

Nom du médicament	Tecentriq®
Nom de la substance active	atezolizumab
Indication et conditions d'utilisation	<p>L'atezolizumab, en association avec carboplatine et etoposide est indiqué dans le traitement de première intention chez des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules de stade étendu.</p> <p><u>Posologie</u> de l'atezolizumab, en association avec carboplatine et etoposide indiquée dans le traitement de première intention chez des patients atteints d'un cancer bronchique à petites cellules de stade étendu :</p> <p>Pendant la phase d'induction, la dose recommandée de Tecentriq est de 1200 mg, administrée par perfusion intraveineuse, suivie de carboplatine et puis etoposide toutes les trois semaines pendant quatre cycles. Etoposide est administré par perfusion intraveineuse au jour 2 et 3. Ce régime est administré toutes les trois semaines pendant quatre cycles.</p> <p>La phase d'induction est suivie d'une phase de maintenance sans chimiothérapie durant laquelle une dose de 1200 mg atezolizumab est administrée par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines.</p> <p><u>Atezolizumab</u> Le traitement par atezolizumab doit être initié et surveillé par des médecins expérimentés dans le traitement du cancer.</p> <p><u>Durée du traitement</u> Il est recommandé que les patients soient traités avec atezolizumab jusqu'à la perte du bénéfice clinique ou la survenue d'une toxicité inacceptable.</p> <p><u>Oubli ou retard de dose</u> Si une dose programmée de atezolizumab est oubliée, elle doit être administrée dès que possible. Il est recommandé de ne pas attendre la prochaine dose programmée. Le calendrier d'administration devra être modifié de manière à conserver un intervalle de 3 semaines entre les doses.</p> <p><u>Modifications de dose pendant le traitement</u> Les réductions de dose de atezolizumab ne sont pas recommandées.</p> <p><u>Retard de dose ou arrêt d'administration</u> Recommandations de modification de dose en cas d'effets indésirables spécifiques :</p>

	Effet indésirable	Sévérité	Modification du traitement
	Pneumopathie inflammatoire	Grade 2	Suspendre Tecentriq. Le traitement peut être repris lorsque l'événement s'améliore jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à \leq 10 mg de prednisone ou équivalent par jour.
		Grade 3 ou 4	Arrêt définitif de Tecentriq.
	Hépatite	Grade 2 : (ALAT ou ASAT $>$ 3 à 5 x la limite supérieure de la normale [LSN]) <i>ou</i> bilirubine plasmatique $>$ 1,5 à 3 x LSN)	Suspendre Tecentriq. Le traitement peut être repris lorsque l'événement s'améliore jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à \leq 10 mg de prednisone ou équivalent par jour.
		Grade 3 ou 4 : (ALAT ou ASAT $>$ 5 x LSN) <i>ou</i> bilirubine plasmatique $>$ 3 x LSN)	Arrêt définitif de Tecentriq.
	Colite	Diarrhée de grade 2 ou 3 (augmentation \geq 4 selles/jour depuis le début du traitement) <i>ou</i> Colite symptomatique	Suspendre Tecentriq. Le traitement peut être repris lorsque l'événement s'améliore jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à \leq 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 hyperthyroïdie	Symptomatique	<p>Suspendre Tecentriq.</p> <p><i>Hypothyroïdie :</i> Le traitement peut être repris lorsque les symptômes sont contrôlés par un traitement substitutif thyroïdien et lorsque les taux de TSH diminuent.</p> <p><i>Hyperthyroïdie :</i> Le traitement peut être repris lorsque les symptômes sont contrôlés par un traitement antithyroïdien et lorsque la fonction thyroïdienne s'améliore.</p>
	Insuffisance surrénalienne	Symptomatique	<p>Suspendre Tecentriq.</p> <p>Le traitement peut être repris lorsque les symptômes s'améliorent jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines, que la dose de corticoïdes a été réduite à \leq 10 mg de prednisone ou équivalent par jour et que le patient est stable sous traitement substitutif.</p>
	Hypophysite	Grade 2 ou 3	<p>Suspendre Tecentriq.</p> <p>Le traitement peut être repris lorsque les symptômes s'améliorent jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines, que la dose de corticoïdes a été réduite à \leq 10 mg de prednisone ou équivalent par jour et que le patient est stable sous traitement substitutif.</p>
		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)	<p>Suspendre Tecentriq.</p> <p>Le traitement peut être repris lorsque le contrôle métabolique est atteint sous traitement substitutif par insuline.</p>

	Réactions liées à la perfusion	Grade 1 ou 2	Réduire la vitesse de perfusion ou interrompre la perfusion. Le traitement peut être repris après résolution de l'événement.
		Grade 3 ou 4	Arrêt définitif de Tecentriq.
	Rash	Grade 3	Suspendre Tecentriq. Le traitement peut être repris après résolution du rash et lorsque la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour.
		Grade 4	Arrêt définitif de Tecentriq.
	Syndrome myasthénique/ myasthénie, syndrome de Guillain-Barré et méningoencéphalite	Tous grades	Arrêt définitif de Tecentriq.
	Pancréatite	Augmentation des taux sériques d'amylase ou de lipase de grade 3 ou 4 ($> 2 \times$ LSN) ou pancréatite de grade 2 ou 3	Suspendre Tecentriq. Le traitement peut être repris lorsque les taux sériques d'amylase et de lipase s'améliorent jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines ou lorsque les symptômes de pancréatite sont résolus et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour.
		Pancréatite de grade 4 ou récurrence de pancréatite, quel que soit le grade	Arrêt définitif de Tecentriq.
	Myocardite	Grade 2	Suspendre Tecentriq. Le traitement peut être repris lorsque les symptômes s'améliorent jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour.
		Grade 3 et 4	Arrêt définitif de Tecentriq.

	Autres effets indésirables d'origine immunologique	Grade 2 ou 3	Suspendre Tecentriq jusqu'à ce que les effets indésirables s'améliorent jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à \leq 10 mg de prednisone ou équivalent par jour.
		Grade 4 ou grade 3 récurrent	Arrêt définitif de Tecentriq (à l'exception des endocrinopathies contrôlées par un traitement hormonal substitutif)

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

Les patients traités par atezolizumab doivent recevoir la Carte d'Alerte Patient et être informés des risques liés à l'utilisation de Tecentriq (voir également la notice).

Populations particulières

Population pédiatrique

La tolérance 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

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.

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

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

Les patients avec un indice de performance ECOG \geq 2 étaient exclus des essais cliniques dans le cancer bronchique non à petites cellules, le cancer

bronchique à petites cellules stade étendu et en deuxième ligne du carcinome urothélial (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Mode d'administration

Atezolizumab 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.

<p>Conditions, délais et modalités dans lesquelles les patients sont admis dans le programme</p>	<p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les patients doivent être clairement et pleinement informés par le médecin traitant et avoir signé le formulaire de consentement éclairé avant le début du traitement. - Indice de performance ECOG de 0 ou 1 - Cancer bronchique à petites cellules (CBPC) stade étendu confirmé histologiquement ou cytologiquement (selon le système de classification <i>Veterans Administration Lung Study Group (VALG)</i> ; (Micke et al. 2002) - Pas de traitement préalable pour le CBPC stade étendu - Les patients ayant déjà reçu une chimioradiothérapie pour un CBPC stade limité doivent avoir été traités avec une intention curative et avoir connu un intervalle sans traitement d'au moins 6 mois après le dernier cycle de chimiothérapie, radiothérapie, ou chimioradiothérapie au moment du diagnostic du CBPC stade étendu. - Les patients ayant des antécédents de métastases asymptomatiques du système nerveux central (SNC) sont éligibles, à condition qu'ils répondent à tous les critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> ○ Seules les métastases supra-tentorielles et cérébelleuses sont autorisées (c'est-à-dire pas de métastases mésentériques, du pont, de la moelle épinière) Aucun besoin actuel de traitement par des corticostéroïdes pour une maladie du SNC. ○ Aucune preuve de progression ayant lieu entre la fin du traitement pour le SNC et l'entrée dans le MNP ○ Les patients présentant de nouvelles métastases asymptomatiques du SNC détectées à l'examen de dépistage devaient recevoir une radiothérapie et/ou une chirurgie pour les métastases du SNC. Après le traitement, ces patients pouvaient être éligibles sans avoir besoin d'un scanner cérébral supplémentaire avant l'entrée dans le MNP, si tous les autres critères étaient remplis. - Maladie mesurable, comme défini par RECIST v1.1 <ul style="list-style-type: none"> ○ Lésions précédemment irradiées ne pouvaient être considérées comme maladies mesurables que si la progression de la maladie avait été documentée sans équivoque à ce site, depuis l'irradiation et que la lésion irradiée précédemment n'était pas l'unique site de la maladie. - Fonction hématologique et vitales adéquates, définies par les tests de laboratoire suivants, obtenus dans les 14 jours précédant l'entrée dans le MNP : <ul style="list-style-type: none"> ○ Nombre absolu de neutrophiles (NAN) ≥ 1500 cellules / μL sans facteurs stimulant les colonies de granulocytes (G-CSF) ○ Nombre de lymphocytes ≥ 500 / μL ○ Nombre de plaquettes $\geq 100\ 000$ / μL sans transfusion ○ Hémoglobine $\geq 9,0$ g / dL <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les patients pouvaient être transfusés pour répondre à ce critère. ○ Rapport international normalisé (IRN) ou temps de céphaline-activée (aPTT) $\leq 1,5$ x limite supérieure de la normale (LSN) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ceci ne s'applique qu'aux patients qui ne reçoivent pas
--	--

d'anticoagulants ; les patients recevant des anticoagulants devaient avoir une dose stable.

