

Roche

30, cours de l'Île Seguin
92650 Boulogne-Billancourt cedex
Tél. : 01 47 61 40 00
Fax : 01 47 61 77 00
www.roche.fr

D-18/0248 - Etabli le 24/04/2018

Brochure d'informations

TECENTRIQ[®] (atezolizumab)

Informations importantes destinées aux professionnels de santé relatives à la sécurité d'emploi pour minimiser les risques d'effets indésirables d'origine immunologique.

Cette brochure s'inscrit dans le cadre du Plan de Gestion des Risques (PGR) de **TECENTRIQ[®]** (atezolizumab) et vous est transmise sous l'autorité de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments (ANSM).

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

TECENTRIQ® (atezolizumab)

Informations importantes relatives à la sécurité d'emploi pour minimiser les risques d'effets indésirables d'origine immunologique

À l'attention des professionnels de santé

Indications

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.

Cancer bronchique non à petites cellules

TECENTRIQ® en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. Les patients avec mutations activatrices de l'EGFR ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir TECENTRIQ®.

Informations importantes relatives à la sécurité d'emploi

Ce guide a pour objectif de donner des informations concernant la prise en charge de certains risques importants pouvant survenir chez des patients traités par TECENTRIQ® pour un carcinome urothélial ou un CBNPC, à type d'effets indésirables d'origine immunologique, tels que pneumopathie inflammatoire, hépatite, colite, hypothyroïdie, hyperthyroïdie, insuffisance surrénalienne, hypophysite, diabète de type 1, syndrome myasthénique/myasthénie, syndrome de Guillain-Barré, méningo-encéphalite, pancréatite et myocardite, ainsi que de réactions liées à la perfusion.

Une Carte d'Alerte Patient est par ailleurs mise en place : tous les patients traités par TECENTRIQ® doivent recevoir de leur médecin prescripteur cette carte pour les sensibiliser aux risques d'effets indésirables d'origine immunologique, aux symptômes évocateurs, et à la nécessité d'informer immédiatement leur médecin en cas d'apparition de ces symptômes.

Vous devez également inciter les patients à conserver leur Carte d'Alerte Patient sur eux en permanence et à la présenter à tout professionnel de santé susceptible de les prendre en charge.

Pour obtenir des exemplaires de la Carte d'Alerte Patient, veuillez contacter le Service d'Information Médicale de Roche :

Tél : 01 47 61 47 61

Fax : 01 47 61 77 61

e-mail : paris.imp@roche.com

Ce document peut également être téléchargé à l'adresse Roche suivante : pgr.roche.fr.

Pour plus d'informations, veuillez-vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de TECENTRIQ® disponible sur le site de la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) et sur le site de Roche (www.roche.fr).

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr. Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>.

Consultez les rubriques suivantes pour en savoir plus sur la prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique :

Qu'est-ce que TECENTRIQ® ? 6

Reconnaître et prendre en charge les effets indésirables d'origine immunologique associés à ce traitement 7

Pneumopathies d'origine immunologique 9

Hépatites d'origine immunologique 11

Colites d'origine immunologique 13

Endocrinopathies d'origine immunologique 16

Méningo-encéphalites d'origine immunologique 22

Neuropathies d'origine immunologique 24

Pancréatites d'origine immunologique 26

Myocardites d'origine immunologique 28

Réactions liées à la perfusion de TECENTRIQ® 30

Qu'est-ce que TECENTRIQ® ?

La liaison de PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1) aux récepteurs PD-1 et B7.1 présents sur les cellules T inhibe l'activité cytotoxique des cellules T par l'inhibition de la prolifération des cellules T et de la production de cytokines. PD-L1 peut être exprimé sur les cellules tumorales et sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur. Il peut contribuer à l'inhibition de la réponse immunitaire antitumorale dans le microenvironnement.

L'atezolizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline G1 (IgG1), à Fc modifié, qui se lie directement à PD-L1 et assure un double blocage des récepteurs PD-1 et B7.1, empêchant l'inhibition de la réponse immunitaire médiée par PD-L1/PD-1 et réactivant la réponse immunitaire antitumorale.

Effets indésirables fréquents

Dans les essais cliniques avec TECENTRIQ® dans le carcinome urothélial métastatique et le CBNPC métastatique, les effets indésirables les plus fréquents étaient les suivants : fatigue (35,4 %), diminution de l'appétit (25,5 %), nausées (22,9 %), dyspnée (21,8 %), diarrhée (18,6 %), rash (18,6 %), fièvre (18,3 %), vomissements (15,0 %), arthralgie (14,2 %), asthénie (13,8 %) et prurit (11,3 %). La majorité des effets indésirables était d'intensité légère à modérée (grade 1 ou 2).

Reconnaître et prendre en charge les effets indésirables d'origine immunologique associés à ce traitement

TECENTRIQ® est associé à des effets indésirables d'origine immunologique :

- Une identification précoce et une intervention rapide peuvent contribuer à réduire la sévérité et la durée des effets indésirables d'origine immunologique.
- D'autres étiologies doivent être envisagées.

