

Naam geneesmiddel	Tecentriq® en Avastin®
Naam actieve substantie	Atezolizumab en bevacizumab
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>Atezolizumab, in combinatie met bevacizumab, paclitaxel en carboplatine, is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van stadium IV of terugkerend gemetastaseerde niet-squameuze niet-kleincellige longkanker (NSCLC) in volwassen patiënten wiens tumor een PD-L1 expressie <50% toont en EGFR of ALK-negatief is. Voor patiënten met EGFR-activerende mutaties of ALK-positieve tumoren zou een behandeling met alle beschikbare gerichte therapieën moeten overwogen worden voordat ze atezolizumab krijgen.</p> <p><u>Dosering</u> voor atezolizumab in combinatie met bevacizumab, paclitaxel en carboplatine in niet-squameuze metastatische niet-kleincellige longkanker in de eerste lijn:</p> <p>Tijdens de inductiefase is de aanbevolen dosis Tecentriq 1200 mg, toegediend via intraveneuze infusie, gevolgd door bevacizumab (15 mg/kg), paclitaxel en vervolgens carboplatine elke drie weken gedurende vier of zes cycli.</p> <p>De inductiefase wordt gevolgd door een onderhoudsfase zonder chemotherapie, waarbij 1200 mg atezolizumab, gevolgd door bevacizumab (15 mg/kg), wordt toegediend door intraveneuze infusie om de drie weken.</p> <p><u>Atezolizumab</u></p> <p>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></p> <p>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></p> <p>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></p> <p>Dosisverlagingen van atezolizumab worden niet aanbevolen.</p> <p><u>Uitstel van de dosering of beëindiging van de behandeling</u></p> <p>Advies voor dosisaanpassing in geval van gespecificeerde bijwerkingen:</p>

Immuungerelateer de 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

		<p>Graad 3 of 4: (ALAT of ASAT > 5 x ULN</p> <p><i>of</i></p> <p>bilirubine in bloed > 3 x ULN)</p>	Tecentriq definitief staken
	Colitis	<p>Graad 2 of 3 diarree (toename van ≥ 4 ontlastingen/dag t.o.v. baseline)</p> <p><i>of</i></p> <p>symptomatische colitis</p>	<p>Onderbreek Tecentriq</p> <p>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</p>
		<p>Graad 4 diarree of colitis (levensbedreigend; dringend interventie vereist)</p>	Tecentriq definitief staken

	Hypothyreoïdie of hyperthyreoïdie	Symptomatisch	<p>Onderbreek Tecentriq</p> <p><u>Hypothyreoïdie:</u></p> <p>De behandeling kan hervat worden als de symptomen onder controle zijn met schildklier-vervangende behandeling en de TSH-waarden dalen</p> <p><u>Hyperthyreoïdie:</u></p> <p>Behandeling kan hervat worden als de symptomen onder controle zijn met schildklierremmende behandeling en de schildklierfunctie verbetert</p>
	Bijnierinsufficiëntie	Symptomatisch	<p>Onderbreek Tecentriq</p> <p>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</p>

	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 meningo-encefalitis	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 corticosteroiden 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 graad 1 en corticosteroiden verlaagd zijn tot ≤ 10 mg prednison(equivalent) per dag
		Graad 3 en 4	Tecentriq definitief staken
	Nefritis	Graad 2: (creatininewaarde: $> 1,5$ tot $3,0$ x baseline of $> 1,5$ tot $3,0$ x ULN)	Onderbreek Tecentriq De behandeling kan hervat worden als het voorval binnen 12 weken verbetert tot graad 0 of graad 1 en corticosteroiden verlaagd zijn tot ≤ 10 mg prednison(equivalent) per dag
		Graad 3 of 4: (creatininewaarde $> 3,0$ x baseline of $> 3,0$ x ULN)	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 corticosteroiden verlaagd zijn tot ≤ 10 mg prednison(equivalent) per dag

		Graad 4 of terugkerende graad 3	Tecentriq definitief staken (behalve bij endocrinopathieën 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 Tecentriq worden behandeld moeten de 'Patiëntenwaarschuwingskaart' krijgen en worden geïnformeerd over de risico's van Tecentriq (zie ook de bijsluiter).</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><i>Verminderde leverfunctie</i> 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.</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.</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. 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><u>Bevacizumab</u> Bevacizumab moet worden toegediend onder toezicht van een arts die ervaring heeft met het gebruik van antineoplastische geneesmiddelen.</p>			

	<p><u>Duur van de behandeling</u> Het wordt aanbevolen de behandeling voort te zetten totdat progressie van de onderliggende ziekte of onacceptabele toxiciteit optreedt.</p> <p><u>Speciale populaties</u></p> <p><i>Oudere patiënten:</i> bij ouderen is geen dosisaanpassing vereist.</p> <p><i>Patiënten met nierfunctiestoornis:</i> de veiligheid en werkzaamheid zijn niet onderzocht bij patiënten met nierfunctiestoornis.</p> <p><i>Patiënten met leverfunctiestoornis:</i> de veiligheid en werkzaamheid zijn niet onderzocht bij patiënten met leverfunctiestoornis.</p> <p><u>Wijze van toediening</u></p> <p>De aanvangsdosis moet gedurende 90 minuten worden toegediend via intraveneuze infusie. Wanneer de eerste infusie goed wordt verdragen, kan de tweede infusie gedurende 60 minuten worden toegediend. Wanneer de 60-minuten infusie goed wordt verdragen, kunnen alle daarop volgende infusies gedurende 30 minuten worden toegediend.</p> <p>Het dient niet in één keer of als intraveneuze bolus te worden toegediend.</p> <p>Bij het optreden van bijwerkingen wordt een dosisverlaging niet aanbevolen. Indien nodig dient de behandeling of permanent te worden gestaakt of tijdelijk te worden stopgezet. (zie SPK Avastin).</p> <p><u><i>Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel</i></u></p> <p>Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie SPK Avastin. Infusies met Avastin dienen niet toegediend of gemengd te worden met glucose-oplossingen. Dit geneesmiddel dient niet te worden gemengd met andere geneesmiddelen, behalve de geneesmiddelen die genoemd zijn in rubriek 6.6 van de SPK Avastin.</p>
<p>Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten</p>	<p><u>Inclusiecriteria:</u></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. • Patiënt is ≥ 18 jaar oud. • Patiënten met een histologisch of cytologisch bevestigde diagnose van fase IV niet-squameuze NSCLC, zonder eerdere systemische therapie voor

gemetastaseerde ziekte, met:

- een PD-L1-expressie van <50% en negatieve testresultaten voor ALK-translocaties of EGFR-mutaties komen in aanmerking. PDL-1 status moet bepaald worden door een gevalideerde immunohistochemie test relevant mbt de beschikbare behandelopties uitgevoerd op eerder verkregen gearcheveerd tumorweefsel of weefsel dat is verkregen uit een biopsie
- een positief testresultaat voor ALK- translocaties of EGFR-mutaties, ongeacht het PD-L1-expressieniveau, komen in aanmerking indien:
 - zij hebben ziekteprogressie (tijdens of na behandeling) of intolerantie voor behandeling met één of meer EGFR-TKI's ervaren die geschikt zijn voor de behandeling van EGFR-mutante NSCLC. Een behandeling met alle beschikbare EGFR TKIs zou moeten overwogen worden.
 - zij hebben ziekteprogressie (tijdens of na behandeling) of intolerantie ervaren voor de behandeling met één of meer ALK-remmers die geschikt zijn voor de behandeling van NSCLC bij patiënten met een ALK-fusie-oncogen. Een behandeling met alle beschikbare ALK inhibitoren zou moeten overwogen worden.

- De patiënt kan niet op afdoende wijze worden behandeld met de goedgekeurde en in de handel verkrijgbare alternatieve behandelingen, in overeenstemming met klinische richtlijnen, omwille van efficaciteit- en/of veiligheidsredenen.

- Patiënt heeft een meetbare ziekte gehad op basis van RECIST 1.1. Eerder bestraalde laesies konden alleen als meetbare ziekte worden beschouwd als ziekteprogressie op die locatie ondubbelzinnig werd gedocumenteerd sinds de bestraling en als de eerder bestraalde laesie niet de enige plaats van ziekte was.

- Als een vrouwelijke patiënt zwanger kan worden: een negatieve urine- of serumzwangerschapstest.

- Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, zijn bereid om tijdens de behandeling met atezolizumab een zeer effectieve vorm (en) van contraceptie te gebruiken en om het gebruik er van voort te zetten gedurende 5 maanden na de laatste dosis atezolizumab en/of 6 maanden na de laatste dosis bevacizumab of paclitaxel, gelijk welke later is.

