²⁾

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population, aucune adaptation posologique de TECENTRIQ[®] n'est requise chez les patients âgés de 65 ans et plus.



Patients asiatiques⁽²⁾

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



Insuffisance rénale⁽²⁾

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

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



Insuffisance hépatique⁽²⁾

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



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

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



Fertilité, grossesse et allaitement⁽²⁾

› **Femmes en âge de procréer**

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

› **Grossesse**

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

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



Fertilité, grossesse et allaitement⁽²⁾

✧ Allaitement

Interrompre soit l'allaitement, soit le traitement par TECENTRIQ[®] en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

✧ Fertilité

Aucune donnée clinique n'est disponible.

✧ Contre-indications⁽²⁾

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

✧ Précautions d'emploi⁽²⁾

Ces patients ont été exclus des essais cliniques :

✧ Patients présentant⁽²⁾ :

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

› Patients auxquels a été administré⁽²⁾

- Un vaccin vivant atténué dans les 28 jours avant l'inclusion
- Un traitement immunostimulant systémique dans les 4 semaines avant l'inclusion
- Un traitement immunosuppresseur systémique dans les 2 semaines avant l'inclusion dans l'étude
- Une antibiothérapie par voie orale ou intraveineuse dans les 2 semaines avant l'initiation du traitement de l'étude

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

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



AVANT L'INITIATION DU TRAITEMENT⁽²⁾

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



APRÈS L'INITIATION DU TRAITEMENT⁽²⁾

- La plupart des effets indésirables d'origine immunologique survenus au cours du traitement par l'atezolizumab ont été réversibles à l'arrêt d'atezolizumab et l'initiation de corticoïdes et/ou de soins de support.
- Des effets indésirables d'origine immunologique affectant plus d'un système d'organes ont été observés.
- Des effets indésirables d'origine immunologique avec l'atezolizumab peuvent survenir après la dernière dose d'atezolizumab.

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



Conditionnement ⁽²⁾

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



Précautions de conservation⁽²⁾

➤ Avant ouverture⁽²⁾



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

Précautions particulières d'élimination et de manipulation⁽²⁾

Préparation⁽²⁾

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

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



1

- **20 mL de solution** de TECENTRIQ® doivent être prélevés du flacon et dilués dans une **poche pour perfusion** avec solution de chlorure de sodium à 0,9%. **Après dilution, la concentration finale de la solution diluée doit être entre 3,2 et 16,8 mg/mL.**



2

- La poche doit être **doucement retournée pour mélanger la solution** afin d'éviter la formation de mousse.



3

- Ce médicament **ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments**, à l'exception de la solution de chlorure de sodium à 0,9%.

4

- Une fois la solution préparée, elle doit être **administrée immédiatement.**



5

➤ Après reconstitution⁽²⁾



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

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

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

D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion préparée doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et conditions de conservation après dilution et jusqu'à

l'utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C ou 8 heures à température ambiante (≤ 25 °C).

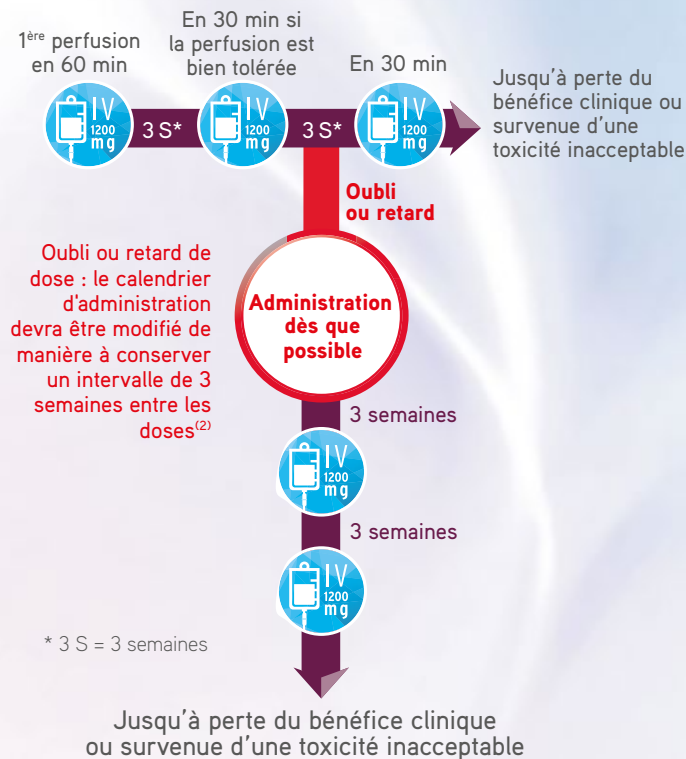
- Ne pas administrer simultanément avec d'autres médicaments sur la même ligne de perfusion.



Mode d'administration⁽²⁾

- **TECENTRIQ® doit être administré par voie intraveineuse**
- Les perfusions **ne doivent pas être administrées en injection rapide ou bolus intraveineux**
- **La dose initiale** de TECENTRIQ® doit être administrée en **60 minutes**
- **Si la première perfusion est bien tolérée**, toutes les perfusions suivantes peuvent être administrées en **30 minutes**
- Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de marque et le numéro du lot du produit administré doivent être clairement inscrits dans le dossier du patient.

TECENTRIQ® en monothérapie⁽²⁾



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

TECENTRIQ® en association⁽²⁾



*TECENTRIQ® + BEVACIZUMAB +
CARBOPLATINE/PACLITAXEL*

Veuillez également vous référer aux RCP des produits administrés en association

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

TECENTRIQ® en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine.

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

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

➤ **Oubli ou retard de dose⁽²⁾**

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

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

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

 Durée de traitement⁽²⁾

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

 Efficacité et sécurité cliniques⁽²⁾

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

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

- Absence de symptômes et de signes (incluant une détérioration des paramètres biologiques [p. ex., hypercalcémie nouvelle ou s'aggravant]) indiquant sans équivoque une progression de la maladie.
- Absence de déclin de l'indice de performance ECOG
- Absence de progression tumorale au niveau des sites anatomiques critiques (p. ex., atteinte leptoméningée) ne pouvant être facilement traitée et stabilisée par les interventions médicales autorisées par le protocole avant l'administration suivante du médicament
- Preuve d'un bénéfice clinique évalué par l'investigateur



Références

1. Socinski MA, Jotte R, Cappuzzo F, et al; IMpower150 . Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. N Engl J Med. 2018;378:2288-2301.
2. RCP TECENTRIQ®
3. Françoise Moreau-Gachelin et al. L'immunothérapie des tumeurs : une nouvelle arme contre le cancer. ScienSAs', Inserm.
http://scienzas.inserm.fr/sites/default/files/Immunoth%C3%A9rapie_2du30mars2016.pdf





Pour toute information complémentaire veuillez contacter :

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

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

e-mail : morocco.medinfo@roche.com

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

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

Fax : +212 (0) 522 95 90 59

Tecentriq® 1 200 mg/20 ml & 840 mg/14 m, solution à diluer pour perfusion, boîte de 1 flacon.