En cas de suspicion d'effets indésirables d'origine immunologique, il convient de mettre en place les actions appropriées pour confirmer l'étiologie ou éliminer d'autres causes. En fonction de la sévérité des effets indésirables :

- Suspendre TECENTRIQ® et administrer des corticoïdes.
- Lorsque l'évènement s'améliore jusqu'à un grade ≤ 1 , diminuer progressivement la dose de corticoïdes sur une période d'au moins 1 mois.
 - Une diminution rapide de la dose peut entraîner une aggravation de l'effet indésirable.
- Envisager une reprise de TECENTRIQ® dans les 12 semaines après la survenue de l'effet indésirable si celui-ci s'améliore et demeure à un grade ≤ 1 et que la dose de corticoïdes est ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour.
- Arrêter définitivement TECENTRIQ® en cas d'effet indésirable de grade ≥ 3 survenant une deuxième fois et de tout effet indésirable d'origine immunologique de grade 4, à l'exception des endocrinopathies contrôlées par un traitement hormonal substitutif.
- Sur la base de données limitées issues des études cliniques chez les patients dont les effets indésirables d'origine immunologique n'ont pu être contrôlés par des corticoïdes systémiques, l'administration d'autres immunosuppresseurs systémiques peut être envisagée.

Si l'immunosuppression avec les corticoïdes est utilisée pour traiter un effet indésirable d'origine immunologique, une diminution progressive de la dose de corticoïdes sur une période d'au moins 1 mois doit être initiée dès l'amélioration.

- Une diminution rapide de la dose peut entraîner une aggravation de l'effet indésirable.

Un traitement immunosuppresseur sans corticoïdes doit être ajouté en cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration malgré l'utilisation de corticoïdes.

Le traitement par TECENTRIQ® ne doit pas être repris tant que le patient reçoit des doses immunosuppressives de corticoïdes¹ ou d'autres immunosuppresseurs.

TECENTRIQ® doit également être arrêté définitivement en cas d'effet indésirable d'origine immunologique persistant malgré des modifications de traitement (décrites dans ce guide) ou si une diminution de la dose de corticoïdes à une dose ≤ 10 mg de prednisone par voie orale ou équivalent par jour ne peut pas être atteinte dans les 12 semaines suivant la survenue de l'effet indésirable. Veuillez-vous reporter à la rubrique suivante pour des informations détaillées concernant les effets indésirables d'origine immunologique spécifiques et les recommandations de prise en charge.

Dans le cadre du suivi des effets indésirables d'origine immunologique, ainsi que des réactions liées à la perfusion, il conviendra de réévaluer régulièrement l'état de santé du patient.

1. Les doses immunosuppressives de corticoïdes sont définies par une dose de prednisone > 10 mg par jour par voie orale ou équivalent.

Pneumopathies d'origine immunologique

- Des cas de pneumopathie inflammatoire, dont des cas d'issue fatale, ont été observés avec le traitement par TECENTRIQ®.
- Surveiller les patients afin de détecter tout signe clinique et symptôme de pneumopathie inflammatoire (voir ci-dessous).



Pneumopathie inflammatoire

Signes et symptômes

- Difficulté à respirer ou toux
- Modifications des images radiographiques (par exemple, opacités focales en verre dépoli, infiltrats diffus)
- Dyspnée
- Hypoxie

Éliminer les étiologies infectieuses et celles liées à la maladie.

Dans les essais cliniques avec TECENTRIQ®, une pneumopathie inflammatoire est survenue chez 3,1 % (68/2160) des patients ayant reçu TECENTRIQ® pour un carcinome urothélial métastatique ou un CBNPC métastatique. Sur ces 68 patients, un a présenté un événement d'issue fatale. Le délai médian de survenue a été de 3,5 mois (intervalle de 3 jours à 20,5 mois). La durée médiane de l'évènement indésirable a été de 1,5 mois (intervalle de 0 jour à 15,1+ mois ; + signale une valeur censurée). La pneumopathie a conduit à l'arrêt de TECENTRIQ® chez 10 patients (0,5 %). Une pneumopathie inflammatoire nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenue chez 1,6 % (34/2160) des patients recevant TECENTRIQ®.

Prise en charge des pneumopathies d'origine immunologique

NCI CTCAE v4	Pneumopathie inflammatoire de grade 2 (symptomatique ; intervention médicale indiquée ; aggravation de l'état initial).	Pneumopathie inflammatoire de grade 3-4 (G3 : symptômes sévères ; O ₂ indiqué. G4 : menace du pronostic vital ; intervention urgente indiquée).
Traitement par TECENTRIQ® et surveillance	Suspendre TECENTRIQ® ; surveiller quotidiennement ; envisager une bronchoscopie et une biopsie pulmonaire ; se référer à un pneumologue.	Arrêter définitivement TECENTRIQ® ; surveiller quotidiennement ; envisager une bronchoscopie et une biopsie pulmonaire ; se référer à un pneumologue.
Corticoïdes	Prednisone 1-2 mg/kg ou équivalent par jour.	Prednisone 1-2 mg/kg ou équivalent par jour.
Suivi	Si amélioration jusqu'à un grade ≤ 1 : Diminuer progressivement les corticoïdes sur une période d'au moins 1 mois ; le traitement par TECENTRIQ® 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 l'équivalent de 10 mg de prednisone par voie orale par jour ou moins.	Si amélioration jusqu'à un grade ≤ 1 : Diminuer progressivement les corticoïdes sur une période d'au moins 1 mois.
	Si pas d'amélioration, aggravation ou récidive : Traiter comme un grade 3/4.	Si pas d'amélioration après 48 h : Envisager un traitement immunosuppresseur additionnel.