- Patiënt heeft een adequate orgaanfunctie gedefinieerd door de volgende hematologische en biochemische criteria:

- Hemoglobine $\geq 9,0$ g / dL
- INR of aPTT $\leq 1,5$ x bovengrens van normaal (upper limit of normal, ULN)
Dit is alleen van toepassing op patiënten die geen therapeutische antistolling ontvangen; patiënten die therapeutische antistolling krijgen, moeten een stabiele dosis krijgen.
- ASAT, ALAT en alkalische fosfatase $\leq 2,5$ x ULN, met de volgende uitzonderingen:
 - Patiënten met gedocumenteerde levermetastasen: ASAT en/of ALAT ≤ 5 x ULN
 - Patiënten met gedocumenteerde lever- of

	<p>botmetastasen: alkalische fosfatase $\leq 5 \times \text{ULN}$.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Serumbilirubine $\leq 1,25 \times \text{ULN}$ ○ Serumcreatinine $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ ○ ANC (absolute neutrophil count) ≥ 1500 cellen/mL zonder ondersteuning van granulocytkolonie-stimulerende factor ○ Lymfocytentelling $\geq 500 / \mu\text{L}$ ○ Aantal bloedplaatjes $\geq 100.000 / \mu\text{L}$ zonder transfusie ○ Patiënten met de bekende Gilbert-ziekte die een serumbilirubine-niveau $\leq 3 \times \text{ULN}$ hadden, konden worden geïnccludeerd. <p>- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status van 0 of 1</p> <p><u>Uitsluitingscriteria:</u></p> <p>Een patiënt die aan een 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 momenteel in België wordt uitgevoerd met een ander molecule of binnen dezelfde indicatie van het programma. - Zwanger of borstvoeding geven, of van plan zijn zwanger te worden tijdens het programma - Voorgeschiedenis van ernstige allergische, anafylactische of andere overgevoeligheidsreacties op chimere of gehumaniseerde antilichamen of fusie-eiwitten - Bekende overgevoeligheid of allergie voor biofarmaceutische producten geproduceerd in ovariumcellen van Chinese hamsters of voor een ander bestanddeel van de formulering van atezolizumab - Bekende gevoeligheid voor elk bestanddeel van bevacizumab - Voorgeschiedenis van idiopathische pulmonaire fibrose (inclusief pneumonitis), door geneesmiddelen veroorzaakte pneumonitis, <i>organizing pneumonia</i> of bewijs van actieve pneumonitis op CT-scan van de borstkas. Voorgeschiedenis van stralingspneumonitis in het stralingsveld (fibrose) is toegestaan. - De patiënt heeft voorafgaande behandeling ontvangen met CD137-agonisten, een anti-CTLA4, anti-PD-1 of anti-PD-L1 therapeutisch antilichaam of pathway-targeting agentia - Patiënt met stadium IV of recidiverende gemetastaseerde niet-squameuze NSCLC die eerder systemische cytotoxische chemotherapie of biologische therapie gekregen heeft voor zijn/haar gemetastaseerde ziekte OF majeure operatie buiten de diagnose binnen 28 dagen na de eerste dosis van de behandeling. - Geschiedenis auto-immuunziekte (bijv. Colitis ulcerosa, lupus) <ul style="list-style-type: none"> ○ Patiënten met een voorgeschiedenis van auto-immuungerelateerde hypothyreoïdie op een stabiele dosis schildklierhormoon zijn toegestaan. ○ Patiënten met gecontroleerde Type 1 diabetes mellitus op een stabiele dosis insulinerégime zijn toegestaan. ○ Patiënten met eczeem, psoriasis, lichen simplex chronicus of vitiligo met alleen dermatologische manifestaties (bijvoorbeeld patiënten
--	--

	<p>met arthritis psoriatica zouden worden uitgesloten) zijn toegestaan op voorwaarde dat ze aan de volgende voorwaarden voldoen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Uitslag moet minder dan 10% van het lichaamsoppervlak (body surface area, BSA) omvatten. ▪ Ziekte wordt goed gecontroleerd bij baseline en vereist alleen locale steroïden van een lage potentie. <p>- Geen acute exacerbaties van de onderliggende aandoening in de voorgaande 12 maanden (waarbij geen PUVA [psoraleen plus ultraviolette A-straling], methotrexaat, retinoïden, biologische agentia, orale calcineurineremmers, krachtige of orale steroïden nodig zijn)</p> <p>- Geschiedenis van het humaan immunodeficiëntievirus (HIV), actieve hepatitis B of hepatitis C of tuberculose.</p> <p>- Behandeling met systemische immunosuppressieve medicatie (inclusief maar niet beperkt tot corticosteroïden, cyclofosfamide, azathioprine, methotrexaat, thalidomide en antitumor necrosefactor [anti-TNF] middelen) binnen 2 weken voorafgaand aan de start van de behandeling</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patiënten die een acute, lage dosis (≤ 10 mg oraal prednison of gelijkwaardig) systemische immunosuppressieve medicatie hebben gekregen, zijn toegestaan. - Het gebruik van corticosteroïden (≤ 10 mg oraal prednison of equivalent) voor chronische obstructieve longziekte, mineralocorticoïden (bijv. fludrocortisone) voor patiënten met orthostatische hypotensie en lage dosis supplementaire corticosteroïden voor bijnierschorsinsufficiëntie is toegestaan. <p>- Actieve of onbehandelde metastasen van het centrale zenuwstelsel (CZS). (Patiënten met eerder behandelde hersenmetastasen kunnen deelnemen mits ze klinisch stabiel zijn. Patiënten met onbehandelde hersenmetastasen worden uitgesloten.)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Onvoldoende gecontroleerde hypertensie - Voorgeschiedenis van hypertensieve crisis of hypertensieve encefalopathie - Significante vaatziekte (bijv. aorta-aneurysma waarvoor operatief herstel of recente perifere arteriële trombose vereist is) binnen 6 maanden voorafgaand aan de start van de behandeling - Geschiedenis van hemoptysis (\geq een halve theelepel helder rood bloed per episode) binnen 1 maand voorafgaand aan de start van de behandeling - Bewijs van bloedingsdiathese of coagulopathie (bij afwezigheid van therapeutische antistolling) - Duidelijke tumorinfiltratie in de thoracale grote vaten wordt gezien bij beeldvorming - Gekende contra-indicaties voor carboplatine en / of paclitaxel. - Compressie van het ruggenmerg niet definitief behandeld met chirurgie en/of bestraling of eerder gediagnosticeerd en behandeld ruggenmergcompressie zonder bewijs dat de ziekte klinisch stabiel was gedurende > 2 weken voorafgaand aan inclusie in dit programma - Leptomeningeale ziekte - Ongecontroleerde tumor-gerelateerde pijn - Ongecontroleerde pleurale effusie, pericardiale effusie of ascites die terugkerende drainageprocedures vereisen (eenmaal maandelijks of vaker) - Ongecontroleerde of symptomatische hypercalciëmie $> 1,5$ mmol / l geïoniseerd calcium of $\text{Ca} > 12$ mg / dL of gecorrigeerd serumcalcium $> \text{ULN}$)
--	--

- Patiënten die denosumab kregen voorafgaand aan inclusie in dit programma, moeten bereid en in aanmerking komen om een bisfosfonaat in plaats daarvan te ontvangen tijdens het programma.
- Maligniteiten anders dan NSCLC binnen 5 jaar voorafgaand aan inclusie in dit programma, met uitzondering van die met een verwaarloosbaar risico op uitzaaiing of overlijden (bijvoorbeeld 5-jarig OS > 90%) behandeld met verwachte curatieve intentie.
- Ernstige infecties binnen 4 weken voorafgaand aan inclusie in dit programma
- Ontvingen therapeutische orale of IV-antibiotica binnen 2 weken voorafgaand aan inclusie in dit programma
- Aanzienlijke cardiovasculaire ziekte
- Voorafgaande allogene beenmergtransplantatie of solide orgaantransplantatie
- Toediening van een levend, verzwakt vaccin binnen 4 weken vóór inclusie in dit programma of de verwachting dat een dergelijk levend verzwakt vaccin tijdens het programma nodig zou zijn
- andere ziekten, metabole stoornissen, lichamelijk onderzoek of klinische laboratoriumbevindingen die een redelijk vermoeden geven van een ziekte of aandoening die gecontra-indiceerd is voor het gebruik van een geneesmiddel of die de interpretatie van de resultaten kan beïnvloeden of de patiënt een hoog risico kan geven door de behandeling complicaties
- Patiënten met ziekten of aandoeningen die interfereren met hun vermogen om de procedures te begrijpen, te volgen en / of na te leven
- Huidige of recente (binnen 10 dagen na inclusie in dit programma) gebruik van aspirine (> 325 mg / dag) of behandeling met dipyridol, ticlopidine, clopidogrel en cilostazol
- Huidig gebruik van volledige dosis orale of parenterale anticoagulantia of trombolitica voor therapeutische doeleinden die > 2 weken vóór inclusie in dit programma niet stabiel waren
- Kernbiopsie of andere kleine chirurgische ingreep, met uitzondering van plaatsing van een vasculair toegangsapparaat, binnen 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis bevacizumab
- Voorgeschiedenis van abdominale of tracheosophageale fistels of gastro-intestinale perforatie binnen 6 maanden voorafgaand aan inclusie in dit programma
- Klinische verschijnselen van gastro-intestinale obstructie of een vereiste voor routinematige parenterale hydratatie, parenterale voeding of sondevoeding
- Bewijs van vrije buiklucht niet verklaard door paracentese of recente chirurgische ingreep
- Ernstige, niet-genezende wond, actieve zweer, of onbehandelde botbreuk
- Proteïnurie, zoals aangetoond door urine-peilstok of > 1,0 g eiwit in een 24-uurs urineverzameling
- Bekende gevoeligheid voor elk bestanddeel van bevacizumab
- Duidelijke cavitatie van pulmonale laesies werd waargenomen bij de beeldvorming

Atezolizumab en bevacizumab zullen 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 en bevacizumab voor een bepaalde patiënt valt onder de volledige en enige verantwoordelijkheid van de dreigende arts. Na

