

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 des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire avancé ou non résécable, non préalablement traités par une thérapie systémique, dans le cadre d'un programm médical d'urgence.</p> <p><u>Posologie</u> de l'atezolizumab en association avec bevacizumab</p> <p>Pendant la phase d'induction, la dose recommandée de Tecentriq est 1200 mg administrée par perfusion intraveineuse, suivi de bevacizumab (15mg/kg). La phase d'induction est suivie d'une phase de maintenance 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>Mode d'administration</u> Atezolizumab doit être administré par voie intraveineuse. Les perfusions ne doivent pas être administrées en injection rapide ou bolus intraveineux. La dose initiale de Tecentriq doit être administrée en 60 minutes. Si la première perfusion est bien tolérée, toutes les perfusions suivantes peuvent être administrées en 30 minutes.</p> <p><u>Instructions pour la dilution</u> 20 mL de solution à diluer de Tecentriq doivent être prélevés du flacon et dilués dans une poche pour perfusion en polychlorure de vinyle (PVC), polyoléfine (PO), polyéthylène (PE) ou polypropylène (PP) contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Après dilution, la concentration finale de la solution diluée doit être entre 3,2 et 16,8 mg/mL. La poche doit être doucement retournée pour mélanger la solution afin d'éviter la formation de mousse. Une fois la solution pour perfusion préparée, elle doit être administrée immédiatement. Les médicaments pour usage parentéral doivent être inspectés visuellement avant l'administration afin de détecter toute présence éventuelle de particules ou une décoloration. Si des particules ou une décoloration sont observées, la solution ne doit pas être utilisée.</p>

Oubli ou retard de dose

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.

Modifications de dose pendant le traitement

Les réductions de dose de atezolizumab ne sont pas recommandées.

Retard de dose ou arrêt d'administration

Recommandations de modification de dose en cas d'effets indésirables 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 chez les patients non atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC)	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.
	Hépatite chez les patients atteints d'un CHC	Si ALAT ou ASAT dans les limites normales à l'initiation et augmentation > 3 x à ≤ 10 x LSN <i>ou</i> Si ALAT ou ASAT > 1 à ≤ 3 x LSN à l'initiation et augmentation > 5 x à ≤ 10 x LSN <i>ou</i> Si ALAT ou ASAT > 3 x à ≤ 5 x LSN à l'initiation et augmentation > 8 x à ≤ 10 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.
		Si augmentation de l'ALAT ou ASAT > 10 x LSN <i>ou</i> Si augmentation de la bilirubine totale > 3 x LSN	Arrêt définitif de Tecentriq

	Colite	Diarrhée de grade 2 ou 3 (augmentation \geq 4 selles/jour depuis le début du traitement)	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.
		<i>ou</i> Colite symptomatique	
		Diarrhée de grade 4 ou colite de grade 4 (mettant en jeu le pronostic vital ; intervention urgente requise)	Arrêt définitif de Tecentriq.
	Hypothyroïdie ou hyperthyroïdie	Symptomatique	Suspendre Tecentriq. <u>Hypothyroïdie :</u> Le traitement peut être repris lorsque les symptômes sont contrôlés par un traitement substitutif thyroïdien et lorsque les taux de TSH diminuent. <u>Hyperthyroïdie :</u> Le traitement peut être repris lorsque les symptômes sont contrôlés par un traitement antithyroïdien et lorsque la fonction thyroïdienne s'améliore.

	Insuffisance surrénalienne	Symptomatique	<p>Suspendre Tecentriq.</p> <p>Le traitement peut être repris lorsque les symptômes s'améliorent jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines, que la dose de corticoïdes a été réduite à \leq 10 mg de prednisone ou équivalent par jour et que le patient est stable sous traitement substitutif.</p>
	Hypophysite	Grade 2 ou 3	<p>Suspendre Tecentriq.</p> <p>Le traitement peut être repris lorsque les symptômes s'améliorent jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines, que la dose de corticoïdes a été réduite à \leq 10 mg de prednisone ou équivalent par jour et que le patient est stable sous traitement substitutif.</p>
		Grade 4	Arrêt définitif de Tecentriq.
	Diabète de type 1	Hyperglycémie de grade 3 ou 4 (glucose à jeun > 250 mg/dL ou 13,9 mmol/L)	<p>Suspendre Tecentriq.</p> <p>Le traitement peut être repris lorsque le contrôle métabolique est atteint sous traitement substitutif par insuline.</p>

	Réactions liées à la perfusion	Grade 1 ou 2	Réduire 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.
	Éruption cutanée	Grade 3	Suspendre Tecentriq. Le traitement peut être repris après résolution de l'éruption cutanée 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 x LSN) ou pancréatite de grade 2 ou 3	Suspendre Tecentriq. Le traitement peut être repris lorsque les taux sériques d'amylase et de lipase s'améliorent jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines ou lorsque les symptômes de pancréatite sont résolus et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour.
		Pancréatite de grade 4 ou récurrence de pancréatite, quel que soit le grade	Arrêt définitif de Tecentriq.
	Myocardite	Grade 2	Suspendre Tecentriq. Le traitement peut être repris lorsque les symptômes s'améliorent jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour.
		Grade 3 et 4	Arrêt définitif de Tecentriq.

	Néphrite	Grade 2 (taux de créatinine > 1,5 à 3,0 x la valeur de début du traitement ou > 1,5 à 3,0 x LSN)	Suspendre Tecentriq. Le traitement peut être repris lorsque l'évènement 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 (taux de créatinine > 3,0 x la valeur de début du traitement ou > 3,0 x LSN)	Arrêt définitif de Tecentriq.
	Myosite	Grade 2 ou 3	Suspendre Tecentriq.
		Myosite de grade 4 ou de grade 3 récurrente	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).
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).

Atezolizumab doit être arrêté définitivement :

- En cas de toxicité de grade 4, à l'exception des endocrinopathies contrôlées par un traitement hormonal substitutif
- En cas d'événement de grade ≥ 3 récurrent, quel qu'il soit
- Si une toxicité liée au traitement ne s'améliore pas jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines après la date de survenue de l'effet indésirable
- Si une dose de corticoïdes > 10 mg de prednisone ou équivalent par jour est requise pour une toxicité liée au traitement au-delà de 12 semaines après la date de survenue de l'effet indésirable.

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

Populations particulières

Population pédiatrique

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

Patients âgés

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. 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 ou modérée. Tecentriq n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

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

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

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

Mode d'administration

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.

Ne pas administrer par voie I.V. rapide ou en bolus.

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.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir SmPC 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 SmPC Avastin.

Populations particulières

Patients âgés : Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez le sujet âgé.

Patients en insuffisance rénale : La tolérance et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez les patients insuffisants rénaux.

Patients en insuffisance hépatique : La tolérance et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez les patients insuffisants hépatiques.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du bevacizumab chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Il n'existe aucune utilisation pertinente du bevacizumab au sein de la population pédiatrique dans les indications de traitement des cancers du côlon, du rectum, du sein, du poumon, de l'ovaire, des trompes de Fallope, du péritoine, du col de l'utérus et du rein.



--	--

<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"> • Formulaire de consentement éclairé signé • Age \geq 18 ans • Carcinome hépatocellulaire (CHC) localement avancé ou métastatique et/ou non résécable avec diagnostic confirmé par histologie/cytologie ou cliniquement par critères AASLD chez les patients cirrhotiques • Aucun traitement systémique antérieur pour le CHC avancé, y compris les agents expérimentaux systémiques. • Admissible au traitement par Avastin® selon les renseignements actuels sur le produit Avastin® (notice pour les patients/résumé des caractéristiques du produit) et les contre-indications mentionnées. • Au moins une lésion mesurable non traitée • Child-Pugh classe A • ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Statut de performance de 0 ou 1 • Fonction hématologique et fonctionnelle adéquate des organes finaux • Pour les patients atteints d'une infection active par l'hépatite B : ADN du VHB $<$ 500 UI/ml et traitement anti-VHB (par norme de soins) pendant au moins 14 jours avant le début du traitement et volonté de poursuivre le traitement pendant toute la durée du MNP • La patiente n'est pas enceinte, n'allait pas ou n'a pas l'intention de devenir enceinte ou d'allaiter pendant le programme. • Pour les femmes en âge de procréer : consentement à demeurer abstinent (s'abstenir de rapports hétérosexuels) et à s'abstenir de donner des ovules ou d'utiliser des méthodes contraceptives avec un taux d'échec $<$ 1 %/an pendant la période de traitement, pendant au moins 6 mois après la dernière dose de Avastin® et 5 mois après la dernière dose de Tecentriq®. • Pour les hommes : consentement à demeurer abstinent (s'abstenir de rapports hétérosexuels) ou à utiliser des méthodes contraceptives avec un taux d'échec $<$ 1 %/an pendant la période de traitement, pendant au moins 6 mois après la dernière dose d'Avastin® et 5 mois après la dernière dose de Tecentriq®. • Aucun signe clinique ou antécédent d'activité variqueuse dans les 6 mois suivant le début du traitement. Une œsophago-gastroscopie dans les six mois suivant le début du traitement est obligatoire. Les varices à risque de saignement doivent avoir été traitées. • Le patient n'est pas admissible à un essai clinique portant sur l'association de l'atezolizumab et du bevacizumab et/ou à un essai clinique portant sur l'indication envisagée de ce programme. • Le patient ne peut être traité de façon satisfaisante avec les traitements alternatifs approuvés et disponibles sur le marché, conformément aux directives cliniques, en raison de problèmes d'efficacité et/ou de sécurité. <p><u>Critères d'exclusion</u></p>
--	---

Un patient qui répond à l'un ou l'autre des critères suivants n'est pas admissible à participer au MNP :

HCC et critères d'exclusion spécifiques au cancer

- HCC fibrolamellaire connue, HCC sarcomatoïde ou cholangiocarcinome mixte et HCC
- Saignements antérieurs dus à des varices œsophagiennes et/ou gastriques dans les 6 mois précédant le début du traitement
- Traitement local du foie (p. ex., RFA, injection percutanée d'éthanol ou d'acide acétique, cryoablation, ultrasons focalisés de haute intensité, TACE, TAE, etc.) dans les 28 jours précédant le début ou la non-récupération des effets secondaires d'une telle intervention
- Ascite modérée ou sévère
- Antécédents d'encéphalopathie hépatique
- Co-infection par le HBV et le HCV

Les patients ayant des antécédents d'infection par le HCV mais qui sont négatifs pour le RNA du HCV par PCR seront considérés comme non infectés par le HCV.

- Antécédents de maladie leptoméningée
- Métastases du système nerveux central (SNC) symptomatiques, non traitées ou en progression active
- Les patients asymptomatiques présentant des lésions du SNC traitées sont admissibles, pourvu que tous les critères suivants soient respectés :
 - Le patient n'a pas d'antécédents d'hémorragie intracrânienne ou d'hémorragie de la moelle épinière.
 - Les métastases se limitent au cervelet ou à la région supratentorielle (c.-à-d. qu'il n'y a pas de métastases au cerveau moyen, au pons, à la moelle épinière ou à la moelle épinière).
 - Il n'y a aucune preuve d'une progression intermédiaire entre la fin du traitement dirigé par le SNC et le début du traitement au MNP.
 - Le patient n'a pas subi de radiothérapie stéréotaxique, de radiothérapie du cerveau entier et/ou de résection neurochirurgicale dans les 28 jours précédant le début du traitement au MNP.
 - Le patient n'a pas besoin en permanence de corticostéroïdes pour traiter une maladie du SNC. Un traitement anticonvulsivant à une dose stable est permis.
 - Les patients asymptomatiques présentant des métastases du SNC nouvellement détectées lors du dépistage sont admissibles au MNP après avoir reçu une radiothérapie ou une chirurgie, sans qu'il

soit nécessaire de répéter le balayage cérébral de dépistage.

- Douleur incontrôlée liée à la tumeur
Les patients qui ont besoin d'analgésiques doivent suivre un régime stable au début du MNP.
Les lésions symptomatiques (p. ex. métastases osseuses ou métastases causant des lésions nerveuses) pouvant être modifiées par une radiothérapie palliative doivent être traitées avant le début du traitement. Les patients devraient être guéris des effets des radiations. Il n'y a pas de période minimale de récupération requise.
Les lésions métastatiques asymptomatiques qui pourraient causer des déficits fonctionnels ou des douleurs irréductibles avec la poursuite de la croissance (p. ex. métastases périurales qui ne sont pas actuellement associées à la compression de la moelle épinière) devraient être considérées pour un traitement loco-régional si nécessaire avant l'inclusion au programme.
- Épanchement pleural non contrôlé, épanchement péricardique ou ascite nécessitant des procédures de drainage récurrentes (une fois par mois ou plus fréquemment) (cathéters à demeure (p. ex., PleurX) permis).

Critères généraux d'exclusion médicale

- Intervention chirurgicale majeure, autre qu'un diagnostic, dans les 4 semaines précédant le début du traitement au MNP, ou anticipation de la nécessité d'une intervention chirurgicale majeure pendant le MNP
- Antécédents de tumeurs malignes autres que le CHC dans les cinq années précédant le dépistage, à l'exception des tumeurs malignes présentant un risque négligeable de métastases ou de décès (p. ex., taux d'OS sur 5 ans > 90 %), comme le carcinome in situ du col utérin traité adéquatement, le cancer de la peau non mélanome, le cancer de la prostate localisé, le carcinome du canal in situ ou le cancer utérin de stade I
- Infection grave dans les 4 semaines précédant le début du traitement au MNP, y compris, mais sans s'y limiter, l'hospitalisation pour complications d'infection, bactériémie ou pneumonie grave.
- Traitement par antibiotiques thérapeutiques par voie orale ou IV dans les 2 semaines précédant le début du traitement au MNP
Les patients recevant des antibiotiques prophylactiques (p. ex. pour prévenir une infection des voies urinaires ou l'exacerbation d'une maladie pulmonaire obstructive chronique) sont admissibles au MNP.
- Greffe préalable de cellules souches allogéniques ou d'organes solides

- Toute autre maladie, tout autre dysfonctionnement métabolique, tout résultat d'examen physique ou tout résultat de laboratoire clinique contre-indiquant l'utilisation d'un médicament expérimental peut affecter l'interprétation des résultats ou rendre le patient à risque élevé de complications liées au traitement.
- Antécédents de troubles électrolytiques non corrigeables affectant les taux sériques de potassium, de calcium ou de magnésium
- Hypercalcémie non contrôlée ou symptomatique (calcium ionisé > 1,5 mmol/L, calcium > 12 mg/dL ou calcium sérique corrigé > ULN)
- Traitement par thérapie expérimentale dans les 28 jours précédant le début du traitement au MNP
- Traitement à l'aide de puissants inducteurs du CYP3A4 dans les 14 jours précédant le début du traitement au MNP, y compris la rifampicine (et ses analogues) ou le millepertuis.

