

Naam geneesmiddel	Tecentriq® in combinatie met nab-paclitaxel
Naam actieve substantie	Atezolizumab Nab-paclitaxel
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>Tecentriq® (atezolizumab) voor het gebruik in combinatie met nab-paclitaxel voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare, lokaal gevorderde of gemetastaseerde triple negatieve, PD-L1 positieve borstkanker (PD-L1 expressie \geq 1% op immuuncellen) nog niet voorheen behandeld met chemotherapie voor de metastatische ziekte</p> <p><u>Dosering en duur</u> Tecentriq® in combinatie met nab-paclitaxel dient geïnitieerd te worden door en onder toezicht plaats te vinden van een bevoegd arts met ervaring in de behandeling van kanker.</p> <p>De aanbevolen dosering van Tecentriq® is 840 mg (14 ml Tecentriq®-concentraat uit de injectieflacon 1200mg/20ml), elke 2 weken intraveneus toegediend. De aanbevolen dosering van nab-paclitaxel is 100 mg/m² intraveneus toegediend op dag 1, 8 en 15 van elke 28-dagen durende cyclus.</p> <p>Voor elke cyclus van 28 dagen, wordt Tecentriq® toegediend op dag 1 en 15 terwijl nab-paclitaxel wordt toegediend op dag 1, 8 en 15 van dezelfde 28-dagen durende cyclus.</p> <p>Het wordt aanbevolen de behandeling met Tecentriq® in combinatie met nab-paclitaxel voort te zetten tot verlies van klinisch voordeel of onaanvaardbare toxiciteit.</p> <p><u>Wijze van toediening van Tecentriq®</u> Tecentriq® is voor intraveneus gebruik. De infusies mogen niet in één keer of als intraveneuze bolus worden toegediend. De aanvangsdosis Tecentriq® moet gedurende een periode van 60 minuten worden toegediend. Als de eerste infusie goed wordt verdragen, dan kunnen alle daaropvolgende infusies gedurende 30 minuten worden toegediend.</p> <p><u>Instructies over verdunning</u> Er moet 14 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 PVC, polyethyleen (PE) of polyolefine met een inhoud van 250 ml. Na verdunning moet 1 ml oplossing ongeveer 3,2 mg Tecentriq® bevatten (840 mg/264 ml). 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> Wanneer een geplande dosis van Tecentriq® 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 2 weken blijft.</p>

Dosisaanpassingen tijdens de behandeling
Dosisverlagingen van Tecentriq® worden niet aanbevolen

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

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

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)

Opmerking: Toxiciteitsgraden komen overeen met *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Versie 4.0 (NCI-CTCAE v.4.)*.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Tecentriq® bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Ouderen
Gebaseerd op een populatiefarmacokinetische (PK)-analyse is er geen dosisaanpassing van Tecentriq® nodig bij patiënten ≥ 65 jaar.

Verminderde nierfunctie
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.

Verminderde leverfunctie
Gebaseerd op een populatie-PK-analyse is er geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie. Tecentriq® is niet onderzocht bij patiënten met een matig of ernstig verminderde leverfunctie.

Wijze van toediening van nab-paclitaxel
Gereconstitueerde nab-paclitaxel-suspensie moet intraveneus worden toegediend via een infuusset met een 15 μ m-filter. Om toediening van de volledige dosis zeker te stellen, wordt aanbevolen de intraveneuze lijn na toediening door te spoelen met een 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride oplossing voor injectie.

Reconstitutie en toediening van het product
Nab-paclitaxel wordt als steriel gelyofiliseerd poeder voor reconstitutie vóór gebruik geleverd. Na reconstitutie bevat elke ml suspensie 5 mg paclitaxel geformuleerd als albumine-gebonden nanodeeltjes.
100 mg injectieflacon: injecteer met behulp van een steriele injectiespuit langzaam gedurende minimaal 1 minuut 20 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie in een injectieflacon nab-paclitaxel.
De oplossing dient te worden gericht op de binnenwand van de injectieflacon. De oplossing mag niet rechtstreeks op het poeder worden gespoten, aangezien dit tot schuimvorming leidt. Na deze toevoeging, dient de injectieflacon minimaal 5 minuten met rust gelaten te worden om ervoor te zorgen dat de vaste stof goed bevochtigd wordt. De injectieflacon dient vervolgens gedurende ten minste 2 minuten voorzichtig en langzaam omgezwinkt en/of omgekeerd te worden tot volledige resuspensie van alle aanwezige poeder optreedt. Schuimvorming moet worden vermeden. Indien schuimvorming of klonteren optreedt, dient u