COMPOSITION: Principe actif: atezolizumab. Excipients : L-histidine, acide acétique glacial, saccharose, polysorbate 20, eau pour préparations injectables. **INDICATIONS**

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

non à petites cellules (CBNPC) de stade précoce : Tecentriq en monothérapie est indiqué dans le traitement adjuvant, après résection complète et chimiothérapie à base de platine, des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avec un risque élevé de récurrence, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 50\%$ sur les cellules tumorales (TC) et qui ne présentent pas de CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif). **CBNPC métastatique :** • Tecentriq, en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un 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 CBNPC métastatique dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 50\%$ sur les TC ou $\geq 10\%$ sur les cellules

immunitaires infiltrant la tumeur (IC) et qui ne sont pas atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) • Tecentriq en monothérapie est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 50\%$ sur les TC ou $\geq 10\%$ sur les cellules

immunitaires infiltrant la tumeur (IC) et qui ne sont pas atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) • Tecentriq en monothérapie est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 50\%$ sur les TC ou $\geq 10\%$ sur les cellules

immunitaires infiltrant la tumeur (IC) et qui ne sont pas atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) • Tecentriq en monothérapie est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 50\%$ sur les TC ou $\geq 10\%$ sur les cellules

immunitaires infiltrant la tumeur (IC) et qui ne sont pas atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) • Tecentriq en monothérapie est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 50\%$ sur les TC ou $\geq 10\%$ sur les cellules

immunitaires infiltrant la tumeur (IC) et qui ne sont pas atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) • Tecentriq en monothérapie est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 50\%$ sur les TC ou $\geq 10\%$ sur les cellules

immunitaires infiltrant la tumeur (IC) et qui ne sont pas atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) • Tecentriq en monothérapie est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 50\%$ sur les TC ou $\geq 10\%$ sur les cellules

immunitaires infiltrant la tumeur (IC) et qui ne sont pas atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) • Tecentriq en monothérapie est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 50\%$ sur les TC ou $\geq 10\%$ sur les cellules

immunitaires infiltrant la tumeur (IC) et qui ne sont pas atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) • Tecentriq en monothérapie est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 50\%$ sur les TC ou $\geq 10\%$ sur les cellules

immunitaires infiltrant la tumeur (IC) et qui ne sont pas atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) • Tecentriq en monothérapie est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 50\%$ sur les TC ou $\geq 10\%$ sur les cellules

immunitaires infiltrant la tumeur (IC) et qui ne sont pas atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) • Tecentriq en monothérapie est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 50\%$ sur les TC ou $\geq 10\%$ sur les cellules

administrée par voie intraveineuse toutes les quatre semaines. Lorsque Tecentriq est administré en association, veuillez également vous référer aux RCP des produits administrés en association.

Tableau 1 : Dose recommandée pour Tecentriq en administration par voie intraveineuse :

Indication	Dose recommandée et calendrier	Durée du traitement
Tecentriq en monothérapie		
Carcinome urothélial en 1 ^{ère} ligne de traitement	• 840 mg toutes les 2 semaines ou • 1 200 mg toutes les 3 semaines ou • 1 680 mg toutes les 4 semaines	Jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable
CBNPC de stade précoce	• 840 mg toutes les 2 semaines ou • 1 200 mg toutes les 3 semaines ou • 1 680 mg toutes les 4 semaines	Pendant 1 an ou jusqu'à récurrence de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. Une durée de traitement supérieure à 1 an n'a pas été étudiée.
Carcinome urothélial en 2 ^{ème} ligne de traitement	• 840 mg toutes les 2 semaines ou • 1 200 mg toutes les 3 semaines ou • 1 680 mg toutes les 4 semaines	Jusqu'à perte du bénéfice clinique ou survenue d'une toxicité inacceptable
Tecentriq en association		
CBNPC non-épidermoïde en 1 ^{ère} ligne de traitement avec bevacizumab, paclitaxel et carboplatine	Phases d'induction et d'entretien : • 840 mg toutes les 2 semaines ou • 1 200 mg toutes les 3 semaines ou • 1 680 mg toutes les 4 semaines Tecentriq doit être administré en premier lorsque l'administration a lieu le même jour. Phase d'induction pour les traitements en association (quatre ou six cycles) : le bevacizumab, le paclitaxel, puis le carboplatine sont administrés toutes les trois semaines. Phase d'entretien (sans chimiothérapie) : bevacizumab toutes les 3 semaines.	Jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. Des réponses atypiques (c'est-à-dire une progression initiale de la maladie suivie d'un rétrécissement de la tumeur) ont été observées lors de la poursuite du traitement par Tecentriq après progression de la maladie. Un traitement au-delà de la progression de la maladie peut être envisagé à la discrétion du médecin.
CBNPC non-épidermoïde en 1 ^{ère} ligne de traitement avec nab-paclitaxel et carboplatine	Phases d'induction et d'entretien : • 840 mg toutes les 2 semaines ou • 1 200 mg toutes les 3 semaines ou • 1 680 mg toutes les 4 semaines Tecentriq doit être administré en premier lorsque l'administration a lieu le même jour. Phase d'induction pour les traitements en association (quatre ou six cycles) : le nab-paclitaxel et le carboplatine sont administrés au jour 1 ; de plus, le nab-paclitaxel est administré aux jours 8 et 15 de chaque cycle de 3 semaines.	Jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. Des réponses atypiques (c'est-à-dire une progression initiale de la maladie suivie d'un rétrécissement de la tumeur) ont été observées lors de la poursuite du traitement par Tecentriq après progression de la maladie. Un traitement au-delà de la progression de la maladie peut être envisagé à la discrétion du médecin.
Cancer bronchique à petites cellules (CBPC) de stade étendu en 1 ^{ère} ligne de traitement avec carboplatine et étoposide	Phases d'induction et d'entretien : • 840 mg toutes les 2 semaines ou • 1 200 mg toutes les 3 semaines ou • 1 680 mg toutes les 4 semaines	Jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. Des réponses atypiques (c'est-à-dire une progression initiale de la maladie suivie d'un rétrécissement de la