Critères d'exclusion liés à l'atezolizumab

- Maladie auto-immune active ou antécédents de maladie auto-immune ou d'immunodéficience, y compris, mais sans s'y limiter, myasthénie grave, myosite, hépatite auto-immune, lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde, maladie intestinale inflammatoire, syndrome antiphospholipidique, granulomatose de Wegener, syndrome de Sjögren, syndrome de Guillain-Barré ou sclérose en plaques avec les exceptions suivantes

Les patients ayant des antécédents d'hypothyroïdie auto-immune qui prennent de l'hormone de remplacement de la thyroïde- sont admissibles au MNP.

Les patients atteints de diabète de type 1 contrôlé qui suivent un traitement à l'insuline sont admissibles au MNP.

Les patients atteints d'eczéma, de psoriasis, de lichen simplex chronicus ou de vitiligo avec manifestations dermatologiques seulement (p. ex. les patients atteints d'arthrite psoriasique sont exclus) sont admissibles au MNP si toutes les conditions suivantes sont remplies :

- L'éruption doit couvrir <10 % de la surface corporelle.

- La maladie est bien contrôlée au départ et nécessite seuls les corticostéroïdes topiques à faible puissance

- Aucun cas d'exacerbation aiguë de l'infection par la maladie sous-jacente nécessitant psoralène plus rayonnement ultraviolet A, méthotrexate, rétinoïdes, agents biologiques, inhibiteurs de calcineurine par voie orale, ou des corticostéroïdes oraux ou de puissance élevée dans les 12 derniers mois

- Antécédents de fibrose pulmonaire idiopathique, de pneumonie organisatrice (p. ex. bronchiolite oblitérante), de pneumonite d'origine médicamenteuse ou de pneumonite idiopathique, ou signes de pneumonite active au screening chest computed tomography (CT) scan

Les antécédents de pneumopathie par irradiation dans le champ de rayonnement (fibrose) sont permis.

- Tuberculose évolutive connue
- Traitement par un vaccin vivant atténué dans les 4 semaines précédant le début du traitement au MNP, ou anticipation du besoin d'un tel vaccin pendant le traitement par l'atezolizumab ou dans les 5 mois suivant la dernière dose.
- Antécédents de réactions anaphylactiques allergiques graves à des anticorps chimériques ou humanisés ou à des protéines de fusion
- Hypersensibilité connue aux produits à base de cellules ovariennes de hamster chinois ou à tout composant de la formulation d'atezolizumab ou de bevacizumab.
- Grossesse ou allaitement, ou intention de devenir enceinte pendant le traitement au MNP ou dans les 5 mois suivant la dernière dose d'atezolizumab ou 6 mois suivant la dernière dose de bevacizumab.

Les femmes en âge de procréer doivent avoir obtenu un résultat négatif à un test de grossesse sérique dans les 14 jours précédant le début du traitement au MNP.

- Traitement préalable avec des agonistes CD137 ou des traitements de blocage aux points de contrôle immunitaires, y compris les anticorps thérapeutiques anti CTLA-4, anti PD-1 et anti PD-L1.
- Traitement par des agents immunostimulants systémiques (y compris, mais sans s'y limiter, l'interféron et l'interleukine 2[IL-2]) dans les 4 semaines ou 5 demi-vies du médicament (selon la période la plus longue) avant l'instauration du traitement.
- Traitement par immunosuppresseurs systémiques (y compris, mais sans s'y limiter, les corticostéroïdes, le cyclophosphamide, l'azathioprine, le méthotrexate, la thalidomide et les agents anti-TNF) dans les 2 semaines précédant le début du traitement au MNP, ou anticipation du besoin de médicaments immunosuppresseurs systémiques pendant le traitement, avec les exceptions suivantes :

Les patients qui ont reçu une dose faible d'immunosuppresseur systémique aiguë. ou une dose unique d'immunosuppresseur systémique par impulsions (p. ex., 48 heures de corticostéroïdes pour une allergie de contraste) sont admissible au MNP.

Les patients qui ont reçu des minéralocorticoïdes (p. ex. fludrocortisone), corticostéroïdes pour la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) ou l'asthme ou les corticostéroïdes à faible dose pour l'hypotension orthostatique ou l'hypotension surrénalienne sont admissibles au MNP.

Critères d'exclusion liés à Avastin

- Maladie cardiovasculaire importante (comme une maladie cardiaque de classe II ou plus de la New York Heart Association, un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral) dans les 3 mois précédant le début du traitement au MNP, une arythmie instable ou une angine instable.
- Antécédents de syndrome QT long congénital ou intervalle QT corrigé >500 ms (calculé à l'aide de la méthode Fridericia) au dépistage
- Hypertension artérielle mal contrôlée (définie comme la tension artérielle systolique (TA) de ≥ 150 mmHg et/ou la tension artérielle diastolique de > 100 mmHg), d'après une moyenne de ≥ 3 lectures de TA sur ≥ 2 séances.

Un traitement antihypertenseur pour atteindre ces paramètres est permis.

- Antécédents de crise hypertensive ou d'encéphalopathie hypertensive
- Maladie vasculaire importante (p. ex. anévrisme de l'aorte nécessitant une réparation chirurgicale ou thrombose artérielle périphérique récente) dans les 6 mois précédant le début du traitement au MNP.
- Antécédents d'hémoptysie ($\geq 2,5$ mL de sang rouge vif par épisode) dans le mois précédant le début du traitement au MNP
- Signes de diathèse hémorragique ou de coagulopathie importante (en l'absence d'anticoagulation thérapeutique)
- Utilisation actuelle ou récente (dans les 10 jours suivant la première dose du traitement au MNP) d'aspirine (> 325 mg/jour) ou traitement par dipyridole, ticlopidine, clopidogrel et cilostazol
- Utilisation actuelle ou récente (dans les 10 jours précédant le début du traitement au MNP) d'anticoagulants ou d'agents thrombolytiques oraux ou parentéraux à dose complète à des fins thérapeutiques (plutôt que prophylactiques)

Anticoagulation prophylactique pour la perméabilité de l'accès veineux est autorisé à condition que l'activité de l'agent se traduise par l'obtention d'un INR $< 1,5$ ULN et aPPT se situent dans les limites normales dans les 14 jours.

- Biopsie par forage ou autre intervention chirurgicale mineure, à l'exclusion de la pose d'un dispositif d'accès vasculaire, dans les 3 jours précédant la première dose de bevacizumab
- Antécédents de fistule abdominale ou trachéo-œsophagienne, de perforation gastro-intestinale (GI) ou d'abcès intra-abdominal dans les 6 mois précédant le début du traitement au MNP
- Antécédents d'occlusion intestinale et/ou signes ou symptômes cliniques d'occlusion gastro-intestinale, y compris une maladie

sous-occlusive liée à la maladie sous-jacente ou le besoin d'hydratation parentérale de routine, de nutrition parentérale ou d'alimentation par sonde dans les 6 mois précédant le début du traitement au MNP

Patients présentant des signes/symptômes de sous-occlusion/occlusion syndrome/obstruction intestinale au moment du diagnostic initial peut être s'ils avaient reçu un traitement (chirurgical) définitif pour une infection à la résolution des symptômes.

- Présence d'air libre abdominal qui ne s'explique pas par la paracentèse ou une intervention chirurgicale récente.
- Plaie grave, non cicatrisante ou non cicatrisante, ulcère actif ou fracture osseuse non traitée.
- Maladie métastatique impliquant des voies respiratoires ou des vaisseaux sanguins importants, ou des masses tumorales médiastinales situées au centre (<à 30 mm de la carène) de grand volume.

Les patients présentant une invasion vasculaire des veines portes ou hépatiques peuvent être inclus.

- Antécédents d'inflammation intra-abdominale dans les 6 mois précédant le début du traitement au MNP, y compris, mais sans s'y limiter, un ulcère gastroduodéal, une diverticulite ou une colite.
- Radiothérapie dans les 28 jours et radiothérapie abdominale ou pelvienne dans les 60 jours précédant le début du traitement au MNP sauf radiothérapie palliative aux lésions osseuses dans les 7 jours précédant le début du traitement au MNP. L'intervention chirurgicale majeure, biopsie ouverte ou blessure traumatique significative dans les 28 jours précédant le début du traitement, ou chirurgie abdominale, interventions abdominales ou blessure traumatique significative dans les 60 jours précédant le début du traitement ou anticipation du besoin pour la chirurgie majeure durant le MNP ou non-rétablissement des effets secondaires de cette procédure
- Traitement quotidien chronique avec un anti-inflammatoire non stéroïdien (NSAID)

Utilisation occasionnelle de NSAID pour le soulagement symptomatique des maladies comme mal de tête ou fièvre est permise.

Par ordre chronologique:

- Une fois que le médecin a soumis une demande sur la plateforme Roche ProPatient
 - L'équipe médicale Roche responsable évalue la soumission:
 - 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

	<p>l'hôpital dans les 5 jours ouvrables (couvrant une période de traitement de 2 mois).</p> <ul style="list-style-type: none">- 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>L'association de Tecentriq® et d'Avastin® sera fournie gratuitement par la nv Roche sa sur une base individuelle par chaque patient selon les critères énoncés dans ce programme à partir de la date de publication du MNP dans la liste des programmes autorisés sur le site web de l'AFMPS jusqu'à ce que l'association des deux produits ou chacun des 2 produits soit disponible sur le marché et remboursé en Belgique selon les indications envisagées ou que le médecin traitant estime, selon la première de ces dates, le patient cesse de bénéficier du traitement, la poursuite de ce dernier étant la plus rapide étant la seule prise en charge du produit en question.</p> <p>Les patients qui ont besoin d'un traitement médical avec l'association de Tecentriq® et Avastin® au moment du remboursement des deux produits en Belgique passeront à des médicaments disponibles sur le marché et remboursés et pourront donc poursuivre ce traitement d'association (Tecentriq® et Avastin®) jusqu'à ce que le médecin traitant décide de cesser le traitement.</p> <p>Les patients qui suivent un traitement médical avec l'association de Tecentriq® et d'Avastin® au moment du remboursement de Tecentriq® uniquement en Belgique, passeront à Tecentriq® disponible sur le marché et remboursé. A partir de ce moment, le recrutement de nouveaux patients dans ce MNP se poursuivra, cependant, pour les patients inclus à partir de ce moment, uniquement Avastin® sera fourni gratuitement par la nv Roche sa.</p> <p>Les patients déjà inclus dans le programme au moment où le remboursement n'est pas obtenu, se verront proposer un traitement complémentaire selon le protocole MNP.</p> <p>De nouvelles constatations concernant l'évaluation des avantages et des risques peuvent mener à la cessation du programme. Roche se réserve le droit de modifier les critères d'admissibilité ou de mettre fin au programme. Tous les patients inclus dans le MNP à ce moment-là se verront offrir un traitement supplémentaire selon le protocole MNP, mais de nouveaux patients ne seront pas inclus.</p> <p>Le demandeur s'engage à faire savoir à l'AFMPS si l'autorisation d'indication a été refusée.</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

	<ul style="list-style-type: none"> - 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: Sacha Goovaerts: sacha.goovaerts.sg1@roche.com</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.pro.be. Le médicament délivré pour une demande individuelle d'un patient dans le cadre du programme d'urgence médical ne peut être utilisé que pour ce patient.</p>												
Données pour l'enregistrement des suspensions d'effets indésirables graves	<p>Le médecin doit être immédiatement prévenu si le patient présente des effets indésirables pendant le traitement. Le médecin devra prendre la décision concernant la poursuite du traitement ou les mesures nécessaires à prendre.</p> <p>Résumé des effets indésirables survenus chez les patients traités par l'atezolizumab (en monothérapie et en combinaison) :</p> <table border="1" data-bbox="523 1736 1484 2042"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="523 1736 1061 1803">Atezolizumab en monothérapie</th> <th data-bbox="1061 1736 1484 1803">Atezolizumab en association</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="523 1803 1484 1870">Infections et infestations</td> </tr> <tr> <td data-bbox="523 1870 710 1982">Très fréquent</td> <td data-bbox="710 1870 1061 1982">infection des voies urinaires^a</td> <td data-bbox="1061 1870 1484 1982">infection pulmonaire^b</td> </tr> <tr> <td data-bbox="523 1982 710 2042">Fréquent</td> <td data-bbox="710 1982 1061 2042"></td> <td data-bbox="1061 1982 1484 2042">septicémie^{aj}</td> </tr> </tbody> </table>	Atezolizumab en monothérapie		Atezolizumab en association	Infections et infestations			Très fréquent	infection des voies urinaires ^a	infection pulmonaire ^b	Fréquent		septicémie ^{aj}
Atezolizumab en monothérapie		Atezolizumab en association											
Infections et infestations													
Très fréquent	infection des voies urinaires ^a	infection pulmonaire ^b											
Fréquent		septicémie ^{aj}											