de oplossing ten minste 15 minuten te laten staan totdat het schuim verdwijnt.
De gereconstitueerde suspensie dient melkachtig en homogeen te zijn zonder zichtbare neerslag. Er kan enige bezinking van de gereconstitueerde suspensie optreden. Indien neerslag of bezinking zichtbaar is, dient de injectieflacon weer zachtjes te worden omgekeerd om vóór gebruik voor volledige resuspensie te zorgen.

De suspensie in de injectieflacon dient te worden geïnspecteerd op de aanwezigheid van deeltjes. De gereconstitueerde suspensie mag niet worden toegediend als er deeltjes worden waargenomen in de injectieflacon.

Het exacte doseringsvolume van 5 mg/ml suspensie vereist voor de patiënt dient te worden berekend en de gepaste hoeveelheid gereconstitueerde nab-paclitaxel dient te worden geïnjecteerd in een lege, steriele PVC- of niet-PVC-houdende infuuszak.

Dosisaanpassing tijdens de behandeling van borstkanker

Voor patiënten die ernstige neutropenie (aantal neutrofielen < 500 cellen/mm³ gedurende een week of langer) of ernstige sensorische neuropathie ondervinden tijdens de behandeling met nab-paclitaxel, dient de dosering verlaagd te worden. Nab-paclitaxel mag pas weer worden toegediend nadat het aantal neutrofielen hersteld is tot > 1500 cellen/mm³. Voor graad 3 sensorische neuropathie dient de behandeling te worden gestaakt tot een herstel tot graad 1 of 2, gevolgd door een dosisvermindering voor alle volgende kuren.

Dosisaanpassing bij hematologische toxiciteit

Hematologische toxiciteit	Voorkomen	Wekelijkse nab-paclitaxel dosis (mg/m ²)
Febriële neutropenie (dalwaarde ANC < 500/μL met koorts > 38°C) Uitstel van de eerste toediening nab-paclitaxel binnen een cyclus gedurende > 7 dagen als ANC < 1500/μL	Eerste keer	75
of	Tweede keer	50
Uitstel van de eerste toediening nab-paclitaxel binnen een cyclus gedurende > 7 dagen als ANC < 1500/μL		
of	Derde keer	Stop de behandeling
Dalwaarde ANC < 500/μL gedurende > 7 dagen Thrombocytenaantal < 50.000/μL	Eerste keer	75

Dosisaanpassing bij neurologische toxiciteit

Neurologische toxiciteit	Voorkomen	Wekelijkse nab-paclitaxel dosis (mg/m ²)
Perifere neuropathie graad 3 of 4	Eerste keer	De dosis niet geven totdat er een verbetering optreedt ≤ graad 1; hervat de

		behandeling aan een dosis 75 mg/m ²
	Tweede keer	De dosis niet geven totdat er een verbetering optreedt ≤ graad 1; hervat de behandeling aan een dosis 50 mg/m ²
	Derde keer	Stop de behandeling
<p>Speciale patiëntgroepen</p> <p>Patiënten met leverfunctiestoornis Voor patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (totaal bilirubine > 1 tot ≤ 1,5 x ULN en aspartaataminotransferase [ASAT] ≤ 10 x ULN) hoeft de dosering niet te worden aangepast, ongeacht de indicatie. Deze patiënten dienen met dezelfde dosering te worden behandeld als patiënten met een normale leverfunctie. Voor patiënten met gemetastaseerde borstkanker en patiënten met niet-kleincellige longkanker die een matige tot ernstige leverfunctiestoornis hebben (totaal bilirubine > 1,5 tot ≤ 5 x ULN en ASAT ≤ 10 x ULN), wordt een dosisverlaging van 20% aanbevolen. De verlaagde dosis kan worden verhoogd tot de dosis voor patiënten met een normale leverfunctie als de patiënt de behandeling gedurende minstens twee cycli goed verdraagt. Voor patiënten met een totaal bilirubine > 5 x ULN of ASAT > 10 x ULN zijn er onvoldoende gegevens om een doseringsadvies te doen, ongeacht de indicatie.</p> <p>Patiënten met nierfunctiestoornis Voor patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (geschatte creatinineklaring ≥ 30 tot < 90 ml/min) hoeft de aanvangsdosis van nab-paclitaxel niet te worden aangepast. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om dosisveranderingen van nab-paclitaxel aan te bevelen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of een terminale nieraandoening (geschatte creatinineklaring < 30 ml/min).</p> <p>Ouderen Naast die voor alle patiënten, worden geen verdere dosisverlagingen aanbevolen voor patiënten van 65 jaar en ouder.</p> <p>Pediatrische patiënten De veiligheid en werkzaamheid van nab-paclitaxel bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0 tot 17 jaar zijn niet vastgesteld. Er is geen relevante toepassing van nab-paclitaxel bij pediatrische patiënten.</p>		