	<p>goedkeuring van het verzoek van de arts zal nv Roche nv de medicatie naar de ziekenhuisapotheek sturen.</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 en bevacizumab zullen geleverd worden binnen de 5 werkdagen aan de ziekenhuisapotheek (voor een periode van 2 maanden). • Nadat de ziekenhuisapotheek de 2 geneesmiddelen ontvangen heeft, zal de ziekenhuisapotheker de specifieke ziekenhuisregels volgen om de geneesmiddelen aan de behandelende arts af te leveren. • De behandelende arts zal de combinatietherapie toedienen aan de patiënt in het ziekenhuis.
Looptijd	<p>De combinatie van atezolizumab en bevacizumab te gebruiken in combinatie met paclitaxel en carboplatine zal door nv Roche sa op individuele patiëntenbasis gratis worden verstrekt volgens de criteria vermeld in dit programma vanaf de goedkeuring van FAMPH en totdat de combinatie van de 2 producten of totdat elk van de twee producten in de handel verkrijgbaar is en in België wordt vergoed voor eerstelijnsbehandeling van stadium IV of terugkerend gemetastaseerde niet-plaveiselcelcarcinoom in volwassenen wiens tumor PD-L1 <50% expressie toont en EGFR of ALK negatief is (voor patiënten met EGFR activerende mutaties of ALK-positieve tumoren, zou een behandeling met alle beschikbare gerichte therapieën moeten overwogen worden) 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 verderzetten met de combinatie van atezolizumab en bevacizumab op het moment van terugbetaling in België, zullen overschakelen op commercieel beschikbare en terugbetaalde geneesmiddelen.</p> <p>In het geval dat enkel atezolizumab terugbetaald is en bevacizumab niet op een gegeven moment voor deze indicatie, dan zullen nieuwe patiënten in dit Medisch Noodprogramma nog verder kunnen worden opgenomen. Vanaf dat gegeven moment zal bevacizumab gratis door nv Roche sa worden verstrekt voor nieuwe patiënten, terwijl atezolizumab in de handel verkrijgbaar is en wordt vergoed (in België).</p> <p>Vice versa, in het geval dat enkel bevacizumab terugbetaald is en atezolizumab niet op een gegeven moment voor deze indicatie, dan zullen nieuwe patiënten in dit Medisch Noodprogramma nog verder kunnen worden opgenomen. Vanaf</p>

	<p>dat gegeven moment zal atezolizumab gratis door nv Roche sa worden verstrekt voor nieuwe patiënten, terwijl bevacizumab in de handel verkrijgbaar is en wordt vergoed (in België).</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. Alle patiënten die op dat moment deelnamen aan het Medisch Noodprogramma zullen verdere behandeling aangeboden krijgen in overeenstemming met het MNP protocol, maar geen nieuwe patiënten zullen starten in het MNP.</p>
Distributievoorwaarden	<p>Patiënten hebben alleen toegang tot het geneesmiddel in het ziekenhuis waar de voorschrijvende arts werkzaam is. De geneesmiddelen worden 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 en bevacizumab zullen geleverd worden binnen de 5 werkdagen aan de ziekenhuisapotheek (voor een periode van 2 maanden). • Nadat de ziekenhuisapotheek de 2 geneesmiddelen ontvangen heeft, zal de ziekenhuisapotheker de specifieke ziekenhuisregels volgen om de geneesmiddelen aan de behandelende arts af te leveren. <p>De behandelende arts zal de combinatietherapie toedienen aan de patiënt in het ziekenhuis.</p>
Verantwoordelijke	<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>
Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel	<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</p>

	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.
--	---

Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen

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.

De veiligheid van atezolizumab, gegeven in combinatie met paclitaxel en carboplatine, met of zonder bevacizumab, is onderzocht in 793 patiënten met gemetastaseerde NSCLC. De vaakst voorkomende bijwerkingen ($\geq 20\%$) waren perifere neuropathie (42,6%), misselijkheid (35,6%), anemie (32,7%), neutropenie (32,4%), huiduitslag (29,8%), vermoeidheid (29,6%), obstipatie (27,2%), verminderde eetlust (26,2%), diarree (26,0%), trombocytopenie (24,0%), artralgie (23,8%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm:

De bijwerkingen worden weergegeven volgens MedDRA systeem/orgaanklasse en frequentie categorie in tabel 2 voor atezolizumab gegeven als monotherapie of in combinatietherapie. Bijwerkingen waarvan bekend is dat ze kunnen optreden wanneer atezolizumab of chemotherapie alleen wordt gebruikt, kunnen ook optreden wanneer deze middelen in combinatie worden gebruikt, zelfs als deze bijwerkingen niet gemeld werden tijdens klinische onderzoeken met de combinatietherapie. 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.

Tabel: samenvatting van bijwerkingen die optraden bij patiënten die in klinische onderzoeken met atezolizumab werden behandeld

Atezolizumab monotherapie		Atezolizumab in combinatietherapie
Infecties en parasitaire aandoeningen		
Zeer vaak	Urineweginfecties ^a	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
Zeer vaak		Anemie, trombocytopenie ^b , neutropenie ^c
Vaak	Trombocytopenie ^b	
Immuunsysteemaandoeningen		
Vaak	Overgevoeligheid	

Endocriene aandoeningen		
Zeer vaak		Hypothyreoïdie ^d
Vaak	Hypothyreoïdie ^d	
Soms	Hyperthyreoïdie ^e , Diabetes mellitus ^f , bijnierinsufficiëntie ^g	
Zelden	Hypofysitis	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		
Zeer vaak	Verminderde eetlust	Verminderde eetlust, hypomagnesiëmie
Vaak	Hypokaliëmie, hyponatriëmie	Hypokaliëmie, hyponatriëmie
Zenuwstelselaandoeningen		
Zeer vaak		Perifere neuropathie ^h
Soms	Syndroom van Guillain-Barré ⁱ , meningo-encefalitis ^j	
Zelden	Myastheen syndroom	
Hartaandoeningen		
Zelden	Myocarditis ^k	
Bloedvataandoeningen		
Vaak	Hypotensie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
Zeer vaak	Hoesten, dyspneu	Dyspneu
Vaak	Pneumonitis ^l , hypoxie, verstopte neus	
Maagdarmstelselaandoeningen		
Zeer	Misselijkheid, braken,	Misselijkheid, diarree ^m , obstipatie

	vaak	diarree ^m	
	Vaak	Buikpijn, colitis ⁿ , dysfagie	Stomatitis
	Soms	Pancreatitis ^o	
Lever- en galaandoeningen			
	Vaak	Verhoogd ASAT, verhoogd ALAT, hepatitis ^p	
Huid- en onderhuidaandoeningen			
	Zeer vaak	Huiduitslag ^q , pruritus	Huiduitslag ^q , pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			
	Zeer vaak	Artralgie, rugpijn	Artralgie
	Vaak	Musculoskeletale pijn	
Nier- en urinewegaandoeningen			
	Zelden	Nefritis ^f	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
	Zeer vaak	Pyrexie, vermoeidheid, asthenie	Pyrexie, vermoeidheid
	Vaak	Infusiegerelateerde reactie ^s , griepachtige verschijnselen, rillingen	
<p>^a Waaronder meldingen van urineweginfectie, cystitis, pyelonefritis, Escherichia urineweginfectie, bacteriële urineweginfectie, nierinfectie, acute pyelonefritis, schimmel urineweginfectie, pseudomonale urineweginfectie.</p> <p>^b Waaronder meldingen van trombocytopenie en verlaagd aantal bloedplaatjes.</p> <p>^c Waaronder meldingen van neutropenie, verlaagd aantal neutrofielen, febriële neutropenie, neutropene sepsis.</p> <p>^d Waaronder meldingen van hypothyreoïdie, verhoogd thyroïdstimulerend hormoon in het bloed, thyreoïditis, auto-immuun thyreoïditis, verlaagd thyroïdstimulerend hormoon in het bloed, auto-immuun hypothyreoïdie, euthyroïde sick syndroom, myxoedeem, afwijkende schildklierfunctietest, acute thyreoïditis, verlaagd thyroxine, struma.</p> <p>^e Waaronder meldingen van hyperthyreoïdie, endocriene oftalmopathie en exoftalmie.</p>			

- ^f Waaronder meldingen van diabetes mellitus, diabetes mellitus type 1, diabetische ketoacidose en ketoacidose.
- ^g Waaronder meldingen van bijnierinsufficiëntie en primaire bijnierinsufficiëntie.
- ^h Waaronder meldingen van perifere neuropathie, perifere sensorische neuropathie, polyneuropathie, herpes zoster, perifere motorische neuropathie, neuralgische amyotrofie, perifere sensimotorische neuropathie, toxische neuropathie.
- ⁱ Waaronder meldingen van het syndroom van Guillain-Barré en demyeliniserende polyneuropathie.
- ^j Waaronder meldingen van encefalitis, meningitis, fotofobie.
- ^k Gemeld in onderzoeken buiten de gepoolde gegevens. De frequentie is gebaseerd op de totale blootstelling.
- ^l Waaronder meldingen van pneumonitis, longinfiltratie, bronchiolitis, interstitiële longziekte, bestralingspneumonitis.
- ^m Waaronder meldingen van diarree, frequente darmbewegingen en gastro-intestinale hypermotiliteit.
- ⁿ Waaronder meldingen van colitis, auto-immuuncolitis, ischemische colitis, microscopische colitis, ulceratieve colitis.
- ^o Waaronder meldingen van pancreatitis, acute pancreatitis, verhoogd lipase en verhoogd amylase.
- ^p Waaronder meldingen van ascites, auto-immuunhepatitis, hepatocellulaire schade, hepatitis, acute hepatitis, hepatotoxiciteit, leveraandoening, geneesmiddelgeïnduceerde leverbeschadiging, verminderde leverfunctie, leversteatose, hepatische laesie, oesofageale varicesbloedingen, oesofageale varices.
- ^q Waaronder meldingen van acne, eczeem, erytheem, erytheem van het ooglid, erythema multiforme, gegeneraliseerd erytheem, exfoliatieve uitslag, uitslag van het ooglid, folliculitis, steenpuist, dermatitis, acneïforme dermatitis, allergische dermatitis, bulleuze dermatitis, exfoliatieve dermatitis, geneesmiddeleruptie, palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom, uitslag, erythemateuze uitslag, gegeneraliseerde uitslag, maculeuze uitslag, maculopapuleuze uitslag, papuleuze uitslag, papulosquameuze uitslag, pruritische uitslag, pustulaire uitslag, vesiculaire uitslag, seborroïsche dermatitis, huidexfoliatie, huidtoxiciteit, huidzweer, toxische epidermale necrolyse, toxische huidruptie, geïnfecteerd eczeem.
- ^r Waaronder meldingen van Henoch-Schonlein purpura-nefritis
- ^s Waaronder infusiegerelateerde reacties en cytokine release syndroom.