Hépatites d'origine immunologique

- Des cas d'hépatite, certains conduisant à une issue fatale, ont été observés avec le traitement par TECENTRIQ®.
- Surveiller les patients afin de détecter tout signe clinique et symptôme d'hépatite (voir ci-dessous).
- L'aspartate aminotransférase (ASAT), l'alanine aminotransférase (ALAT) et la bilirubine doivent être surveillées avant l'initiation du traitement, périodiquement pendant le traitement par TECENTRIQ® et en fonction de l'évaluation clinique.



Hépatite

Signes et symptômes

- Augmentations des transaminases
- Augmentations de la bilirubine totale
- Ictère
- Douleur abdominale du côté droit
- Fatigue

Éliminer les étiologies infectieuses et celles liées à la maladie.

Dans les essais cliniques avec TECENTRIQ®, une hépatite est survenue chez 0,3 % (7/2160) des patients ayant reçu TECENTRIQ® pour un carcinome urothélial métastatique ou un CBNPC métastatique. Le délai médian de survenue a été de 1,1 mois (intervalle de 9 jours à 7,9 mois). La durée médiane de l'évènement indésirable a été de 1 mois (intervalle de 9 jours à 1,9 mois+ ; + signale une valeur censurée). L'hépatite a conduit à l'arrêt de TECENTRIQ® chez 2 patients (< 0,1 %). Une hépatite nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenue chez 0,2 % (5/2160) des patients recevant TECENTRIQ®.

Prise en charge des hépatites d'origine immunologique

NCI CTCAE v4	Hépatite de grade 2 (ASAT/ALAT > 3,0 à 5,0 x LSN ou bilirubine plasmatique > 1,5 à 3,0 x LSN).	Hépatite de grade 3-4 (G3 : ASAT/ALAT > 5,0 à 20,0 x LSN ou bilirubine plasmatique > 3,0 à 10,0 x LSN ; G4 : ASAT/ALAT > 20,0 x LSN ou bilirubine plasmatique > 10,0 x LSN).
Traitement par TECENTRIQ® et surveillance	Suspendre TECENTRIQ® si persistance > 5 à 7 jours ; répéter les bilans hépatiques tous les 1 à 3 jours ; ultrasons ou tomodensitométrie ; se référer à un gastroentérologue.	Arrêt définitif de TECENTRIQ® ; bilans hépatiques quotidiens ; envisager une biopsie hépatique ; se référer à un gastroentérologue.
Corticoïdes	Prednisone 1 à 2 mg/kg ou équivalent par jour, si TECENTRIQ® est suspendu.	Prednisone 1 à 2 mg/kg ou équivalent par jour.
Suivi	Si amélioration jusqu'à un grade ≤ 1 : Diminuer progressivement les corticoïdes sur au moins 1 mois ; TECENTRIQ® 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 l'équivalent de 10 mg de prednisone par voie orale par jour ou moins.	Si amélioration jusqu'à un grade ≤ 1 : Diminuer progressivement les corticoïdes sur au moins 1 mois.
	Si pas d'amélioration, aggravation ou récidive : Traiter comme un grade 3/4.	Si pas d'amélioration après 48 h : Envisager un traitement immunosuppresseur additionnel.

ALAT : alanine aminotransaminase ; ASAT : aspartate aminotransaminase ; LSN : Limite Supérieure de la Normale.

Colites d'origine immunologique

- Des cas de colite ont été observés avec le traitement par TECENTRIQ®.
- Surveiller les patients afin de détecter des diarrhées et tout autre symptôme de colite (voir ci-dessous).



Colite

Signes et symptômes

- Selles liquides ou molles ; augmentation de la fréquence des selles
- Douleur abdominale
- Mucus ou sang dans les selles

Éliminer les étiologies infectieuses et celles liées à la maladie.

Dans les essais cliniques avec TECENTRIQ®, une colite est survenue chez 1,1 % (23/2160) des patients ayant reçu TECENTRIQ® pour un carcinome urothélial métastatique ou un CBNPC métastatique. Le délai médian de survenue a été de 4 mois (intervalle de 15 jours à 15,2 mois). La durée médiane de l'évènement indésirable a été de 1,4 mois (intervalle de 3 jours à 17,8+ mois ; + signale une valeur censurée). La colite a conduit à l'arrêt de TECENTRIQ® chez 5 patients (0,2 %). Une colite nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenue chez 0,5 % (10/2160) des patients recevant TECENTRIQ®.