- L'aspartate aminotransférase (AST), l'alanine aminotransférase (ALT) et la phosphatase alcaline $\leq 2,5$ x LSN, avec les exceptions suivantes :
 - Patients avec métastases hépatiques documentées : AST et/ou ALT ≤ 5 x LSN
 - Patients avec métastases hépatiques ou osseuses documentées : phosphatase alcaline ≤ 5 x LSN
- Bilirubine sérique $\leq 1,25$ x LSN
 - Les patients atteints de la maladie de Gilbert et présentant un taux sérique de bilirubine ≤ 3 x LSN pouvaient être inclus.
- Créatinine sérique $\leq 1,5$ x LSN

Critères d'exclusion

Les patients répondant à l'un des critères repris ci-dessous ne sont pas éligibles au programme MNP.

- Le patient est éligible pour une étude clinique en cours en Belgique dans l'indication du programme
- Métastases du SNC actives ou non traitées, déterminées par tomographie par ordinateur (CT) ou évaluation par IRM au cours du dépistage et de précédentes évaluations radiographiques.
- Compression de la moelle épinière non définitivement traitée par chirurgie et/ou radiothérapie ou compression de la moelle épinière préalablement diagnostiquée et traitée sans preuve que la maladie était cliniquement stable pendant ≥ 1 semaine avant la randomisation.
- Maladie leptoméningée
- Épanchement pleural non contrôlé, épanchement péricardique ou ascite nécessitant des procédures de drainage récurrentes (une fois par mois ou plus fréquemment)
 - Les patients avec des cathéters permanents (par exemple, PleurX) sont autorisés quelle que soit la fréquence de drainage.
- Hypercalcémie non-contrôlée ou symptomatique
 - Les patients qui prenaient du denosumab avant l'inclusion devaient être disposés et en droit de cesser de l'utiliser et de le remplacer par un bisphosphonate pendant le MNP.
- Tumeurs malignes autres que CBPC dans les 5 ans précédant l'inclusion au MNP, à l'exception de celles présentant un risque négligeable de métastases ou de décès (par exemple, OS attendue à 5 ans $>90\%$) traitées avec une issue de guérison attendue (tels qu'un carcinome in situ du col de l'utérus traité adéquatement, un cancer de la peau basocellulaire ou épidermoïde, un cancer de la prostate localisé traité chirurgicalement dans un but curatif, un carcinome canalaire in situ traité chirurgicalement dans un but curatif)
- Antécédents de maladie auto-immune, y compris entre-autre : myasthénie grave, myosite, hépatite auto-immune, lupus érythémateux

disséminé, polyarthrite rhumatoïde, maladie inflammatoire de l'intestin, thrombose vasculaire associée au syndrome des antiphospholipides, granulomatose de Wegener, syndrome de Sjögren, syndrome de Guillain-Barré, vascularite ou glomérulonéphrite, etc.

Les patients ayant des antécédents d'hypothyroïdie d'origine auto-immune sous hormonothérapie substitutive de la thyroïde sont éligibles.

Les patients atteints de diabète sucré de type I sous insuline sont éligibles.

Les patients souffrant d'eczéma, de psoriasis, de lichen simplex chronique ou de vitiligo présentant des manifestations dermatologiques uniquement (par exemple, les patients atteints d'arthrite psoriasique sont exclus) sont admissibles dans le MNP s'ils remplissent les conditions suivantes :

Les éruptions cutanées couvraient moins de 10% de la surface corporelle

La maladie était bien contrôlée au départ et ne nécessitait que des stéroïdes topiques de faible puissance

Aucune exacerbation aiguë de la maladie sous-jacente au cours des 12 derniers mois (ne nécessitant pas de psoralène plus un rayonnement ultraviolet A [PUVA], du méthotrexate, des rétinoïdes, des agents biologiques, des inhibiteurs oraux de la calcineurine, une puissance élevée ou des stéroïdes oraux)

- Antécédents de fibrose pulmonaire idiopathique, de pneumonie organisée (par exemple, bronchiolite oblitérante), de pneumopathie d'origine médicamenteuse, de pneumopathie idiopathique ou de signes de pneumopathie active lors d'un dépistage par scanner thoracique.
Des antécédents de pneumopathie radique dans le champ de rayonnement (fibrose) étaient autorisés.
- Résultat positif au test de dépistage du virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
- Patients atteints d'hépatite B active (chronique ou aiguë ; défini comme ayant un résultat positif au test de dépistage de l'antigène de surface de l'hépatite B [HBsAg] au dépistage) ou du virus de l'hépatite C (VHC)
Les patients ayant une infection antérieure par le virus de l'hépatite B (VHB) ou une infection résolue par le VHB (définie par la présence d'un anticorps principal contre l'hépatite B [HBcAb] et par l'absence d'HBsAg) sont admissibles. L'ADN du VHB devait être obtenu chez ces patients avant l'inclusion.
Les patients positifs pour l'anticorps anti-VHC ne sont éligibles que si la PCR était négative pour l'ARN du VHC.
- Tuberculose active
- Infections sévères au moment de l'inclusion, y compris, mais sans s'y limiter : hospitalisation pour complications d'infection, bactériémie ou pneumonie grave
- Maladie cardiovasculaire importante, telle que maladie cardiaque de la New York Heart Association (classe II ou supérieure), infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral dans les 3 mois précédant l'inclusion, arythmies instables ou angine de poitrine instable.

Les patients présentant une coronaropathie connue, une insuffisance cardiaque congestive ne répondant pas aux critères ci-dessus ou une fraction d'éjection ventriculaire gauche <50% doivent avoir suivi un traitement médical stable optimisé selon le médecin traitant, en consultation avec un cardiologue si nécessaire.

- Intervention chirurgicale majeure autre que pour le diagnostic dans les 28 jours précédant l'entrée dans le MNP ou anticipant le besoin d'une intervention chirurgicale majeure au cours du MNP.
- Transplantation de moelle osseuse allogénique ou transplantation d'organe solide
- Toute autre maladie, dysfonctionnement métabolique, résultat d'un examen physique ou d'un laboratoire clinique faisant raisonnablement penser à une maladie ou à une condition contre-indiquée par l'utilisation d'un médicament expérimental ou susceptible d'accroître le risque de complications du traitement
- Patients atteints de maladies ou de conditions perturbant leur capacité à comprendre, à suivre et/ou à se conformer aux procédures du MNP
- Traitement avec tout autre agent expérimental à intention thérapeutique dans les 28 jours précédant l'entrée dans MNP
- Administration d'un vaccin vivant atténué dans les 4 semaines précédant l'entrée dans le MNP ou anticipation de la nécessité d'un tel vaccin vivant atténué pendant le MNP

Les patients ne pouvaient recevoir aucun vaccin antigrippal vivant atténué (par exemple, FluMist) dans les 4 semaines précédant la randomisation, pendant le traitement et pendant les 5 mois suivant la dernière dose d'atezolizumab/placebo.

- Traitement avec des médicaments immunosuppresseurs systémiques (incluant, entre autres, corticostéroïdes, cyclophosphamide, azathioprine, méthotrexate, thalidomide et facteur de nécrose tumorale [anti-TNF]) une semaine avant l'entrée dans le MNP

Les patients ayant reçu un traitement aigu par des immunosuppresseurs systémiques (par exemple, utilisation de corticostéroïdes pour des nausées, des vomissements, prise en charge ou prémédication de réactions allergiques) pouvaient être recrutés après consultation et approbation par le médecin. Chez ces patients, la nécessité et la durée de la période de sevrage thérapeutique avant d'entrer dans le MNP seraient également établies avec le médecin.

L'utilisation de corticostéroïdes inhalés pour la maladie pulmonaire obstructive chronique, de minéralocorticoïdes (par exemple, la fludrocortisone) chez les patients présentant une hypotension orthostatique et de corticostéroïdes supplémentaires à faible dose en cas d'insuffisance surrénocorticale est autorisée.