Indication	Dose recommandée et calendrier	Durée du traitement
	Tecentriq doit être administré en premier lorsque l'administration a lieu le même jour. Phase d'induction pour les traitements en association (quatre cycles) : le carboplatine, puis l'étoposide, sont administrés au jour 1 ; l'étoposide est également administré aux jours 2 et 3 de chaque cycle de 3 semaines.	tumeur) ont été observées lors de la poursuite du traitement par Tecentriq après progression de la maladie. Un traitement au-delà de la progression de la maladie peut être envisagé à la discrétion du médecin.
Cancer du sein triple négatif (CSTN) localement avancé non résecable ou métastatique en 1 ^{ère} ligne de traitement avec nab-paclitaxel	• 840 mg toutes les 2 semaines ou • 1 200 mg toutes les 3 semaines ou • 1 680 mg toutes les 4 semaines Tecentriq doit être administré avant le nab-paclitaxel lorsque l'administration a lieu le même jour. Le nab-paclitaxel doit être administré à la dose de 100 mg/m² aux jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours.	Jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.
Carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résecable avec bevacizumab	• 840 mg toutes les 2 semaines ou • 1 200 mg toutes les 3 semaines ou • 1 680 mg toutes les 4 semaines Tecentriq doit être administré avant le bevacizumab lorsque l'administration a lieu le même jour. Le bevacizumab doit être administré à la dose de 15 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines.	Jusqu'à perte du bénéfice clinique ou survenue d'une toxicité inacceptable.

Oubli ou retard de dose : Si une dose programmée de Tecentriq est oubliée, elle doit être administrée dès que possible. Le calendrier d'administration devra être modifié de manière à conserver l'intervalle approprié 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 **Tableau 2 : Recommandations de modification de dose pour Tecentriq :**

Effet indésirable à médiation immunitaire	Sévérité	Modification du traitement
Pneumopathie inflammatoire	Grade 2	Suspendre Tecentriq et instaurer un traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent. 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.
	Grade 3 ou 4	Arrêt définitif de Tecentriq.
Hépatite chez les patients non atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC)	Grade 2 : (ALAT ou ASAT $> 3 \times 5$ x la limite supérieure de la normale [LSN] ou bilirubine plasmatique $> 1,5 \times 3$ x LSN)	Suspendre Tecentriq si un événement de grade 2 persiste plus de 5 à 7 jours et instaurer un traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent. 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.
	Grade 3 ou 4 : (ALAT ou ASAT > 5 x LSN ou bilirubine plasmatique > 3 x LSN)	Arrêt définitif de Tecentriq.
Hépatite chez les patients atteints d'un CHC	Si ALAT ou ASAT dans les limites normales à l'initiation et augmentation $> 3 \times 5$ à ≤ 10 x LSN ou Si ALAT ou ASAT > 1 à ≤ 3 x LSN à l'initiation et augmentation $> 5 \times 5$ à ≤ 10 x LSN ou Si ALAT ou ASAT $> 3 \times 5$ à ≤ 5 x LSN à l'initiation et augmentation $> 8 \times 5$ à ≤ 10 x LSN	Suspendre Tecentriq si ces valeurs persistent plus de 5 à 7 jours et instaurer un traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent.
	Si augmentation de l'ALAT ou ASAT > 10 x LSN ou Si augmentation de la bilirubine totale > 3 x LSN	Arrêt définitif de Tecentriq.

Effet indésirable à médiation immunitaire	Sévérité	Modification du traitement
Colite	Diarrhée de grade 2 ou 3 (augmentation ≥ 4 selles/jour depuis le début du traitement) ou Colite de grade 2 ou 3 (symptomatique)	Suspendre Tecentriq. En cas de diarrhée ou de colite de grade 2, si les symptômes persistent > 5 jours ou récidivent, instaurer un traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent. En cas de diarrhée ou de colite de grade 3, instaurer un traitement par corticoïdes par voie intraveineuse (1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent). Lorsque les symptômes s'améliorent, instaurer un traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent. 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.
	Diarrhée de grade 4 ou colite de grade 4 (mettant en jeu le pronostic vital ; intervention urgente requise)	Arrêt définitif de Tecentriq.
Hypothyroïdie ou	Symptomatique	Suspendre Tecentriq et instaurer un traitement substitutif thyroïdien si nécessaire. Une hypothyroïdie isolée peut être prise en charge par un traitement substitutif sans corticoïdes. Le traitement par l'atezolizumab peut être repris lorsque les symptômes sont contrôlés et que la fonction thyroïdienne s'améliore.
Hyperthyroïdie	Symptomatique	Suspendre Tecentriq et instaurer un traitement antithyroïdien si nécessaire. Le traitement par l'atezolizumab peut être repris lorsque les symptômes sont contrôlés et que la fonction thyroïdienne s'améliore.
Insuffisance surrénalienne	Symptomatique	Suspendre Tecentriq et instaurer un traitement par corticoïdes par voie intraveineuse (1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent). 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 lorsque les symptômes s'améliorent 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 stable sous traitement substitutif (si nécessaire).
Hypophysite	Grade 2 ou 3	Suspendre Tecentriq et instaurer un traitement par corticoïdes par voie intraveineuse (1 à 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent) et initier si nécessaire un traitement hormonal substitutif. 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 lorsque les symptômes s'améliorent 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 stable sous traitement substitutif si nécessaire.
	Grade 4	Arrêt définitif de Tecentriq.
Diabète de type 1	Hyperglycémie de grade 3 ou 4 (glucose à jeun > 250 mg/dL ou 13,9 mmol/L.)	Suspendre Tecentriq. Le traitement peut être repris lorsque le contrôle métabolique est atteint sous traitement substitutif par insuline.
Éruption cutanée/réactions cutanées sévères	Grade 3 ou suspicion d'un syndrome de Stevens-Johnson ou d'une nécrolyse épidermique toxique ¹	Suspendre Tecentriq et instaurer un traitement par des corticostéroïdes systémiques à une dose de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent. Le traitement par l'atezolizumab peut être repris lorsque les symptômes s'améliorent 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.
	Grade 4 ou confirmation d'un syndrome de Stevens-Johnson ou d'une nécrolyse épidermique toxique ¹	Arrêt définitif de Tecentriq.