Prise en charge des colites d'origine immunologique

NCI CTCAE v4	Diarrhée/Colite de grade 2 (augmentation de 4 à 6 selles/jour ou augmentation modérée du volume de sortie de stomie comparé à la période précédant l'initiation du traitement) ; ou douleur abdominale, mucus ou sang dans les selles.	Diarrhée/Colite de grade 3 (augmentation ≥ 7 selles/jour ou augmentation sévère du volume de sortie de stomie comparé à la période précédant l'initiation du traitement, incontinence, limitation des activités de la vie quotidienne, hospitalisation indiquée) ; ou douleur abdominale sévère ; signes péritonéaux.	Diarrhée/Colite de grade 4 (conséquences menaçant le pronostic vital ; intervention urgente indiquée).
Traitement par TECENTRIQ®/ autre traitement et surveillance	Suspendre TECENTRIQ® traitement symptomatique ; surveillance tous les 2 à 3 jours.	Suspendre TECENTRIQ® ; traitement symptomatique ; surveillance quotidienne.	Arrêter définitivement TECENTRIQ® ; traitement symptomatique ; surveillance quotidienne ; envisager une endoscopie avec biopsie.
Corticoïdes	Prednisone 1 à 2 mg/kg ou équivalent par jour, si les symptômes persistent > 5 jours ou récidivent.	Traiter par des stéroïdes IV (méthylprednisolone 1 à 2 mg/kg ou équivalent par jour) et convertir en corticoïdes par voie orale (prednisone 1 à 2 mg/kg ou équivalent par jour) après amélioration.	Traiter par stéroïdes IV (méthylprednisolone 1 à 2 mg/kg ou équivalent par jour) et convertir en corticoïdes par voie orale (prednisone 1 à 2 mg/kg ou équivalent par jour) après amélioration.
Suivi	Si amélioration jusqu'à un grade ≤ 1 : Diminuer progressivement les corticoïdes sur au moins 1 mois ; TECENTRIQ® peut être repris lorsque l'événement s'améliore jusqu'à un grade ≤ 1 dans les 12 semaines et que les corticoïdes ont été réduits à l'équivalent de 10 mg de prednisone par voie orale par jour ou moins.	Si amélioration jusqu'à un grade ≤ 1 : Diminuer progressivement les corticoïdes sur au moins 1 mois ; TECENTRIQ® peut être repris lorsque l'événement s'améliore à un grade ≤ 1 dans les 12 semaines et que les corticoïdes ont été réduits à l'équivalent de 10 mg de prednisone par voie orale par jour ou moins.	Si amélioration jusqu'à un grade ≤ 1 : Diminuer progressivement les corticoïdes sur au moins 1 mois.
	Si pas d'amélioration, aggravation ou récidive : Traiter comme un grade 3 ou 4.	Si pas d'amélioration, aggravation ou récidive : Traiter comme un grade 4.	Si pas d'amélioration après 48 h : Envisager un traitement immunosuppresseur additionnel et se référer à un gastroentérologue pour une prise en charge supplémentaire.

Endocrinopathies d'origine immunologique

- Des endocrinopathies sévères, incluant hypothyroïdie, hyperthyroïdie, insuffisance surrénalienne, diabète de type 1 (incluant une acidocétose diabétique) et hypophysite, ont été observés avec le traitement par TECENTRIQ®.
- Surveiller les patients afin de détecter tout signe et symptôme d'endocrinopathies (voir ci-dessous), des changements de la fonction thyroïdienne et du contrôle glycémique (au début du traitement, régulièrement pendant le traitement et comme indiqué selon l'évaluation clinique). 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 le traitement par TECENTRIQ®.
- La glycémie sanguine et urinaire ainsi que les cétones doivent être dosées. Une glycémie à jeun doit être réalisée pour confirmer l'hyperglycémie.
- Surveiller les patients afin de détecter tout signe clinique et symptôme d'un diabète d'origine immunologique, incluant une acidocétose diabétique.
- Les niveaux d'hormones hypophysaires, les tests fonctionnels ainsi que l'IRM (imagerie à résonance magnétique) cérébrale (détaillant les sections hypophysaires) peuvent aider à différencier une insuffisance hypophysaire primaire d'une insuffisance surrénalienne primaire.



Endocrinopathies

Signes et symptômes

- Fatigue
- Céphalées
- Modification de l'état de santé mentale
- Intolérance à la chaleur ou au froid
- Tachycardie ou bradycardie
- Transit intestinal inhabituel
- Variation de poids
- Polyurie/polydipsie
- Vision floue

À moins qu'une étiologie alternative ait été identifiée, les signes et symptômes des endocrinopathies doivent être considérés à titre de précaution comme d'origine immunologique.

Dans les essais cliniques avec TECENTRIQ®, une hypothyroïdie est survenue chez 4,7 % (101/2160) des patients ayant reçu TECENTRIQ® pour un carcinome urothélial métastatique ou un CBNPC métastatique. Le délai médian de survenue a été de 5,5 mois (intervalle de 15 jours à 31,3 mois). Une hyperthyroïdie est survenue chez 1,7 % (36/2160) des patients ayant reçu TECENTRIQ® pour un carcinome urothélial métastatique ou un CBNPC métastatique. Le délai médian de survenue a été de 3,5 mois (intervalle de 21 jours à 31,3 mois). Une insuffisance surrénalienne est survenue chez 0,3 % (7/2160) des patients ayant reçu TECENTRIQ® pour un carcinome urothélial métastatique ou un CBNPC métastatique. Le délai médian de survenue a été de 5,7 mois (intervalle de 3 jours à 19 mois). Une insuffisance surrénalienne nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenue chez 0,3 % (6/2160) des patients recevant TECENTRIQ®. Une hypophysite est survenue chez < 0,1 % (1/2160) des patients ayant reçu

TECENTRIQ® pour un carcinome urothélial métastatique ou un CBNPC métastatique. Le délai de survenue pour ce patient a été de 13,7 mois. Un diabète est survenu chez 0,3 % (6/2160) des patients ayant reçu TECENTRIQ® pour un carcinome urothélial métastatique ou un CBNPC métastatique. Le délai de survenue allait de 3 jours à 6,5 mois. Le diabète a conduit à l'arrêt de TECENTRIQ® chez 1 patient (< 0,1 %).