Nom du médicament	Tecentriq® et Avastin®
Nom de la substance active	atezolizumab et bevacizumab
Indication et conditions d'utilisation	<p>L'atezolizumab, en association avec bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, est indiqué dans le traitement de première intention du CBNPC non épidermoïde de stade IV ou récurrent métastatique non préalablement traité par chimiothérapie chez les patients adultes dont la tumeur présente une expression PD-L1<50%, et est EGFR- et ALK-négative. Chez les patients dont les tumeurs présentent des mutations activatrices de l'EGFR ou qui ont des tumeurs ALK-positives, un traitement par tous les traitements ciblés disponibles doit être envisagé au préalable.</p> <p>Posologie de l'atezolizumab, en association avec bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, indiquée dans le traitement de première intention chez les patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde de stade IV non préalablement traités par chimiothérapie :</p> <p>Pendant la phase d'induction, la dose recommandée de Tecentriq est 1200 mg administrée par perfusion intraveineuse, suivi de bevacizumab (15mg/kg), de paclitaxel, puis de carboplatine toutes les trois semaines pendant quatre ou six cycles.</p> <p>La phase d'induction est suivie d'une phase de maintenance sans chimiothérapie durant laquelle 1200 mg atezolizumab, suivi de bevacizumab (15 mg/kg) est administré par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines.</p> <p><u>Atezolizumab</u> 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 perte du bénéfice clinique ou 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</p>

spécifiques		
Effet indésirable d'origine immunologique	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 ≤ 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 ≤ 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.

	<p>Hypothyroïdie ou hyperthyroïdie</p>	<p>Symptomatique</p>	<p>Suspendre Tecentriq.</p> <p><i><u>Hypothyroïdie :</u></i></p> <p>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><u>Hyperthyroïdie :</u></i></p> <p>Le traitement peut être repris lorsque les symptômes sont contrôlés par un traitement antithyroïdien et lorsque la fonction thyroïdienne s'améliore.</p>
	<p>Insuffisance surrénalienne</p>	<p>Symptomatique</p>	<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 ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour et que le patient est stable sous traitement substitutif.</p>

	Hypophysite	Grade 2 ou 3	Suspendre Tecentriq. 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.
		Grade 4	Arrêt définitif de Tecentriq
	Diabète de type 1	Hyperglycémie de grade 3 ou 4 (glucose à jeun > 250 mg/dL ou 13,9 mmol/L)	Suspendre Tecentriq. Le traitement peut être repris lorsque le contrôle métabolique est atteint sous traitement substitutif par insuline.
	Réactions liées à la perfusion	Grade 1 ou 2	Réduire le débit de perfusion ou interrompre la perfusion. Le traitement peut être repris après résolution de l'événement.
		Grade 3 ou 4	Arrêt définitif de Tecentriq.

	Rash	Grade 3	Suspendre Tecentriq. Le traitement peut être repris après résolution du rash et lorsque la dose de corticoïdes a été réduite à \leq 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 \leq 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 ≤ 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)
<p>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).</p> <p>Les patients traités par Tecentriq doivent recevoir la Carte d'Alerte Patient et être informés des risques liés à l'utilisation de Tecentriq (voir également la notice).</p> <p><u>Populations particulières</u></p>			

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 CBNPC 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.

Bevacizumab

Bevacizumab doit être administré sous le contrôle d'un médecin expérimenté dans l'utilisation des agents antinéoplasiques.

Durée du traitement

Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie sous-jacente ou toxicité inacceptable

	<p><u>Populations particulières</u></p> <p><i>Patients âgés:</i> Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez le sujet âgé.</p> <p><i>Patients en insuffisance rénale:</i> La tolérance et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 5.2).</p> <p><i>Patients en insuffisance hépatique:</i> La tolérance et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 5.2).</p> <p><u>Mode d'administration</u></p> <p>La dose initiale doit être administrée par une perfusion intraveineuse de 90 minutes. Si la première perfusion est bien tolérée, la deuxième perfusion peut être administrée en 60 minutes. Si la perfusion administrée en 60 minutes est bien tolérée, toutes les perfusions ultérieures pourront être administrées en 30 minutes.</p> <p>Ne pas administrer par voie I.V. rapide ou en bolus.</p> <p>Une réduction de dose n'est pas recommandée en cas de survenue d'effets indésirables. Si nécessaire, le traitement doit être soit arrêté de façon définitive, soit suspendu de façon temporaire. (comme décrit dans le RCP Avastin).</p> <p><u>Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament</u></p> <p>Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, see RCP Avastin. Les perfusions d'Avastin ne doivent pas être administrées, ou mélangées, avec des solutions de glucose. Ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments excepté ceux mentionnés dans la rubrique 6.6 du RCP Avastin.</p>
<p>Conditions, délais et modalités dans lesquelles les patients sont admis dans le programme</p>	<p><u>Critères d'inclusion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Le patient doit avoir été clairement et complètement informé par le médecin demandeur, et avoir donné un consentement écrit avant le début du traitement. - Le patient a ≥ 18 ans. - Les patients présentant un diagnostic de CBNPC non épidermoïde de stade IV confirmé histologiquement ou cytologiquement, sans traitement systémique préalable pour une maladie métastatique, qui ont: <ul style="list-style-type: none"> • une expression PD-L1 inférieure à 50% et des résultats de tests négatifs pour les réarrangements ALK ou les mutations EGFR sont éligibles. Le

	<p>statut PD-L1 doit être déterminé par un test IHC validé pertinent par rapport aux options de traitement disponibles effectué sur un tissu tumoral préalablement archivé ou un tissu obtenu à partir d'une biopsie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • un résultat de test positif pour les réarrangements ALK ou les mutations de l'EGFR, quel que soit le niveau d'expression PD-L1, est éligible dans les cas suivants: <ul style="list-style-type: none"> ○ ils ont présenté une progression de la maladie (pendant ou après le traitement) ou une intolérance au traitement avec un ou plusieurs EGFR ITKs appropriés pour le traitement du CBNPC mutant EGFR. Un traitement par tous les ITK EGFR disponibles aura dû être envisagé. ○ ils ont présenté une progression de la maladie (pendant ou après le traitement) ou une intolérance au traitement par un ou plusieurs inhibiteurs de l'ALK appropriés pour le traitement du CBNPC chez les patients ayant un oncogène de fusion ALK. Un traitement par tous les inhibiteurs de l'ALK disponibles aura dû être envisagé. <p>- Le patient ne peut pas être traité de manière satisfaisante avec les traitements alternatifs approuvés et disponibles sur le marché, conformément aux directives cliniques, en raison de problèmes d'efficacité et/ou d'innocuité.</p> <p>- Le patient a eu une maladie mesurable basée sur RECIST 1.1. Les lésions précédemment irradiées ne pourront être considérées comme une maladie mesurable que si la progression de la maladie à cet endroit a été documentée sans équivoque depuis l'irradiation et que la lésion précédemment irradiée n'étaient pas le seul site de la maladie.</p> <p>- Si une patiente est potentiellement en âge de procréer: un test de grossesse urinaire ou sérique négatif.</p> <p>- Les patientes potentiellement en âge de procréer sont prêtes à utiliser une (des) forme(s) de contraception très efficace pendant le traitement avec l'atezolizumab et à continuer à l'utiliser pendant 5 mois après la dernière dose d'atezolizumab et/ou 6 mois après la dernière dose de bevacizumab ou paclitaxel, quelque soit la dernière éventualité.</p> <p>- Le patient a une fonction adéquate des organes définie par les critères hématologiques et biochimiques suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Hémoglobine $\geq 9,0$ g / dL ○ INR ou aPTT $\leq 1,5$ x la limite supérieure à la normale (LSN) Ceci s'applique uniquement aux patients qui ne reçoivent pas d'anticoagulation thérapeutique; les patients recevant un anticoagulant thérapeutique doivent être sous une dose stable. ○ ASAT, ALAT et phosphatase alcaline $\leq 2,5$ x LSN, avec les exceptions suivantes: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patients présentant des métastases hépatiques documentées: ASAT et/ou ALAT ≤ 5 x LSN ▪ Patients présentant des métastases hépatiques ou osseuses documentées: phosphatase alcaline ≤ 5 x LSN. ○ Bilirubine sérique $\leq 1,25$ x LSN ○ Sérum créatinine $\leq 1,5$ x ULN ○ NAN (nombre absolu de neutrophiles) ≥ 1500 cellules / mL sans
--	---

	<p>facteur stimulant les colonies de granulocytes</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Nombre de lymphocytes ≥ 500 / μL ○ Nombre de plaquettes $\geq 100\ 000$ / μL sans transfusion ○ Les patients atteints de la maladie de Gilbert présentant un taux sérique de bilirubine $\leq 3 \times \text{LSN}$ peuvent être inclus. <p>- - Un score de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou 1</p> <p><u>Critère d'exclusion</u></p> <p>Un patient répondant à l'un des critères suivants n'est pas éligible pour participer au MNP:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le patient est éligible pour une étude clinique en cours en Belgique avec une autre molécule ou dans la même indication du programme. - Enceinte ou allaitante, ou ayant l'intention de devenir enceinte pendant ce programme. - Antécédents de réactions allergiques sévères, anaphylactiques ou autres réactions d'hypersensibilité à des anticorps chimériques ou humanisés ou à des protéines de fusion - Hypersensibilité connue ou allergie aux produits biopharmaceutiques produits dans les cellules ovariennes de hamster chinois ou tout composant de la formulation de l'atezolizumab - Sensibilité connue à tout composant du bevacizumab - Antécédents de fibrose pulmonaire idiopathique (y compris une pneumonie), de pneumonie induite par un médicament, d'organisation pulmonique en cours ou de signes de pneumonie active mis en évidence lors d'un examen de tomographie par densitométrie thoracique. Les antécédents de pneumopathie radique dans le champ de rayonnement (fibrose) sont autorisés. - Le patient a déjà reçu avant traitement des agonistes CD137, des anticorps thérapeutiques anti-CTLA4, des anticorps anti-PD-1 ou des anticorps anti-PD-L1 ou des agents ciblant ces voies de signalisation. - Le patient atteint d'un CBNPC non épidermoïde métastatique ou récidivant a déjà reçu une chimiothérapie cytotoxique systémique ou une thérapie biologique pour sa maladie métastatique, OU a déjà subi une intervention chirurgicale majeure autre que le diagnostic dans les 28 jours suivant la première dose de traitement. - Antécédents de maladie auto-immunitaire (par exemple, colite ulcéreuse, lupus) <ul style="list-style-type: none"> ○ Les patients ayant des antécédents d'hypothyroïdie auto-immune ayant une dose stable d'hormones thyroïdiennes de substitution sont autorisés. ○ Les patients atteints de diabète sucré de type 1 sous contrôle ayant une dose stable d'insuline en traitement sont autorisés. ○ Les patients atteints d'eczéma, de psoriasis, de lichen simplex chronique ou de vitiligo avec des manifestations dermatologiques seulement (par exemple, les patients atteints d'arthrite psoriasique seraient exclus) sont autorisés à condition de remplir les conditions suivantes: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les éruptions cutanées doivent couvrir moins de 10% de la surface
--	---