- Antécédents de réactions allergiques au carboplatine ou à l'étoposide

L'atezolizumab ne sera mis à disposition qu'après approbation par le personnel compétent de Roche d'une demande soumise par le médecin traitant pour un patient particulier. L'initiation et la conduite du traitement par l'atezolizumab

	<p>pour un patient particulier se feront sous la responsabilité totale et exclusive du médecin traitant. Après l'approbation de la demande du médecin, nv Roche sa enverra le médicament à la pharmacie de l'hôpital.</p> <p>Par ordre chronologique:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une fois que le médecin a soumis une demande sur la plateforme Roche ProPatient - L'équipe médicale Roche responsable évalue la soumission: <ul style="list-style-type: none"> - Si elle n'est pas valide, le médecin sera contacté par l'équipe médicale responsable Roche dans les 48 heures. - Si elle est valide, le médecin responsable Roche donne un avis positif sur l'admissibilité du patient dans les 48 heures. Atezolizumab sera livré à la pharmacie de l'hôpital dans les 5 jours ouvrables (couvrant une période de traitement de 2 mois). - Après avoir reçu les 2 médicaments à la pharmacie de l'hôpital, le pharmacien suivra les procédures spécifiques de l'hôpital pour délivrer le médicament au médecin. - Le médecin administrera la thérapie au patient, à l'hôpital.
Durée	<p>Atezolizumab sera fourni gratuitement par nv Roche sa (afin de permettre un traitement de combinaison avec la carboplatine et l'étoposide) pour un patient particulier selon les critères indiqués dans le présent programme d'urgence médicale, jusqu'à ce que le produit soit commercialisé et remboursé en Belgique pour le traitement de première intention d'un cancer bronchique à petites cellules stade étendu ou jusqu'à ce que, selon le jugement clinique du médecin traitant, le patient ne bénéficie plus de la poursuite du traitement, quelle que soit la première éventualité.</p> <p>Les patients qui veulent poursuivre le traitement par atezolizumab au moment du remboursement de atezolizumab dans ce schéma de combinaison en Belgique, passeront au médicament commercialement disponible et remboursé.</p> <p>Les nouvelles données concernant l'évaluation des avantages et des risques peuvent mener à la fin du programme. Roche se réserve le droit de modifier les critères d'éligibilité ou de mettre fin au programme. Le programme sera interrompu si l'atezolizumab est remboursé ou si atezolizumab n'est pas remboursé en Belgique. Tous les patients inscrits au programme d'urgence médicale à ce moment-là se verront offrir la suite du traitement, mais aucun nouveau patient ne pourra être inclus le MNP.</p>
Conditions de distribution	<p>Les patients auront accès au médicament uniquement par l'intermédiaire de l'hôpital où exerce le médecin prescripteur. Le médicament sera fourni à la pharmacie de l'hôpital où exerce le médecin demandeur après approbation de sa demande initiale ou après une demande de prolongation.</p> <p>Par ordre chronologique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une fois que le médecin a soumis une demande sur la plateforme Roche ProPatient - L'équipe médicale Roche responsable évalue la soumission: <ul style="list-style-type: none"> - Si elle n'est pas valide, le médecin sera contacté par l'équipe médicale responsable Roche dans les 48 heures.

	<ul style="list-style-type: none"> - Si elle est valide, le médecin responsable Roche donne un avis positif sur l'admissibilité du patient dans les 48 heures. Atezolizumab sera livré à la pharmacie de l'hôpital dans les 5 jours ouvrables (couvrant une période de traitement de 2 mois). - Après avoir reçu les 2 médicaments à la pharmacie de l'hôpital, le pharmacien suivra les procédures spécifiques de l'hôpital pour délivrer le médicament au médecin. - Le médecin administrera la thérapie au patient, à l'hôpital. 	
Responsable	<p>nv Roche sa Dantestraat 75 Rue Dante B - Brussels 1070 Bruxelles Tel: +32.2.525.82.11 Fax: +32.2.525.84.66</p> <p>Dr Christine Lenaerts: christine.lenaerts@roche.com Tel : +32.2.525.83.23 Contact person: Liesbet Herteleer: liesbet.herteleer@roche.com Tel : +32. 2.525.83.21</p>	
Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités	<p>Tout médicament inutilisé ou les déchets doivent être éliminés conformément aux exigences locales: tout médicament inutilisé doit être détruit dans un établissement approprié, sous la responsabilité du médecin prescripteur, dès que possible après que le patient ait cessé d'être inclus dans le programme MNP. La destruction des médicaments inutilisés doit être enregistrée dans le système Roche ProPatient sur le site www.roche.pro.be. Le médicament délivré pour une demande individuelle d'un patient dans le cadre du programme d'urgence médical ne peut être utilisé que pour ce patient.</p>	
Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves	<p>Le médecin doit être immédiatement prévenu si le patient présente des effets indésirables pendant le traitement. Le médecin devra prendre la décision concernant la poursuite du traitement ou les mesures nécessaires à prendre.</p> <p>Atezolizumab en traitement combiné: L'innocuité de l'atezolizumab en association avec le carboplatine et le etoposide est basée sur 198 patients atteints d'un cancer bronchique à petites cellules de stade étendu. Les réactions indésirables les plus courantes ($\geq 20\%$) étaient l'anémie (43,4%), les nausées (37,9%), la fatigue (27,3%) et une perte d'appétit (27,3%).</p> <p>Les effets indésirables sont listés ci-dessous selon la classification MedDRA des classes de systèmes d'organes et les catégories de fréquence. Les catégories suivantes de fréquence ont été utilisées : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.</p> <p>Tableau: Résumé des effets indésirables survenus chez les patients traités par l'atezolizumab en association dans un essai clinique</p> <table border="1" data-bbox="501 1912 1477 1953"> <tr> <td>Affections hématologiques et du système lymphatique</td> </tr> </table>	Affections hématologiques et du système lymphatique
Affections hématologiques et du système lymphatique		

		anémie*, thrombocytopénie ^{‡,a}
	très fréquent	
	Affections endocriniennes	
	très fréquent	hypothyroïdie ^{*,‡,c}
	peu fréquent	hypophysite ^{‡,c}
<p>* Les effets indésirables survenant à une fréquence ≥ 5% (tous grades) ou ≥ 2% (grades 3 à 4) par rapport au groupe contrôle</p> <p>‡ Le taux observé dans la combinaison représente une différence cliniquement pertinente par rapport à Tecentriq monothérapie</p> <p>^a Comprend les rapports de thrombocytopénie et de numération plaquettaire diminués.</p> <p>^b Comprend les rapports d'hypothyroïdie, d'augmentation de l'hormone thyroïdienne, d'une diminution de l'hormone thyroïdienne, d'une thyroïdite auto-immune, d'une thyroïdite, d'une augmentation de la thyroxine, d'une augmentation de la tri-iodothyronine</p>		

Product Name	Tecentriq®
Active substance	Atezolizumab
Indication and conditions of use	<p>Tecentriq, in combination with carboplatin and etoposide, is indicated for the first-line treatment of adult patients with extensive-stage small-cell lung cancer (ES-SCLC)</p> <p><u>Posology</u> for Tecentriq in combination with carboplatin and etoposide in first-line ES-SCLC:</p> <p>During the induction phase, the recommended dose of Tecentriq is 1,200 mg administered by intravenous infusion followed by carboplatin, and then etoposide administered by intravenous infusion on day 1. Etoposide is administered by intravenous infusion on days 2 and 3. This regimen is administered every three weeks for four cycles.</p> <p>The induction phase is followed by a maintenance phase without chemotherapy in which 1,200 mg Tecentriq is administered by intravenous infusion every three weeks.</p> <p><u>Atezolizumab</u> Atezolizumab must be initiated and supervised by physicians experienced in the treatment of cancer.</p> <p><u>Duration of treatment</u> It is recommended that patients are treated with atezolizumab until loss of clinical benefit or unmanageable toxicity.</p> <p><u>Delayed or missed doses</u> If a planned dose of atezolizumab is missed, it should be administered as soon as possible; it is recommended not to wait until the next planned dose. The schedule of administration must be adjusted to maintain a 3-week interval between doses.</p> <p><u>Dose modifications during treatment</u> Dose reductions of atezolizumab are not recommended.</p> <p><u>Dose delay or discontinuation</u> Dose modification advice for specified adverse drug reactions:</p>

Immune related adverse reaction	Severity	Treatment modification
Pneumonitis	Grade 2	Withhold Tecentriq Treatment may be resumed when the event improves to Grade 0 or Grade 1 within 12 weeks, and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day
	Grade 3 or 4	Permanently discontinue Tecentriq
Hepatitis	Grade 2: (ALT or AST > 3 to 5 x upper limit of normal [ULN]) <i>or</i> blood bilirubin > 1.5 to 3 x ULN)	Withhold Tecentriq Treatment may be resumed when the event improves to Grade 0 or Grade 1 within 12 weeks and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day
	Grade 3 or 4: (ALT or AST > 5 x ULN) <i>or</i> blood bilirubin > 3 x ULN)	Permanently discontinue Tecentriq
Colitis	Grade 2 or 3 Diarrhoea (increase of ≥ 4 stools/day over baseline)	Withhold Tecentriq Treatment may be resumed when

		<i>or</i>	
		Symptomatic Colitis	the event improves to Grade 0 or Grade 1 within 12 weeks and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day
		Grade 4 Diarrhoea or Colitis (life threatening; urgent intervention indicated)	Permanently discontinue Tecentriq
	Hypothyroidism or hyperthyroidism	Symptomatic	Withhold Tecentriq <u>Hypothyroidism:</u> Treatment may be resumed when symptoms are controlled by thyroid replacement therapy and TSH levels are decreasing <u>Hyperthyroidism:</u> Treatment may be resumed when symptoms are controlled by antithyroid medicinal product and thyroid function is improving
	Adrenal insufficiency	Symptomatic	Withhold Tecentriq Treatment may be resumed when the symptoms improve to Grade 0 or Grade 1 within 12 weeks and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day and patient is stable on replacement therapy
	Hypophysitis	Grade 2 or 3	Withhold Tecentriq