Prise en charge des endocrinopathies d'origine immunologique

	Hypothyroïdie symptomatique	Hyperthyroïdie symptomatique	Insuffisance surrénalienne symptomatique (les patients avec des symptômes inexpliqués doivent être examinés pour la présence d'endocrinopathies hypophysaires ou surrénaliennes)
Traitement par TECENTRIQ® / autre traitement et surveillance	Suspendre TECENTRIQ® et initier un traitement substitutif thyroïdien si nécessaire ; TSH et évaluation clinique tous les 3 à 5 jours.	Suspendre TECENTRIQ® et initier un traitement symptomatique incluant un antithyroïdien si nécessaire ; TSH, T3/T4 libres tous les 3 à 5 jours.	Suspendre TECENTRIQ® ; initier une substitution par des corticoïdes et des minéralocorticoïdes physiologiques ou une substitution hormonale selon le besoin ; TSH, prolactine et cortisol le matin peuvent aider à différencier l'insuffisance surrénalienne primaire du processus hypophysaire primaire ; envisager une imagerie appropriée.
Corticoïdes	–	–	Traiter par une dose initiale de methylprednisolone IV de 1 à 2 mg/kg/jour suivie par de la prednisone par voie orale à 1 à 2 mg/kg/jour, quand les symptômes s'améliorent.
Suivi	Si amélioration : Reprendre TECENTRIQ® quand les symptômes sont contrôlés par un traitement substitutif thyroïdien et que les taux de TSH diminuent.	Si amélioration : Reprendre TECENTRIQ® quand les symptômes sont contrôlés par un traitement antithyroïdien.	Si amélioration jusqu'à un grade ≤ 1 : Diminuer progressivement les corticoïdes sur au moins 1 mois ; le traitement peut être repris si l'événement s'améliore jusqu'à un grade ≤ 1 dans les 12 semaines, que la dose de corticoïdes a été réduite à une dose équivalente à ≤ 10 mg de prednisone par voie orale par jour et que le patient est stable sous traitement substitutif (si nécessaire).
	Si pas d'amélioration ou aggravation : Arrêter définitivement TECENTRIQ® et se référer à un endocrinologue pour une prise en charge supplémentaire.	Si pas d'amélioration ou aggravation : Arrêter définitivement TECENTRIQ® et se référer à un endocrinologue pour une prise en charge supplémentaire.	Si aggravation ou insuffisance surrénalienne symptomatique récidivante : Arrêter définitivement TECENTRIQ® et se référer à un endocrinologue pour une prise en charge supplémentaire.

TSH : thyroïdostimuline ; T3 : triiodothyronine ; T4 : thyroxine.

Prise en charge des endocrinopathies d'origine immunologique

(suite)

	<p>Hyperglycémie (grade 3 - 4) ou acidocétose diabétique (G3 : valeur de glycémie à jeun > 250 à 500 mg/dL ou > 13,9 à 27,8 mmol/L ; hospitalisation indiquée ; G4 : valeur de glycémie à jeun > 500 mg/dL ou > 27,8 mmol/L avec des conséquences menaçant le pronostic vital).</p>	<p>Hypophysite (panhypopituitarisme) Grade 2-3 (G2 : modéré ; intervention minimale indiquée ou limitation des activités instrumentales de la vie quotidienne habituelles pour l'âge ; G3 : sévère ou médicalement significatif mais ne menaçant pas immédiatement le pronostic vital ; hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation indiquée ; incapacité ou limitation des activités de la vie quotidienne).</p>	<p>Hypophysite (panhypopituitarisme) Grade 4 (G4 : conséquences menaçant le pronostic vital ou intervention urgente indiquée).</p>
<p>Traitement par TECENTRIQ® / autre traitement et surveillance</p>	<p>Suspendre TECENTRIQ® ; confirmer la glycémie à jeun, le peptide C et les anticorps anti-insuline ; gaz artériel sanguin pour le statut métabolique ; envisager une prise en charge par un endocrinologue. Débuter l'insuline substitutive et la prise en charge selon les recommandations locales.</p>	<p>Suspendre TECENTRIQ® ; se référer à un endocrinologue ; surveiller les niveaux d'hormones hypophysaires et la fonction hypophysaire ; initier un traitement hormonal substitutif si nécessaire ; imagerie hypophysaire par IRM.</p>	<p>Arrêter définitivement TECENTRIQ® ; se référer à un endocrinologue ; surveiller les niveaux d'hormones hypophysaires et la fonction hypophysaire ; initier un traitement hormonal substitutif ; imagerie hypophysaire par IRM.</p>
<p>Corticoïdes</p>	<p>—</p>	<p>Traiter par des stéroïdes IV (methylprednisolone 1 à 2 mg/kg ou équivalent par jour) et convertir en corticoïdes par voie orale (prednisone 1 à 2 mg/kg ou équivalent par jour) après amélioration.</p>	<p>Traiter par des stéroïdes IV (methylprednisolone 1 à 2 mg/kg ou équivalent par jour) et convertir en corticoïdes par voie orale (prednisone 1 à 2 mg/kg ou équivalent par jour) après amélioration.</p>
<p>Suivi</p>	<p>Si l'amélioration et la glycémie sont stables sous traitement substitutif par insuline : Reprendre TECENTRIQ®.</p>	<p>Si amélioration jusqu'à un grade ≤ 1 : Diminuer progressivement les corticoïdes sur au moins 1 mois ; le traitement peut être repris si l'évènement s'améliore jusqu'à un grade ≤ 1 dans les 12 semaines, que les corticoïdes ont été réduits à l'équivalent de ≤ 10 mg de prednisone par voie orale par jour et que le patient est stable sous traitement substitutif (si nécessaire).</p>	<p>Si amélioration jusqu'à un grade ≤ 1 : Diminuer progressivement les corticoïdes sur au moins 1 mois.</p>
	<p>Si pas d'amélioration ou aggravation malgré une prise en charge appropriée du diabète : Arrêter définitivement TECENTRIQ® et se référer à un endocrinologue pour une prise en charge supplémentaire.</p>	<p>Si aggravation ou récurrence : traiter comme un grade 4.</p>	<p>Si pas d'amélioration ou aggravation : envisager un traitement immunosuppresseur additionnel et se référer à un endocrinologue pour une prise en charge supplémentaire.</p>