Affections hématologiques et du système lymphatique		
Très fréquent		anémie, thrombopénie ^d , neutropénie ^e , leucopénie ^f
Fréquent	thrombopénie ^d	lymphopénie ^g
Affections du système immunitaire		
Fréquent	réaction liée à la perfusion ^h	réaction liée à la perfusion ^h
Affections endocriniennes		
Très fréquent		hypothyroïdie ⁱ
Fréquent	hypothyroïdie ⁱ	hyperthyroïdie ^j
Peu fréquent	hyperthyroïdie ^j , diabète ^k , insuffisance surrénalienne ^l	
Rare	hypophysite ^m	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Très fréquent	diminution de l'appétit	diminution de l'appétit,
Fréquent	hypokaliémie ^{ae} , hyponatrémie ^{af} , hyperglycémie	hypokaliémie ^{ae} , hyponatrémie ^{af} , hypomagnésémie ⁿ
Affections du système nerveux		
Très fréquent	céphalées	neuropathie périphérique ^o , maux de tête
Fréquent		syncope, vertige
Peu fréquent	syndrome de Guillain-Barré ^p , méningo-encéphalite ^q	
Rare	syndrome myasthénique ^r	
Affections oculaires		
Rare	uvéite	
Affections cardiaques		

	Rare	myocardite ^s	
Affections vasculaires			
	Très fréquent		hypertension ^{ai}
	Fréquent	hypotension	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
	Très fréquent	toux, dyspnée	dyspnée, toux
	Fréquent	pneumopathie inflammatoire ^t , hypoxie ^{ag} , congestion nasale, rhinopharyngite	dysphonie
Affections gastro-intestinales			
	Très fréquent	nausées, vomissements, diarrhées ^u	nausées, diarrhées ^u , constipation, vomissements
	Fréquent	douleur abdominale, colite ^v , dysphagie, douleur oropharyngée ^w	stomatite, dysgueusie
	Peu fréquent	pancréatite ^u	
Affections hépatobiliaires			
	Fréquent	augmentation du taux d'ASAT, augmentation du taux d'ALAT, hépatite ^v	augmentation du taux d'ASAT, augmentation du taux d'ALAT
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
	Très fréquent	éruption cutanée ^z , prurit	éruption cutanée ^z , prurit, alopecie ^{ah}
	Fréquent	sécheresse cutanée	
	Peu fréquent	psoriasis	psoriasis
Affections musculo-squelettiques et systémiques			
	Très fréquent	arthralgie, dorsalgie, douleur musculo-squelettique ^{aa}	arthralgie, douleur musculo-squelettique ^{aa} , dorsalgie

	Peu fréquent	myosite ^{ab}	
Affections du rein et des voies urinaires			
	Fréquent	augmentation de la créatininémie ^c	protéinurie ^{ac} , augmentation de la créatininémie ^c
	Rare	néphrite ^{ad}	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
	Très fréquent	fièvre, fatigue, asthénie	fièvre, fatigue, asthénie, oedème périphérique
	Fréquent	syndrome pseudo-grippal, frissons	
Investigations			
	Fréquent		augmentation du taux de phosphatase alcaline dans le sang
<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 pneumonie, de bronchite, d'infection des voies respiratoires basses, d'exacerbation infectieuse de BPCO, d'épanchement pleural infectieux, de trachéobronchite, de pneumonie atypique, d'abcès pulmonaire, de pneumopathie paranéoplasique, de pyopneumothorax, de pleurésie.</p> <p>^c Inclut des cas rapportés d'augmentation de la créatininémie, d'hypercréatininémie.</p> <p>^d Inclut des cas rapportés de thrombopénie et de diminution du nombre de plaquettes.</p> <p>^e Inclut des cas rapportés de neutropénie, de diminution du nombre de neutrophiles, de neutropénie fébrile, de sepsis neutropénique, de granulocytopenie.</p> <p>^f Inclut des cas rapportés de diminution du nombre de globules blancs et de leucopénie.</p> <p>^g Inclut des cas rapportés de lymphopénie, de diminution du nombre de lymphocytes.</p> <p>^h Inclut des cas rapportés de réaction liée à la perfusion..</p> <p>ⁱ Inclut des cas rapportés d'hypothyroïdie auto-immune, de thyroïdite auto-immune, de thyroïdite auto-immune (TSH) anormale, de diminution de la thyroïdostimuline (TSH), d'augmentation de la thyroïdostimuline (TSH), de syndrome euthyroïdien, de goitre, d'hypothyroïdie, de coma myxœdémateux, de troubles thyroïdiens, de paramètres fonctionnels thyroïdiens anormaux, de thyroïdite, de diminution de la thyroxine, de diminution de la thyroxine libre, d'augmentation de la thyroxine libre, d'augmentation de la thyroxine, de diminution de la tri-iodothyronine, de tri-iodothyronine libre anormale, de diminution de la tri-iodothyronine libre, d'augmentation de la tri-iodothyronine libre, de thyroïdite silencieuse, de thyroïdite chronique.</p> <p>^j Inclut des cas rapportés d'hyperthyroïdie, de maladie de Basedow, d'ophtalmopathie endocrinienne, d'exophtalmie.</p> <p>^k Inclut des cas rapportés de diabète, de diabète de type 1, d'acidocétose diabétique, d'acidocétose.</p> <p>^l Inclut des cas rapportés d'insuffisance surrénalienne et d'insuffisance surrénalienne primaire.</p> <p>^m Inclut des cas rapportés d'hypophysite et de trouble de la régulation de la température.</p> <p>ⁿ Inclut des cas rapportés d'hypomagnésémie, de diminution du magnésium dans le sang.</p> <p>^o Inclut des cas rapportés de neuropathie périphérique, de neuropathie auto-immune, de neuropathie sensitive périphérique, de polyneuropathie, de zona, de neuropathie motrice périphérique, d'amyotrophie névralgique, de neuropathie sensitivo motrice périphérique, de neuropathie toxique, de neuropathie axonale, de plexopathie lombo-sacrée, d'arthropathie neuropathique, d'infection des nerfs périphériques.</p> <p>^p Inclut des cas rapportés de syndrome de Guillain-Barré et de polyneuropathie démyélinisante.</p> <p>^q Inclut des cas rapportés d'encéphalite, de méningite, de photophobie.</p> <p>^r Inclut des cas rapportés de myasthénie grave.</p> <p>^s Rapporté dans des études cliniques en dehors de l'ensemble des données groupées. La fréquence est basée sur l'exposition dans l'ensemble du programme de développement clinique.</p> <p>^t Inclut des cas rapportés de pneumopathie inflammatoire, d'infiltration pulmonaire, de bronchiolite, de pneumopathie interstitielle, de pneumopathie radique.</p> <p>^u Inclut des cas rapportés de diarrhée, de selles impérieuses, de selles fréquentes, de diarrhée hémorragique.</p> <p>^v Inclut des cas rapportés de colite, de colite auto-immune, de colite ischémique, de colite microscopique, de</p>			

colite ulcéreuse.

^w Inclut des cas rapportés de douleur oropharyngée, d'inconfort oropharyngé, d'irritation de la gorge.

^x Inclut des cas rapportés de pancréatite auto-immune, de pancréatite, de pancréatite aiguë, de lipase augmentée, d'amylase augmentée.

^y 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, de varices œsophagiennes.

^z Inclut des cas rapportés d'acné, d'acné pustuleuse, de dermatite, de dermatite acnéiforme, de dermatite allergique, de dermatite bulleuse, de dermatite exfoliative généralisée, d'éruption médicamenteuse, d'eczéma, d'eczéma infecté, d'érythème, d'érythème polymorphe, d'érythème de la paupière, d'éruption cutanée exfoliative, de folliculite, de furoncle, de syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, d'éruption cutanée, d'éruption cutanée érythémateuse, d'éruption cutanée folliculaire, d'éruption cutanée généralisée, d'éruption cutanée maculaire, d'éruption cutanée maculo-papuleuse, d'éruption cutanée papuleuse, d'éruption cutanée pruritique, d'éruption cutanée pustuleuse, d'éruption cutanée vésiculaire, de dermatite séborrhéique, d'exfoliation cutanée, de toxicité cutanée, d'ulcère cutané, de nécrolyse épidermique toxique, de toxidermie.

^{aa} Inclut des cas rapportés de douleur musculo-squelettique, de myalgie, de douleur osseuse.

^{ab} Inclut des cas rapportés de myosite, de rhabdomyolyse, de pseudopolyarthrite rhizomélique, de dermatomyosite, d'abcès musculaire, de myoglobulinurie.

^{ac} Inclut des cas rapportés de protéinurie, de présence de protéines dans les urines, d'hémoglobinurie, d'anomalie des urines, de syndrome néphrotique, d'albuminurie.

^{ad} Inclut des cas rapportés de néphrite, de néphropathie du purpura rhumatoïde (purpura de Henoch-Schönlein).

^{ae} Inclut des cas rapportés d'hypokaliémie, de diminution du potassium dans le sang.

^{af} Inclut des cas rapportés d'hyponatrémie, de diminution du sodium dans le sang.

^{ag} Inclut des cas rapportés d'hypoxie, de diminution de la saturation en oxygène.

^{ah} Inclut des cas rapportés d'alopécie, de madarose, d'alopécie en plaque, d'alopécie totale, d'hypotrichose.

^{ai} Inclut des cas rapportés d'hypertension, d'augmentation de la pression artérielle, de crise hypertensive, d'augmentation de la pression artérielle systolique, d'hypertension diastolique, de pression artérielle insuffisamment contrôlée, de rétinopathie hypertensive, de néphropathie hypertensive, d'hypertension essentielle.

^{aj} Inclut des cas rapportés de septicémie, de choc septique, d'urosepsis, de septicémie neutropénique, de septicémie pulmonaire, de septicémie bactérienne, de septicémie à klebsiella, de septicémie abdominale, de septicémie à candida, de septicémie à escherichia, de septicémie à pseudomonas, de septicémie à staphylocoques.

Pour la description complète du profile de sécurité de bevacizumab, nous référons au SmPC Avastin®

Naam geneesmiddel	Tecentriq® en Avastin®
Naam actieve substantie	Atezolizumab en bevacizumab
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>Atezolizumab, in combinatie met bevacizumab, is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met een gevorderd of niet-resectabel hepatocellulair carcinoom (HCC) die niet eerder werden behandeld met systemische therapie.</p> <p><u>Dosering voor atezolizumab in combinatie met bevacizumab</u></p> <p>Tijdens de inductiefase is de aanbevolen dosis Tecentriq® 1200 mg, toegediend via intraveneuze infusie, gevolgd door bevacizumab (15 mg/kg). De inductiefase wordt gevolgd door een onderhoudsfase, waarbij 1200 mg atezolizumab, gevolgd door bevacizumab (15 mg/kg), wordt toegediend door intraveneuze infusie om de drie weken.</p> <p><u>Atezolizumab</u> Atezolizumab dient geïnitieerd te worden door en onder toezicht plaats te vinden van een bevoegd arts met ervaring in de behandeling van kanker.</p> <p><u>Duur van de behandeling</u> Het wordt aanbevolen de behandeling met atezolizumab voort te zetten tot verlies van klinisch voordeel of onaanvaardbare toxiciteit.</p> <p><u>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>Instructies voor verdunning</u> Er moet 20 ml Tecentriq-concentraat uit de injectieflacon worden genomen en met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie worden verdund in een infuuszak van polyvinylchloride (PVC), polyolefine (PO), polyethyleen (PE) of polypropyleen (PP). Na verdunning moet de uiteindelijke concentratie van de verdunde oplossing tussen 3,2 en 16,8 mg/ml liggen. Om de oplossing te mengen moet de zak voorzichtig omgekeerd worden ter voorkoming van schuimvorming. Zodra de infusieoplossing bereid is, moet deze onmiddellijk toegediend worden. Parenterale geneesmiddelen moeten vóór toediening visueel geïnspecteerd worden op deeltjes en verkleuring. Als er deeltjes of verkleuring waargenomen worden, mag de oplossing niet gebruikt worden.</p> <p><u>Uitgestelde of gemiste doses</u></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.

Dosisaanpassingen tijdens de behandeling

Dosisverlagingen van atezolizumab worden niet aanbevolen.