			Treatment may be resumed when the symptoms improve to Grade 0 or Grade 1 within 12 weeks and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day and patient is stable on replacement therapy
		Grade 4	Permanently discontinue Tecentriq
	Type 1 diabetes mellitus	Grade 3 or 4 hyperglycaemia (fasting glucose > 250 mg/dL or 13.9 mmol/L)	Withhold Tecentriq Treatment may be resumed when metabolic control is achieved on insulin replacement therapy
	Infusion-related reactions	Grade 1 or 2	Reduce infusion rate or interrupt. Treatment may be resumed when the event is resolved
		Grade 3 or 4	Permanently discontinue Tecentriq
	Rash	Grade 3	Withhold Tecentriq Treatment may be resumed when rash is resolved and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day
		Grade 4	Permanently discontinue Tecentriq

	Myasthenic syndrome/myasthenia gravis, Guillain-Barré syndrome and Meningoencephalitis	All Grades	Permanently discontinue Tecentriq
	Pancreatitis	Grade 3 or 4 serum amylase or lipase levels increased (> 2 x ULN) or Grade 2 or 3 pancreatitis	Withhold Tecentriq Treatment may be resumed when serum amylase and lipase levels improve to Grade 0 or Grade 1 within 12 weeks, or symptoms of pancreatitis have resolved, and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day
		Grade 4 or any grade of recurrent pancreatitis	Permanently discontinue Tecentriq
	Myocarditis	Grade 2	Withhold Tecentriq Treatment may be resumed when the symptoms improve to Grade 0 or Grade 1 within 12 weeks and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day
		Grade 3 and 4	Permanently discontinue Tecentriq
	Other immune-related adverse reactions	Grade 2 or Grade 3	Withhold until adverse reactions recovers to Grade 0-1 within 12 weeks, and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg

			prednisone or equivalent per day.
		Grade 4 or recurrent Grade 3	Permanently discontinue Tecentriq (except endocrinopathies controlled with replacement hormones)

Note: Toxicity grades are in accordance with National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event Version 4.0 (NCI-CTCAE v.4.).

Patients treated with Tecentriq must be given the Patient Alert Card and be informed about the risks of Tecentriq.

Special populations

Paediatric population

The safety and efficacy of Tecentriq in children and adolescents aged below 18 years have not been established. No data are available.

Elderly

Based on a population pharmacokinetic analysis, no dose adjustment of Tecentriq is required in patients ≥ 65 years of age.

Renal impairment

Based on a population pharmacokinetic analysis, no dose adjustment is required in patients with mild or moderate renal impairment. Data from patients with severe renal impairment are too limited to draw conclusions on this population.

Hepatic impairment

Based on a population pharmacokinetic analysis, no dose adjustment is required for patients with mild hepatic impairment. Tecentriq has not been studied in patients with moderate or severe hepatic impairment (see section 5.2).

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ≥ 2

Patients with ECOG performance status ≥ 2 were excluded from the clinical trials in NSCLC, ES-SCLC and 2nd line UC.

	<p><u>Method of administration</u></p> <p>Tecentriq is for intravenous use. The infusions must not be administered as an intravenous push or bolus.</p> <p>The initial dose of Tecentriq must be administered over 60 minutes. If the first infusion is well tolerated, all subsequent infusions may be administered over 30 minutes.</p>
<p>Conditions, delays and further rules for participation of patients</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Inclusion criteria The patient should have been clearly and completely informed by the requesting physician and provided written consent, before the start of the treatment. - ECOG performance status of 0 or 1 - Histologically or cytologically confirmed ES-SCLC (per the Veterans Administration Lung Study Group (VALG) staging system; (Micke et al. 2002) - No prior systemic treatment for ES-SCLC - Patients who received prior chemoradiotherapy for limited-stage SCLC must have been treated with curative intent and experienced a treatment-free interval of at least 6 months since last chemotherapy, radiotherapy, or chemoradiotherapy cycle from diagnosis of extensive-stage SCLC - Patients with a history of treated asymptomatic central nervous system (CNS) metastases are eligible, provided they met all of the following criteria: <ul style="list-style-type: none"> o Only supratentorial and cerebellar metastases allowed (i.e., no metastases to midbrain, pons, medulla or spinal cord) o No ongoing requirement for corticosteroids as therapy for CNS disease o No evidence of interim progression between the completion of CNS-directed therapy and entry in MNP o Patients with new asymptomatic CNS metastases detected at the screening scan had to receive radiation therapy and/or surgery for CNS metastases. Following treatment, these patients could be eligible without the need for an additional brain scan prior to entry in MNP, if all other criteria are met. - Measurable disease, as defined by RECIST v1.1 <ul style="list-style-type: none"> o Previously irradiated lesions could only be considered as measurable disease if disease progression had been unequivocally documented at that site since radiation and the previously irradiated lesion was not the only site of disease. - Adequate hematologic and end organ function, defined by the following laboratory test results obtained within 14 days prior to entry in MNP: <ul style="list-style-type: none"> o Absolute neutrophil count (ANC) \geq 1500 cells/μL without granulocyte colony stimulating factor support o Lymphocyte count \geq 500/μL o Platelet count \geq 100,000/μL without transfusion o Hemoglobin \geq 9.0 g/dL <ul style="list-style-type: none"> Patients could be transfused to meet this criterion. o International Normalized Ratio (INR) or activated Partial Thromboplastin Time (aPTT) \leq 1.5 x upper limit of normal (ULN) <ul style="list-style-type: none"> This applies only to patients who are not receiving therapeutic anticoagulation; patients receiving therapeutic anticoagulation should have been on a stable dose. o Aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), and

alkaline phosphatase $\leq 2.5 \times \text{ULN}$, with the following exceptions:
 Patients with documented liver metastases: AST and/or ALT $\leq 5 \times \text{ULN}$

Patients with documented liver or bone metastases: alkaline phosphatase $\leq 5 \times \text{ULN}$

- Serum bilirubin $\leq 1.25 \times \text{ULN}$
 Patients with known Gilbert disease who had serum bilirubin level $\leq 3 \times \text{ULN}$ could be enrolled.
- Serum creatinine $\leq 1.5 \times \text{ULN}$

Exclusion criteria:

Patients who met any of the criteria below is not eligible to entry in the MNP

- The patient is eligible for a clinical study currently ongoing in Belgium within the same indication of the program
- Active or untreated CNS metastases as determined by computed tomography (CT) or MRI evaluation during screening and prior radiographic assessments
- Spinal cord compression not definitively treated with surgery and/or radiation or previously diagnosed and treated spinal cord compression without evidence that disease had been clinically stable for ≥ 1 week prior to entry in the MNP
- Leptomeningeal disease
- Uncontrolled pleural effusion, pericardial effusion, or ascites requiring recurrent drainage procedures (once monthly or more frequently)
 Patients with indwelling catheters (e.g., PleurX) are allowed regardless of drainage frequency.
- Uncontrolled or symptomatic hypercalcemia
 Patients who were receiving denosumab prior to entry in the MNP had to be willing and eligible to discontinue its use and replace it with a bisphosphonate while in the MNP.
- Malignancies other than SCLC within 5 years prior to start in the MNP, with the exception of those with a negligible risk of metastasis or death (e.g., expected 5-year OS $> 90\%$) treated with expected curative outcome (such as adequately treated carcinoma in situ of the cervix, basal or squamous-cell skin cancer, localized prostate cancer treated surgically with curative intent, ductal carcinoma in situ treated surgically with curative intent)
- History of autoimmune disease, including but not limited to myasthenia gravis, myositis, autoimmune hepatitis, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, vascular thrombosis associated with antiphospholipid syndrome, Wegener's granulomatosis, Sjögren's syndrome, Guillain-Barré syndrome, multiple sclerosis, vasculitis, or glomerulonephritis etc.
 Patients with a history of autoimmune-related hypothyroidism on thyroid replacement hormone therapy are eligible.

Patients with controlled Type I diabetes mellitus on an insulin regimen are

eligible.

Patients with eczema, psoriasis, lichen simplex chronicus, or vitiligo with dermatologic manifestations only (e.g., patients with psoriatic arthritis are excluded) are eligible for the MNP provided that they met the following conditions:

Rash covered less than 10% of body surface area

Disease was well controlled at baseline and only required low potency topical steroids

No acute exacerbations of underlying condition within the last 12 months (not requiring psoralen plus ultraviolet A radiation [PUVA], methotrexate, retinoids, biologic agents, oral calcineurin inhibitors, high potency, or oral steroids)

- History of idiopathic pulmonary fibrosis, organizing pneumonia (e.g., bronchiolitis obliterans), drug-induced pneumonitis, idiopathic pneumonitis, or evidence of active pneumonitis on screening chest CT scan
 - History of radiation pneumonitis in the radiation field (fibrosis) was permitted.
- Positive test result for human immunodeficiency virus (HIV)
- Patients with active hepatitis B (chronic or acute; defined as having a positive hepatitis B surface antigen [HBsAg] test result at screening) or hepatitis C virus (HCV)
 - Patients with past hepatitis B virus (HBV) infection or resolved HBV infection (defined as the presence of hepatitis B core antibody [HBcAb] and absence of HBsAg) are eligible. HBV DNA was to be obtained in these patients prior to entry in the MNP.
 - Patients positive for HCV antibody are eligible only if PCR was negative for HCV RNA.
- Active tuberculosis
- Severe infections at the time of entry in the MNP, including but not limited to hospitalization for complications of infection, bacteremia, or severe pneumonia
- Significant cardiovascular disease, such as New York Heart Association cardiac disease (Class II or greater), myocardial infarction, or cerebrovascular accident within 3 months prior to entry in the MNP, unstable arrhythmias, or unstable angina
 - Patients with known coronary artery disease, congestive heart failure not meeting the above criteria, or left ventricular ejection fraction < 50% must have been on a stable medical regimen that was optimized in the opinion of the treating physician, in consultation with a cardiologist if appropriate.
- Major surgical procedure other than for diagnosis within 28 days prior to entry in MNP or anticipation of need for a major surgical procedure during the course of the MNP
- Prior allogeneic bone marrow transplantation or solid organ transplant