Effet indésirable à médiation immunitaire	Sévérité	Modification du traitement
Syndrome myasthénique/ myasthénie, syndrome de Guillain-Barré, méningoencéphalite et paralysie faciale	Parésie faciale de grade 1 ou 2	Suspendre Tecentriq Le traitement peut être repris si l'événement est totalement résolu. Si l'événement n'est pas complètement résolu alors que Tecentriq est suspendu, arrêter définitivement Tecentriq.
	Tous grades de syndrome myasthénique/myasthénie, syndrome de Guillain-Barré et méningo-encéphalite ou paralysie faciale de grade 3 ou 4	Arrêt définitif de Tecentriq. Un traitement par corticoides par voie intraveineuse (1 à 2 mg/kg de poids corporel/jour de méthyprednisolone ou équivalent) doit être instauré. Lorsque les symptômes s'améliorent, un traitement relais par 1 à 2 mg/kg de poids corporel/jour de prednisone ou équivalent doit être initié.
Myélite	Grade 2, 3 ou 4	Arrêt définitif de Tecentriq.
Pancréatite	Augmentation des taux sériques d'amylase ou de lipase de grade 3 ou 4 (> 2 x LSN) ou pancréatite de grade 2 ou 3	Suspendre Tecentriq et instaurer un traitement par corticoides administré par voie intraveineuse (1 à 2 mg/kg/jour de méthyprednisolone ou équivalent). 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 corticoides a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour.
	Pancréatite de grade 4 ou récurrence de pancréatite, quel que soit le grade	Arrêt définitif de Tecentriq.
Myocardite	Grade 2 ou supérieur	Arrêt définitif de Tecentriq.
Néphrite	Grade 2 (taux de créatinine > 1,5 à 3,0 x la valeur de début du traitement ou > 1,5 à 3,0 x LSN)	Suspendre Tecentriq et instaurer un traitement par corticoides systémiques à une dose de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent. Le traitement peut être repris lorsque l'événement s'améliore jusqu'à un grade ≤ 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoides a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour.
	Grade 3 ou 4 (taux de créatinine > 3,0 x la valeur de début du traitement ou > 3,0 x LSN)	Arrêt définitif de Tecentriq.
Myosite	Grade 2 ou 3	Suspendre Tecentriq et instaurer un traitement par corticoides (1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent). Si les symptômes s'améliorent jusqu'à un grade ≤ 1, la dose de corticoides 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 corticoides a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone par voie orale ou équivalent par jour.
	Myosite de grade 4 ou de grade 3 récurrente, ou s'il est impossible de réduire la dose de corticoides à l'équivalent de ≤ 10 mg de prednisone par jour dans les 12 semaines suivant la survenue de l'événement.	Arrêt définitif de Tecentriq.
Troubles péricardiques	Péricardite de grade 1	Suspendre Tecentriq ² .
	Grade 2 ou supérieur	Arrêt définitif de Tecentriq.
Lymphohistiocytose hémophagocytaire	Suspicion de lymphohistiocytose hémophagocytaire ¹	Arrêt définitif de Tecentriq.
Autres effets indésirables à médiation immunitaire	Grade 2 ou 3	Suspendre Tecentriq jusqu'à ce que les effets indésirables s'améliorent jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoides a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour.
	Grade 4 ou grade 3 récurrent	Arrêt définitif de Tecentriq (à l'exception des endocrinopathies contrôlées par un traitement hormonal substitutif).
Autres effets indésirables	Sévérité	Modification du traitement
Réactions liées à la perfusion	Grade 1 ou 2	Réduire le débit de perfusion ou interrompre la perfusion. Le traitement peut être repris après résolution de l'événement.
	Grade 3 ou 4	Arrêt définitif de Tecentriq

Remarque : les grades de toxicité correspondent à la classification du National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).

¹ Quelle que soit la sévérité

² Effectuer une évaluation cardiaque détaillée pour déterminer l'étiologie et prendre en charge de manière appropriée

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 • Personnes âgées : 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'essai 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 ou modérée. Tecentriq n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique 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 CSTN, le CBPC de stade étendu, 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 à médiation immunitaire : La plupart des effets indésirables à médiation immunitaire affectant plus d'un système d'organe 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 à médiation immunitaire avec l'atezolizumab peuvent survenir après la dernière dose d'atezolizumab. En cas de suspicion d'effets indésirables à médiation immunitaire, 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 à médiation immunitaire 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 à médiation immunitaire de grade 3 récurrent et pour tout effet indésirable à médiation immunitaire de grade 4, à l'exception d'endocrinopathies contrôlées par un traitement hormonal substitutif. Pneumopathie inflammatoire à médiation immunologique : Des cas de pneumopathie inflammatoire, dont des cas d'évolution fatale, ont été observés au cours des essais cliniques avec l'atezolizumab. Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe clinique et symptôme de pneumopathie inflammatoire et les causes autres que la pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire doivent être exclues. Hépatite à médiation

immunitaire : Des cas d'hépatite, certains conduisant à une issue fatale, ont été observés au cours des essais cliniques avec l'atezolizumab. Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe et symptôme d'hépatite. L'aspartate aminotransférase (ASAT), l'alanine aminotransférase (ALAT) et la bilirubine doivent être surveillées avant l'initiation du traitement, périodiquement pendant le traitement avec l'atezolizumab et en fonction de l'évaluation clinique.

Colite à médiation immunitaire : Des cas de diarrhée ou de colite ont été observés au cours des essais cliniques avec l'atezolizumab. Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe clinique et symptôme de colite. La perforation gastrointestinale, complication potentielle d'une colite doit être prise en compte.

Endocrinopathies à médiation immunitaire : Des cas d'hypothyroïdie, d'hyperthyroïdie, d'insuffisance surrénalienne, d'hypophysite et de diabète de type 1, incluant des acidocétoses diabétiques, ont été observés au cours des essais cliniques avec l'atezolizumab. 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. Un traitement par insuline doit être instauré en cas de diabète de type 1.

Méningo-encéphalite à médiation immunitaire : Des cas de méningo-encéphalite ont été observés au cours des essais cliniques avec l'atezolizumab. Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe et symptôme de méningite ou d'encéphalite.

Neuropathies à médiation immunitaire : Des cas de syndrome myasthénique/myasthénie ou de syndrome de Guillain-Barré, pouvant mettre en jeu le pronostic vital, et de parésie faciale ont été observés chez des patients recevant l'atezolizumab. Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout symptôme de neuropathie motrice et sensitive. Des cas de myélite ont été observés au cours des essais cliniques avec l'atezolizumab. Les patients doivent être surveillés étroitement afin de détecter tout signe et symptôme suggérant une myélite.

Pancréatite à médiation immunitaire : Des cas de pancréatite, incluant des augmentations des taux sériques d'amylase et de lipase, ont été observés au cours des essais cliniques avec l'atezolizumab. Les patients doivent être surveillés étroitement afin de détecter tout signe clinique et symptôme suggérant une pancréatite aiguë.