<p>Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten</p>	<p><u>Inclusiecriteria:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. De patiënt moet door de aanvragende arts duidelijk en volledig geïnformeerd zijn en schriftelijk toestemming hebben gegeven vóór de start van de behandeling 2. Patiënt is ≥ 18 years oud. 3. De patiënt is gediagnosticeerd met lokaal gevorderde of gemetastaseerde triple negatieve borstkanker (HER2-negatief, ER- en PR-negatief) <ol style="list-style-type: none"> a. Bevestiging van HER2-negatieve tumor, gedefinieerd als een immunohistochemie (IHC)-score 0 of 1+, en/of een in-situhybridisatie (ISH)-ratio van < 2.0, aangetoond met behulp van een gevalideerde test. b. ER (oestrogeen receptor) en PR (progesterone receptor) negativiteit gedefinieerd als $< 1\%$ van de cellen met hormonale receptor-expressie via immunohistochemische (IHC) analyse. 4. De patiënt heeft een PD-L1-positieve borstkanker: PD-L1-positiviteit wordt gedefinieerd als een PD-L1-expressie $\geq 1\%$ immunohistochemisch getest op tumor immuuncellen via SP142 (test uitgevoerd door Histogenex). 5. De patiënt komt in aanmerking voor taxane monotherapie (i.e. afwezigheid van snelle klinische progressie, levensbedreigende viscerale metastasering, of nood aan snelle symptoom- en/of ziektecontrole). 6. De patiënt heeft een meetbare ziekte gebaseerd op de RECIST 1.1 criteria 7. De patiënt heeft een ECOG performance status van 0 of 1. 8. De patiënt heeft een adequate hematologische functie en orgaanfunctie, gedefinieerd door de volgende resultaten bij laboratoriumonderzoek voorafgaand aan de eerste toediening van de behandeling: <ul style="list-style-type: none"> • $ANC \geq 1500$ cellen/μL • Lymfocytentelling $\geq 500/\mu L$ • Bloedplaatjesaantal $\geq 100.000/\mu L$ • Hemoglobine ≥ 9.0 g/dL (patiënten mogen een transfusie hebben gekregen of behandeling met erythropoëtische geneesmiddelen om dit criterium te bereiken) • AST, ALT en alkaline fosfatase $\leq 2.5 \times ULN$, met de volgende uitzonderingen: <ul style="list-style-type: none"> - Patiënten met gedocumenteerde levermetastasen: AST en ALT $\leq 5 \times ULN$ - Patiënten met gedocumenteerde lever- of botmetastasen: alkaline fosfatase $\leq 5 \times ULN$ • Serum bilirubine $\leq 1.25 \times ULN$ • INR en aPTT $\leq 1.5 \times ULN$ 9. De patiënt komt niet in aanmerking voor een klinische studie die momenteel in België wordt uitgevoerd in de indicatie waarvoor dit medisch nood programma is bedoeld. 10. De patiënt kan niet op adequate wijze worden behandeld met de goedgekeurde en in de handel verkrijgbare alternatieve behandelingen, in overeenstemming met klinische richtlijnen, omwille van doeltreffendheid- en/of veiligheidsredenen. <p><u>Exclusiecriteria:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Voorafgaande behandeling met chemotherapie of een andere systemische therapie voor lokaal gevorderd of gemetastaseerd TNBC. Voorafgaande chemotherapie (inclusief taxanen) in the neoadjuvante of adjuvante situatie is toegelaten als de behandeling volledig was ≥ 12 maanden voorafgaandelijk aan de inclusie in het medisch noodprogramma. 2. Voorafgaande behandeling met andere immuuntherapieën 3. Gekende overgevoeligheid of allergie voor biologische geneesmiddelen geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster of voor de actieve stof atezolizumab of een van de
---	---