Méningo-encéphalites d'origine immunologique

- Des cas de méningo-encéphalite ont été observés avec le traitement par TECENTRIQ®.
- Surveiller les patients afin de détecter tout signe et symptôme de méningite ou d'encéphalite (voir ci-dessous).



Méningo-encéphalite

Signes et symptômes

- Céphalées
- Modification de l'état de santé mentale, confusion, altération ou diminution du niveau de conscience
- Photophobie
- Convulsions
- Dysfonctionnement moteur ou sensoriel
- Irritabilité méningée, rigidité de la nuque

Éliminer les étiologies infectieuses et celles liées à la maladie.

Dans les essais cliniques avec TECENTRIQ®, une méningite est survenue chez 0,1 % (3/2160) des patients ayant reçu TECENTRIQ® pour un carcinome urothélial métastatique ou un CBNPC métastatique. Le délai de survenue allait de 15 à 16 jours. Les trois patients ont nécessité l'utilisation de corticoïdes et l'arrêt de TECENTRIQ®.

Une encéphalite est survenue chez < 0,1 % (2/2160) des patients ayant reçu TECENTRIQ® pour un carcinome urothélial métastatique ou un CBNPC métastatique. Le délai de survenue a été de 14 et 16 jours. L'encéphalite a conduit à l'arrêt de TECENTRIQ® chez 1 patient (< 0,1 %). Une encéphalite nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenue chez < 0,1 % (1/2160) des patients recevant TECENTRIQ®.

Prise en charge des méningo-encéphalites d'origine immunologique

	Méningo-encéphalites d'origine immunologique
Traitement par TECENTRIQ® et surveillance	Arrêt définitif de TECENTRIQ® ; IRM ou tomodensitométrie cérébrale en urgence, ponction lombaire ; évaluation clinique quotidienne (éliminer les déséquilibres métaboliques ou électrolytiques, les étiologies infectieuses, une progression de malignité ou des syndromes paranéoplasiques).
Corticoïdes	Traiter par des corticoïdes IV (methylprednisolone 1 à 2 mg/kg ou équivalent par jour) suivis de corticoïdes par voie orale (prednisone 1 à 2 mg/kg ou équivalent par jour) après amélioration.
Suivi	Si amélioration jusqu'à un grade ≤ 1 : Diminuer progressivement les stéroïdes sur au moins 1 mois. Si pas d'amélioration après 48 h ou aggravation : Envisager un traitement immunosuppresseur additionnel et se référer à un neurologue pour une prise en charge supplémentaire.

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

Neuropathies d'origine immunologique

- Des cas de syndrome myasthénique/myasthénie et de syndrome de Guillain-Barré ont été observés avec le traitement par TECENTRIQ®.
- Surveiller les patients afin de détecter tout signe clinique et symptôme de neuropathies d'origine immunologique (voir ci-dessous).



Troubles nerveux moteurs et sensoriels

Signes et symptômes

- Faiblesse musculaire (incluant les muscles oculaires)
- Fatigabilité
- Troubles de la déglutition
- Paresthésie ou sensation altérée
- Paralyse ascendante ou progressive
- Faiblesse du muscle respiratoire
- Irritabilité méningée, rigidité de la nuque

Éliminer les étiologies infectieuses et celles liées à la maladie.

Dans les essais cliniques avec TECENTRIQ®, un syndrome de Guillain-Barré et une polyneuropathie démyélinisante sont survenus chez 0,2 % (5/2160) des patients ayant reçu TECENTRIQ® pour un carcinome urothélial métastatique ou un CBNPC métastatique. Le délai médian de survenue a été de 7 mois (intervalle de 18 jours à 8,1 mois). La durée médiane de l'évènement indésirable a été de 4,6 mois (0+ jours à 8,3+ mois ; + signale une valeur censurée). Le syndrome de Guillain-Barré a conduit à l'arrêt de TECENTRIQ® chez 1 patient (< 0,1 %).