Myocardite à médiation immunitaire : Des cas de myocardite, dont des cas d'évolution fatale, ont été observés avec l'atezolizumab. Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe et symptôme de myocardite. Les myocardites peuvent également être des manifestations cliniques de myosites et doivent être traitées en conséquence. Les patients présentant des symptômes cardiaques ou cardio-pulmonaires doivent être examinés afin d'identifier une myocardite potentielle et garantir la mise en place de mesures appropriées à un stade précoce. Si une myocardite est suspectée, le traitement par l'atezolizumab doit être suspendu, un traitement par des corticoïdes systémiques à une dose de 1 à 2 mg/kg de poids corporel/jour de prednisone ou équivalent doit être rapidement instauré, et une consultation cardiologique rapide avec bilan diagnostique selon les recommandations cliniques en vigueur doit être initiée. Une fois le diagnostic de myocardite établi, le traitement par l'atezolizumab doit être arrêté définitivement en cas de myocardite de grade ≥ 2 .

Néphrite à médiation immunitaire : Des cas de néphrite ont été observés au cours des essais cliniques avec l'atezolizumab. Les

patients doivent être surveillés afin de détecter tout changement de la fonction rénale. **Myosite à médiation immunitaire** : Des cas de myosite, dont des cas d'évolution fatale, ont été observés avec l'atezolizumab. Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe et symptôme de myosite. Les patients avec une possible myosite doivent être surveillés pour des signes de myocardite. Si un patient développe des signes et symptômes de myosite, une surveillance étroite doit être instaurée et le patient doit être adressé à un spécialiste pour une évaluation et un traitement sans délai. **Réactions cutanées sévères à médiation immunitaire**: Des réactions cutanées sévères à médiation immunitaire, 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. 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. **Troubles péricardiques à médiation immunitaire** : Des troubles péricardiques, incluant péricardite, épanchement péricardique et tamponnade cardiaque, dont certains d'issue fatale, ont été observés sous atezolizumab. Les patients doivent être surveillés pour la détection de tous signes et symptômes cliniques de troubles péricardiques. En cas de suspicion de péricardite de grade 1, le traitement par atezolizumab doit être suspendu et une consultation rapide en cardiologie avec des examens diagnostiques conformes aux recommandations cliniques en vigueur doit être instaurée. En cas de suspicion de troubles péricardiques de grade ≥ 2 , le traitement par atezolizumab doit être suspendu, un traitement par corticoïdes systémiques à la dose de 1 à 2 mg/kg de poids corporel/jour de prednison ou équivalent doit être instauré dans les plus brefs délais et une consultation cardiaque avec un bilan diagnostique conforme aux recommandations cliniques en vigueur doit être instaurée dans les plus brefs délais. Une fois qu'un diagnostic de trouble péricardique a été établi, le traitement par atezolizumab doit être arrêté définitivement en cas de troubles péricardiques de grade ≥ 2 . **Lymphohistiocytose hémophagocytaire** : Des cas de lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH), incluant des cas d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients recevant de l'atezolizumab. Le diagnostic de LHH doit être envisagé en cas de tableau atypique ou prolongé de syndrome de relargage des cytokines. Les patients doivent être surveillés afin de déceler les signes cliniques et les symptômes de la LHH. En cas de suspicion de LHH, le traitement par l'atezolizumab doit être arrêté définitivement et les patients doivent être adressés à un spécialiste pour un diagnostic et une prise en charge plus approfondis. **Autres effets indésirables à médiation immunitaire** : Compte tenu du mécanisme d'action d'atezolizumab, d'autres effets indésirables potentiels à médiation immunitaire, y compris des cystites non infectieuses, peuvent survenir. Évaluer tous les effets indésirables à médiation immunitaire suspectés afin d'exclure d'autres causes. Les patients doivent être surveillés afin de détecter les signes et symptômes d'effets indésirables à médiation immunitaire et, selon la gravité de l'effet, doivent être pris en charge par des modifications du traitement et l'administration de corticoïdes, en fonction de l'état clinique. **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 avec une surveillance étroite ; une prémédication par des antipyrétiques et des antihistaminiques peut être envisagée.

Précautions spécifiques à la maladie : Utilisation d'atezolizumab en association au 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 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 : atezolizumab doit être utilisé avec précaution chez ces patients, après une évaluation approfondie de la balance bénéfices/risques potentielle dans chaque cas.

Utilisation d'atezolizumab en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine : Les patients atteints d'un CBNPC avec mise en évidence, lors d'un examen d'imagerie, d'une infiltration tumorale des gros vaisseaux thoraciques ou d'une cavitation des lésions pulmonaires, ont été exclus de l'étude clinique pivotale IMpower150 suite à l'observation de plusieurs cas d'hémorragie pulmonaire d'évolution fatale, qui est un facteur de risque connu du traitement par bevacizumab. En l'absence de données, l'atezolizumab doit être utilisé avec précaution chez ces populations après une évaluation approfondie de la balance bénéfices/risques pour le patient. Utilisation d'atezolizumab en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine chez les patients atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ayant progressé après un traitement par erlotinib et bevacizumab : Dans l'étude clinique IMpower150, il n'y a pas de données sur l'efficacité d'atezolizumab en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine chez les patients avec EGFR muté ayant progressé après un traitement par erlotinib et bevacizumab.

Utilisation d'atezolizumab en association au bevacizumab dans le carcinome hépatocellulaire :