	<p>corporelle.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ La maladie est bien contrôlée au départ et ne nécessite que des stéroïdes topiques de faible puissance. <p>- Aucune exacerbation aiguë de la maladie sous-jacente au cours des 12 derniers mois (ne nécessitant pas de PUVA thérapie [[psoralène + rayonnement ultraviolet A], de méthotrexate, de rétinoïdes, d'agents biologiques, d'inhibiteurs de la calcineurine, de stéroïdes oraux ou à faible puissance)</p> <p>- Antécédents de virus de l'immunodéficience humaine (VIH), d'hépatite B active, d'hépatite C ou de tuberculose.</p> <p>- Traitement par des médicaments immunosuppresseurs systémiques (incluant, mais non limité, les corticostéroïdes, le cyclophosphamide, l'azathioprine, le méthotrexate, la thalidomide et le facteur de nécrose tumorale [anti-TNF]) dans les 2 semaines précédant le début du traitement</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les patients qui ont reçu des médicaments immunosuppresseurs systémiques à doses faibles (≤ 10 mg de prednisone par voie orale ou équivalent) à faible dose sont autorisés. - L'utilisation de corticostéroïdes (≤ 10 mg de prednisone par voie orale ou équivalent) pour la bronchopneumopathie chronique obstructive, les minéralocorticoïdes (par exemple, fludrocortisone) pour les patients souffrant d'hypotension orthostatique et une faible dose supplémentaire de corticostéroïdes supplémentaires pour l'insuffisance corticosurrénale est autorisée. <p>- Métastases du système nerveux central (SNC) actives ou non traitées. (Les patients présentant des métastases cérébrales traitées antérieurement peuvent participer à condition qu'ils soient cliniquement stables. Les patients présentant des métastases cérébrales non traitée seront exclus.)</p> <p>- Hypertension insuffisamment contrôlée</p> <p>- Antécédents de crise hypertensive ou d'encéphalopathie hypertensive</p> <p>- Maladie vasculaire significative (par exemple, anévrisme aortique nécessitant une réparation chirurgicale ou une thrombose artérielle périphérique récente) dans les 6 mois précédant le début du traitement</p> <p>- Antécédents d'hémoptysie (\geq une demi cuillère à café de sang rouge vif par épisode) dans le mois précédant le début du traitement</p> <p>- Evidance de diathèse hémorragique ou de coagulopathie (en l'absence de thérapie anticoagulante)</p> <p>- Une infiltration tumorale nette dans les gros vaisseaux thoraciques visible à l'imagerie</p> <p>- Des contre-indications connues pour le carboplatine et/ou le paclitaxel.</p> <p>- Compression médullaire non définitivement traitée par chirurgie et/ou radiation ou compression médullaire préalablement diagnostiquée et traitée sans preuve de la stabilité clinique de la maladie pendant au moins 2 semaines avant l'entrée dans ce programme.</p> <p>- Maladie leptoméningée</p> <p>- Douleur non contrôlée liée à la tumeur</p> <p>- Epanchement pleural incontrôlé, épanchement péricardique ou ascite nécessitant des procédures de drainage récurrentes (une fois par mois ou plus fréquemment)</p> <p>- Hypercalcémie non contrôlée ou symptomatique $> 1,5$ mmol / L de calcium ionisé ou $\text{Ca} > 12$ mg / dL ou calcémie corrigée $> \text{LSN}$)</p> <p>- Les patients ayant reçu du dénsumab avant l'entrée dans ce programme</p>
--	---

doivent être disposés et admissibles à recevoir un bisphosphonate au cours du programme.

- Tumeurs malignes autres que les CBNPC dans les 5 ans précédant l'entrée dans ce programme , à l'exception de celles présentant un risque négligeable de métastase ou de décès (par exemple, SG attendue 5 ans> 90%) traitées avec l'intention curative attendue.
- Infections sévères dans les 4 semaines précédant l'entrée dans ce programme
- Antibiothérapie reçue par voie orale ou intraveineuse dans les 2 semaines précédant l'entrée dans ce programme
- Maladie cardiovasculaire significative
- Transplantation antérieure de moelle osseuse allogénique ou greffe d'organe solide
- Administration d'un vaccin vivant atténué dans les 4 semaines précédant l'entrée dans ce programme ou l'anticipation qu'un tel vaccin vivant atténué serait nécessaire pendant ce programme
- Toute autre maladie, dysfonctionnement métabolique, examen physique ou recherche clinique donnant une suspicion raisonnable d'une maladie ou d'un état qui contre-indiquerait l'utilisation d'un médicament ou qui pourrait affecter l'interprétation des résultats ou exposer le patient à un risque élevé de complications liées au traitement
- Patients atteints de maladies ou d'états qui interfèrent avec leur capacité à comprendre, suivre et / ou se conformer aux procédures
- Utilisation actuelle ou récente (dans les 10 jours suivant la randomisation) de l'aspirine (> 325 mg / jour) ou traitement par le dipyridole, la ticlopidine, le clopidogrel et le cilostazol
- Utilisation actuelle d'anticoagulants ou d'agents thrombolytiques oraux ou parentéraux à dose complète à des fins thérapeutiques qui n'étaient pas stables pendant au moins 2 semaines avant l'entrée dans ce programme
- Une biopsie au trocart ou une autre procédure chirurgicale mineure, à l'exclusion du placement d'un dispositif d'accès vasculaire, dans les 7 jours précédant la première dose de bevacizumab.
- Antécédent de fistule abdominale ou trachéosporale ou de perforation gastro-intestinale dans les 6 mois précédant l'entrée dans ce programme
- Signes cliniques d'obstruction gastro-intestinale ou nécessité d'une hydratation parentérale de routine, d'une nutrition parentérale ou d'une alimentation par sonde
- Présence d'air libre dans l'abdomen non expliqué par paracentèse ou procédure chirurgicale récente
- Blessure grave non cicatrisante, ulcère actif ou fracture osseuse non traitée
- Protéinurie, démontrée par une bandelette urinaire réactive ou > 1,0 g de protéines dans une collecte d'urine de 24 heures
- Sensibilité connue à tout composant du bevacizumab
- Une cavitation claire des lésions pulmonaires observée par imagerie

L'atezolizumab et le bevacizumab ne seront 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 et le bevacizumab 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

	<p>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 et bevacizumab seront livrés 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 les médicaments au médecin. - Le médecin administrera la thérapie combinée au patient, à l'hôpital.
Durée	<p>La combinaison de l'atezolizumab et du bevacizumab en association avec paclitaxel et carboplatine sera fournie gratuitement par nv Roche sa. pour un patient particulier selon les critères indiqués dans le présent programme d'urgence médicale, jusqu'à ce que la combinaison des deux produits ou chacun des deux produits soit commercialisé et remboursé en Belgique pour le traitement de première ligne d'un CBNPC non épidermoïde de stade IV ou récurrent métastatique chez les patients adultes dont la tumeur présente une expression PD-L1<50%, et est EGFR- et ALK-négative (chez les patients dont les tumeurs présentent des mutations activatrices de l'EGFR ou qui ont des tumeurs ALK-positives, un traitement par tous les traitements ciblés disponibles doit être envisagé au préalable) 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 avec la combinaison de l'atezolizumab et du bevacizumab au moment du remboursement en Belgique, passeront aux médicaments commercialement disponibles et remboursés.</p> <p>Il sera toujours possible d'inclure de nouveaux patients dans ce programme médical d'urgence si le remboursement d'atezolizumab dans cette indication entre en vigueur en Belgique avant celui du bevacizumab. Roche mettra dès lors seul le bevacizumab gratuitement à disposition de ceux-ci.</p> <p>Vice versa, il sera toujours possible d'inclure de nouveaux patients dans ce programme médical d'urgence si le remboursement de bevacizumab dans cette indication entre en vigueur en Belgique avant celui du atezolizumab. Roche mettra dès lors seul le atezolizumab gratuitement à disposition de ceux-ci.</p> <p>Les nouvelles données concernant l'évaluation des avantages et des risques</p>

	<p>peuvent mener à la fin du programme. Roche se réserve le droit de modifier les critères d'éligibilité ou de mettre fin au programme. Tous les patients inscrits au programme d'urgence médicale à ce moment-là se verront offrir la suite du traitement conformément au protocole du MNP, 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. - Si elle est valide, le médecin responsable Roche donne un avis positif sur l'admissibilité du patient dans les 48 heures. Atezolizumab et bevacizumab seront livrés 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 les médicaments au médecin. - Le médecin administrera la thérapie combinée 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 éliminé 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.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
suspensions d'effets
indésirables graves

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.