Un syndrome de Guillain-Barré nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenu chez < 0,1 % (2/2160) des patients ayant reçu TECENTRIQ®.

Une myasthénie est survenue chez < 0,1 % (4/6000) des patients ayant reçu TECENTRIQ® parmi tous les essais cliniques de TECENTRIQ® pour divers types de tumeurs. Le délai de survenue allait de 20 jours à 4 mois. Les quatre patients ont arrêté TECENTRIQ®. Un syndrome myasthénique/ une myasthénie nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenu chez < 0,1 % (3/6000) des patients recevant TECENTRIQ®.

Prise en charge des neuropathies d'origine immunologique

	<p>Myasthénie, syndrome myasthénique, syndrome de Guillain-Barré</p> <p>(Les patients doivent être examinés pour rechercher un thymome et la présence de syndromes paranéoplasiques qui peuvent entraîner des troubles nerveux moteurs ou sensoriels).</p>
<p>Traitement par TECENTRIQ® / autre traitement et surveillance</p>	<p>Arrêter définitivement TECENTRIQ® ; traiter conformément aux recommandations institutionnelles ; évaluation neurologique, test de la fonction pulmonaire, recherche d'auto-anticorps, ponction lombaire, test à l'édrophonium, stimulation nerveuse, électromyographie, si appropriés. Envisager de se référer à un neurologue.</p>
<p>Corticoïdes</p>	<p>Conformément aux recommandations institutionnelles pour la myasthénie et le syndrome de Guillain-Barré. L'instauration d'un traitement systémique par corticoïdes (à une dose de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent) doit être envisagée.</p>
<p>Suivi</p>	<p>Si amélioration jusqu'à un grade ≤ 1 : Diminuer progressivement les corticoïdes sur au moins 1 mois (si des corticoïdes ont été instaurés).</p> <p>Si pas d'amélioration après 48 h : Envisager un traitement immunosuppresseur additionnel et se référer à un neurologue pour une prise en charge supplémentaire.</p>

Pancréatites d'origine immunologique

- Des cas de pancréatites d'origine immunologique et d'augmentation des taux sériques d'amylase et de lipase ont été observés avec le traitement par TECENTRIQ®.
- Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe clinique et symptôme suggérant une pancréatite aiguë.

Dans les essais cliniques avec TECENTRIQ[®], une pancréatite, incluant une augmentation des taux sériques d'amylase et de lipase, est survenue chez 0,5 % (10/2160) des patients ayant reçu TECENTRIQ[®] pour un carcinome urothélial métastatique ou un CBNPC métastatique. Le délai médian de survenue a été de 5,5 mois (intervalle de 9 jours à 16,9 mois). La durée médiane de l'évènement indésirable a été de 19 jours (intervalle de 3 jours à 11,2+ mois ; + signale une valeur censurée). Une pancréatite nécessitant l'utilisation de corticoïdes est survenue chez < 0,1 % (2/2160) des patients recevant TECENTRIQ[®].

Prise en charge des pancréatites d'origine immunologique

NCI CTCAE v4	Augmentation de l'amylase ou de la lipase de grade 3 à 4 (G3 : amylase/lipase > 2,0 à 5,0 x LSN ; G4 : amylase/lipase > 5,0 x LSN)	Pancréatite de grade 2 ou 3 (G2 : augmentation des enzymes ou observations radiologiques uniquement ; G3 : douleur sévère ; vomissements)	Pancréatite de grade 4 (conséquences menaçant le pronostic vital ; intervention urgente indiquée)
Traitement par TECENTRIQ [®] / autre traitement et surveillance	Suspendre TECENTRIQ [®] ; surveiller quotidiennement amylase/lipase.	Suspendre TECENTRIQ [®] ; surveiller quotidiennement l'amylase/lipase et l'état clinique ; prise en charge médicale de la pancréatite.	Arrêt définitif de TECENTRIQ[®] ; surveiller quotidiennement l'amylase/lipase et l'état clinique ; prise en charge médicale agressive de la pancréatite.
Corticoïdes	Methylprednisolone 1 à 2 mg/kg IV par jour ou équivalent et convertir en 1 à 2 mg/kg de prednisone par voie orale ou équivalent par jour (après amélioration des symptômes).	Methylprednisolone 1 à 2 mg/kg IV par jour ou équivalent et convertir en 1 à 2 mg/kg de prednisone par voie orale ou équivalent par jour (après amélioration des symptômes).	Methylprednisolone 1 à 2 mg/kg IV par jour ou équivalent et convertir en 1 à 2 mg/kg de prednisone par voie orale ou équivalent par jour (après amélioration des symptômes).
Suivi	Si amélioration jusqu'à un grade ≤ 1 : Le traitement par TECENTRIQ [®] peut être repris quand les taux sériques d'amylase et de lipase s'améliorent jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone par voie orale ou équivalent par jour.	Si amélioration jusqu'à un grade ≤ 1 : Le traitement par TECENTRIQ [®] peut être repris quand les taux sériques d'amylase et de lipase s'améliorent jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines ou lorsque les symptômes de pancréatite sont résolus et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone par voie orale ou équivalent par jour.	Si amélioration jusqu'à un grade ≤ 1 : Diminuer progressivement les corticoïdes sur au moins 1 mois.
	Si récidive : Traiter comme une augmentation jusqu'à un grade 3 ou 4, sauf en cas de signes/symptômes de pancréatite.	Si récidive : Arrêter définitivement TECENTRIQ[®] et se référer à un gastroentérologue pour une prise en charge supplémentaire.	Si aggravation : Envisager un traitement immunosuppresseur additionnel et se référer à un gastroentérologue pour une prise en charge supplémentaire.