- hulpstoffen van Tecentriq®.
4. Voorgeschiedenis van autoimmuunziekte (e.g. lupus, ulceratieve colitis). Patiënten met een voorgeschiedenis van autoimmuun-gerelateerde hypothyroïdie maar momenteel stabiel onder de behandeling kunnen geïnccludeerd worden in dit MNP. Patiënten met diabetes mellitus type I onder controle onder insulinebehandeling zijn ook toegestaan.
 5. Patiënten met eczeem, psoriasis, lichen simplex chronicus of vitiligo met dermatologische manifestaties kunnen enkel geïnccludeerd worden in dit MNP onder volgende voorwaarden:
 - Rash over minder dan 10% van het lichaamsoppervlak, de ziekte is onder controle met gebruik van eventueel zwakke topische steroïden.
 6. Voorgeschiedenis van HIV (human immunodeficiency virus), actieve hepatitis B of hepatitis C of tuberculose
 7. Behandeling met systemische immunostimulatoire agentia
 8. Behandeling met systemische corticosteroïden of andere systemische immunosuppressiva (incl. maar niet gelimiteerd tot corticosteroïden, cyclofosfamide, azathioprine, metothrexaat, thalidomide en anti-tumor necrosis factor (TNF) agentia) binnen de 2 weken voorafgaand aan de start van de behandeling
 9. Actieve of onbehandelde metastasen van het centraal zenuwstelsel. Patiënten met hersenmetastasering die voorafgaand werden behandeld en stabiel zijn kunnen geïnccludeerd worden in het MNP.
 10. Voorgeschiedenis van idiopathische pulmonaire fibrose (incl pneumonitis), medicatie-geïnduceerde pneumonitis, pneumonie of evidentie voor actieve pneumonitis op screening thorax CT.
 11. Gekende overgevoeligheid voor nab-paclitaxel of een van zijn hulpstoffen
 12. Patiënten met neutrofielenaantal 1500 cellen/mm³
 13. Zwangerschap of het geven van borstvoeding of de intentie om zwanger te worden tijdens de verloop van het medisch noodprogramma.

Tecentriq® voor gebruik in combinatie met nab-paclitaxel zal alleen beschikbaar worden gesteld na goedkeuring door bevoegde Roche-medewerkers van een door de behandelend arts ingediend verzoek voor een bepaalde patiënt. Het starten en uitvoeren van de behandeling met Tecentriq® in combinatie met nab-paclitaxel voor een bepaalde patiënt valt onder de volledige en enige verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

Na goedkeuring van het verzoek van de arts zal NV Roche SA de medicatie naar de ziekenhuisapotheek sturen.

In chronologische volgorde:

- De behandelende arts dient een verzoek in via de Roche ProPatient applicatie
- Het Roche medisch team dat hiervoor verantwoordelijk is, zal de indiening evalueren:
 - o Als de aanvraag niet geldig is, zal de behandelende arts binnen de 48 uur gecontacteerd worden door het Roche medisch team
 - o 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. Tecentriq® (atezolizumab) en/of nab-paclitaxel zal geleverd worden (~~3~~2 dozen Tecentriq® 1200 mg voor een behandelingsperiode van 4 weken, het aantal dozen nab-paclitaxel dat noodzakelijk is volgens het lichaamsoppervlakte van de patiënt) binnen de 5 werkdagen aan de ziekenhuisapotheek na het positieve advies.
- Nadat de ziekenhuisapotheek het geneesmiddel ontvangen heeft, zal de ziekenhuisapotheeker de specifieke ziekenhuisregels volgen om het geneesmiddel aan

	<p>de behandelende arts af te leveren.</p> <ul style="list-style-type: none">- De behandelende arts zal de behandeling toedienen aan de patiënt in het ziekenhuis.
--	--