Uitstel van de dosering of beëindiging van de behandeling

Advies voor dosisaanpassing in geval van gespecificeerde bijwerkingen:

Immuungerelateerde 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 corticosteroïden verlaagd zijn tot ≤ 10 mg prednison(equivalent) per dag
	Graad 3 of 4	Tecentriq definitief staken
Hepatitis bij patiënten zonder HCC	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 corticosteroïden verlaagd zijn tot ≤ 10 mg prednison(equivalent) per dag
	Graad 3 of 4: (ALAT of ASAT > 5 x ULN) <i>of</i> bilirubine in bloed > 3 x ULN)	Tecentriq definitief staken

	Hepatitis bij patiënten met HCC	Als ASAT/ALAT of ASAT > 3 tot 5 x bovengrensbinnen de grenzen van normaal [is bij baseline en toeneemt naar > 3 tot ≤ 10 x ULN] <i>of</i> Als ASAT/ALAT bilirubine in bloed > 1,5 tot ≤ 3 x ULN) is bij baseline en toeneemt naar > 5 tot ≤ 10 x ULN <i>of</i> Als ASAT/ALAT > 3 tot ≤ 5 x ULN is bij baseline en toeneemt naar > 8 tot ≤ 10 x ULN	Onderbreek Tecentriq De behandeling kan hervat worden als het voorval binnen 12 weken verbetert naar graad 0 of graad 1, en corticosteroiden verlaagd zijn tot ≤ 10 mg prednison(equivalent) per dag
		Graad 3 of 4: (Als ASAT/ALAT of ASAT > 5toeneemt naar > 10 x ULN <i>of</i> totaal bilirubine in bloed toeneemt naar > 3 x ULN)	Tecentriq definitief staken
	Colitis	Graad 2 of 3 diarree (toename van ≥ 4 ontlastingen/dag t.o.v. baseline) <i>of</i> symptomatische colitis	Onderbreek Tecentriq De behandeling kan hervat worden als het voorval binnen 12 weken verbetert naar graad 0 of graad 1, en corticosteroiden verlaagd zijn tot ≤ 10 mg prednison(equivalent) per dag
		Graad 4 diarree of colitis (levensbedreigend; dringend interventie vereist)	Tecentriq definitief staken

	Hypothyroïdie of hyperthyroïdie	Symptomatisch	Onderbreek Tecentriq <i>Hypothyroïdie:</i> De behandeling kan hervat worden als de symptomen onder controle zijn met schildklier-vervangende behandeling en de TSH-waarden dalen <i>Hyperthyroïdie:</i> Behandeling kan hervat worden als de symptomen onder controle zijn met schildklierremmende behandeling en de schildklierfunctie verbetert
	Bijnierinsufficiëntie	Symptomatisch	Onderbreek Tecentriq De behandeling kan hervat worden als de symptomen binnen 12 weken verbeteren naar graad 0 of graad 1, en corticosteroiden verlaagd zijn tot ≤ 10 mg prednison(equivalent) per dag en de patiënt stabiel is met de vervangingsbehandeling
	Hypofysitis	Graad 2 of 3	Onderbreek Tecentriq De behandeling kan hervat worden als de symptomen binnen 12 weken verbeteren naar graad 0 of graad 1, en corticosteroiden verlaagd zijn tot ≤ 10 mg prednison(equivalent) per dag en de patiënt stabiel is met de vervangingstherapie
Graad 4		Tecentriq definitief staken	

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

	Pancreatitis	Graad 3 of 4, verhoogde amylase- of lipasewaarden in serum (> 2 x ULN) of graad 2 of 3 pancreatitis	Onderbreek Tecentriq De behandeling kan hervat worden als amylase- en lipasewaarden in serum binnen 12 weken verbeteren tot graad 0 of graad 1, of symptomen van pancreatitis verdwenen zijn, en corticosteroïden verlaagd zijn tot ≤ 10 mg prednison(equivalent) per dag
		Graad 4 pancreatitis of elke graad bij terugkerende pancreatitis	Tecentriq definitief staken
	Myocarditis	Graad 2	Onderbreek Tecentriq De behandeling kan hervat worden als de symptomen binnen 12 weken verbeteren tot graad 0 of graad 1 en corticosteroïden 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 corticosteroïden 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
Myositis	Graad 2 of 3	Onderbreek Tecentriq	

		Graad 4 of terugkerende graad 3 myositis	Tecentriq definitief staken
	Andere immuungerelateerde bijwerkingen	Graad 2 of 3	Onderbreek Tecentriq De behandeling kan hervat worden als de symptomen binnen 12 weken verbeteren tot graad 0 of graad 1 en corticosteroïden verlaagd zijn tot ≤ 10 mg prednison(equivalent) per dag
		Graad 4 of terugkerende graad 3	Tecentriq definitief staken (behalve bij 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><u>Speciale populaties</u></p> <p><u>Pediatrische patiënten</u></p> <p>De veiligheid en werkzaamheid van atezolizumab bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.</p> <p><u>Ouderen</u></p> <p>Gebaseerd op een populatiefarmacokinetische (PK)-analyse is er geen dosisaanpassing van atezolizumab nodig bij patiënten ≥ 65 jaar (zie rubrieken 4.8 en 5.1).</p> <p><u>Verminderde nierfunctie</u></p> <p>Gebaseerd op een populatie-PK-analyse is er geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht of matig verminderde nierfunctie. De gegevens van patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie zijn te beperkt om conclusies te kunnen trekken over deze populatie.</p> <p><u>Verminderde leverfunctie</u></p> <p>Gebaseerd op een populatie-PK-analyse is er geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht of matig verminderde leverfunctie. Atezolizumab is niet onderzocht bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie.</p>			

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-score ≥ 2

Patiënten met een ECOG-score ≥ 2 werden uitgesloten voor deelname aan klinische onderzoeken naar NSCLC, ES-SCLC en 2e-lijns UC en HCC

Bevacizumab

Bevacizumab moet worden toegediend onder toezicht van een arts die ervaring heeft met het gebruik van antineoplastische geneesmiddelen.

Duur van de behandeling

Het wordt aanbevolen de behandeling voort te zetten totdat progressie van de onderliggende ziekte of onacceptabele toxiciteit optreedt.

Wijze van toediening

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.

Het dient niet in één keer of als intraveneuze bolus te worden toegediend.

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.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie SmPC 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 SmPC Avastin.

Speciale populaties

Oudere patiënten: bij ouderen is geen dosisaanpassing vereist.

Patiënten met nierfunctiestoornis: de veiligheid en werkzaamheid zijn niet onderzocht bij patiënten met nierfunctiestoornis.

Patiënten met leverfunctiestoornis: de veiligheid en werkzaamheid zijn niet onderzocht bij patiënten met leverfunctiestoornis.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van bevacizumab bij kinderen onder de 18 jaar zijn niet vastgesteld.

	<p>Er is geen relevant gebruik van bevacizumab bij pediatrische patiënten voor de indicaties voor behandeling van kanker van de darm, het rectum, de borst, de long, het ovarium, de eierstok, het peritoneum, de cervix en de nier.</p>
<p>Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten</p>	<p><u>Inclusiecriteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ondertekend formulier voor geïnformeerde toestemming - Leeftijd \geq 18 jaar - Lokaal gevorderde of metastatische en/of niet-resectabel hepatocellulair carcinoom (HCC) met diagnose bevestigd door histologie/cytologie of klinisch bevestigd via AASLD criteria bij cirrotische patiënten. - Geen eerdere systemische therapie voor gevorderde HCC, inclusief systemische onderzoeksmiddelen, voor gevorderde HCC. - In aanmerking komend voor behandeling met Avastin® volgens de huidige Avastin® productinformatie (Patiëntenfolder/Samenvatting van de productkenmerken) en de vermelde contra-indicaties. - Minstens één meetbare onbehandelde laesie - Child-Pugh klasse A - ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status van 0 of 1 - Adequate hematologische en eind-orgaan functie - Voor patiënten met een actieve hepatitis B-infectie: HBV-DNA < 500 IE/ml, en anti-HBV-behandeling (per zorgstandaard) gedurende minimaal 14 dagen voor aanvang van de behandeling en de bereidheid om de behandeling voort te zetten gedurende de duur van het MNP. - De patiënt is niet zwanger of zogend, of is niet van plan om zwanger te worden of borstvoeding te geven tijdens het programma. - Voor vrouwen die kunnen zwanger worden: toestemming om zich te onthouden (geen heteroseksuele geslachtsgemeenschap) en af te zien van het doneren van eicellen of het gebruik van anticonceptiemethoden met een misluktingspercentage < 1%/jaar tijdens de behandelperiode, gedurende ten minste 6 maanden na de laatste dosis Avastin® en 5 maanden na de laatste dosis Tecentriq®. - Voor mannen: toestemming om zich te onthouden (af te zien van heteroseksuele geslachtsgemeenschap) of het gebruik van anticonceptiemethoden met een faalpercentage < 1%/jaar gedurende de behandelperiode, gedurende ten minste 6 maanden na de laatste dosis Avastin® en 5 maanden na de laatste dosis Tecentriq®. - Geen klinische tekenen of geschiedenis van variceale activiteit binnen 6 maanden na aanvang van de behandeling. Een slokdarm-gastroscopie binnen zes maanden na aanvang van de behandeling is verplicht. Varices die een risico op bloedingen lopen, moeten zijn behandeld. - De patiënt komt niet in aanmerking voor een klinische studie die wordt uitgevoerd met de combinatie van atezolizumab en bevacizumab en/of een klinische studie die wordt uitgevoerd in de beoogde indicatie van dit programma. - De patiënt kan niet op bevredigende wijze worden behandeld met de goedgekeurde en in de handel verkrijgbare alternatieve behandelingen, in overeenstemming met de klinische richtlijnen, vanwege de werkzaamheid en/of veiligheidsproblemen.

Exclusiecriteria:

Een patiënt die aan een van de volgende criteria voldoet, komt niet in aanmerking voor deelname aan het MNP:

HCC en kankerspecifieke exclusiecriteria

- Bekende fibrolamellaire HCC, sarcomatoïde HCC, of gemengd cholangiocarcinoom en HCC
- Voorafgaande bloeding door slokdarm- en/of maagvarices binnen 6 maanden voor het begin van de behandeling.
- Lokale behandeling van de lever (bv. RFA, percutane ethanol- of azijnzuurinjectie, cryoablatie, hoog-intensiteitsgerichte echografie, TACE, TAE, enz.) binnen 28 dagen vóór de start of het niet herstellen van de bijwerkingen van een dergelijke procedure.
- Matige of ernstige ascites
- Geschiedenis van hepatische encefalopathie
- Co-infectie van HBV en HCV

Patiënten met een voorgeschiedenis van HCV-infectie, maar die negatief zijn voor HCV RNA door PCR, zullen worden beschouwd als niet-besmet met HCV.

- Geschiedenis van leptomeningeale ziekte
- Symptomatische, onbehandelde of actief vorderende metastasen van het centrale zenuwstelsel (CZS)
- Asymptomatische patiënten met behandelde CZS laesies komen in aanmerking, op voorwaarde dat aan alle volgende criteria wordt voldaan:
 - De patiënt heeft geen voorgeschiedenis van intracraniële bloedingen of ruggenmergbloeding.
 - Metastasen zijn beperkt tot het cerebellum of het supratentoriale gebied (d.w.z. geen uitzaaiingen naar de middenhersenen, pons, medulla of het ruggenmerg).
 - Er is geen bewijs van tussentijdse progressie tussen de voltooiing van de gerichte behandeling van het CZS en het begin van de MNP-behandeling.
 - De patiënt heeft geen stereotactische bestraling, whole brain-radiotherapie en/of neurochirurgische resectie ondergaan binnen 28 dagen voor aanvang van de MNP-behandeling.
 - De patiënt heeft geen voortdurende behoefte aan corticosteroïden als therapie voor CZS ziekte. Anticonvulsie therapie in een stabiele dosis is toegestaan.
 - Asymptomatische patiënten met nieuwe, bij de screening ontdekte uitzaaiingen van het CZS komen in aanmerking voor het MNP na een bestraling of operatie, zonder dat de screening van de hersenen moet worden herhaald.

- Ongecontroleerde tumor-gerelateerde pijn

Patiënten die pijnmedicatie nodig hebben, moeten bij het begin van het MNP een stabiel schema volgen.

Symptomatische laesies (bv. botmetastasen of metastasen die zenuwinwerking veroorzaken) die in aanmerking komen voor palliatieve radiotherapie moeten worden behandeld vóór de inclusie. Patiënten moeten hersteld zijn van de effecten van bestraling. Er is geen minimale herstelperiode vereist.

Asymptomatische metastatische laesies die bij verdere groei waarschijnlijk functionele tekorten of hardnekkige pijn zouden

veroorzaken (bijvoorbeeld epidurale uitzaaiing die momenteel niet in verband wordt gebracht met compressie van het ruggenmerg) moeten worden overwogen voor locoregionale therapie, indien van toepassing voorafgaand aan de inclusie.

- Ongecontroleerde pleurale effusie, pericardiale effusie of ascites die terugkerende drainageprocedures vereisen (één keer per maand of vaker) (inwendige katheters (bijv. PleurX) toegestaan).

Algemene medische exclusiecriteria

- Belangrijke chirurgische ingreep, andere dan voor diagnose, binnen 4 weken voor het begin van de MNP-behandeling, of het anticiperen op de noodzaak van een grote chirurgische ingreep tijdens het onderzoek.

- Voorgeschiedenis van andere maligniteiten dan HCC binnen 5 jaar voor de screening, met uitzondering van maligniteiten met een verwaarloosbaar risico op uitzaaiing of dood (bv. 5-jaar OS > 90%), zoals adequaat behandeld carcinoom van de baarmoederhals, niet-melanoom huidcarcinoom, gelokaliseerde prostaatkanker, ductaal carcinoom in situ, of fase I baarmoederkanker.

- Ernstige infectie binnen 4 weken voor aanvang van de MNP-behandeling, inclusief, maar niet beperkt tot, ziekenhuisopname voor complicaties van infectie, bacteriëmie of ernstige longontsteking.

- Behandeling met therapeutische orale of intraveneuze antibiotica binnen 2 weken voor het begin van de MNP-behandeling.

Patiënten die profylactische antibiotica krijgen (bijvoorbeeld om een urineweginfectie of chronische obstructieve longziekte te voorkomen) komen in aanmerking voor het onderzoek.

- Voorafgaande allogene stamcel- of vaste orgaantransplantatie

- Elke andere ziekte, stofwisselingsstoornis, lichamelijk onderzoek of klinische laboratoriumbevinding die een contra-indicatie vormt voor het gebruik van een onderzoeksgeneesmiddel, de interpretatie van de resultaten kan beïnvloeden of de patiënt een hoog risico op complicaties bij de behandeling kan geven.

- Voorgeschiedenis van niet-corrigeerbare elektrolytische stoornis die het kalium-, calcium- of magnesiumserumgehalte in het serum beïnvloedt.

- Ongecontroleerde of symptomatische hypercalcemie (geïoniseerd calcium > 1,5 mmol/L, calcium > 12 mg/dL of gecorrigeerd serumcalcium > ULN).

- Behandeling met onderzoekstherapie binnen 28 dagen voor het begin van de MNP-behandeling.

- Behandeling met sterke CYP3A4-inductoren binnen 14 dagen voor de start van de MNP-behandeling, inclusief rifampine (en de analogen daarvan) of Sint-Janskruid.