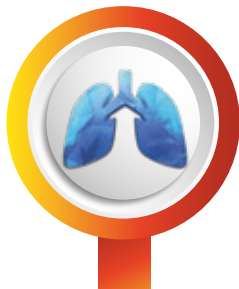
Les données chez les patients atteints d'un CHC de stade Child-Pugh B traités par l'atezolizumab en association au bevacizumab sont très limitées et il n'y a actuellement aucune donnée disponible chez les patients atteints d'un CHC de stade Child-Pugh C. Les patients traités par le bevacizumab présentent un risque accru d'hémorragie, et des cas d'hémorragie gastro-intestinale sévère, y compris des événements d'issue fatale, ont été rapportés chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) traités par l'atezolizumab en association au bevacizumab. Chez les patients atteints d'un CHC, le dépistage et le traitement des varices oesophagiennes doivent être effectués conformément à la pratique clinique avant l'initiation du traitement par l'association d'atezolizumab au bevacizumab. Le bevacizumab doit être arrêté définitivement chez les patients présentant un saignement de grade 3 ou 4 avec le traitement combiné. Veuillez-vous référer au RCP 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, (pour les patients non CHC) maladie cardio-vasculaire significative et patients présentant une fonction hématologique et organique altérée. Les patients auxquels a été administré un vaccin vivant atténué dans les 28 jours avant l'inclusion, un traitement immunostimulant systémique dans les 4 semaines ou un traitement immunosuppresseur systémique dans les 2 semaines avant l'inclusion dans l'étude, une antibiothérapie par voie orale ou intraveineuse dans les 2 semaines avant l'initiation du traitement de l'étude, ont été exclus des essais cliniques. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS:** Aucune étude formelle d'interaction 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 à médiation immunitaire. **FERTILITÉ, GROSSESSE ET ALLAITEMENT : Femmes en âge de procréer :** Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par l'atezolizumab et pendant 5 mois après l'arrêt du traitement. **Grossesse :** Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation d'atezolizumab chez la femme enceinte. Aucune étude sur le développement et la reproduction n'a été conduite avec l'atezolizumab. Les études chez l'animal ont montré que l'inhibition de la voie PD-L1/PD-1 dans des modèles murins de gestation peut entraîner un rejet à médiation immunitaire du fœtus en développement conduisant à une mort fœtale. Sur la base du mécanisme d'action d'atezolizumab, ces résultats indiquent un risque potentiel que l'administration d'atezolizumab pendant la grossesse puisse avoir un effet nocif sur le fœtus, incluant des taux plus élevés d'avortement ou d'enfants mort-nés. Les immunoglobulines humaines G1 (IgG1) sont connues pour traverser la barrière placentaire et l'atezolizumab est une IgG1. Par conséquent, l'atezolizumab peut être transmis de la mère au fœtus en développement. L'atezolizumab ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si l'état clinique de la femme nécessite un traitement par l'atezolizumab. **Allaitement :** On ne sait pas si l'atezolizumab est excrété dans le lait maternel. L'atezolizumab est un anticorps monoclonal qui devrait être présent dans le colostrum et ensuite dans le lait à de faibles concentrations. Un risque pour le nouveau-né/nourrisson ne peut être exclu. Une

décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre le traitement par Tecentriq, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme. **Fertilité** : Aucune donnée clinique n'est disponible concernant les effets possibles de l'atezolizumab sur la fertilité. Aucune étude de toxicité sur la reproduction et le développement n'a été conduite avec l'atezolizumab. **EFFET 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 4739 patients atteints de différents types de tumeurs. Les effets indésirables les plus fréquents (> 10 %) étaient les suivants : fatigue, diminution de l'appétit, éruptions cutanées, nausées, diarrhée, fièvre, , toux, arthralgie, dyspnée, prurit, asthénie, dorsalgie, vomissements, infections des voies urinaires et céphalées. La sécurité d'atezolizumab administré en association à d'autres médicaments, a été évaluée chez 4 535 patients atteints de différents types de tumeurs. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) étaient les suivants : anémie, neutropénie, nausées, fatigue, alopecie, éruption cutanée, diarrhées, thrombopénie, 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 lymphohistiocytose hémotophagocytaire. **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, vertige, syncope, syndrome de Guillain-Barré, méningo-encéphalite, syndrome myasthénique, parésie faciale, myélite. **Affections oculaires** : uvéite. **Affections cardiaques** : myocardite, troubles péricardiques. **Affections vasculaires** : hypertension, hypotension. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : toux, dyspnée, rhinopharyngite, pneumopathie inflammatoire, hypoxie, dysphonie. **Affections gastro-intestinales** : nausées, vomissements, diarrhées, constipation, douleur abdominale, colite, dysphagie, douleur oropharyngée, stomatite, dysgueusie, sécheresse buccale, pancréatite. **Affections hépatobiliaires** : augmentation du taux d'ASAT, augmentation du taux d'ALAT, hépatite. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : éruption cutanée, prurit, alopecie, réactions cutanées sévères, psoriasis, pemphigoïde. **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : arthralgie, dorsalgie, douleur musculo-squelettique , myosite. **Affections du rein et des voies urinaires** : augmentation de la créatinémie, protéinurie, néphrite, cystite non infectieuse **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** : Globalement, la positivité aux anticorps anti-atezolizumab n'a pas semblé avoir d'impact cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique, l'efficacité ou la sécurité. Aucune donnée n'est disponible pour permettre

de tirer des conclusions sur un possible effet des anticorps neutralisants. **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. **PROPRIETES/EFFETS :** Code ATC : L01FF05 – Agents antinéoplasiques, anticorps monoclonal. **CONDITIONS DE CONSERVATION:** A conserver au réfrigérateur (2°C - 8°C), Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. Tecentriq ne contient aucun conservateur antimicrobien et doit être préparé par un professionnel de santé en utilisant une technique aseptique afin d'assurer la stérilité des solutions préparées. Utiliser une seringue et une aiguille stériles pour préparer Tecentriq. **INSTRUCTIONS POUR LA DILUTION :**

- Pour la dose recommandée de 840 mg : 14 mL de solution à diluer de Tecentriq doivent être prélevés du flacon et dilués dans une poche pour perfusion en polychlorure de vinyle (PVC), polyoléfine (PO), polyéthylène (PE) ou polypropylène (PP) contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).
- Pour la dose recommandée de 1 200 mg : 20 mL de solution à diluer de Tecentriq doivent être prélevés du flacon et dilués dans une poche pour perfusion en polychlorure de vinyle (PVC), polyoléfine (PO), polyéthylène (PE) ou polypropylène (PP) contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).
- Pour la dose recommandée de 1 680 mg : 28 mL de solution à diluer de Tecentriq doivent être prélevés de deux flacons de Tecentriq 840 mg et dilués dans une poche pour perfusion en polychlorure de vinyle (PVC), polyoléfine (PO), polyéthylène (PE) ou polypropylène (PP) contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Après dilution, la concentration finale de la solution diluée doit être entre 3,2 et 16,8 mg/mL. La poche doit être doucement retournée pour mélanger la solution afin d'éviter la formation de mousse. Une fois la solution pour perfusion préparée, elle doit être administrée immédiatement. 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 PVC, PO, PE ou PP. De plus, aucune incompatibilité n'a été observée avec les membranes de filtres en ligne composées de polyéthersulfone ou de polysulfone et les sets de perfusion ou autres dispositifs de perfusion composés de PVC, PE, polybutadiène ou polyétheruréthane. L'utilisation de filtres en ligne est optionnelle. Ne pas administrer simultanément avec d'autres médicaments sur la même ligne de perfusion. **CONDITIONS DE DÉLIVRANCE:** Tableau A/Produit hospitalier. **Date de mise à jour :** Juin 2024. **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**