- Any other diseases, metabolic dysfunction, physical examination finding, or clinical laboratory finding giving reasonable suspicion of a disease or condition that contraindicated the use of an investigational drug or that could render the patient at high risk for treatment complications
- Patients with illnesses or conditions that interfered with their capacity to understand, follow, and/or comply with study procedures
- Treatment with any other investigational agent with therapeutic intent within 28 days prior to entry to MNP
- Administration of a live, attenuated vaccine within 4 weeks before entry in the MNP or anticipation that such a live attenuated vaccine would be required during the MNP
 Patients could not receive live, attenuated influenza vaccines (e.g., FluMist) within 4 weeks prior to entry in the MNP, during treatment, and for 5 months following the last dose of atezolizumab/placebo.

- Treatment with systemic immunosuppressive medications (including, but not limited to corticosteroids, cyclophosphamide, azathioprine, methotrexate, thalidomide, and anti-tumor necrosis factor [anti-TNF] agents) within 1 week prior to entry in the MNP
 Patients who had received acute systemic immunosuppressant medications (e.g., use of corticosteroids for nausea, vomiting, or management of or premedication for allergic reactions) could be enrolled after discussion with and approval by the Physician. In those patients, the need and length of the washout period prior to enter in the MNP would also be established in conjunction with the Physician.

The use of inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease, mineralocorticoids (e.g., fludrocortisone) for patients with orthostatic hypotension, and low dose supplemental corticosteroids for adrenocortical insufficiency are allowed.

- History of allergic reactions to carboplatin or etoposide

Atezolizumab will only be made available after approval by appropriate Roche staff of a request for a particular patient submitted by the treating physician. The initiation and conduct of the treatment with atezolizumab for a particular patient will fall under the full and only responsibility of the treating physician. After approval of the physician's request, Roche will send the medication to the hospital pharmacy.

- In chronological order:
 - o After the physician has submitted a request in the Roche ProPatient application.
 - o The Roche responsible Medical team evaluates the submission:
 - If it is not valid, the physician will be contacted by the Roche responsible medical team within 48 hours.
 - If it is valid, the responsible Roche physician gives a positive advice on the admissibility of the patient within 48 hours. Atezolizumab will be delivered to the pharmacy of the hospital within 5 working days (covering a treatment period of 2 months).
 - o After the pharmacy of the hospital has received the medication, the pharmacist will follow the hospital specific procedures to deliver the medication to the physician.
 - o The physician will administer the therapy to the patient in the hospital.

<p>Duration of the program</p>	<p>Atezolizumab will be provided free of charge by nv Roche sa (in order to allow a combination regimen with carboplatin and etoposide) on an individual patient basis following the criteria stated in this program as of FAMPH approval and until the product will be commercially available and reimbursed in Belgium for first-line treatment of extensive-stage SCLC or until, in the clinical judgement of the treating physician, the patient is no longer benefiting from continuation of the treatment, whichever is sooner.</p> <p>Patients that want to continue their treatment with the atezolizumab at the time of reimbursement in Belgium, will switch to commercially available and reimbursed medicine.</p> <p>New findings in regard to the benefit & risk assessment can lead to termination of the program. Roche reserves the right to modify the eligibility criteria or to terminate the program. The program will be discontinued if atezolizumab is reimbursed or if it is not reimbursed in Belgium. All patients enrolled in the Medical Need Program at that time will be offered further treatment but no new patients will enroll the MNP.</p>
<p>Conditions of distribution</p>	<p>Patients will have access to the medicinal product only at the hospital where the prescribing physician is working. The drug will be delivered to the hospital pharmacy of the requesting physician after approval of initial request or request for resupply.</p> <p>- In chronological order:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ After the physician has submitted a request in the Roche ProPatient application. ○ The Roche responsible Medical team evaluates the submission: <ul style="list-style-type: none"> ▪ If it is not valid, the physician will be contacted by the Roche responsible medical team within 48 hours. ▪ If it is valid, the responsible Roche physician gives a positive advice on the admissibility of the patient within 48 hours. Atezolizumab will be delivered to the pharmacy of the hospital within 5 working days (covering a treatment period of 2 months). ○ After the pharmacy of the hospital has received the medication, the pharmacist will follow the hospital specific procedures to deliver the medication to the physician. ○ The physician will administer the therapy to the patient in the hospital.
<p>Responsible of the program</p>	<p>nv Roche sa Dantestraat 75 Rue Dante B - Brussels 1070 Bruxelles Tel: +32.2.525.82.11 Fax: +32.2.525.84.66</p> <p>Dr Christine Lenaerts: christine.lenaerts@roche.com Tel : +32.2.525.83.23 Contact person: Liesbet Herteleer: liesbet.herteleer@roche.com Tel : +32. 2.525.83.21</p>
<p>Modalities for the disposal</p>	<p>Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements:</p> <p>Any unused medication needs to be destroyed in an appropriate facility under the responsibility of the prescribing physician as soon as possible after patient's discontinuation</p>

	<p>from the Medical Need Program.</p> <p>Destruction of the unused medication needs to be recorded in the Roche ProPatient system on the website www.roche.pro.be. The medication delivered for an individual patient request in the context of the Medical Need Program can only be used for that particular patient.</p>										
<p>The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions</p>	<p>The treating physician should be immediately informed if the patient should experience any adverse events. The treating physician will then decide whether or not to continue with the treatment or whether concomitant therapy is needed.</p> <p>Atezolizumab in combination therapy: The safety of Tecentriq given in combination with carboplatin and etoposide has been evaluated in 198 patients with first-line ES-SCLC. The most common adverse reactions ($\geq 20\%$) were anaemia (43.4%), nausea (37.9%), fatigue (27.3%), and decreased appetite (27.3%).</p> <p>The Adverse Drug Reactions (ADRs) are listed by MedDRA system organ class (SOC) and categories of frequency in Table 3 for Tecentriq given in combination therapy. The following categories of frequency have been used: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness.</p> <p>Table: Summary of adverse reactions occurring in patients treated with atezolizumab in combination therapy in a clinical trial</p> <table border="1" data-bbox="411 1126 1544 1352"> <thead> <tr> <th colspan="2">Blood and Lymphatic System Disorders</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Very common</td> <td>anaemia[*], thrombocytopenia^{‡, a}</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Endocrine Disorders</th> </tr> <tr> <td>Very common</td> <td>hypothyroidism^{*, ‡, b}</td> </tr> <tr> <td>Uncommon</td> <td>hypophysitis^{‡, c}</td> </tr> </tbody> </table> <p>* ADR occurring at a frequency $\geq 5\%$ (All grades) or $\geq 2\%$ (Grades 3-4) compared to the control arm. [‡] Observed rate in the combination represents a clinically relevant difference in comparison to Tecentriq monotherapy. ^a Includes reports of thrombocytopenia and platelet count decreased. ^b Includes reports of hypothyroidism, blood thyroid stimulating hormone increased, blood thyroid stimulating, hormone decreased, autoimmune thyroiditis, thyroiditis, thyroxine free increased, tri-iodothyronine free increased. ^c Includes report of temperature regulation disorder.</p>	Blood and Lymphatic System Disorders		Very common	anaemia [*] , thrombocytopenia ^{‡, a}	Endocrine Disorders		Very common	hypothyroidism ^{*, ‡, b}	Uncommon	hypophysitis ^{‡, c}
Blood and Lymphatic System Disorders											
Very common	anaemia [*] , thrombocytopenia ^{‡, a}										
Endocrine Disorders											
Very common	hypothyroidism ^{*, ‡, b}										
Uncommon	hypophysitis ^{‡, c}										