Exclusiecriteria met betrekking tot atezolizumab

- Actieve of geschiedenis van auto-immuunziekte of immuundeficiëntie, met inbegrip van, maar niet beperkt tot, myasthenia gravis, myositis, auto-immuunhepatitis, systemische lupus erythematosus, reumatoïde artritis, inflammatoire darmziekte, antifosfolipide antilichaamsyndroom, Wegener granulomatosis, Sjögren-syndroom, Guillain-Barre-syndroom of multiple sclerose met de volgende uitzonderingen:

Patiënten met een voorgeschiedenis van auto-immuun-gerelateerde hypothyreoïdie die behandeld worden met

schildkliervervangingshormoon, komen in aanmerking voor het MNP.
 Patiënten met gecontroleerde diabetes mellitus type 1 met een insulinebehandeling komen in aanmerking voor het MNP.
 Patiënten met eczeem, psoriasis, lichen simplex chronicus of vitiligo met alleen dermatologische verschijnselen (bijv. patiënten met psoriatische artritis zijn uitgesloten) komen in aanmerking voor het MNP mits aan alle volgende voorwaarden wordt voldaan:

- De huiduitslag moet < 10% van het lichaamsoppervlak beslaan.
- Ziekte is goed onder controle bij de basislijn en vereist slechts low-potency topische corticosteroiden.
- Geen acute verergering van de onderliggende aandoening waarvoor psoralen plus ultraviolet A-straling, methotrexaat, retinoïden, biologische agentia, orale calcineurineremmers, of high-potency of orale corticosteroiden nodig zijn binnen de afgelopen 12 maanden.
- Voorgeschiedenis van idiopathische longfibrose, organiserende pneumonie (bv. bronchiolitis obliterans), pneumonitis of idiopathische pneumonitis, of tekenen van actieve pneumonitis bij een screening CT (computed tomography) scan van de borstkas.

Voorgeschiedenis van stralingspneumonitis in het stralingsveld (fibrose) is toegestaan.

- Bekende actieve tuberculose
- Behandeling met een levend, verzwakt vaccin binnen 4 weken voor de start van de MNP-behandeling, of het anticiperen op de behoefte aan een dergelijk vaccin tijdens de behandeling met atezolizumab of binnen 5 maanden na de laatste dosis.
- Voorgeschiedenis van ernstige allergische anafylactische reacties op chimeer- of gehumaniseerde antilichamen of fusie-eiwitten
- Bekende overgevoeligheid voor Chinese hamster eierstokcelproducten of voor elk bestanddeel van de atezolizumab- of bevacizumabformulering
- Zwangerschap of borstvoeding, of het voornemen om zwanger te worden tijdens de MNP-behandeling of binnen 5 maanden na de laatste dosis atezolizumab of 6 maanden na de laatste dosis bevacizumab.

Vrouwen met vruchtbaar potentieel moeten een negatief testresultaat van de serumzwangerschapstest hebben binnen 14 dagen vóór de start van de MNP-behandeling.

- Voorafgaande behandeling met CD137-agonisten of immune checkpoint-blokkade therapieën, met inbegrip van anti CTLA - 4, anti PD - 1, en anti PD - L1 therapeutische antilichamen.
- Behandeling met systemische immunostimulators (met inbegrip van, maar niet beperkt tot, interferon en interleukine 2 [IL-2]) binnen 4 weken of 5 halfwaardetijden van het medicijn (afhankelijk van wat langer is) voorafgaand aan de start.
- Behandeling met systemische immunosuppressieve medicatie (met inbegrip van, maar niet beperkt tot, corticosteroiden, cyclofosfamide, azathioprine, methotrexaat, thalidomide en anti-TNF-agentia) binnen 2 weken vóór de start van de MNP-behandeling, of anticipatie op de behoefte aan systemische immunosuppressieve medicatie tijdens de MNP-behandeling, met de volgende uitzonderingen:

Patiënten die acute, lage-dosis systemische immunosuppressieve medicatie of een eenmalige pulsdosis systemische immunosuppressieve medicatie (bijvoorbeeld 48 uur corticosteroiden voor een contrastallergie) kregen, komen in aanmerking voor het MNP.

Patiënten die mineralocorticoïden (bijvoorbeeld fludrocortison), corticosteroïden voor chronisch obstructieve longziekte (COPD) of astma, of lage doses corticosteroïden voor orthostatische hypotensie of bijnierinsufficiëntie kregen, komen in aanmerking voor het MNP.

Exclusiecriteria met betrekking tot Avastin

- Belangrijke hart- en vaatziekten (zoals New York Heart Association Class II of een ernstigere hartaandoening, myocardinfarct of cerebrovasculair accident) binnen 3 maanden voor aanvang van de MNP-behandeling, onstabiele aritmie of onstabiele angina.
- Voorgeschiedenis van het aangeboren verlengde QT-syndroom of gecorrigeerd QT-interval > 500 ms (berekend met behulp van de Fridericia-methode) bij de screening.
- Ontoereikende gecontroleerde arteriële hypertensie (gedefinieerd als systolische bloeddruk (BP) \geq 150 mmHg en/of diastolische bloeddruk > 100 mmHg), gebaseerd op een gemiddelde van \geq 3 bloeddrukmetingen per \geq 2 sessies.

Anti-hypertensieve therapie om deze parameters te bereiken is toegestaan.

- Voorgeschiedenis van hypertensieve crisis of hypertensieve encefalopathie
- Significante vasculaire aandoening (bv. aorta aneurysma dat chirurgisch herstel vereist of recente perifere arteriële trombose) binnen 6 maanden voor de start van de MNP-behandeling.
- Voorgeschiedenis van bloeding (≥ 2,5 ml helderrood bloed per episode) binnen 1 maand voor de start van de MNP-behandeling
- Bewijs van bloedende diathese of significante coagulopathie (bij afwezigheid van therapeutische antistolling).
- Huidig of recent (binnen 10 dagen na de eerste dosis van de MNP-behandeling) gebruik van aspirine (> 325 mg/dag) of behandeling met dipyridole, ticlopidine, clopidogrel en cilostazol
- Huidige of recente (binnen 10 dagen voor aanvang van de MNP-behandeling) gebruik van orale of parenterale anticoagulantia of trombolytische middelen in volledige dosis voor therapeutische (in tegenstelling tot profylactische) doeleinden.

Profylactische antistolling voor de doorlaatbaarheid van veneuze toegangsmiddelen is toegestaan op voorwaarde dat de activiteit van het middel resulteert in een INR < 1,5 ULN en aPTT binnen de normale grenzen van 14 dagen.

- Kernbiopsie of andere kleine chirurgische ingreep, met uitzondering van het plaatsen van een vaattoegangsapparaat, binnen 3 dagen voor de eerste dosis bevacizumab.
- Voorgeschiedenis van abdominale of tracheoesofageale fistels, gastro-intestinale (GI) perforatie of intra-abdominale abces binnen 6 maanden voor aanvang van de MNP-behandeling.
- Voorgeschiedenis van darmobstructie en/of klinische tekenen of symptomen van GI-obstructie, inclusief subocclusieve ziekte die verband houdt met de onderliggende ziekte of vereiste van routinematige parenterale hydratatie, parenterale voeding of sondevoeding binnen 6 maanden vóór de start van de MNP-behandeling.

Patiënten met tekenen/symptomen van sub/occlusiesyndroom/intestinale obstructie op het moment van de

eerste diagnose kunnen worden ingeschreven als zij een definitieve (chirurgische) behandeling voor symptoomoplossing hebben ondergaan.

- Bewijs van abdominale vrije lucht dat niet wordt verklaard door paracentese of recente chirurgische ingreep.
- Ernstige, niet-genezende of scheurende wond, actieve maagzweer of onbehandelde botbreuk
- Metastatische ziekte waarbij grote luchtwegen of bloedvaten betrokken zijn, of centraal gelegen mediastinale tumormassa's (< 30 mm van de carina) van groot volume.

Patiënten met een vasculaire invasie van de poort- of leveraders kunnen worden geïnccludeerd.

- Voorgeschiedenis van intra-abdominaal ontstekingsproces binnen 6 maanden voorafgaand aan de start van de MNP-behandeling, met inbegrip van maar niet beperkt tot peptische zweer, diverticulitis of colitis.
- Bestraling binnen 28 dagen en abdominaal/bekkenbestraling binnen 60 dagen voor aanvang van de MNP-behandeling, met uitzondering van palliatieve bestraling van botlaesies binnen 7 dagen voor aanvang van de MNP-behandeling. Een grote chirurgische ingreep, open biopsie, of aanzienlijk traumatisch letsel binnen 28 dagen voor aanvang van de MNP-behandeling, of abdominale chirurgie, abdominale interventies of aanzienlijk abdominaal traumatisch letsel binnen 60 dagen voor aanvang van de MNP-behandeling of anticipatie op de noodzaak van een grote chirurgische ingreep tijdens de MNP-behandeling of het niet meer herstellen van de bijwerkingen van een dergelijke procedure.
- Chronische dagelijkse behandeling met een niet-steroïde ontstekingsremmend middel (NSAID)

Incidenteel gebruik van NSAID's voor de symptomatische verlichting van medische aandoeningen zoals hoofdpijn of koorts is toegestaan.

In chronologische volgorde:

- De behandelende arts dient een verzoek in in de Roche ProPatient applicatie
- Het Roche medisch team dat hiervoor verantwoordelijk is, zal de indiening evalueren:
 - Als de aanvraag niet geldig is, zal de behandelende arts binnen de 48 uur gecontacteerd worden door het Roche medisch team
 - Als de aanvraag wel geldig is, zal de Roche arts die hiervoor verantwoordelijk is, binnen de 48 uur een positief advies geven om de patiënt te includeren in het programma. Atezolizumab 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 ziekenhuisapotheeker 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 zal door nv Roche sa op individuele patiëntenbasis gratis worden verstrekt volgens de criteria vermeld in dit programma vanaf de publicatiedatum van het MNP bij de beschikbare programma's op de website van het FAMPH totdat de combinatie van de 2 producten of totdat 1 van de 2 producten in de handel verkrijgbaar is en in België wordt vergoed voor de beoogde indicatie 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 op het moment van terugbetaling van beide producten in België een medische behandeling met de combinatie van Tecentriq® en Avastin® nodig hebben, zullen overschakelen naar commercieel beschikbare en terugbetaalde geneesmiddelen en kunnen bijgevolg de combinatie (Tecentriq® en Avastin®) voortzetten tot de behandelende arts beslist om de behandeling te stoppen.</p> <p>Patiënten die op het moment van terugbetaling van uitsluitend Tecentriq® in België een medische behandeling met de combinatie van Tecentriq® en Avastin® nodig hebben op het moment van terugbetaling van Tecentriq®, zullen overschakelen naar het commercieel beschikbare en terugbetaalde Tecentriq®. Op dat moment zal de inschrijving van nieuwe patiënten in dit MNP worden voortgezet, maar voor patiënten die vanaf dat moment in dit MNP zijn opgenomen, zal alleen Avastin® gratis worden verstrekt door de nv Roche sa.</p> <p>Patiënten die reeds in het programma zijn ingeschreven op het moment dat de terugbetaling niet wordt verkregen, zullen verdere behandeling aangeboden krijgen volgens het MNP-protocol.</p> <p>Nieuwe bevindingen met betrekking tot de baten- en risicoanalyse kunnen leiden tot beëindiging van het programma. Roche behoudt zich het recht voor om de toelatingscriteria te wijzigen of het programma te beëindigen. Alle patiënten die op dat moment zijn geïncludeerd in het MNP zullen verdere behandeling aangeboden krijgen volgens het MNP-protocol, maar er zullen geen nieuwe patiënten worden geïncludeerd. De aanvrager verbindt zich ertoe om het FAGG te verwittigen indien de autorisatie voor deze indicatie wordt geweigerd.</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