**Cancer bronchique non à petites
cellules (CBNPC), ALK positif,
localement avancé ou métastatique**

GUIDE PRATIQUE



04 MÉCANISME D'ACTION	
ALECENSA® : ITK ALK hautement sélectif et puissant	04
ALECENSA® : ITK ALK distribué et retenu au sein du SNC	05
06 ALGORITHME	06
08 INDICATIONS ET POSOLOGIE	
Indications thérapeutiques	08
Posologie et mode d'administration	09
10 BIEN PRESCRIRE ALECENSA®	
Dose recommandée	10
Que dois-je vérifier lors de l'initiation d'ALECENSA®	11
Contre-indications	16
Mises en garde et précautions	17
Interactions médicamenteuses	22
Avant l'initiation du traitement	26
Après l'initiation du traitement	27
30 BIEN ADMINISTRER ALECENSA®	
Conditionnement	30
Précautions de conservation	31
Précautions particulières	
Mode d'administration	32
Prise retardée ou oubli d'une dose	33
Ajustements posologiques	34
Durée de traitement	36
Références	37
39 MENTIONS LÉGALES	

ALECENSA® : ITK ALK hautement sélectif et puissant⁽²⁾



ALECENSA® : ITK ALK distribué et retenu au sein du SNC⁽²⁾

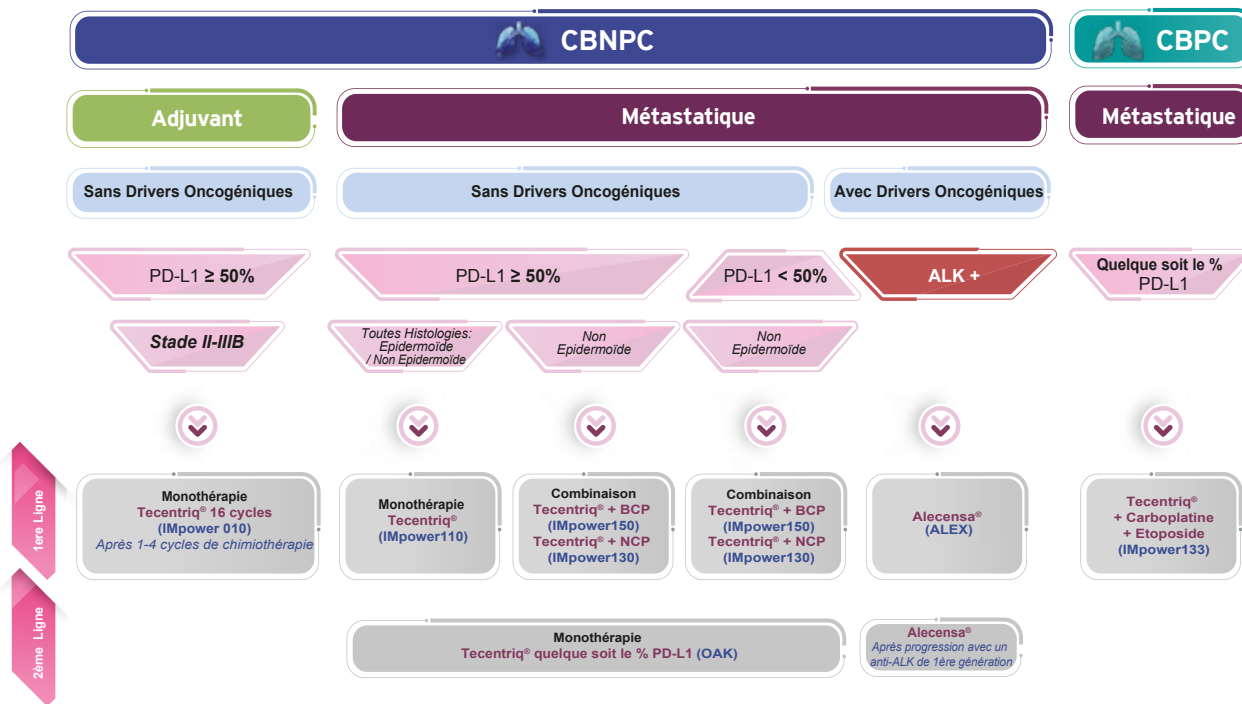
ALECENSA® traverse la barrière hémato-encéphalique et ne subit pas l'efflux : il reste donc actif dans le SNC

- ▶ ALECENSA® n'est pas un substrat de la protéine P-gp ou de la BCRP, chacun étant des transporteurs d'efflux au niveau de la barrière hémato-encéphalique
- ▶ Par conséquent ALECENSA® est en mesure de distribuer et d'être retenu au sein du SNC



ITK : inhibiteur de tyrosine kinase
BCRP : breast cancer resistance protein
SNC : système nerveux central

TECENTRIQ® & ALECENSA® dans le cancer bronchique^{1,2}



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

Indications thérapeutiques⁽²⁾

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'administration⁽²⁾

- ▶ 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 d'ALECENSA® s'élève à 600 mg (quatre gélules de 150 mg chacune) administrées par voie orale deux fois par jour (dose totale quotidienne : 1200 mg)
- ▶ 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)

Dose recommandée⁽²⁾



600 mg 2 fois / jour
(soit **4 gélules de 150 mg** chacune)

(la posologie totale
quotidienne :
1200 mg)



Tous les jours
jusqu'à
progression de la
maladie ou toxicité
non maîtrisable.

4

150 mg gélules



600 mg

2 fois / jour

avec un repas

4

150 mg gélules



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)

Que dois-je vérifier lors de l'initiation d'ALECENSA®⁽²⁾



Patients âgés/Gériatrie⁽²⁾

Aucun ajustement posologique d'ALECENSA® n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus.



Enfants et adolescents de moins de 18 ans⁽²⁾

La sécurité et l'efficacité d'ALECENSA® n'ont pas été évaluées chez les enfants et les adolescents (< 18 ans).



Insuffisance rénale⁽²⁾

► Légère ou modérée :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire

► Sévère :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire car l'élimination de l'alectinib par voie rénale est négligeable



Insuffisance hépatique⁽²⁾

► Légère ou modérée :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire

► Sévère :

La posologie est de :
par voie orale

**(La posologie totale
quotidienne : 900 mg)**



Grossesse et Allaitement⁽²⁾

► Femmes et hommes en âge de procréer/Contraception :

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 :

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 fœtus.

► 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.

Contre-indications⁽²⁾

ALECENSA[®] est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'alectinib ou à l'un des excipients.

Mises en garde et précautions⁽²⁾

► Pneumopathie interstitielle/Pneumonite :

Des cas de pneumopathie interstitielle/pneumonite ont été rapportés au cours des études cliniques menées avec ALECENSA[®].