Myocardites d'origine immunologique

- Des cas de myocardite d'origine immunologique ont été observés avec le traitement par TECENTRIQ®.
- Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe et symptôme suggérant une myocardite aiguë.



Myocardite d'origine immunologique

Signes et symptômes

- Essoufflement
- Diminution de la tolérance à l'effort
- Fatigabilité
- Douleur dans la poitrine
- Gonflement des chevilles ou des jambes
- Rythme cardiaque irrégulier
- Perte de connaissance

Éliminer les étiologies infectieuses et celles liées à la maladie.

Dans les essais cliniques avec TECENTRIQ®, une myocardite est survenue chez < 0,1 % (2/8000) des patients ayant reçu TECENTRIQ® pour différents types de tumeurs. Le délai de survenue était de 18 jours et de 33 jours. Les deux patients ont reçu des corticoïdes et ont arrêté TECENTRIQ®.

Prise en charge des myocardites d'origine immunologique

NCI CTCAE v4	Myocardite de grade 1 Asymptomatique avec des anomalies biologiques (ex : BNP [Peptide Natriurétique de type B]) ou des anomalies d'imagerie cardiaque.	Myocardite de grade 2 Symptômes en cas d'activité ou d'effort léger à modéré.	Myocardite de grade 3 ou 4 G3 : sévère avec des symptômes au repos ou en cas d'activité ou d'effort minime ; intervention indiquée ; G4 : conséquences menaçant le pronostic vital ; intervention urgente indiquée (ex : traitement IV continu ou soutien hémodynamique mécanique)
Traitement par TECENTRIQ®/ autre traitement et surveillance	Se référer à un cardiologue ; initier le traitement conformément aux recommandations institutionnelles.	Suspendre TECENTRIQ® ; se référer à un cardiologue, surveiller quotidiennement l'état clinique. Prise en charge médicale de la myocardite.	Arrêter définitivement TECENTRIQ® ; se référer à un cardiologue, surveiller quotidiennement l'état clinique. Prise en charge médicale agressive de la myocardite.
Corticoïdes		Méthylprednisolone 1 à 2 mg/kg IV par jour ou équivalent et convertir en 1 à 2 mg/kg de prednisone par voie orale ou équivalent par jour (après amélioration des symptômes).	Méthylprednisolone 1 à 2 mg/kg IV par jour ou équivalent et convertir en 1 à 2 mg/kg de prednisone par voie orale ou équivalent par jour (après amélioration des symptômes).
Suivi		Si amélioration jusqu'à un grade ≤ 1 : Le traitement par TECENTRIQ® peut être repris lorsque la myocardite s'améliore jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines ou lorsque les symptômes de myocardite sont résolus et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone par voie orale ou équivalent par jour.	Si amélioration jusqu'à un grade ≤ 1 : Diminuer progressivement les corticoïdes sur au moins 1 mois.
		Si récidive : Arrêter définitivement TECENTRIQ® et se référer à un cardiologue pour une prise en charge supplémentaire.	Si aggravation : Envisager un traitement immunosuppresseur additionnel et se référer à un cardiologue pour une prise en charge supplémentaire.

Réactions liées à la perfusion de TECENTRIQ[®]

NCI CTCAE v4	Réactions liées à la perfusion de grade 2 (interruption de la perfusion indiquée mais répond rapidement au traitement symptomatique)	Réactions liées à la perfusion de grade 3 - 4 (G3 : prolongées ; récurrence des symptômes après une amélioration initiale ; hospitalisation indiquée) (G4 : conséquences menaçant le pronostic vital ; intervention urgente indiquée)
Traitement par TECENTRIQ [®] / autre traitement et surveillance	Réduire le débit de perfusion ou interrompre la perfusion de TECENTRIQ[®] ; traitement symptomatique agressif.	Arrêter la perfusion de TECENTRIQ[®] ; prise en charge médicale agressive qui peut inclure des antihistaminiques par voie orale ou intraveineuse, des antipyrétiques, de l'adrénaline, des glucocorticoïdes, des bronchodilatateurs et de l'oxygène.
Surveillance (événement aigu)	Selon le protocole local de prise en charge des réactions liées à la perfusion.	Selon le protocole local de prise en charge des réactions liées à la perfusion.
Corticoïdes	–	Selon le protocole local de prise en charge des réactions liées à la perfusion.
Suivi	Si amélioration jusqu'à un grade ≤ 1 : Le débit de perfusion à la reprise doit être la moitié du débit de perfusion en cours lors de la survenue de l'événement ; au prochain cycle, envisager l'administration d'une prémédication par voie orale par antihistaminiques et antipyrétiques.	Arrêt définitif de TECENTRIQ[®].
	Si pas d'amélioration, aggravation ou récurrence : Traiter comme un grade 3 ou 4.	–

Notes