Looptijd	<p>Het programma start zodra het door de gezondheidsinstanties in België is goedgekeurd. Bij patiënten die met Tecentriq® en nab-paclitaxel in dit programma starten, wordt deze medicatie door Roche gratis aangeboden op een individuele patiënten basis aan de hand van bovengenoemde criteria totdat het product Tecentriq® in België commercieel verkrijgbaar is en terugbetaald in de vooropgestelde indicatie, of totdat de behandelende arts beslist dat de patiënt niet langer een voordeel heeft door het verderzetten van de behandeling, afhankelijk wat eerst komt. Patiënten die in het medische nood programma (MNP) worden behandeld met Tecentriq® op het moment van terugbetaling in België, zullen overschakelen op commercieel beschikbare en terugbetaalde medicatie. Het MNP programma zal worden stopgezet voor Tecentriq®. Het programma zal echter wel verder lopen voor het verkrijgen van nab-paclitaxel zodat de patiënt verder kan worden behandeld met Tecentriq® op terugbetaling enerzijds en nab-paclitaxel via het MNP anderzijds.</p> <p>Ook nieuwe patiënten zullen in het programma kunnen worden opgenomen nadat Tecentriq werd goedgekeurd voor terugbetaling maar enkel en alleen voor het verkrijgen van nab-paclitaxel voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde triple negatieve, PD-L1-positieve borstkanker, en voor gebruik in combinatie met Tecentriq® (atezolizumab).</p> <p>Als Tecentriq® geen terugbetaling krijgt in België voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde triple negatieve, PD-L1-positieve borstkanker, dan wordt het MNP stopgezet. Alle patiënten die op dat moment deelnamen aan het Medisch Noodprogramma zullen verdere behandeling aangeboden krijgen volgens het MNP-protocol, maar geen nieuwe patiënten zullen starten in het MNP.</p> <p>Nieuwe bevindingen met betrekking tot de risico-batenbeoordeling kunnen leiden tot beëindiging van het programma. Roche behoudt zich het recht om de toelatingscriteria te wijzigen of het programma te beëindigen.</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 verlenging.</p> <p>In chronologische volgorde:</p> <ul style="list-style-type: none"> - De behandelende arts dient een verzoek in via de Roche ProPatient applicatie - Het Roche medisch team dat hiervoor verantwoordelijk is, zal de indiening evalueren: <ul style="list-style-type: none"> o Als de aanvraag niet geldig is, zal de behandelende arts binnen de 48 uur gecontacteerd worden door het Roche medisch team o 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. Tecentriq® (atezolizumab) en/of nab-paclitaxel zal geleverd worden binnen de 5 werkdagen aan de ziekenhuisapotheek na het positieve advies. - Nadat de ziekenhuisapotheek het geneesmiddel ontvangen heeft, zal de ziekenhuisapotheeker de specifieke ziekenhuisregels volgen om het geneesmiddel aan de behandelende arts af te leveren. - De behandelende arts zal de behandeling toedienen aan de patiënt in het ziekenhuis.
Verantwoordelijke	<p>NV Roche SA Dantestraat 75 Rue Dante B - Brussel 1070 Bruxelles Tel: +32.2.525.82.11</p>

Fax: +32.2.525.84.66

Christine Lenaerts, MD

christine.lenaerts@roche.com

Tel : +32.2.525.83.23

Contactpersoon:

Anissa Leonard, MD

anissa.leonard@roche.com

Tel: +32.2.525.82.48

<p>Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel</p>	<p>Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften: niet-gebruikte geneesmiddelen moeten zo spoedig mogelijk nadat de patiënt gestopt is met het medical need programma onder verantwoordelijkheid van de voorschrijvende arts in een daarvoor geschikte faciliteit vernietigd worden. Vernietiging van de ongebruikte medicatie moet worden gedocumenteerd in het Roche ProPatient-systeem op de website www.rochepro.be. De medicatie die wordt geleverd voor een individueel patiëntverzoek in het kader van het medical need programma, kan alleen voor de betreffende patiënt worden gebruikt.</p>																																																		
<p>Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen</p>	<p>De behandelende arts moet onmiddellijk worden geïnformeerd als de patiënt eventuele bijwerkingen zou ervaren. De behandelende arts zal dan beslissen of de behandeling al dan niet zal worden voortgezet of er gelijktijdige therapie nodig is.</p> <p>De volgende bijwerkingen traden op bij patiënten die in klinische studies met Tecentriq® werden behandeld:</p> <table border="1" data-bbox="414 763 1541 2011"> <tr> <td colspan="2">Bloed en lymfestelselaandoeningen</td> </tr> <tr> <td>Vaak</td> <td>Trombocytopenie</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Immuunsysteemaandoeningen</td> </tr> <tr> <td>Vaak</td> <td>Overgevoeligheid</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Endocriene aandoeningen</td> </tr> <tr> <td>Vaak</td> <td>Hypothyreoïdie^a, hyperthyreoïdie^b</td> </tr> <tr> <td>Soms</td> <td>Diabetes mellitus^c, bijnierinsufficiëntie^d</td> </tr> <tr> <td>Zelden</td> <td>Hypofysitis</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Voedings- en stofwisselingsstoornissen</td> </tr> <tr> <td>Zeer vaak</td> <td>Verminderde eetlust</td> </tr> <tr> <td>Vaak</td> <td>Hypokaliëmie, hyponatriëmie</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Zenuwstelselaandoeningen</td> </tr> <tr> <td>Soms</td> <td>Syndroom van Guillain-Barré^e, niet-infectieuze meningitis^f</td> </tr> <tr> <td>Zelden</td> <td>Niet-infectieuze encefalitis^g, myastheen syndroom^h</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Hartaandoeningen</td> </tr> <tr> <td>Zelden</td> <td>Myocarditis^h</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Bloedvataandoeningen</td> </tr> <tr> <td>Vaak</td> <td>Hypotensie</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</td> </tr> <tr> <td>Zeer vaak</td> <td>Dyspneu</td> </tr> <tr> <td>Vaak</td> <td>Pneumonitisⁱ, hypoxie, verstopte neus</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Maagdarmsstelselaandoeningen</td> </tr> <tr> <td>Zeer vaak</td> <td>Misselijkheid, Braken, diarree</td> </tr> <tr> <td>Vaak</td> <td>Buikpijn, colitis^j, dysfagie</td> </tr> <tr> <td>Soms</td> <td>Pancreatitis^k, verhoogde lipase</td> </tr> </table>	Bloed en lymfestelselaandoeningen		Vaak	Trombocytopenie	Immuunsysteemaandoeningen		Vaak	Overgevoeligheid	Endocriene aandoeningen		Vaak	Hypothyreoïdie ^a , hyperthyreoïdie ^b	Soms	Diabetes mellitus ^c , bijnierinsufficiëntie ^d	Zelden	Hypofysitis	Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Zeer vaak	Verminderde eetlust	Vaak	Hypokaliëmie, hyponatriëmie	Zenuwstelselaandoeningen		Soms	Syndroom van Guillain-Barré ^e , niet-infectieuze meningitis ^f	Zelden	Niet-infectieuze encefalitis ^g , myastheen syndroom ^h	Hartaandoeningen		Zelden	Myocarditis ^h	Bloedvataandoeningen		Vaak	Hypotensie	Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Zeer vaak	Dyspneu	Vaak	Pneumonitis ⁱ , hypoxie, verstopte neus	Maagdarmsstelselaandoeningen		Zeer vaak	Misselijkheid, Braken, diarree	Vaak	Buikpijn, colitis ^j , dysfagie	Soms	Pancreatitis ^k , verhoogde lipase
Bloed en lymfestelselaandoeningen																																																			
Vaak	Trombocytopenie																																																		
Immuunsysteemaandoeningen																																																			
Vaak	Overgevoeligheid																																																		
Endocriene aandoeningen																																																			
Vaak	Hypothyreoïdie ^a , hyperthyreoïdie ^b																																																		
Soms	Diabetes mellitus ^c , bijnierinsufficiëntie ^d																																																		
Zelden	Hypofysitis																																																		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen																																																			
Zeer vaak	Verminderde eetlust																																																		
Vaak	Hypokaliëmie, hyponatriëmie																																																		
Zenuwstelselaandoeningen																																																			
Soms	Syndroom van Guillain-Barré ^e , niet-infectieuze meningitis ^f																																																		
Zelden	Niet-infectieuze encefalitis ^g , myastheen syndroom ^h																																																		
Hartaandoeningen																																																			
Zelden	Myocarditis ^h																																																		
Bloedvataandoeningen																																																			
Vaak	Hypotensie																																																		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen																																																			
Zeer vaak	Dyspneu																																																		
Vaak	Pneumonitis ⁱ , hypoxie, verstopte neus																																																		
Maagdarmsstelselaandoeningen																																																			
Zeer vaak	Misselijkheid, Braken, diarree																																																		
Vaak	Buikpijn, colitis ^j , dysfagie																																																		
Soms	Pancreatitis ^k , verhoogde lipase																																																		