	<p>programma. Atezolizumab en bevacizumab zullen geleverd worden binnen de 5 werkdagen aan de ziekenhuisapotheek (voor een periode van 2 maanden).</p> <ul style="list-style-type: none"> Nadat de ziekenhuisapotheek de 2 geneesmiddelen ontvangen heeft, zal de ziekenhuisapotheeker 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 Contactpersoon: Sacha Goovaerts: sacha.goovaerts.sg1@roche.com</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 daarvoor geschikte faciliteit vernietigd worden. Vernietiging van de ongebruikte medicatie moet worden gedocumenteerd in het Roche ProPatient-systeem op de website www.roche.pro.be. De medicatie die wordt geleverd voor een individueel patiëntverzoek in het kader van het Medical Need programma, kan alleen voor de betreffende patiënt worden gebruikt.</p>																		
Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen	<p>De behandelende arts moet onmiddellijk worden geïnformeerd als de patiënt eventuele bijwerkingen zou ervaren. De behandelende arts zal dan beslissen of de behandeling al dan niet zal worden voortgezet of er gelijktijdige therapie nodig is.</p> <p>Samenvatting van bijwerkingen bij patiënten die werden behandeld met atezolizumab (als monotherapie of als combinatietherapie):</p> <table border="1" data-bbox="528 1534 1487 2007"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="528 1534 1011 1639">Atezolizumab-monotherapie</th> <th data-bbox="1011 1534 1487 1639">Atezolizumab in combinatietherapie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="528 1639 1487 1704">Infecties en parasitaire aandoeningen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="528 1704 644 1809">Zeer vaak</td> <td data-bbox="644 1704 1011 1809">Urineweginfectie^a</td> <td data-bbox="1011 1704 1487 1809">Longinfectie^b</td> </tr> <tr> <td data-bbox="528 1809 644 1883">Vaak</td> <td data-bbox="644 1809 1011 1883"></td> <td data-bbox="1011 1809 1487 1883">Sepsis^{aj}</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="528 1883 1487 1948">Bloed- en lymfestelselaandoeningen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="528 1948 644 2007">Zeer</td> <td data-bbox="644 1948 1011 2007"></td> <td data-bbox="1011 1948 1487 2007">Anemie, trombocytopenie^d,</td> </tr> </tbody> </table>	Atezolizumab-monotherapie		Atezolizumab in combinatietherapie	Infecties en parasitaire aandoeningen			Zeer vaak	Urineweginfectie ^a	Longinfectie ^b	Vaak		Sepsis ^{aj}	Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Zeer		Anemie, trombocytopenie ^d ,
Atezolizumab-monotherapie		Atezolizumab in combinatietherapie																	
Infecties en parasitaire aandoeningen																			
Zeer vaak	Urineweginfectie ^a	Longinfectie ^b																	
Vaak		Sepsis ^{aj}																	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen																			
Zeer		Anemie, trombocytopenie ^d ,																	

	vaak		neutropenie ^e , leukopenie ^f
	Vaak	Trombocytopenie ^d	Lymfopenie ^g
Immuunsysteemaandoeningen			
	Vaak	Infusiegerelateerde reactie ^h	Infusiegerelateerde reactie ^h
Endocriene aandoeningen			
	Zeer vaak		Hypothyreoïdie ⁱ
	Vaak	Hypothyreoïdie ⁱ	Hyperthyreoïdie ^j
	Soms	Hyperthyreoïdie ^j , diabetes mellitus ^k , bijnierinsufficiëntie ^l	
	Zelden	Hypofysitis ^m	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
	Zeer vaak	Verminderde eetlust	Verminderde eetlust,
	Vaak	Hypokaliëmie ^{ae} , hyponatriëmie ^{af} , hyperglykemie	Hypokaliëmie ^{ae} , hyponatriëmie ^{af} , hypomagnesiëmie ⁿ
Zenuwstelselaandoeningen			
	Zeer vaak	Hoofdpijn	Perifere neuropathie ^o , hoofdpijn
	Vaak		Syncope, duizeligheid
	Soms	Syndroom van Guillain-Barré ^p , meningo- encefalitis ^q	
	Zelden	Myastheen syndroom ^r	
Oogaandoeningen			
	Zelden	Uveïtis	
Hartaandoeningen			

	Zelden	Myocarditis ^s	
Bloedvataandoeningen			
	Zeer vaak		Hypertensie ^{ai}
	Vaak	Hypotensie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			
	Zeer vaak	Hoesten, dyspneu	Dyspneu, hoesten
	Vaak	Pneumonitis ^t , hypoxie ^{ag} , verstopte neus, nasofaryngitis	Dysfonie
Maagdarmstelselaandoeningen			
	Zeer vaak	Misselijkheid, braken, diarree ^u	Misselijkheid, diarree ^u , obstipatie, braken
	Vaak	Buikpijn, colitis ^v , dysfagie, orofaryngeale pijn ^w	Stomatitis, dysgeusie
	Soms	Pancreatitis ^x	
Lever- en galaandoeningen			
	Vaak	Verhoogd ASAT, verhoogd ALAT, hepatitis ^y	Verhoogd ASAT, verhoogd ALAT
Huid- en onderhuidaandoeningen			
	Zeer vaak	Huiduitslag ^z , pruritus	Huiduitslag ^z , pruritus, alopecia ^{ah}
	Vaak	Droge huid	
	Soms	Psoriasis	Psoriasis
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			
	Zeer vaak	Artralgie, rugpijn, musculoskeletale pijn ^{aa}	Artralgie, musculoskeletale pijn ^{aa} , rugpijn
	Soms	Myositis ^{ab}	
Nier- en urinewegaandoeningen			

	Vaak	Verhoogd creatinine in het bloed ^c	Proteïnurie ^{ac} , verhoogd creatinine in het bloed ^c
	Zelden	Nefritis ^{ad}	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
	Zeer vaak	Pyrexie, vermoeidheid, asthenie	Pyrexie, vermoeidheid, asthenie, oedeem perifeer
	Vaak	Griepachtige verschijnselen, rillingen	
Onderzoeken			
	Vaak		Verhoogde alkalische fosfatase in het bloed

^a Waaronder meldingen van urineweginfectie, cystitis, pyelonefritis, *Escherichia*-urineweginfectie, bacteriële urineweginfectie, nierinfectie, acute pyelonefritis, fungale urineweginfectie, pseudomonale urineweginfectie.

^b Waaronder meldingen van pneumonie, bronchitis, longinfectie, lagere luchtweginfectie, infectieuze exacerbatie van COPD, infectieuze pleurale effusie, tracheobronchitis, atypische pneumonie, longabces, paracancereuze pneumonie, pyopneumothorax, pleurale infectie.

^c Waaronder meldingen van verhoogd creatinine in het bloed, hypercreatininemie.

^d Waaronder meldingen van trombocytopenie en verlaagd aantal bloedplaatjes.

^e Waaronder meldingen van neutropenie, verlaagd aantal neutrofielen, febriële neutropenie, neutropene sepsis, granulocytopenie.

^f Waaronder meldingen van verminderd aantal witte bloedcellen, leukopenie.

^g Waaronder meldingen van lymfopenie, verlaagd aantal lymfocyten

^h Waaronder meldingen van infusiegerelateerde reactie..

ⁱ Waaronder meldingen van auto-immuunhypothyroïdie, auto-immuunthyroïditis, afwijkend thyroïdstimulerend hormoon in het bloed, verlaagd thyroïdstimulerend hormoon in het bloed, verhoogd thyroïdstimulerend hormoon in het bloed, *euthyroid sick syndrome*, struma, hypothyroïdie, myxoedeem coma, schildklier-aandoening, afwijkende schildklierfunctietest, thyroïditis, acute thyroïditis, verlaagd thyroxine, verlaagd vrij thyroxine, verhoogd vrij thyroxine, verhoogd thyroxine, verlaagd tri-iodothyronine, afwijkend vrij tri-iodothyronine, verlaagd vrij tri-iodothyronine, verhoogd vrij tri-iodothyronine, pijnloze thyreoïditis, chronische thyreoïditis.

^j Waaronder meldingen van hyperthyroïdie, ziekte van Basedow, endocriene oftalmopathie, exoftalmie.

^k Waaronder meldingen van diabetes mellitus, diabetes mellitus type 1, diabetische ketoacidose, ketoacidose.

^l Waaronder meldingen van bijnierinsufficiëntie, primaire bijnierinsufficiëntie.

^m Waaronder meldingen van hypofysitis en temperatuurregulatie-aandoening.

ⁿ Waaronder meldingen van hypomagnesiëmie, verlaagd magnesium in het bloed.

^o Waaronder meldingen van perifere neuropathie, auto-immuunneuropathie, perifere sensorische neuropathie, polyneuropathie, herpes zoster, perifere motorische neuropathie, neuralgische amyotrofie, perifere sensomotorische neuropathie, toxische neuropathie, axonale neuropathie, lumbosacrale plexopathie, neuropathische artropathie, perifere-zenuwinfectie.

^p Waaronder meldingen van het syndroom van Guillain-Barré en demyeliniserende polyneuropathie.

^q Waaronder meldingen van encefalitis, meningitis, fotofobie.

^r Waaronder meldingen van myasthenia gravis.

^s Gemeld in onderzoeken buiten de gepoolde gegevens. De frequentie is gebaseerd op de totale blootstelling.

^t Waaronder meldingen van pneumonitis, longinfiltratie, bronchiolitis, interstitiële longziekte, bestralingspneumonitis.

^u Waaronder meldingen van diarree, defecatie-urgentie, frequente darmbewegingen, hemorragische diarree.

^v Waaronder meldingen van colitis, auto-immuuncolitis, ischemische colitis, microscopische colitis, ulceratieve colitis.

^w Waaronder meldingen van orofaryngeale pijn, orofaryngeaal ongemak, keelirritatie.

^x Waaronder meldingen van auto-immuunpancreatitis, pancreatitis, acute pancreatitis, verhoogd lipase, verhoogd amylase.

^y Waaronder meldingen van ascites, auto-immuunhepatitis, hepatocellulaire schade, hepatitis, acute hepatitis, hepatotoxiciteit, leveraandoening, geneesmiddelgeïnduceerde leverbeschadiging, leverfalen, leversteatose, hepatische laesie, oesofageale varicesbloedingen, oesofageale varices.

^z Waaronder meldingen van acne, pustulaire acne, dermatitis, acneïforme dermatitis, allergische dermatitis, bulleuze dermatitis, gegeneraliseerde exfoliatieve dermatitis, geneesmiddeleruptie, eczeem, geïnfecteerd eczeem, erytheem, erythema multiforme, erytheem van het ooglid, exfoliatieve uitslag, folliculitis, steenpuist, gegeneraliseerd erytheem, palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom, uitslag, erythemateuze uitslag, folliculaire uitslag, gegeneraliseerde uitslag, maculeuze uitslag, maculopapuleuze uitslag, papuleuze uitslag, pruritische uitslag, pustulaire uitslag, vesiculaire uitslag, seborroïsche dermatitis, huidexfoliatie, huidtoxiciteit, huidzweer, toxische epidermale necrolyse, toxische huidruptie.

^{aa} Waaronder meldingen van musculoskeletale pijn, myalgie, botpijn.

^{ab} Waaronder meldingen van myositis, rabdomyolyse, polymyalgia rheumatica, dermatomyositis, spier-abcès, aanwezigheid van myoglobine in de urine.

^{ac} Waaronder meldingen van proteïnurie, aanwezigheid van proteïne in urine, hemoglobinurie, urineafwijking, nefrotisch syndroom, albuminurie

^{ad} Waaronder meldingen van nefritis, Henoch-Schonlein purpura-nefritis.

^{ae} Waaronder meldingen van hypokaliëmie, verlaagd kalium in het bloed.

^{af} Waaronder meldingen van hyponatriëmie, verlaagd natrium in het bloed.

^{ag} Waaronder meldingen van hypoxie, verlaagde zuurstofsaturatie.

^{ah} Waaronder meldingen van alopecia, madarose, alopecia areata, alopecia totalis, hypertrichose.

^{ai} Waaronder meldingen van hypertensie, verhoogde bloeddruk, hypertensieve crisis, verhoogde systolische bloeddruk, diastolische hypertensie, inadequaat beheerste bloeddruk, hypertensieve retinopathie, hypertensieve nefropathie, essentiële hypertensie.

^{aj} Omvat meldingen van sepsis, septische shock, urosepsis, neutropenische sepsis, long sepsis, bacteriële sepsis, *Klebsiella*-sepsis, abdominale sepsis, *Candida*-sepsis, *Escherichia*-sepsis, *Pseudomonas*-sepsis, stafylokokkensepsis

Voor de volledige beschrijving van het veiligheidsprofiel van bevacizumab, refereren we naar de SmPC Avastin®

Product Name	Tecentriq® and Avastin®
Active substance	Atezolizumab and bevacizumab
Indication and conditions of use	<p>Atezolizumab, in combination with bevacizumab, is indicated for the first-line treatment of adult patients with advanced or unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) who have received no prior systemic therapy.</p> <p><u>Posology</u> for atezolizumab in combination with bevacizumab</p> <p>During the induction phase, the recommended dose of Tecentriq is 1,200 mg administered by intravenous infusion, followed by bevacizumab (15mg/kg). The induction phase is followed by a maintenance phase in which 1,200 mg atezolizumab, followed by bevacizumab (15mg/kg), is administered by intravenous infusion every three weeks.</p> <p><u>Atezolizumab</u> Atezolizumab must be initiated and supervised by physicians experienced in the treatment of cancer.</p> <p><u>Duration of treatment</u> It is recommended that patients are treated with atezolizumab until loss of clinical benefit or unmanageable toxicity.</p> <p><u>Method of administration</u> 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.</p> <p><u>Instructions for dilution</u> Twenty mL of Tecentriq concentrate should be withdrawn from the vial and diluted into a polyvinyl chloride (PVC), polyolefin (PO), polyethylene (PE) or polypropylene (PP) infusion bag containing sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection. After dilution, the final concentration of the diluted solution should be between 3.2 and 16.8 mg/mL. The bag should be gently inverted to mix the solution in order to avoid foaming. Once the infusion is prepared it should be administered immediately. Parenteral medicinal products should be inspected visually for particulates and discoloration prior to administration. If particulates or discoloration are observed, the solution should not be used.</p> <p><u>Delayed or missed doses</u> If a planned dose of atezolizumab is missed, it should be administered as soon as possible; it is recommended not to wait until the next planned dose. The schedule of administration must be adjusted to maintain a 3-week interval between doses.</p>

<p><u>Dose modifications during treatment</u> Dose reductions of atezolizumab are not recommended.</p> <p><u>Dose delay or discontinuation</u> Dose modification advice for specified adverse drug reactions:</p>		
Immune related adverse reaction	Severity	Treatment modification
Pneumonitis	Grade 2	Withhold Tecentriq Treatment may be resumed when the event improves to Grade 0 or Grade 1 within 12 weeks, and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day
	Grade 3 or 4	Permanently discontinue Tecentriq
Hepatitis in patients without HCC	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 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
Hepatitis in patients with HCC	If AST/ALT is within normal limits at baseline and increases to >3 x to ≤ 10 x ULN <i>or</i> If AST/ALT is >1 to ≤ 3 x ULN at baseline and increases to >5 x to ≤ 10 x ULN <i>or</i> If AST/ALT is >3 x to ≤ 5 x ULN at baseline and increases to >8 x to ≤ 10 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
	If AST/ALT increases to >10 x ULN	Permanently discontinue

	or total bilirubin increases to >3x ULN	Tecentriq
Colitis	Grade 2 or 3 Diarrhoea (increase of ≥ 4 stools/day over baseline) or 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	Withhold Tecentriq <u>Hypothyroidism:</u> Treatment may be resumed when symptoms are controlled by thyroid replacement therapy and TSH levels are decreasing <u>Hyperthyroidism:</u> Treatment may be resumed when symptoms are controlled by anti-thyroid medicinal product and thyroid function is improving
Adrenal insufficiency	Symptomatic	Withhold Tecentriq Treatment may be resumed when the symptoms improve to Grade 0 or Grade 1 within 12 weeks and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day and patient is stable on

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

	Meningoencephalitis		
	Pancreatitis	Grade 3 or 4 serum amylase or lipase levels increased (> 2 x ULN) or Grade 2 or 3 pancreatitis	Withhold Tecentriq Treatment may be resumed when serum amylase and lipase levels improve to Grade 0 or Grade 1 within 12 weeks, or symptoms of pancreatitis have resolved, and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day
		Grade 4 or any grade of recurrent pancreatitis	Permanently discontinue Tecentriq
	Myocarditis	Grade 2	Withhold Tecentriq Treatment may be resumed when the symptoms improve to Grade 0 or Grade 1 within 12 weeks and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day
		Grade 3 and 4	Permanently discontinue Tecentriq
	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 >	Permanently discontinue Tecentriq

	3.0 x ULN)	
Myositis	Grade 2 or 3	Withhold Tecentriq
	Grade 4 or grade 3 recurrent myositis	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.).