La sécurité de Tecentriq administré en association au paclitaxel et au carboplatine, avec ou sans bevacizumab, a été évaluée chez 793 patients atteints d'un CBNPC métastatique. Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$) étaient les suivants : neuropathie périphérique (42,6 %), nausées (35,6 %), anémie (32,7 %), neutropénie (32,4 %), rash (29,8 %), fatigue (29,6 %), constipation (27,2 %), diminution de l'appétit (26,2 %), diarrhée (26,0 %), thrombopénie (24,0 %) et arthralgie (23,8 %).

Tableau des effets indésirables:

Les effets indésirables sont listés selon la classification MedDRA des classes de systèmes d'organes et les catégories de fréquence dans le tableau 2 pour l'atezolizumab administré en monothérapie ou en association. Les effets indésirables connus pour survenir avec l'atezolizumab ou des chimiothérapies administrés seuls peuvent survenir durant le traitement avec ces médicaments en association, même si ces effets n'ont pas été rapportés dans les essais cliniques avec des traitements associés. 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.

Tableau: Résumé des effets indésirables survenant chez les patients traités par atezolizumab dans les essais cliniques

Atezolizumab en monothérapie		Atezolizumab en association
Infections et infestations		
Très fréquent	infections des voies urinaires ^a	
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Très fréquent		anémie, thrombopénie ^b , neutropénie ^c
Fréquent	thrombopénie ^b	
Affections du système immunitaire		
Fréquent	hypersensibilité	
Affections endocriniennes		
Très fréquent		hypothyroïdie ^d

	Fréquent	hypothyroïdie ^d	
	Peu fréquent	hyperthyroïdie ^e , diabète ^f , insuffisance surrénalienne ^g	
	Rare	hypophysite	
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
	Très fréquent	diminution de l'appétit	diminution de l'appétit, hypomagnésémie
	Fréquent	hypokaliémie, hyponatrémie	hypokaliémie, hyponatrémie
Affections du système nerveux			
	Très fréquent		neuropathie périphérique
	Peu fréquent	syndrome de Guillain- Barré ⁱ , méningo- encéphalite ^j	
	Rare	syndrome myasthénique	
Affections cardiaques			
	Rare	myocardite ^k	
Affections vasculaires			
	Fréquent	hypotension	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
	Très fréquent	toux, dyspnée	dyspnée
	Fréquent	pneumopathie inflammatoire ^l , hypoxie, congestion nasale	
Affections gastro-intestinales			
	Très fréquent	nausées, vomissements, diarrhées ^m	nausées, diarrhées ^m , constipation

	Fréquent	douleur abdominale, colite ⁿ , dysphagie	stomatite
	Peu fréquent	pancréatite ^o	
Affections hépatobiliaires			
	Fréquent	augmentation du taux d'ASAT, augmentation du taux d'ALAT, hépatite ^p	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
	Très fréquent	rash ^q , prurit	rash ^q , prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques			
	Très fréquent	arthralgie, douleur dorsale	arthralgie
	Fréquent	douleur musculo-squelettique	
Affections du rein et des voies urinaires			
	Rare	néphrite ^r	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
	Très fréquent	fièvre, fatigue, asthénie	fièvre, fatigue
	Fréquent	réaction liée à la perfusion ^s , syndrome pseudo-grippal, frissons	
<p>a Inclut des cas rapportés d'infection des voies urinaires, de cystite, de pyélonéphrite, d'infection des voies urinaires par colibacille, d'infection des voies urinaires bactérienne, d'infection rénale, de pyélonéphrite aiguë, d'infection des voies urinaires fongique, d'infection des voies urinaires à pseudomonas.</p> <p>b Inclut des cas rapportés de thrombopénie et de diminution du nombre de plaquettes.</p> <p>c Inclut des cas rapportés de neutropénie, de diminution du nombre de neutrophiles, de neutropénie fébrile et de sepsis neutropénique.</p> <p>d Inclut des cas rapportés d'hypothyroïdie, d'augmentation de la</p>			

thyroïdite, de thyroïdite auto-immune, de diminution de la thyroïdite (TSH), d'hypothyroïdie auto-immune, de syndrome euthyroïdien, de myxœdème, de paramètres fonctionnels thyroïdiens anormaux, de thyroïdite aiguë, de diminution de la thyroxine et de goitre.

e Inclut des cas rapportés d'hyperthyroïdie, d'ophtalmopathie endocrinienne et d'exophtalmie.

f Inclut des cas rapportés de diabète, de diabète de type 1, d'acidocétose diabétique et d'acidocétose.

g Inclut des cas rapportés d'insuffisance surrénalienne et d'insuffisance surrénalienne primaire.

h Inclut des cas rapportés de neuropathie périphérique, de neuropathie sensitive périphérique, de polyneuropathie, de zona, de neuropathie motrice périphérique, d'amyotrophie névralgique, de neuropathie sensitivo-motrice périphérique, de neuropathie toxique.

i Inclut des cas rapportés de syndrome de Guillain-Barré et de polyneuropathie démyélinisante.

j Inclut des cas rapportés d'encéphalite, de méningite, de photophobie.

k Rapporté dans des études cliniques en dehors de l'ensemble des données groupées métastatique. La fréquence est basée sur l'exposition dans l'ensemble du programme de développement clinique.

l Inclut des cas rapportés de pneumopathie inflammatoire, d'infiltration pulmonaire, de bronchiolite, de pneumopathie interstitielle, de pneumopathie radique.

m Inclut des cas rapportés de diarrhée, de selles fréquentes et d'hypermotilité gastro-intestinale.

n Inclut des cas rapportés de colite, de colite auto-immune, de colite ischémique, de colite microscopique, de colite ulcéreuse.

o Inclut des cas rapportés de pancréatite, de pancréatite aiguë, de lipase augmentée et d'amylase augmentée.

p Inclut des cas rapportés d'ascite, d'hépatite auto-immune, de lésion hépatocellulaire, d'hépatite, d'hépatite aiguë, d'hépatotoxicité, de trouble hépatique, de lésion hépatique d'origine médicamenteuse, d'insuffisance hépatique, de stéatose hépatique, de lésion hépatique, d'hémorragie de varices œsophagiennes et de varices œsophagiennes.

q Inclut des cas rapportés d'acné, d'eczéma, d'érythème, d'érythème de la

paupière, d'érythème polymorphe, d'érythème généralisé, de rash exfoliatif, de rash de la paupière, de folliculite, de furoncle, de dermatite, de dermatite acnéiforme, de dermatite allergique, de dermatite bulleuse, de dermatite exfoliative, d'éruption médicamenteuse, de syndrome d'érythrodermie palmo-plantaire, de rash, de rash érythémateux, de rash généralisé, de rash maculaire, de rash maculo-papuleux, de rash papuleux, de rash papulosquameux, de rash pruritique, de rash pustuleux, de rash vésiculaire, de dermatite séborrhéique, d'exfoliation cutanée, de toxicité cutanée, d'ulcère cutané, de nécolyse épidermique toxique, de toxidermie et d'eczéma infecté.

r Inclut des cas rapportés de néphropathie du purpura rhumatoïde (purpura de Henoch-Schönlein).

s Inclut des réactions liées à la perfusion et des syndromes de relargage des cytokines.

Product Name	Tecentriq® and Avastin®							
Active substance	Atezolizumab and bevacizumab							
Indication and conditions of use	<p>Atezolizumab, in combination with bevacizumab, paclitaxel and carboplatin, is indicated for the first-line treatment of adult patients with stage IV or recurrent metastatic non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) and whose tumors express PD-L1 < 50% with no EGFR or ALK positive tumors. For patients with EGFR activating mutations or ALK-positive tumors treatment with all the available targeted therapy should have been considered before receiving atezolizumab.</p> <p><u>Posology</u> for atezolizumab in combination with bevacizumab, paclitaxel, and carboplatin in first-line non-squamous metastatic NSCLC:</p> <p>During the induction phase, the recommended dose of Tecentriq is 1,200 mg administered by intravenous infusion, followed by bevacizumab (15mg/kg), paclitaxel, and then carboplatin every three weeks for four or six cycles.</p> <p>The induction phase is followed by a maintenance phase without chemotherapy in which 1,200 mg atezolizumab, followed by bevacizumab (15mg/kg), is administered by intravenous infusion every three weeks.</p> <p><u>Atezolizumab</u></p> <p>Atezolizumab must be initiated and supervised by physicians experienced in the treatment of cancer.</p> <p><u>Duration of treatment</u></p> <p>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></p> <p>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></p> <p>Dose reductions of atezolizumab are not recommended.</p> <p><u>Dose delay or discontinuation</u></p> <p>Dose modification advice for specified adverse drug reactions:</p> <table border="1" data-bbox="411 1821 1557 1980"> <thead> <tr> <th data-bbox="411 1821 746 1921">Immune related adverse reaction</th> <th data-bbox="754 1821 1166 1921">Severity</th> <th data-bbox="1174 1821 1557 1921">Treatment modification</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="411 1921 746 1980">Pneumonitis</td> <td data-bbox="754 1921 1166 1980">Grade 2</td> <td data-bbox="1174 1921 1557 1980">Withhold Tecentriq</td> </tr> </tbody> </table>		Immune related adverse reaction	Severity	Treatment modification	Pneumonitis	Grade 2	Withhold Tecentriq
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) <i>or</i> Symptomatic Colitis	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 4 Diarrhoea or Colitis (life threatening; urgent intervention indicated)	Permanently discontinue Tecentriq

	Hypothyroidism or hyperthyroidism	Symptomatic	<p>Withhold Tecentriq</p> <p><i>Hypothyroidism:</i></p> <p>Treatment may be resumed when symptoms are controlled by thyroid replacement therapy and TSH levels are decreasing</p> <p><i>Hyperthyroidism:</i></p> <p>Treatment may be resumed when symptoms are controlled by anti-thyroid medicinal product and thyroid function is improving</p>
	Adrenal insufficiency	Symptomatic	<p>Withhold Tecentriq</p> <p>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</p>
	Hypophysitis	Grade 2 or 3	<p>Withhold Tecentriq</p> <p>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</p>
		Grade 4	<p>Permanently discontinue Tecentriq</p>
Type 1 diabetes mellitus	Grade 3 or 4 hyperglycaemia (fasting glucose > 250 mg/dL or 13.9 mmol/L)	<p>Withhold Tecentriq</p> <p>Treatment may be resumed when metabolic control is achieved on</p>	

			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 ($> 2 \times$ 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
	Nephritis	Grade 2: (creatinine level > 1.5 to 3.0 x baseline or > 1.5 to 3.0 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: (creatinine level > 3.0 x baseline or > 3.0 x ULN)	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 (see also package leaflet).