Zelden	Verhoogd amylase
Lever- en galaandoeningen	
Vaak	Verhoogd ASAT, verhoogd ALAT
Soms	Hepatitis ^l
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak	Huiduitslag ^m , pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefsel­aandoeningen	
Zeer vaak	Artralgie
Vaak	Musculoskeletale pijn
Algemene aandoeningen en toedienings­plaatsstoornissen	
Zeer vaak	Pyrexie, vermoeidheid, asthenie
Vaak	Infusiegerelateerde reactie, griepachtige verschijnselen, rillingen
<p>^a Waaronder meldingen van hypothyreoïdie, verhoogd thyroïdstimulerend hormoon in het bloed, thyreoïditis, verlaagd thyroïdstimulerend hormoon in het bloed, myxoedeem, afwijkende schildklierfunctietest, acute thyreoïditis, verlaagd thyroxine.</p> <p>^b Waaronder meldingen van hyperthyreoïdie, verhoogd thyroïdstimulerend hormoon in het bloed, thyreoïditis, verlaagd thyroïdstimulerend hormoon in het bloed, endocriene oftalmopathie, exoftalmie, afwijkende schildklierfunctietest, acute thyreoïditis, verlaagd thyroxine.</p> <p>^c Waaronder meldingen van diabetes mellitus en diabetes mellitus type 1.</p> <p>^d Waaronder meldingen van bijnierinsufficiëntie, primaire bijnierinsufficiëntie en de ziekte van Addison.</p> <p>^e Waaronder meldingen van het syndroom van Guillain-Barré en demyeliniserende polyneuropathie.</p> <p>^f Waaronder meldingen van meningitis.</p> <p>^g Waaronder meldingen van encefalitis.</p> <p>^h Gemeld in andere onderzoeken dan die met gemetastaseerde UC-patiënten en NSCLC-patiënten. De frequentie is gebaseerd op de blootstelling bij 8000 patiënten in alle klinische onderzoeken met atezolizumab.</p> <p>ⁱ Waaronder meldingen van pneumonitis, longinfiltratie, bronchiolitis, interstitiële longziekte, bestralingspneumonitis.</p> <p>^j Waaronder meldingen van colitis, auto-immuuncolitis, ischemische colitis, microscopische colitis.</p> <p>^k Waaronder meldingen van pancreatitis en acute pancreatitis.</p> <p>^l Waaronder meldingen van auto-immuunhepatitis, hepatitis, acute hepatitis.</p> <p>^m Waaronder meldingen van acne, eczeem, erytheem, erytheem van het ooglid, erythema multiforme, exfoliatieve uitslag, uitslag van het ooglid, folliculitis, steenpuist, dermatitis, acneïforme dermatitis, allergische dermatitis, bulleuze dermatitis, exfoliatieve dermatitis, geneesmiddeleruptie, palmoplantair erythrodesesthesiesyndroom, uitslag, erythemateuze uitslag, gegeneraliseerde uitslag, maculeuze uitslag, maculopapuleuze uitslag, papuleuze uitslag, papulosquameuze uitslag, pruritische uitslag, pustulaire uitslag, seborroïsche dermatitis, huidexfoliatie, huidtoxiciteit, huidzweer, toxische huidruptie.</p>	
<p>Samenvatting van het veiligheidsprofiel van nab-paclitaxel</p> <p>De vaakst voorkomende, klinisch significante bijwerkingen die in verband zijn gebracht met het gebruik van nab-paclitaxel waren neutropenie, perifere neuropathie, artralgie/myalgie en maagdarmsstelselaandoeningen.</p> <p>Bijwerkingen die in verband zijn gebracht met de toediening van nab-paclitaxel aan patiënten in onderzoeken</p>	