Naam geneesmiddel	Tecentriq®
Naam actieve substantie	Atezolizumab
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>Atezolizumab, in combinatie met carboplatine en etoposide, is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met extensive-stage kleincellige longkanker (ES-SCLC).</p> <p><u>Dosering</u> voor atezolizumab in combinatie met carboplatine et etoposide in extensive-stage kleincellige longkanker in de eerste lijn:</p> <p>Tijdens de inductiefase is de aanbevolen dosis Tecentriq 1200 mg, toegediend via intraveneuze infusie, gevolgd door carboplatine en vervolgens etoposide toegediend via intraveneuze infusie op dag 1. Etoposide wordt dan toegediend via intraveneuze infusie op dag 2 en 3. Dit regime wordt elke drie weken gedurende vier cycli toegediend.</p> <p>De inductiefase wordt gevolgd door een onderhoudsfase zonder chemotherapie, waarbij 1200 mg atezolizumab wordt toegediend door intraveneuze infusie om de drie weken.</p> <p><u>Atezolizumab</u> Atezolizumab dient geïnitieerd te worden door en onder toezicht plaats te vinden van een bevoegd arts met ervaring in de behandeling van kanker.</p> <p><u>Duur van de behandeling</u> Het wordt aanbevolen de behandeling met atezolizumab voort te zetten tot verlies van klinisch voordeel of onaanvaardbare toxiciteit.</p> <p><u>Uitgestelde of gemiste doses</u> Wanneer een geplande dosis van atezolizumab wordt gemist, moet die zo snel mogelijk toegediend worden. Het wordt aanbevolen om niet te wachten tot de volgende geplande dosis. Het toedieningsschema moet zo aangepast worden dat de tijd tussen de doses 3 weken blijft.</p> <p><u>Dosisaanpassingen tijdens de behandeling</u> Dosisverlagingen van atezolizumab worden niet aanbevolen.</p> <p><u>Uitstel van de dosering of beëindiging van de behandeling</u> Advies voor dosisaanpassing in geval van gespecificeerde bijwerkingen:</p>

	Bijwerking	Ernst	Behandelingsaanpassing
	Pneumonitis	Graad 2	Onderbreek Tecentriq De behandeling kan hervat worden als het voorval binnen 12 weken verbetert naar graad 0 of graad 1, en corticosteroiden verlaagd zijn tot ≤ 10 mg prednison(equivalent) per dag
		Graad 3 of 4	Tecentriq definitief staken
	Hepatitis	Graad 2: (ALAT of ASAT > 3 tot 5 x bovengrens van normaal [ULN]) <i>of</i> bilirubine in bloed $> 1,5$ tot 3 x ULN)	Onderbreek Tecentriq De behandeling kan hervat worden als het voorval binnen 12 weken verbetert naar graad 0 of graad 1, en corticosteroiden verlaagd zijn tot ≤ 10 mg prednison(equivalent) per dag
		Graad 3 of 4: (ALAT of ASAT > 5 x ULN) <i>of</i> bilirubine in bloed > 3 x ULN)	Tecentriq definitief staken
	Colitis	Graad 2 of 3 diarree (toename van ≥ 4 ontlastingen/dag t.o.v. baseline) <i>of</i> symptomatische colitis	Onderbreek Tecentriq De behandeling kan hervat worden als het voorval binnen 12 weken verbetert naar graad 0 of graad 1, en corticosteroiden verlaagd zijn tot ≤ 10 mg prednison(equivalent) per dag
		Graad 4 diarree of colitis (levensbedreigend; dringend interventie vereist)	Tecentriq definitief staken
	Hypothyreoïdie of hyperthyreoïdie	Symptomatisch	Onderbreek Tecentriq <u>Hypothyreoïdie:</u> De behandeling kan hervat worden als de symptomen onder controle zijn met schildklier- vervangende behandeling en de TSH-waarden dalen <u>Hyperthyreoïdie:</u> Behandeling kan hervat worden als de symptomen onder controle zijn met schildklierremmende behandeling en de schildklierfunctie verbetert

	Bijnierinsufficiëntie	Symptomatisch	Onderbreek Tecentriq De behandeling kan hervat worden als de symptomen binnen 12 weken verbeteren naar graad 0 of graad 1, en corticosteroiden verlaagd zijn tot ≤ 10 mg prednison(equivalent) per dag en de patiënt stabiel is met de vervangingsbehandeling
	Hypofysitis	Graad 2 of 3	Onderbreek Tecentriq De behandeling kan hervat worden als de symptomen binnen 12 weken verbeteren naar graad 0 of graad 1, en corticosteroiden verlaagd zijn tot ≤ 10 mg prednison(equivalent) per dag en de patiënt stabiel is met de vervangingstherapie
		Graad 4	Tecentriq definitief staken
	Diabetes mellitus type 1	Graad 3 of 4 hyperglykemie (nuchtere glucosewaarde > 250 mg/dl of 13,9 mmol/l)	Onderbreek Tecentriq De behandeling kan hervat worden als metabole controle bereikt is met insulinevervangende behandeling
	Infusiegerelateerde reacties	Graad 1 of 2	Verlaag de infusiesnelheid of onderbreek de behandeling De behandeling kan hervat worden als het voorval is verdwenen
		Graad 3 of 4	Tecentriq definitief staken
	Huiduitslag	Graad 3	Onderbreek Tecentriq De behandeling kan hervat worden als de huiduitslag is verdwenen en corticosteroiden verlaagd zijn tot ≤ 10 mg prednison(equivalent) per dag
		Graad 4	Tecentriq definitief staken
	Myastheen syndroom / myasthenia gravis, syndroom van Guillain-Barré en meningoencefalitis	Alle graden	Tecentriq definitief staken

	Pancreatitis	Graad 3 of 4, verhoogde amylase- of lipasewaarden in serum ($> 2 \times$ ULN) of graad 2 of 3 pancreatitis	Onderbreek Tecentriq De behandeling kan hervat worden als amylase- en lipasewaarden in serum binnen 12 weken verbeteren tot graad 0 of graad 1, of symptomen van pancreatitis verdwenen zijn, en corticosteroïden verlaagd zijn tot ≤ 10 mg prednison (equivalent) per dag
		Graad 4 pancreatitis of elke graad bij terugkerende pancreatitis	Tecentriq definitief staken
	Myocarditis	Graad 2	Onderbreek Tecentriq De behandeling kan hervat worden als de symptomen binnen 12 weken verbeteren tot graad 0 of 1 en corticosteroïden verlaagd zijn tot ≤ 10 mg prednison (equivalent) per dag
		Graad 3 en 4	Tecentriq definitief staken
	Andere immuungerelateerde bijwerkingen	Graad 2 of 3	Onderbreek Tecentriq. De behandeling kan hervat worden als de symptomen binnen 12 weken verbeteren tot graad 0 of graad 1 en corticosteroïden verlaagd zijn tot ≤ 10 mg prednison(equivalent) per dag
		Graad 4 of terugkerende graad 3	Tecentriq definitief staken (behalve bij endocripathieën die onder controle zijn met vervangende hormonen)
<p>Opmerking: Toxiciteitsgraden komen overeen met <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> Versie 4.0 (NCI-CTCAE v.4.).</p> <p>Patiënten die met atezolizumab worden behandeld moeten de 'Patiëntenwaarschuwingskaart' krijgen en worden geïnformeerd over de risico's van atezolizumab.</p> <p><u>Speciale populaties</u></p> <p><i>Pediatrische patiënten</i> De veiligheid en werkzaamheid van Tecentriq bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.</p> <p><i>Ouderen</i> Gebaseerd op een populatiefarmacokinetische (PK)-analyse is er geen dosisaanpassing van Tecentriq nodig bij patiënten ≥ 65 jaar.</p> <p><i>Verminderde nierfunctie</i> Gebaseerd op een populatie-PK-analyse is er geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht of matig verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2). De gegevens van patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie zijn te beperkt om conclusies te kunnen trekken over deze populatie.</p>			

	<p>Verminderde leverfunctie Gebaseerd op een populatie-PK-analyse is er geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie. Tecentriq is niet onderzocht bij patiënten met een matig of ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).</p> <p><i>Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-score ≥ 2</i> Patiënten met een ECOG-score ≥ 2 werden uitgesloten voor deelname aan klinische onderzoeken naar NSCLC, ES-SCLC en tweedelijns urotheelkanker (zie rubrieken 4.4 en 5.2).</p> <p><u>Wijze van toediening</u> Atezolizumab is voor intraveneus gebruik. De infusies mogen niet in één keer of als intraveneuze bolus worden toegediend.</p> <p>De aanvangsdosis atezolizumab moet gedurende een periode van 60 minuten worden toegediend. Als de eerste infusie goed wordt verdragen, dan kunnen alle daarop volgende infusies gedurende 30 minuten worden toegediend.</p>
<p>Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten</p>	<p>Inclusiecriteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • De patiënt moet door de aanvragende arts duidelijk en volledig geïnformeerd zijn en schriftelijk toestemming hebben gegeven vóór de start van de behandeling. • Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status van 0 of 1 • Patiënten met een histologisch of cytologisch bevestigde diagnose van ES-SCLC (volgens het Veterans Administration Lung Study Group (VALG) staging system; (Micke et al. 2002) • De patiënt heeft geen voorafgaande systemische behandeling ontvangen voor ES-SCLC • Patiënten die eerdere chemoradiotherapie ontvangen hebben voor limited-stage SCLC met curatieve opzet en een behandeling-vrij interval van ten minste 6 maanden ervaren hebben sinds de laatste chemotherapie, radiotherapie of chemoradiotherapie cyclus van het moment van diagnose van ES-SCLC • Patiënten met een geschiedenis van behandelde asymptomatische centraal zenuwstelsel (CZS)-metastasen komen in aanmerking, op voorwaarde dat ze aan alle volgende criteria voldoen: <ul style="list-style-type: none"> o Alleen supratentoriële en cerebellaire metastasen toegestaan (d.w.z. geen metastasen in midhersenen, pons, medulla of ruggenmerg) o Geen lopende voorwaarde voor corticosteroiden als therapie voor CZS-ziekte o Geen bewijs van tussentijdse progressie tussen de voltooiing van de CZS-gerichte therapie en inclusie in het MNP o Patiënten met nieuwe asymptomatische CZS-metastasen die bij de screening op een scan werden gedetecteerd, moesten bestralingstherapie en/of een operatie voor CZS-metastasen krijgen. Na behandeling zouden deze patiënten in aanmerking