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.

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ≥ 2

Patients with ECOG performance status ≥ 2 were excluded from the clinical trials in non-small cell lung cancer.

Method of administration

Atezolizumab is for intravenous use. The infusions must not be administered as an intravenous push or bolus.

The initial dose of atezolizumab must be administered over 60 minutes. If the first infusion is well tolerated, all subsequent infusions may be administered over 30 minutes.

Bevacizumab

Bevacizumab must be administered under the supervision of a physician experienced in the use of antineoplastic medicinal products.

Duration of treatment

It is recommended that patients are treated with bevacizumab until loss of clinical benefit or unmanageable toxicity.

Special populations

Elderly patients:

No dose adjustment is required in the elderly.

Patients with renal impairment:

The safety and efficacy have not been studied in patients with renal impairment.

Patients with hepatic impairment:

The safety and efficacy have not been studied in patients with hepatic impairment.

Method of administration

The initial dose should be delivered over 90 minutes as an intravenous infusion. If the first infusion is well tolerated, the second infusion may be administered over 60 minutes. If the 60-minute infusion is well tolerated, all subsequent infusions may be administered over 30 minutes.

It should not be administered as an intravenous push or bolus.

Dose reduction for adverse reactions is not recommended. If indicated, therapy should either be permanently discontinued or temporarily suspended. (see SPC Avastin)

Precautions to be taken before handling or administering the medicinal product

For instructions on dilution of the medicinal product before administration, see SPC Avastin. Avastin infusions should not be administered or mixed with glucose solutions. infusions should not be administered or mixed with glucose solutions. This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6 of the SPC Avastin.

<p>Conditions, delays and further rules for participation of patients</p>	<p><u>Inclusion criteria</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - The patient should have been clearly and completely informed by the requesting physician and provided written consent, before the start of the treatment - Patient is ≥ 18 years of age. - Patients with a diagnosis of histologically or cytologically confirmed stage IV non-squamous NSCLC, with no previous systemic therapy for metastatic disease, that have: <ul style="list-style-type: none"> o a PD-L1 expression of $< 50\%$ and negative test results for ALK rearrangements or EGFR mutations are eligible. PD-L1 tumor status should be determined by a validated IHC assay relevant in regard to available treatment options performed on previously obtained archival tumour tissue or tissue obtained from a biopsy. o a positive test result for ALK rearrangements or EGFR mutations, regardless of the PD-L1 expression level, are eligible in case : <ul style="list-style-type: none"> ▪ they have experienced disease progression (during or after treatment) or intolerance to treatment with one or more EGFR TKIs appropriate for the treatment of EGFR-mutant NSCLC. Treatment with all available EGFR TKIs should have been considered. ▪ they have experienced disease progression (during or after treatment) or intolerance to treatment with one or more ALK inhibitors appropriate for the treatment of NSCLC in patients having an ALK fusion oncogene. Treatment with all available ALK inhibitors should have been considered. - The patient cannot be satisfactorily treated with the approved and commercially available alternative treatments, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues. - Patient has had measurable disease based on RECIST 1.1. Previously irradiated lesions could only be considered as measurable disease if PD had been unequivocally documented at that site since radiation and the previously irradiated lesion was not the only site of disease. - If female patient of child bearing potential: negative urine or serum pregnancy test. - Female patients of childbearing potential are willing to use a highly effective form(s) of contraception during the treatment with atezolizumab and to continue its use for 5 months after the last dose of atezolizumab and/or 6 months after the last dose of bevacizumab or paclitaxel, whichever is later. - Patient has adequate organ function defined by the following hematological and biochemical criteria: <ul style="list-style-type: none"> o Hemoglobin ≥ 9.0 g/dL o INR or aPTT $\leq 1.5 \times$ upper limit of normal (ULN) This applies only to patients who are not receiving therapeutic anticoagulation; patients receiving therapeutic anticoagulation should be on a stable dose. o AST, ALT and alkaline phosphatase $\leq 2.5 \times$ ULN, with the following exceptions: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patients with documented liver metastases: AST and/or ALT $\leq 5 \times$ ULN ▪ Patients with documented liver or bone metastases: alkaline phosphatase $\leq 5 \times$ ULN. o Serum bilirubin $\leq 1.25 \times$ ULN o Serum creatinine $\leq 1.5 \times$ ULN o ANC ≥ 1500 cells/mL without granulocyte colony-stimulating factor support
---	---

- Lymphocyte count $\geq 500/\mu\text{L}$
 - Platelet count $\geq 100.000/\mu\text{L}$ without transfusion
 - Patients with known Gilbert disease who had serum bilirubin level $\leq 3 \times$ ULN could be enrolled.
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1
- Exclusion criteria:**
- A patient meeting any of the following criteria is not eligible to participate in the MNP:
- The patient is eligible for a clinical study currently ongoing in Belgium with another molecule or within the same indication of the program.
 - Pregnant or lactating, or intending to become pregnant during this program
 - History of severe allergic, anaphylactic, or other hypersensitivity reactions to chimeric or humanized antibodies or fusion proteins
 - Known hypersensitivity or allergy to biopharmaceuticals produced in Chinese hamster ovary cells or any component of the atezolizumab formulation
 - Known sensitivity to any component of bevacizumab
 - History of idiopathic pulmonary fibrosis (including pneumonitis), drug-induced pneumonitis, organizing pneumonia, or evidence of active pneumonitis on screening chest CT scan. History of radiation pneumonitis in the radiation field (fibrosis) is permitted.
 - Patient has received prior treatment with CD137 agonists, anti-CTLA4, anti-PD-1, or anti-PD-L1 therapeutic antibody or pathway-targeting agents
 - Patient with stage IV or recurrent metastatic non-squamous NSCLC has received prior systemic cytotoxic chemotherapy or biological therapy for his/her metastatic disease, OR major surgery other than for diagnosis within 28 days of the first dose of treatment.
 - History autoimmune disease (e.g., ulcerative colitis, lupus)
 - Patients with a history of autoimmune-related hypothyroidism on a stable dose of thyroid replacement hormone are allowed.
 - Patients with controlled Type 1 diabetes mellitus on a stable dose of insulin regimen are allowed.
 - Patients with eczema, psoriasis, lichen simplex chronicus, or vitiligo with dermatologic manifestations only (e.g., patients with psoriatic arthritis would be excluded) are permitted provided that they meet the following conditions:
 - Rash must cover less than 10% of body surface area (BSA).
 - Disease is well controlled at baseline and only requiring low-potency topical steroids.
 - No acute exacerbations of underlying condition within the previous 12 months (not requiring PUVA [psoralen plus ultraviolet A radiation], methotrexate, retinoids, biologic agents, oral calcineurin inhibitors, high-potency or oral steroids)
 - History of human immunodeficiency virus (HIV), active hepatitis B or hepatitis C or tuberculosis.

- Treatment with systemic immunosuppressive medications (including but not limited to corticosteroids, cyclophosphamide, azathioprine, methotrexate, thalidomide, and anti-tumor necrosis factor [anti-TNF] agents) within 2 weeks prior to start of the treatment
 - Patients who have received acute, low-dose (≤ 10 mg oral prednisone or equivalent), systemic immunosuppressant medications are permitted.
 - The use of corticosteroids (≤ 10 mg oral prednisone or equivalent) for chronic obstructive pulmonary disease, mineralocorticoids (e.g., fludrocortisone) for patients with orthostatic hypotension, and low-dose supplemental corticosteroids for adrenocortical insufficiency is allowed.
- Active or untreated central nervous system (CNS) metastases. (Patients with previously treated brain metastases may participate provided they are clinically stable. Patients with untreated brain metastasis will be excluded.)
- Inadequately controlled hypertension
- Prior history of hypertensive crisis or hypertensive encephalopathy
- Significant vascular disease (e.g., aortic aneurysm requiring surgical repair or recent peripheral arterial thrombosis) within 6 months prior to start of treatment
- History of hemoptysis (\geq one-half teaspoon of bright red blood per episode) within 1 month prior to start of treatment
- Evidence of bleeding diathesis or coagulopathy (in the absence of therapeutic anticoagulation)
- Clear tumor infiltration into the thoracic great vessels is seen on imaging
- Known contra-indications for carboplatin and/or paclitaxel.
- 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 > 2 weeks prior to entry in this program
- Leptomeningeal disease
- Uncontrolled tumor-related pain
- Uncontrolled pleural effusion, pericardial effusion, or ascites requiring recurrent drainage procedures (once monthly or more frequently)
- Uncontrolled or symptomatic hypercalcemia > 1.5 mmol/L ionized calcium or Ca > 12 mg/dL or corrected serum calcium $> \text{ULN}$)
- Patients who were receiving denosumab prior to entry in this program had to be willing and eligible to receive a bisphosphonate instead while in this program.
- Malignancies other than NSCLC within 5 years prior to entry in this program, with the exception of those with a negligible risk of metastasis or death (e.g., expected 5-year OS $> 90\%$) treated with expected curative intent.
- Severe infections within 4 weeks prior to entry in this program
- Received therapeutic oral or IV antibiotics within 2 weeks prior to entry in this program
- Significant cardiovascular disease
- Prior allogeneic bone marrow transplantation or solid organ transplant
- Administration of a live, attenuated vaccine within 4 weeks before entry in this program or anticipation that such a live attenuated vaccine would be required during this program
- 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 affect the interpretation