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 or moderate hepatic impairment. Tecentriq has not been studied in patients with severe hepatic impairment.

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ≥ 2

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

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.

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.

Precautions to be taken before handling or administering the medicinal product

For instructions on dilution of the medicinal product before administration, see SmPC Avastin®. Avastin 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 SmPC Avastin.

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.

Paediatric population

The safety and efficacy of bevacizumab in children less than 18 years old have not been established.

There is no relevant use of bevacizumab in the paediatric population in the indications for treatment of cancers of the colon, rectum, breast, lung, ovarian, fallopian tube, peritoneum, cervix and kidney.

<p>Conditions, delays and further rules for participation of patients</p>	<p><u>Inclusion criteria</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Signed informed consent form • Age \geq 18 years • Locally advanced or metastatic and/or unresectable Hepatocellular Carcinoma (HCC) with diagnosis confirmed by histology/cytology or clinically by AASLD criteria in cirrhotic patients • No prior systemic therapy for advanced HCC, including systemic investigational agents • Eligible for treatment with Avastin[®] according to current Avastin[®] product information (Patient Leaflet/Summary of Product Characteristics) and the mentioned contra-indications • At least one measurable untreated lesion • Child-Pugh class A • ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status of 0 or 1 • Adequate hematologic and end-organ function • For patients with active Hepatitis B infection: HBV DNA < 500 IU/ml, and Anti-HBV treatment (per standard of care) for a minimum of 14 days prior to start of therapy and willingness to continue treatment for the length of the MNP • Patient is not pregnant nor lactating, or is not intending to become pregnant or breastfeed during the program. • For woman of childbearing potential: agreement to remain abstinent (refrain from heterosexual intercourse) and refrain from donating eggs or use contraceptive methods with a failure rate < 1%/year during the treatment period, for at least 6 months after the last dose of Avastin[®] and 5 months after the last dose of Tecentriq[®] • For men: agreement to remain abstinent (refrain from heterosexual intercourse) or use contraceptive methods with a failure rate < 1%/year during the treatment period, for at least 6 months after the last dose of Avastin[®] and 5 months after the last dose of Tecentriq[®] • No clinical signs or history of variceal activity within 6 months of starting therapy. An esophago-gastroscopy within six months of starting therapy is mandatory. Varices at risk for bleeding must have been treated. • The patient is not eligible for a clinical trial running with the combination of atezolizumab and bevacizumab and/or a clinical trial running in the envisaged indication of this program. • 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. <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <p>A patient meeting any of the following criteria is not eligible to participate in the MNP:</p> <p><i>HCC and cancer-specific exclusion criteria</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Known fibrolamellar HCC, sarcomatoid HCC, or mixed cholangiocarcinoma and HCC • Prior bleeding event due to esophageal and/or gastric varices within 6 months prior initiation of treatment
---	---

- Local therapy to liver (e.g., RFA, percutaneous ethanol or acetic acid injection, cryoablation, high-intensity focused ultrasound, TACE, TAE, etc.) within 28 days prior to initiation or non-recovery from side effects of any such procedure
 - Moderate or severe ascites
 - History of hepatic encephalopathy
 - Co-infection of HBV and HCV
 - Patients with a history of HCV infection but who are negative for HCV RNA by PCR will be considered non-infected with HCV
 - History of leptomeningeal disease
 - Symptomatic, untreated, or actively progressing central nervous system (CNS) metastases
 - Asymptomatic patients with treated CNS lesions are eligible, provided that all of the following criteria are met:
 - The patient has no history of intracranial hemorrhage or spinal cord hemorrhage.
 - Metastases are limited to the cerebellum or the supratentorial region (i.e., no metastases to the midbrain, pons, medulla, or spinal cord).
 - There is no evidence of interim progression between completion of CNS directed therapy and initiation of MNP treatment.
 - The patient has not undergone stereotactic radiotherapy, whole-brain radiotherapy and/or neurosurgical resection within 28 days prior to initiation of MNP treatment
 - The patient has no ongoing requirement for corticosteroids as therapy for CNS disease. Anticonvulsant therapy at a stable dose is permitted.
 - Asymptomatic patients with CNS metastases newly detected at screening are eligible for the MNP after receiving radiotherapy or surgery, with no need to repeat the screening brain scan.
 - Uncontrolled tumor-related pain
 - Patients requiring pain medication must be on a stable regimen at MNP entry.
 - Symptomatic lesions (e.g., bone metastases or metastases causing nerve impingement) amenable to palliative radiotherapy should be treated prior to enrollment. Patients should be recovered from the effects of radiation. There is no required minimum recovery period.
 - Asymptomatic metastatic lesions that would likely cause functional deficits or intractable pain with further growth (e.g., epidural metastasis that is not currently associated with spinal cord compression) should be considered for loco-regional therapy if appropriate prior to enrollment.
 - Uncontrolled pleural effusion, pericardial effusion, or ascites requiring recurrent drainage procedures (once monthly or more frequently) (Indwelling catheters (e.g., PleurX) allowed.)
- General medical exclusion criteria*
- Major surgical procedure, other than for diagnosis, within 4 weeks prior to initiation of MNP treatment, or anticipation of need for a major surgical procedure during the MNP

- History of malignancy other than HCC within 5 years prior to screening, with the exception of malignancies with a negligible risk of metastasis or death (e.g., 5-year OS rate > 90%), such as adequately treated carcinoma in situ of the cervix, non melanoma skin carcinoma, localized prostate cancer, ductal carcinoma in situ, or Stage I uterine cancer
- Severe infection within 4 weeks prior to initiation of MNP treatment, including, but not limited to, hospitalization for complications of infection, bacteremia, or severe pneumonia
- Treatment with therapeutic oral or IV antibiotics within 2 weeks prior to initiation of MNP treatment

Patients receiving prophylactic antibiotics (e.g., to prevent a urinary tract infection or chronic obstructive pulmonary disease exacerbation) are eligible for the MNP.

- Prior allogeneic stem cell or solid organ transplantation
- Any other disease, metabolic dysfunction, physical examination finding, or clinical laboratory finding that contraindicates the use of an investigational drug, may affect the interpretation of the results, or may render the patient at high risk from treatment complications
- History of uncorrectable electrolyte disorder affecting serum levels of potassium, calcium, or magnesium
- Uncontrolled or symptomatic hypercalcemia (ionized calcium > 1.5 mmol/L, calcium > 12 mg/dL or corrected serum calcium > ULN)
- Treatment with investigational therapy within 28 days prior to initiation of MNP treatment
- Treatment with strong CYP3A4 inducers within 14 days prior to initiation of MNP treatment, including rifampin (and its analogues) or St. John's wort

Exclusion criteria related to atezolizumab

- Active or history of autoimmune disease or immune deficiency, including, but not limited to, myasthenia gravis, myositis, autoimmune hepatitis, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, antiphospholipid antibody syndrome, Wegener granulomatosis, Sjögren syndrome, Guillain-Barré syndrome, or multiple sclerosis with the following exceptions:

Patients with a history of autoimmune-related hypothyroidism who are on thyroid-replacement hormone are eligible for the MNP.

Patients with controlled Type 1 diabetes mellitus who are on an insulin regimen are eligible for the MNP.

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

- Rash must cover < 10% of body surface area
- Disease is well controlled at baseline and requires only low-potency topical corticosteroids
- No occurrence of acute exacerbations of the underlying condition requiring psoralen plus ultraviolet A radiation, methotrexate, retinoids,

	<p>biologic agents, oral calcineurin inhibitors, or high-potency or oral corticosteroids within the previous 12 months</p> <ul style="list-style-type: none"> History of idiopathic pulmonary fibrosis, organizing pneumonia (e.g., bronchiolitis obliterans), drug-induced pneumonitis, or idiopathic pneumonitis, or evidence of active pneumonitis on screening chest computed tomography (CT) scan History of radiation pneumonitis in the radiation field (fibrosis) is permitted. Known active tuberculosis Treatment with a live, attenuated vaccine within 4 weeks prior to initiation of MNP treatment, or anticipation of need for such a vaccine during atezolizumab treatment or within 5 months after the last dose History of severe allergic anaphylactic reactions to chimeric or humanized antibodies or fusion proteins Known hypersensitivity to Chinese hamster ovary cell products or to any component of the atezolizumab or bevacizumab formulation Pregnancy or breastfeeding, or intention of becoming pregnant during MNP treatment or within 5 months after the last dose of atezolizumab or 6 months after the last dose of bevacizumab. Women of childbearing potential must have a negative serum pregnancy test result within 14 days prior to initiation of MNP treatment. Prior treatment with CD137 agonists or immune checkpoint blockade therapies, including anti CTLA-4, anti PD-1, and anti PD-L1 therapeutic antibodies Treatment with systemic immunostimulatory agents (including, but not limited to, interferon and interleukin 2 [IL-2]) within 4 weeks or 5 half-lives of the drug (whichever is longer) prior to initiation Treatment with systemic immunosuppressive medication (including, but not limited to, corticosteroids, cyclophosphamide, azathioprine, methotrexate, thalidomide, and antiTNF-agents) within 2 weeks prior to initiation of MNP treatment, or anticipation of need for systemic immunosuppressive medication during MNP treatment, with the following exceptions: <ul style="list-style-type: none"> Patients who received acute, low-dose systemic immunosuppressant medication or a one-time pulse dose of systemic immunosuppressant medication (e.g., 48 hours of corticosteroids for a contrast allergy) are eligible for the MNP. Patients who received mineralocorticoids (e.g., fludrocortisone), corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or asthma, or low-dose corticosteroids for orthostatic hypotension or adrenal insufficiency are eligible for the MNP <p><i>Exclusion criteria related to Avastin</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Significant cardiovascular disease (such as New York Heart Association Class II or greater cardiac disease, myocardial infarction, or cerebrovascular accident) within 3 months prior to initiation of MNP treatment, unstable arrhythmia, or unstable angina History of congenital long QT syndrome or corrected QT interval >500 ms (calculated with use of the Fridericia method) at screening Inadequately controlled arterial hypertension (defined as systolic blood
--	---

	<p>pressure (BP) \geq 150 mmHg and/or diastolic blood pressure $>$ 100 mmHg), based on an average of \geq 3 BP readings on \geq 2 sessions</p> <p>Anti-hypertensive therapy to achieve these parameters is allowable.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 initiation of MNP treatment • History of hemoptysis (\geq 2.5 mL of bright red blood per episode) within 1 month prior to initiation of MNP treatment • Evidence of bleeding diathesis or significant coagulopathy (in the absence of therapeutic anticoagulation) • Current or recent (within 10 days of first dose of MNP treatment) use of aspirin ($>$ 325 mg/day) or treatment with dipyridole, ticlopidine, clopidogrel, and cilostazol • Current or recent (within 10 days prior to MNP treatment start) use of full dose oral or parenteral anticoagulants or thrombolytic agents for therapeutic (as opposed to prophylactic) purpose <p>Prophylactic anticoagulation for the patency of venous access devices is allowed provided the activity of the agent results in an INR $<$ 1.5 \times ULN and aPTT is within normal limits within 14 days</p> <ul style="list-style-type: none"> • Core biopsy or other minor surgical procedure, excluding placement of a vascular access device, within 3 days prior to the first dose of bevacizumab • History of abdominal or tracheoesophageal fistula, gastrointestinal (GI) perforation, or intra-abdominal abscess within 6 months prior to initiation of MNP treatment • History of intestinal obstruction and/or clinical signs or symptoms of GI obstruction including sub-occlusive disease related to the underlying disease or requirement for routine parenteral hydration, parenteral nutrition, or tube feeding within 6 months prior to initiation of MNP treatment <p>Patients with signs/symptoms of sub-/occlusive syndrome/intestinal obstruction at time of initial diagnosis may be enrolled if they had received definitive (surgical) treatment for symptom resolution.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidence of abdominal free air that is not explained by paracentesis or recent surgical procedure • Serious, non healing or dehiscing wound, active ulcer, or untreated bone fracture • Metastatic disease that involves major airways or blood vessels, or centrally located mediastinal tumor masses ($<$ 30 mm from the carina) of large volume <p>Patients with vascular invasion of the portal or hepatic veins may be enrolled.</p> <ul style="list-style-type: none"> • History of intra-abdominal inflammatory process within 6 months prior to initiation of MNP treatment, including but not limited to peptic ulcer disease, diverticulitis, or colitis • Radiotherapy within 28 days and abdominal/ pelvic radiotherapy within 60 days prior to initiation of MNP treatment, except palliative radiotherapy to bone lesions within 7 days prior to initiation of MNP treatment. Major surgical procedure, open biopsy, or significant traumatic injury within 28
--	---

days prior to initiation of MNP treatment, or abdominal surgery, abdominal interventions or significant abdominal traumatic injury within 60 days prior to initiation of MNP treatment or anticipation of need for major surgical procedure during the course of the MNP or non-recovery from side effects of any such procedure

- Chronic daily treatment with a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)
Occasional use of NSAIDs for the symptomatic relief of medical conditions such as headache or fever is allowed.