	<p>kunnen komen zonder een extra hersenscan voorafgaand inclusie in het MNP, als aan alle andere criteria is voldaan.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Meetbare ziekte, zoals gedefinieerd door RECIST v1.1 <ul style="list-style-type: none"> o Eerder bestraalde laesies konden alleen als meetbare ziekte worden beschouwd als de ziekteprogressie op die locatie ondubbelzinnig was gedocumenteerd sinds de bestraling en de eerder bestraalde laesie was niet de enige plaats van ziekte. • Adequate hematologische en eindorgaanfunctie, gedefinieerd door de volgende laboratoriumtestresultaten die binnen 14 dagen voorafgaand aan inclusie in het MNP zijn verkregen: <ul style="list-style-type: none"> o Absolute neutrofielentelling (ANC) ≥ 1500 cellen/μL zonder granulocytkolonie o stimulerende factor ondersteuning o Lymfocytentelling $\geq 500/\mu\text{L}$ o Aantal bloedplaatjes $\geq 100.000/\mu\text{L}$ zonder transfusie o Hemoglobine $\geq 9,0$ g/dL <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patiënten kunnen een transfusie krijgen om aan dit criterium te voldoen. <ul style="list-style-type: none"> o International Normalised Ratio (INR) of geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) $\leq 1,5$ x bovengrens van normaal (ULN) <p style="margin-left: 40px;">Dit is alleen van toepassing op patiënten die geen therapeutische antistollingsmiddelen ontvangen hebben; patiënten die therapeutische antistollingsmiddelen kregen, hadden een stabiele dosis moeten krijgen.</p> o Aspartaat-aminotransferase (AST), alanine-aminotransferase (ALT) en alkalisch fosfatase $\leq 2,5$ x ULN, met de volgende uitzonderingen: <ul style="list-style-type: none"> Patiënten met gedocumenteerde levermetastasen: AST en/of ALT ≤ 5 x ULN Patiënten met gedocumenteerde lever- of botmetastasen: alkalische fosfatase ≤ 5 x ULN o Serumbilirubine $\leq 1,25$ x ULN <ul style="list-style-type: none"> Patiënten met de bekende Gilbert-ziekte die een serumbilirubine-niveau ≤ 3 x ULN hadden, konden worden geïnccludeerd. o Serumcreatinine $\leq 1,5$ x ULN <p><u>Uitsluitingscriteria:</u></p> <p>Een patiënt die aan één van de volgende criteria voldoet, komt niet in aanmerking voor deelname aan het MNP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • De patiënt komt in aanmerking voor een klinische studie die in België wordt uitgevoerd voor dezelfde indicatie als het MNP • Actieve of onbehandelde CZS-metastasen zoals bepaald door computertomografie (CT) of MRI-evaluatie tijdens screening en eerdere
--	---

	<p>radiografische beoordelingen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Compressie van het ruggenmerg die niet definitief behandeld wordt met chirurgie en/of bestraling of eerder gediagnosticeerd en behandeld ruggenmergcompressie zonder bewijs dat de ziekte klinisch stabiel was gedurende ≥ 1 week voorafgaand aan inclusie in het MNP • Leptomeningeale ziekte • Ongecontroleerde pleurale effusie, pericardiale effusie of ascites die terugkerende drainageprocedures vereisen (eenmaal maandelijks of vaker) <ul style="list-style-type: none"> • Patiënten met verblijfskatheters (bijvoorbeeld PleurX) zijn toegestaan ongeacht de drainagefrequentie. • Ongecontroleerde of symptomatische hypercalciëmie <ul style="list-style-type: none"> • Patiënten die denosumab ontvingen voorafgaand aan inclusie in het MNP, moesten bereid en in aanmerking komen om het gebruik ervan te staken en het te vervangen door een bisfosfonaat eens in het MNP. • Maligniteiten anders dan SCLC binnen 5 jaar voorafgaand aan de inclusie in het MNP, met uitzondering van patiënten met een verwaarloosbaar risico op uitzaaiing of overlijden (bijv. verwachte 5-jaars OS > 90%) behandeld met verwachte curatieve uitkomst (zoals adequaat behandeld carcinoom in situ van de cervix, basale of squameuze cel huidkanker, gelokaliseerde prostaatkanker die chirurgisch wordt behandeld met curatieve opzet, ductaal carcinoom in situ chirurgisch behandeld met curatieve opzet) • Geschiedenis van auto-immuunziekten, inclusief maar niet beperkt tot myasthenia gravis, myositis, auto-immune hepatitis, systemische lupus erythematosus, reumatoïde artritis, inflammatoire darmaandoening, vasculaire trombose geassocieerd met antifosfolipide syndroom, Wegener-granulomatose, syndroom van Sjögren, syndroom van Guillain-Barré, multiple sclerose vasculitis of glomerulonefritis enz. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patiënten met een voorgeschiedenis van auto-immuungerelateerde hypothyreoïdie die behandeld worden met schildklier-vervangende hormonen komen in aanmerking. ▪ Patiënten met gecontroleerde Type I diabetes mellitus op een insulinerégime komen in aanmerking. ▪ Patiënten met eczeem, psoriasis, lichen simplex chronicus of vitiligo met alleen dermatologische manifestaties (bijvoorbeeld patiënten met artritis psoriatica zijn uitgesloten) komen in aanmerking voor het MNP op voorwaarde dat ze aan de volgende voorwaarden voldoen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Uitslag bedekte minder dan 10% van het lichaamsoppervlak ▪ Ziekte was goed gereguleerd bij baseline en vereiste alleen topische steroïden met lage potentie ▪ Geen acute exacerbaties van de onderliggende aandoening in de afgelopen 12 maanden (geen psoraleen plus ultraviolette A-straling [PUVA], methotrexaat, retinoiden, biologische agentia, orale calcineurine remmers, hoge potentie of orale steroïden nodig)
--	---

- Voorgeschiedenis van idiopathische pulmonaire fibrose, organizing pneumonie (bijv. bronchiolitis obliterans), door drugs veroorzaakte pneumonitis, idiopathische pneumonitis of bewijs van actieve pneumonitis op CT-scan van borstkas
 Voorgeschiedenis van stralingspneumonitis in het stralingsveld (fibrose) was toegestaan.
- Positief testresultaat voor humaan immunodeficiëntievirus (HIV)
- Patiënten met actieve hepatitis B (chronisch of acuut, gedefinieerd als een positief hepatitis B oppervlakteantigeen [HBsAg] testresultaat bij screening) of hepatitis C-virus (HCV)
 Patiënten met hepatitis B-virus (HBV) in het verleden of een verdwenen HBV-infectie (gedefinieerd als de aanwezigheid van hepatitis B-kernantilichaam [HBcAb] en afwezigheid van HBsAg) komen in aanmerking. HBV-DNA moest vóór inclusie in het MNP bij deze patiënten worden verkregen.
 Patiënten die positief zijn voor HCV-antilichaam komen alleen in aanmerking als PCR negatief was voor HCV-RNA.
- Actieve tuberculose
- Ernstige infecties op het moment van inclusie in het MNP, inclusief maar niet beperkt tot ziekenhuisopname voor complicaties van infectie, bacteriëmie of ernstige longontsteking
- Aanzienlijke cardiovasculaire aandoeningen, zoals hartaandoening in de New York Heart Association (klasse II of hoger), myocardiaal infarct of cerebrovasculair accident binnen 3 maanden voorafgaand aan inclusie in het MNP, onstabiele aritmieën of onstabiele angina pectoris
 Patiënten met een bekende coronaire hartziekte, congestief hartfalen dat niet aan de bovenstaande criteria voldoet, of een linkerventrieklejectiefractie <50% moeten op een stabiel medisch regime zijn geweest dat naar de mening van de behandelend arts is geoptimaliseerd, in overleg met een cardioloog, indien van toepassing.
- Grote chirurgische ingreep anders dan voor diagnose binnen 28 dagen voorafgaand aan inclusie in MNP of anticiperend op noodzaak van een grote chirurgische ingreep in de loop van het MNP
- Voorafgaande allogene beenmergtransplantatie of solide orgaantransplantatie
- Andere ziekten, metabole stoornissen, een bevinding tijdens lichamelijk onderzoek of een klinisch laboratoriumbevinding die een redelijk vermoeden geeft van een ziekte of aandoening die gecontra-indiceerd is voor het gebruik van een onderzoeksgeneesmiddel of die de patiënt een hoog risico op behandelcomplicaties kan opleveren
- Patiënten met ziekten of aandoeningen die interfereerden met hun vermogen om studieprocedures te begrijpen, te volgen en/of na te leven
- Behandeling met een ander onderzoeksgeneesmiddel met therapeutische opzet binnen 28 dagen voorafgaand aan inclusie in MNP
- Toediening van een levend, verzwakt vaccin binnen 4 weken vóór inclusie in het MNP of de verwachting dat een dergelijk levend verzwakt vaccin vereist zou zijn tijdens de loop van het MNP
 Patiënten konden geen levende, verzwakte griepvaccins (bijv.