- of the results or rendered the patient at high risk from treatment complications
- Patients with illnesses or conditions that interfered with their capacity to understand, follow and/or comply with procedures
 - Current or recent (within 10 days of entry in this program) use of aspirin (> 325 mg/day) or treatment with dipyridole, ticlopidine, clopidogrel, and cilostazol
 - Current use of full-dose oral or parenteral anticoagulants or thrombolytic agents for therapeutic purposes that had not been stable for > 2 weeks prior to entry in this program
 - Core biopsy or other minor surgical procedure, excluding placement of a vascular access device, within 7 days prior to the first dose of bevacizumab
 - History of abdominal or tracheoesophageal fistula or gastrointestinal perforation within 6 months prior to entry in this program
 - Clinical signs of gastrointestinal obstruction or requirement for routine parenteral hydration, parenteral nutrition, or tube feeding
 - Evidence of abdominal free air not explained by paracentesis or recent surgical procedure
 - Serious, non-healing wound, active ulcer, or untreated bone fracture
 - Proteinuria, as demonstrated by urine dipstick or > 1.0 g of protein in a 24-hour urine collection
 - Known sensitivity to any component of bevacizumab
 - Clear cavitation of pulmonary lesions was seen on imaging

Atezolizumab and bevacizumab 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 and bevacizumab 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:
 - After the physician has submitted a request in the Roche ProPatient application.
 - 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 and bevacizumab 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 2 medications, the pharmacist will follow the hospital specific procedures to deliver the medications to the physician.
 - The physician will administer the combination therapy to the patient in the hospital.

Duration of the program	<p>The combination of atezolizumab and bevacizumab to be used in combination with carboplatin and paclitaxel will be provided free of charge by nv Roche sa on an individual patient basis following the criteria stated in this program as of FAMPH approval and until the combination of the 2 products or until each one of the two products will be commercially available and reimbursed in Belgium for first-line treatment of stage IV or recurrent metastatic non-squamous NSCLC in adult patients whose tumors express PD-L1 < 50% with no EGFR or ALK positive tumors (for patients with EGFR activating mutations or ALK-positive tumors treatment with all the available targeted therapy should have been considered) 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 combination of atezolizumab and bevacizumab at the time of reimbursement in Belgium, will switch to commercially available and reimbursed medicines.</p> <p>In case that only atezolizumab is reimbursed and bevacizumab is not on a certain moment in time for this indication, the enrolment of new patients in this MNP will continue at that moment. From that moment onwards, bevacizumab will be provided free of charge by nv Roche sa for newly included patients, while atezolizumab is commercially available and reimbursed (in Belgium).</p> <p>Vice versa, in case that only bevacizumab is reimbursed and atezolizumab is not on a certain moment in time for this indication, the enrolment of new patients in this MNP will continue at that moment. From that moment onwards, atezolizumab will be provided free of charge by nv Roche sa for newly included patients, while bevacizumab is commercially available and reimbursed (in Belgium).</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. All patients enrolled in the Medical Need Program at that time will be offered further treatment according to the MNP protocol but no new patients will enrol the MNP.</p>
Conditions of distribution	<p>Patients will have access to the medicinal product only at the hospital where the prescribing physician is working. The drugs 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 and bevacizumab 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 2 medications, the pharmacist

	<p>will follow the hospital specific procedures to deliver the medications to the physician.</p> <ul style="list-style-type: none">○ The physician will administer the combination therapy to the patient in the hospital.
--	--

Responsible of the program	<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>
Modalities for the disposal	<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 from the Medical Need Program. 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>
The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions	<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>The safety of atezolizumab given in combination with paclitaxel and carboplatin, with or without bevacizumab, has been evaluated in 793 patients with metastatic NSCLC. The most common adverse reactions ($\geq 20\%$) were peripheral neuropathy (42.6%), nausea (35.6%), anaemia (32.7%), neutropenia (32.4%), rash (29.8%), fatigue (29.6%), constipation (27.2%), decreased appetite (26.2%), diarrhoea (26.0%), thrombocytopenia (24.0%), arthralgia (23.8%).</p> <p>Tabulated list of adverse reactions:</p> <p>The Adverse Drug Reactions (ADRs) are listed by MedDRA system organ class (SOC) and categories of frequency in Table 2 for atezolizumab given as monotherapy or as combination therapy. Adverse reactions known to occur with atezolizumab or chemotherapies given alone may occur during treatment with these medicinal products in combination, even if these reactions were not reported in clinical trials with 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>

Table: Summary of adverse reactions occurring in patients treated with atezolizumab in clinical trials

Atezolizumab monotherapy		Atezolizumab in combination therapy
Infections and infestations		
Very common	urinary tract infections ^a	
Blood and lymphatic system disorders		
Very common		anaemia, thrombocytopenia ^b , neutropenia ^c
Common	thrombocytopenia ^b	
Immune system disorders		
Common	hypersensitivity	
Endocrine disorders		
Very common		hypothyroidism ^d
Common	hypothyroidism ^d	
Uncommon	hyperthyroidism ^e , diabetes mellitus ^f , adrenal insufficiency ^g	
Rare	hypophysitis	
Metabolism and nutrition disorders		
Very common	decreased appetite	decreased appetite, hypomagnesaemia
Common	hypokalaemia, hyponatremia	hypokalaemia, hyponatremia
Nervous system disorders		
Very Common		peripheral neuropathy ^h
Uncommon	Guillain-Barré syndrome ⁱ , meningoencephalitis ⁱ	
Rare	myasthenic syndrome	

Cardiac disorders		
Rare	myocarditis ^k	
Vascular disorders		
Common	hypotension	
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders		
Very common	cough, dyspnoea	dyspnoea
Common	pneumonitis ^l , hypoxia, nasal congestion	
Gastrointestinal disorders		
Very common	nausea, vomiting, diarrhoea ^m	nausea, diarrhoea ^m , constipation
Common	abdominal pain, colitis ⁿ , dysphagia	stomatitis
Uncommon	pancreatitis ^o	
Hepatobiliary disorders		
Common	AST increased, ALT increased, hepatitis ^p	
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Very Common	rash ^q , pruritus	rash ^q , pruritus
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Very common	arthralgia, back pain	arthralgia
Common	musculoskeletal pain	
Renal and urinary disorders		
Rare	nephritis ^r	
General disorders and administration site conditions		
Very Common	pyrexia, fatigue, asthenia	pyrexia, fatigue

Common	infusion-related reaction ^s , influenza like illness, chills	
<p>^a Includes reports of urinary tract infection, cystitis, pyelonephritis, escherichia urinary tract infection, urinary tract infection bacterial, kidney infection, pyelonephritis acute, urinary tract infection fungal, urinary tract infection pseudomonal.</p> <p>^b Includes reports of thrombocytopenia and platelet count decreased.</p> <p>^c Includes reports of neutropenia, neutrophil count decreased, febrile neutropenia, neutropenic sepsis.</p> <p>^d Includes reports of hypothyroidism, blood thyroid stimulating hormone increased, thyroiditis, autoimmune thyroiditis, blood thyroid stimulating hormone decreased, autoimmune hypothyroidism, euthyroid sick syndrome, myxoedema, thyroid function test abnormal, thyroiditis acute, thyroxine decreased, goitre.</p> <p>^e Includes reports of hyperthyroidism, endocrine ophthalmopathy, and exophthalmus.</p> <p>^f Includes reports of diabetes mellitus, type 1 diabetes mellitus, diabetic ketoacidosis and ketoacidosis.</p> <p>^g Includes reports of adrenal insufficiency and primary adrenal insufficiency.</p> <p>^h Includes reports of neuropathy peripheral, peripheral sensory neuropathy, polyneuropathy, herpes zoster, peripheral motor neuropathy, neuralgic amyotrophy, peripheral sensorimotor neuropathy, toxic neuropathy.</p> <p>ⁱ Includes reports of Guillain-Barré syndrome and demyelinating polyneuropathy.</p> <p>^j Includes reports of encephalitis, meningitis, photophobia.</p> <p>^k Reported in studies outside the pooled dataset. The frequency is based on the program wide exposure.</p> <p>^l Includes reports of pneumonitis, lung infiltration, bronchiolitis, interstitial lung disease, radiation pneumonitis.</p> <p>^m Includes reports of diarrhoea, frequent bowel movements, and gastrointestinal hypermotility.</p> <p>ⁿ Includes reports of colitis, autoimmune colitis, colitis ischaemic, colitis microscopic, colitis ulcerative.</p> <p>^o Includes reports of pancreatitis, pancreatitis acute, lipase increased and amylase increased.</p> <p>^p Includes reports of ascites, autoimmune hepatitis, hepatocellular injury, hepatitis, hepatitis acute, hepatotoxicity, liver disorder, drug-induced liver injury, hepatic failure, hepatic steatosis, hepatic lesion, oesophageal varices haemorrhage, varices oesophageal.</p> <p>^q Includes reports of acne, eczema, erythema, erythema of eyelid, erythema multiforme, generalised erythema, exfoliative rash, eyelid rash, folliculitis, furuncle, dermatitis, dermatitis acneiform, dermatitis allergic, dermatitis bullous, dermatitis exfoliative, drug eruption, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, rash, rash erythematous, rash generalised, rash macular, rash maculo-papular, rash papular, rash papulosquamous, rash pruritic, rash pustular, rash vesicular, seborrhoeic dermatitis, skin exfoliation, skin toxicity, skin ulcer, toxic epidermal necrolysis, toxic skin eruption, eczema infected.</p>		

	<p>† Includes report of Henoch-Schonlein Purpura nephritis.</p> <p>§ Includes infusion-related reaction and cytokine release syndrome.</p>
--	--