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 Tecentriq® and Avastin® will be provided free of charge by nv Roche sa on an individual patient basis following the criteria stated in this program as of from the publication date of the MNP in the authorised programs on the FAMHP website until the combination of the two products or until each one of the 2 products will be commercially available and reimbursed in Belgium in the envisaged indication 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 who are on medical need treatment with the combination of Tecentriq® and Avastin® at the time of reimbursement of both products in Belgium, will switch to commercially available and reimbursed medication and are thus able to continue this combination treatment (Tecentriq® and Avastin®) until the treating physician decides to stop treatment.</p> <p>Patients who are on medical need treatment with the combination of Tecentriq® and Avastin® at the time of reimbursement of Tecentriq® solely in Belgium, will switch to commercially available and reimbursed Tecentriq®. At that moment the enrollment of new patients in this MNP will continue, however, for patients included from that moment onwards, only Avastin® will be provided free of charge by nv Roche sa.</p> <p>Patients already enrolled in the program at the moment the reimbursement is not obtained, will be offered further treatment according to the MNP protocol.</p> <p>New findings with regards 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 MNP at that time will be offered further treatment according to the MNP protocol but no new patients will be enrolled.</p> <p>The applicant commits itself to let the FAMHP know if the indication authorization has been rejected.</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 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.



--	--

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: Sacha Goovaerts: sacha.goovaerts.sg1@roche.com</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>Summary of adverse reactions occurring in patients treated with atezolizumab (in monotherapy or in combination):</p> <table border="1" data-bbox="411 1205 1549 2027"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="411 1205 1018 1272">Atezolizumab monotherapy</th> <th data-bbox="1018 1205 1549 1272">Atezolizumab in combination therapy</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="411 1272 1549 1346">Infections and infestations</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1346 608 1451">Very common</td> <td data-bbox="608 1346 1018 1451">urinary tract infection^a</td> <td data-bbox="1018 1346 1549 1451">lung infection^b</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1451 608 1518">Common</td> <td data-bbox="608 1451 1018 1518"></td> <td data-bbox="1018 1451 1549 1518">sepsis^{aj}</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="411 1518 1549 1585">Blood and lymphatic system disorders</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1585 608 1697">Very common</td> <td data-bbox="608 1585 1018 1697"></td> <td data-bbox="1018 1585 1549 1697">anaemia, thrombocytopenia^c, neutropenia^d, leukopenia^e</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1697 608 1765">Common</td> <td data-bbox="608 1697 1018 1765">thrombocytopenia^c</td> <td data-bbox="1018 1697 1549 1765">lymphocyte count decreased</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="411 1765 1549 1832">Immune system disorders</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1832 608 1899">Common</td> <td data-bbox="608 1832 1018 1899">infusion-related reaction^f</td> <td data-bbox="1018 1832 1549 1899">infusion-related reaction^h</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="411 1899 1549 1966">Endocrine disorders</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1966 608 2027">Very</td> <td data-bbox="608 1966 1018 2027"></td> <td data-bbox="1018 1966 1549 2027">hypothyroidism^g</td> </tr> </tbody> </table>	Atezolizumab monotherapy		Atezolizumab in combination therapy	Infections and infestations			Very common	urinary tract infection ^a	lung infection ^b	Common		sepsis ^{aj}	Blood and lymphatic system disorders			Very common		anaemia, thrombocytopenia ^c , neutropenia ^d , leukopenia ^e	Common	thrombocytopenia ^c	lymphocyte count decreased	Immune system disorders			Common	infusion-related reaction ^f	infusion-related reaction ^h	Endocrine disorders			Very		hypothyroidism ^g
Atezolizumab monotherapy		Atezolizumab in combination therapy																																
Infections and infestations																																		
Very common	urinary tract infection ^a	lung infection ^b																																
Common		sepsis ^{aj}																																
Blood and lymphatic system disorders																																		
Very common		anaemia, thrombocytopenia ^c , neutropenia ^d , leukopenia ^e																																
Common	thrombocytopenia ^c	lymphocyte count decreased																																
Immune system disorders																																		
Common	infusion-related reaction ^f	infusion-related reaction ^h																																
Endocrine disorders																																		
Very		hypothyroidism ^g																																

	common		
	Common	hypothyroidism ^g	
	Uncommon	hyperthyroidism ^h , diabetes mellitus ⁱ , adrenal insufficiency ^j	
	Rare	hypophysitis ^k	
Metabolism and nutrition disorders			
	Very common	decreased appetite	decreased appetite
	Common	hypokalaemia, hyponatraemia, hyperglycaemia	hypokalaemia, hyponatraemia, hypomagnesaemia
Nervous system disorders			
	Very Common		peripheral neuropathy ^l , dizziness, headache
	Common		syncope
	Uncommon	Guillain-Barré syndrome ^m , meningoencephalitis ⁿ	
	Rare	myasthenic syndrome ^o	
Cardiac disorders			
	Rare	myocarditis ^p	
Vascular disorders			
	Common	hypotension	
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders			
	Very common	cough, dyspnoea	dyspnoea, cough
	Common	pneumonitis ^q , hypoxia, nasal congestion, nasopharyngitis	dysphonia
Gastrointestinal disorders			
	Very common	nausea, vomiting, diarrhoea ^r	nausea, diarrhoea ^r , constipation, vomiting
	Common	abdominal pain, colitis ^s ,	stomatitis, dysgeusia

		dysphagia, oropharyngeal pain ^t	
Uncommon		pancreatitis ^u	
Hepatobiliary disorders			
Common		AST increased, ALT increased, hepatitis ^v	AST increased, ALT increased
Skin and subcutaneous tissue disorders			
Very Common		rash ^w , pruritus	rash ^w , pruritus
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
Very common		arthralgia, back pain, musculoskeletal pain ^x	arthralgia, musculoskeletal pain ^x , back pain
Uncommon		myositis ^y	
Renal and urinary disorders			
Common			proteinuria ^z
Rare		nephritis ^{aa}	
General disorders and administration site conditions			
Very Common		pyrexia, fatigue, asthenia	pyrexia, fatigue, asthenia, oedema peripheral
Common		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 pseudomonas.</p> <p>^b Includes reports of pneumonia, bronchitis, lung infection, lower respiratory tract infection, infective exacerbation of COPD, infectious pleural effusion, tracheobronchitis, atypical pneumonia, lung abscess, paraneoplastic pneumonia, pyopneumothorax, pleural infection.</p> <p>^c Includes reports of blood creatinine increased, hypercreatininaemia</p> <p>^d Includes reports of thrombocytopenia, platelet count decreased.</p> <p>^e Includes reports of neutropenia, neutrophil count decreased, febrile neutropenia, neutropenic sepsis, granulocytopenia.</p> <p>^f Includes reports of white blood cell count decreased leukopenia.</p> <p>^g Includes reports of lymphopenia, lymphocyte count decreased</p> <p>^h Includes reports of infusion related reaction</p> <p>ⁱ Includes reports of autoimmune hypothyroidism, autoimmune thyroiditis, blood thyroid stimulating hormone abnormal, blood thyroid stimulating hormone decreased, blood thyroid stimulating hormone increased, euthyroid sick syndrome, goitre, hypothyroidism, myxedema coma, thyroid disorder, thyroid function test abnormal, thyroiditis, , thyroxine decreased, thyroxine free decreased, thyroxine free increased, thyroxine increased, tri-iodothyronine decreased, tri-iodothyronine free abnormal, tri-iodothyronine free decreased, tri-iodothyronine free increased, silent thyroiditis, thyroiditis chronic.</p> <p>^j Includes reports of hyperthyroidism, Basedow's disease, endocrine ophthalmopathy, exophthalmos.</p> <p>^k Includes reports of diabetes mellitus, type 1 diabetes mellitus, diabetic ketoacidosis, ketoacidosis.</p> <p>^l Includes reports of adrenal insufficiency and primary adrenal insufficiency.</p> <p>^m Includes reports of hypophysitis and temperature regulation disorder.</p> <p>ⁿ Includes reports of hypomagnesaemia, blood magnesium decreased</p> <p>^o Includes reports of neuropathy peripheral, autoimmune neuropathy, peripheral sensory neuropathy, polyneuropathy, herpes zoster, peripheral motor neuropathy, neuralgic amyotrophy, peripheral sensorimotor neuropathy, toxic neuropathy, axonal neuropathy, lumbosacral plexopathy, neuropathic arthropathy, peripheral nerve infection.</p>			

- ^p Includes reports of Guillain-Barré syndrome demyelinating polyneuropathy.
- ^q Includes reports of encephalitis, meningitis, photophobia.
- ^r Includes reports of myasthenia gravis.
- ^s Reported in studies outside the pooled dataset. The frequency is based on the program wide exposure.
- ^t Includes reports of pneumonitis, lung infiltration, bronchiolitis, interstitial lung disease, radiation pneumonitis.
- ^u Includes reports of diarrhoea, defaecation urgency, frequent bowel movements, diarrhoea haemorrhagic.
- ^v Includes reports of colitis, autoimmune colitis, colitis ischaemic, colitis microscopic, colitis ulcerative.
- ^w Includes reports of oropharyngeal pain, oropharyngeal discomfort, throat irritation.
- ^x Includes reports of autoimmune pancreatitis, pancreatitis, pancreatitis acute, lipase increased, amylase increased.
- ^y 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.
- ^z Includes reports of acne, acne pustular, dermatitis, dermatitis acneiform, dermatitis allergic, dermatitis bullous, dermatitis exfoliative generalised, drug eruption, eczema, eczema infected, erythema, erythema multiforme, erythema of eyelid, exfoliative rash, folliculitis, furuncle, palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome, rash, rash erythematous, rash follicular, rash generalised, rash macular, rash maculo-papular, rash papular, rash pruritic, rash pustular, rash vesicular, seborrhoeic dermatitis, skin exfoliation, skin toxicity, skin ulcer, toxic epidermal necrolysis, toxic skin eruption.
- ^{aa} Includes reports of musculoskeletal pain, myalgia, bone pain.
- ^{ab} Includes reports of myositis, rhabdomyolysis, polymyalgia rheumatica, dermatomyositis, muscle abscess, myoglobin urine present.
- ^{ac} Includes reports of proteinuria, protein urine present, haemoglobinurea, urine abnormality, nephrotic syndrome.
- ^{ad} Includes report of nephritis, Henoch-Schonlein Purpura nephritis.
- ^{ae} Includes report of hypokalaemia, blood potassium decreased.
- ^{af} Includes report of hyponatraemia, blood sodium decreased.
- ^{ag} Includes report of hypoxia, oxygen saturation decreased.
- ^{ah} Includes report of alopecia, madarosis, alopecia areata, alopecia totalis, hypotrichosis.
- ^{ai} Includes reports of hypertension, blood pressure increased, hypertensive crisis, blood pressure systolic increased, diastolic hypertension, blood pressure inadequately controlled, retinopathy hypertensive. hypertensive nephropathy, essential hypertension.
- ^{aj} Includes reports of sepsis, septic shock, urosepsis, neutropenic sepsis, pulmonary sepsis, bacterial sepsis, klebsiella sepsis, abdominal sepsis, candida sepsis, escherichia sepsis, pseudomonas sepsis, staphylococcal sepsis.

For the full description of the safety profile of bevacizumab, we refer to the SmPC Avastin®

	Tecentriq + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (n=393)		Tecentriq + Paclitaxel + Carboplatin (n=400)
Blood and lymphatic system disorders			
Very Common	anaemia, febrile neutropenia ⁺ , neutropenia ^{a, +} , thrombocytopenia ^{‡, b}	Very common	anaemia, neutropenia ^{a, +} , thrombocytopenia ^{‡, b}
-	-	Common	febrile neutropenia ⁺
Endocrine disorders			
Very common	hypothyroidism ^{‡, c}	Very common	-
Common	hyperthyroidism [‡]	Common	hypothyroidism ^{‡, c} , hyperthyroidism [‡]
Uncommon	hypophysitis [‡]	Uncommon	-
Metabolism and nutrition disorders			
Very common	hypomagnesaemia	Very common	-
Common	-	Common	hypomagnesaemia
Nervous system disorders			
Very common	peripheral neuropathy ^d	Very common	peripheral neuropathy ^d
Uncommon	noninfective encephalitis ^{‡, e}	Uncommon	-
Gastrointestinal disorders			
Very common	constipation, stomatitis	Very common	constipation
Common	-	Common	stomatitis
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
Very common	musculoskeletal pain [‡]	Very common	-
Common	-	Common	musculoskeletal pain [‡]
⁺ Fatal cases of febrile neutropenia have been observed when Tecentriq is given in combination with bevacizumab, paclitaxel and carboplatin. [‡] Observed rate in the combination represents a clinically relevant difference in comparison to Tecentriq monotherapy. ^a Includes reports of neutropenia, neutrophil count decreased, febrile neutropenia, neutropenic sepsis. ^b Includes reports of thrombocytopenia and platelet count decreased. ^c Includes reports of hypothyroidism, blood thyroid stimulating hormone increased, blood thyroid stimulating hormone decreased, autoimmune thyroiditis, goitre, thyroiditis, thyroxine free decreased, tri-iodothyronine free decreased. ^d Includes reports of neuropathy peripheral, peripheral sensory neuropathy, polyneuropathy, herpes zoster, peripheral motor neuropathy, neuralgic amyotrophy, peripheral sensorimotor neuropathy, toxic neuropathy. ^e Includes reports of encephalitis.			