FluMist) krijgen binnen 4 weken voorafgaand aan de opname in het MNP, tijdens de behandeling en gedurende 5 maanden na de laatste dosis atezolizumab/placebo.

- Behandeling met systemische immunosuppressieve medicatie (inclusief, maar niet beperkt tot corticosteroïden, cyclofosamide, azathioprine, methotrexaat, thalidomide en antitumor necrosis factor [anti-TNF] middelen) binnen 1 week voorafgaand aan inclusie in het MNP
 - Patiënten die acute systemische immunosuppressieve medicatie hadden ontvangen (bijv. gebruik van corticosteroïden voor misselijkheid, braken of behandeling van of premedicatie voor allergische reacties) kunnen worden geïncludeerd na bespreking met en goedkeuring door de arts. Bij deze patiënten zou de noodzaak en lengte van de wash-outperiode voorafgaand aan de inclusie in het MNP ook worden vastgesteld in samenwerking met de arts.
 - Het gebruik van inhalatiecorticosteroïden voor chronische obstructieve longziekte, mineralocorticoïden (bijv. Fludrocortisone) voor patiënten met orthostatische hypotensie en supplementaire corticosteroïden met lage dosis voor bijnierschorsinsufficiëntie zijn toegestaan.
- Voorgeschiedenis van allergische reacties op carboplatine of etoposide

Atezolizumab zal alleen beschikbaar worden gesteld na goedkeuring door geschikt Roche-personeel van een door de behandelend arts ingediend verzoek voor een bepaalde patiënt. Het starten en uitvoeren van de behandeling met atezolizumab voor een bepaalde patiënt valt onder de volledige en enige verantwoordelijkheid van de dreigende arts. Na goedkeuring van het verzoek van de arts zal nv Roche nv de medicatie naar de ziekenhuisapotheek sturen.

In chronologische volgorde:

- De behandelende arts dient een verzoek in in de Roche ProPatient applicatie
- Het Roche medisch team dat hiervoor verantwoordelijk is, zal de indiening evalueren:
 - Als de aanvraag niet geldig is, zal de behandelende arts binnen de 48 uur gecontacteerd worden door het Roche medisch team
 - Als de aanvraag wel geldig is, zal de Roche arts die hiervoor verantwoordelijk is, binnen de 48 uur een positief advies geven om de patiënt te includeren in het programma. Atezolizumab zal geleverd worden binnen de 5 werkdagen aan de ziekenhuisapotheek (voor een periode van 2 maanden).
- Nadat de ziekenhuisapotheek het geneesmiddel ontvangen heeft, zal de ziekenhuisapotheker de specifieke ziekenhuisregels volgen om het geneesmiddel aan de behandelende arts af te leveren.
- De behandelende arts zal de therapie toedienen aan de patiënt in het ziekenhuis.

<p>Looptijd</p>	<p>Atezolizumab zal door nv Roche sa op individuele patiëntenbasis gratis worden verstrekt (om een combinatie therapie toe te laten met carboplatine en etoposide) volgens de criteria vermeld in dit programma vanaf de goedkeuring van FAMPH en totdat het product in de handel verkrijgbaar is en in België wordt vergoed voor eerstelijnsbehandeling van extensive-stage SCLC of totdat, naar het klinische oordeel van de behandelend arts, de patiënt niet langer baat heeft bij voortzetting van de behandeling, naargelang wat zich eerder voordoet.</p> <p>Patiënten die de behandeling willen verder zetten met atezolizumab op het moment van terugbetaling in België, zullen overschakelen op commercieel beschikbare en terugbetaalde geneesmiddel.</p> <p>Nieuwe bevindingen met betrekking tot de risico-batenbeoordeling kunnen leiden tot beëindiging van het programma. Roche behoudt zich het recht om de toelatingscriteria te wijzigen of het programma te beëindigen. Het programma zal worden stopgezet als atezolizumab wordt terugbetaald of als het geen terugbetaling krijgt in België. Alle patiënten die op dat moment deelnamen aan het Medisch Noodprogramma zullen verdere behandeling aangeboden krijgen, maar geen nieuwe patiënten zullen starten in het MNP.</p>
<p>Distributievoorwaarden</p>	<p>Patiënten hebben alleen toegang tot het geneesmiddel in het ziekenhuis waar de voorschrijvende arts werkzaam is. Het geneesmiddel wordt afgegeven aan de apotheek van het ziekenhuis van de verzoekende arts na goedkeuring van het aanvankelijke verzoek of het verzoek om herbevoorrading.</p> <p>In chronologische volgorde:</p> <ul style="list-style-type: none"> • De behandelende arts dient een verzoek in in de Roche ProPatient applicatie • Het Roche medisch team dat hiervoor verantwoordelijk is, zal de indiening evalueren: <ul style="list-style-type: none"> ○ Als de aanvraag niet geldig is, zal de behandelende arts binnen de 48 uur gecontacteerd worden door het Roche medisch team ○ Als de aanvraag wel geldig is, zal de Roche arts die hiervoor verantwoordelijk is, binnen de 48 uur een positief advies geven om de patiënt te includeren in het programma. Atezolizumab zal geleverd worden binnen de 5 werkdagen aan de ziekenhuisapotheek (voor een periode van 2 maanden). • Nadat de ziekenhuisapotheek het geneesmiddel ontvangen heeft, zal de ziekenhuisapotheker de specifieke ziekenhuisregels volgen om het geneesmiddel aan de behandelende arts af te leveren. • De behandelende arts zal de therapie toedienen aan de patiënt in het ziekenhuis.
<p>Verantwoordelijke</p>	<p>nv Roche sa Dantestraat 75 Rue Dante B - Brussels 1070 Bruxelles Tel: +32.2.525.82.11 Fax: +32.2.525.84.66</p> <p>Dr Christine Lenaerts: christine.lenaerts@roche.com Tel : +32.2.525.83.23 Contact person:</p>

	Liesbet Herteleer: liesbet.herteleer@roche.com Tel : +32. 2.525.83.21
--	---

<p>Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel</p>	<p>Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften: niet-gebruikte geneesmiddelen moeten zo spoedig mogelijk nadat de patiënt gestopt is met het Medical Need Programma onder verantwoordelijkheid van de voorschrijvende arts in een daarvoor geschikte faciliteit vernietigd worden. Vernietiging van de ongebruikte medicatie moet worden gedocumenteerd in het Roche ProPatient-systeem op de website www.roche.pro.be. De medicatie die wordt geleverd voor een individueel patiëntverzoek in het kader van het Medical Need programma, kan alleen voor de betreffende patiënt worden gebruikt.</p>										
<p>Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen</p>	<p>De behandelende arts moet onmiddellijk worden geïnformeerd als de patiënt eventuele bijwerkingen zou ervaren. De behandelende arts zal dan beslissen of de behandeling al dan niet zal worden voortgezet of er gelijktijdige therapie nodig is.</p> <p>Atezolizumab in combinatietherapie: De veiligheid van atezolizumab in combinatie met carboplatine en etoposide, is gebaseerd op 198 patiënten met eerstelijns kleincellige longkanker. De meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 20\%$) zijn anemie (43,4%), misselijkheid (37,9%), vermoeidheid (27,3%), en verminderde eetlust (27,3%).</p> <p>De bijwerkingen worden hieronder weergegeven volgens MedDRA systeem/orgaanklasse en frequentie categorie. De volgende frequentie categorieën zijn gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.</p> <p>Tabel: Samenvatting van bijwerkingen die optraden bij patiënten die in een klinische onderzoek met Tecentriq in combinatietherapie werden behandeld</p> <table border="1" data-bbox="528 1308 1485 1637"> <tr> <th colspan="2">Bloed- en lymfestelselaandoeningen</th> </tr> <tr> <td>Zeer vaak</td> <td>anemie[*], trombocytopenie^a</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Endocriene aandoeningen</th> </tr> <tr> <td>Zeer vaak</td> <td>hypothyreoïdie^{*,‡, b}</td> </tr> <tr> <td>Soms</td> <td>hypofysitis^{‡,c}</td> </tr> </table> <p>[*] Bijwerkingen optredend met een frequentie $\geq 5\%$ (alle graden) of $\geq 2\%$ (graad 3-4) vergeleken met de controle arm. [‡] Waargenomen frequentie in de combinatie is een klinisch relevant verschil in vergelijking met Tecentriq monotherapie. ^a Waaronder meldingen van trombocytopenie en verlaagd aantal bloedplaatjes. ^b Waaronder meldingen van hypothyreoïdie, verhoogd thyroïdstimulerend hormoon in het bloed, verlaagd thyroïdstimulerend hormoon in het bloed, autoimmuun thyreoïditis, thyreoïditis, verhoogd vrij thyroxine, verhoogd vrij tri-iodothyronine. ^c Waaronder een melding van temperatuurregulatiestoornis.</p>	Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Zeer vaak	anemie [*] , trombocytopenie ^a	Endocriene aandoeningen		Zeer vaak	hypothyreoïdie ^{*,‡, b}	Soms	hypofysitis ^{‡,c}
Bloed- en lymfestelselaandoeningen											
Zeer vaak	anemie [*] , trombocytopenie ^a										
Endocriene aandoeningen											
Zeer vaak	hypothyreoïdie ^{*,‡, b}										
Soms	hypofysitis ^{‡,c}										