L'administration d'ALECENSA[®] doit être immédiatement interrompue en cas de diagnostic d'une pneumopathie interstitielle/pneumonite chez des patients. Il convient d'arrêter définitivement l'administration du médicament si aucune autre cause potentielle de pneumopathie interstitielle/pneumonite n'a pu être identifiée.

► Hépatotoxicité :

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.

Voir tableau 2 (page 3 du book mentions légales ci-joint)

► **Myalgie sévère et élévation de la créatine phosphokinase (CPK) :**

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 (page 3 du book mentions légales ci-joint)

► 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.

Insuffisance rénale de grade 3 :

Interruption temporaire jusqu'au retour de la créatinine sérique à une valeur $\leq 1,5$ fois LSN, puis reprise à dose réduite.

Insuffisance rénale de grade 4 :

Arrêt définitif d'ALECENSA®.

Voir tableau 2 (page 3 du book mentions légales ci-joint)

► 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-fœtale :

ALECENSA® peut provoquer des lésions fœtales lorsqu'il est administré à des femmes enceintes.

Se référer à la rubrique Grossesse et Allaitement (pages 14-15 du guide pratique 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.

Interactions médicamenteuses⁽²⁾

► Effets d'ALECENSA® sur d'autres médicaments⁽²⁾ :

● Substrats du CYP⁽²⁾ :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'administration simultanée de substrats du CYP3A.

● Substrats de la P-gp et de la BCRP⁽²⁾ :

L'alectinib est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de substrats des protéines de transport P-gp ou BCRP administrés simultanément (une exposition au maximum deux fois plus élevée est attendue). 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®⁽²⁾

D'après des données in vitro, le CYP3A4 est le principal enzyme qui régule le métabolisme non seulement de l'alectinib, mais aussi du M4, son principal métabolite actif, et le CYP3A contribue à hauteur de 40 à 50 % au métabolisme hépatique total. Le M4 présente une puissance et une activité in vitro contre l'ALK similaires à celles de l'alectinib.

● Inducteurs du CYP3A⁽²⁾ :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'administration simultanée d'ALECENSA® et d'inducteurs du CYP3A.

- **Inhibiteurs du CYP3A⁽²⁾** :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'administration simultanée d'ALECENSA® et d'inhibiteurs du CYP3A.

- **Médicaments qui augmentent le pH gastrique⁽²⁾** :

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⁽²⁾** :

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.

Avant l'initiation du traitement ⁽²⁾

- ▶ **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®.
- ▶ **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.
- ▶ **Les femmes et les hommes en âge de procréer** 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®.

Après l'initiation du traitement ⁽²⁾

- ▶ L'administration d'ALECENSA® doit être immédiatement interrompue en cas de diagnostic d'une **pneumopathie interstitielle/pneumonite** chez des patients. Il convient d'arrêter définitivement l'administration du médicament si aucune autre cause potentielle de pneumopathie interstitielle/pneumonite n'a pu être identifiée .
- ▶ **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 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 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.

- ▶ **Des bradycardies symptomatiques** peuvent se produire lors de l'administration d'ALECENSA®.

Il convient de surveiller la fréquence cardiaque et la pression artérielle.

(voir page 18 du guide pratique ALECENSA®)

- ▶ **Photosensibilité**, 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.

(voir page 20 du guide pratique ALECENSA®)

Conditionnement⁽²⁾



ALECENSA® 150 mg

- ▶ Boîte de 224 gélules
4 emballages de 56 unités
- ▶ Chaque gélule contient 150 mg
d'alectinib (en tant que 161,3 mg
de chlorhydrate d'alectinib)

Précautions de conservation⁽²⁾

- ▶ 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

Mode d'administration⁽²⁾

- ▶ 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 d'ALECENSA® s'élève à 600 mg (quatre gélules de 150 mg chacune) **administrée par voie orale deux fois par jour.**
(dose totale quotidienne : 1200 mg)

Prise retardée ou oubli d'une dose⁽²⁾

- ▶ 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.

Ajustements posologiques⁽²⁾

- ▶ 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 d'ALECENSA® doit être réduite par paliers de 150 mg deux fois par jour en fonction de la tolérance.**
(voir tableau : Schéma de réduction de la posologie page 35)
- ▶ Le traitement par ALECENSA® doit être arrêté définitivement si des patients ne tolèrent pas la posologie de 300 mg deux fois par jour.

Schéma de réduction de la posologie⁽²⁾

Recommandations générales relatives à l'ajustement posologique d'ALECENSA®

	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

Durée du traitement⁽²⁾

Il est recommandé de traiter le patient par ALECENSA® jusqu'à progression de la maladie ou toxicité non maîtrisable.

Références⁽²⁾

1. Annals of Oncology _Updated OS and final progression-free survival data for patients with TTT naive advanced ALK positive NSCL_ALEX study.
2. RCP ALECENSA - Août 2022 .

**AU-DELÀ DES OBSTACLES.
AU-DELÀ DE TOUTE ESPÉRANCE.**

ALECENSA® vs crizotinib

34,8 mois de survie sans progression
vs **10,9** mois¹

Book mentions légales
collé ici



ALECENSA[®]

alectinib 150 mg
gélules

M-MA-00000296



Pour toute information complémentaire veuillez contacter :

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

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

e-mail : morocco.medinfo@roche.com

Pour toute notification d'évènements indésirables, veuillez nous contacter par email :

morocco.drug_safety@roche.com par téléphone : 05 22 95 90 58 / 06 61 17 83 67 ou par fax : 05 22 95 90 59.

Alecensa® 150 mg, boîte de 224 gélules.

COMPOSITION: *Principe actif:* Alectinib. *Excipients :* lactose monohydrate, hydroxypropylcellulose, lauryl sulfate de sodium, carboxyméthylcellulose 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 ≤ 2 fois LSN	Interruption temporaire jusqu'au retour aux valeurs initiales ou à un grade ≤ 1 (≤ 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

Bradycardiea 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 ≤ 1 (asymptomatique) ou à une fréquence cardiaque $\geq 60/\text{min}$. 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 ≤ 1 (asymptomatique) ou à une fréquence cardiaque $\geq 60/\text{min}$. 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 $\geq 60/\text{min}$.
Bradycardie 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 ≤ 1 (asymptomatique) ou à une fréquence cardiaque $\geq 60/\text{min}$ 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 $\leq 2,5$ 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 $\leq 2,5$ 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 $\leq 1,5$ 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 détecter 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 inexplicquée. 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 $\leq 1,5$ 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 fœtus 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 fœtus. **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 ($\geq 20\%$) 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.**