<p>Infecties en parasitaire aandoeningen</p>	<p><i>Vaak:</i> Infectie, urineweginfectie, folliculitis, bovenste luchtweginfectie, candidiasis, sinusitis</p> <p><i>Soms:</i> Orale candidiasis, nasofaryngitis, cellulitis, herpes simplex, virale infectie, pneumonie, katheter aanverwante infectie, schimmelinfectie, herpes zoster, injectieplaatsinfectie, sepsis², neutropenische sepsis²</p>
<p>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</p>	<p><i>Soms:</i> Metastasepijn, tumornecrose</p>
<p>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</p>	<p><i>Zeer vaak:</i> Neutropenie, anemie, leukopenie, trombocytopenie, lymfopenie, beenmergsuppressie</p> <p><i>Vaak:</i> Febriële neutropenie</p> <p><i>Zelden:</i> Pancytopenie</p>
<p>Immuunsysteemaandoeningen</p>	<p><i>Soms</i>¹: Overgevoeligheid</p> <p><i>Zelden:</i> Ernstige overgevoeligheid</p>
<p>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</p>	<p><i>Zeer vaak:</i> Anorexie</p> <p><i>Vaak:</i> Dehydratie, verminderde eetlust, hypokaliëmie</p> <p><i>Soms:</i> Hypofosfatemie, vochtretentie, hypoalbuminemie, polydipsie, hyperglykemie, hypocalciëmie, hypoglykemie, hyponatriëmie</p>
<p>Psychische stoornissen</p>	<p><i>Vaak:</i> Insomnia, depressie, angst</p> <p><i>Soms:</i> Rusteloosheid</p>
<p>Zenuwstelselaandoeningen</p>	<p><i>Zeer vaak:</i> Perifere neuropathie, neuropathie, hypo-esthesie, paresthesie</p> <p><i>Vaak:</i> Perifere sensorische neuropathie, hoofdpijn, dysgeusie, duizeligheid, perifere motorische neuropathie, ataxie, sensibele stoornis, somnolentie</p> <p><i>Soms:</i> Polyneuropathie, areflexie, dyskinesie, hyporeflexie, neuralgie, gevoelsverlies, syncope, duizeligheid houdingsafhankelijk, neuropathische pijn, tremor</p>
<p>Oogaandoeningen</p>	<p><i>Vaak:</i> traanproductie verhoogd, wazig zien, droog oog, keratoconjunctivitis sicca, madarose</p> <p><i>Soms:</i> Oogirritatie, oogpijn, afwijkend gezichtsvermogen, scherpzien gereduceerd, conjunctivitis, visuele stoornis, oog pruritus, keratitis</p> <p><i>Zelden:</i> Cystoïd macula-oedeem²</p>

	Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	<i>Vaak:</i> Vertigo <i>Soms:</i> Oorpijn, tinnitus
	Hartaandoeningen	<i>Vaak:</i> Tachycardie, aritmie, supraventriculaire tachycardie <i>Zelden:</i> bradycardie, hartstilstand, linkerventrikeldisfunctie, hartdecompensatie met stuwning (congestie), atrioventriculair blok ²
	Bloedvataandoeningen	<i>Vaak:</i> Overmatig blozen, opvliegers, hypertensie, lymfoedeem <i>Soms:</i> Hypotensie, perifere koude, orthostatische hypotensie <i>Zelden:</i> Trombose
	Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<i>Vaak:</i> Interstitiële pneumonitis ³ , dyspneu, bloedneus, faryngolaryngeale pijn, hoest, rhinitis, rhinorroe <i>Soms:</i> Productieve hoest, inspanningskortademigheid, bijholteverstopping, afgenomen ademhalingsgeluiden, pleurale effusie, allergische rhinitis, heesheid, neusverstopping, nasale droogheid, piepen, longembolie, pulmonale trombo-embolie
	Maagdarmstelselaandoeningen	<i>Zeer vaak:</i> Nausea, diarree, braken, constipatie, stomatitis <i>Vaak:</i> Abdominale pijn, abdominale distensie, bovenbuikpijn, dyspepsie, gastro-oesofageale refluxziekte, orale hypo-esthesie <i>Soms:</i> Dysfagie, flatulentie, glossodynia, droge mond, gingiva-pijn, losse stoelgang, oesofagitis, lage abdominale pijn, mondulceratie, orale pijn, rectale hemorragie
	Lever- en galaandoeningen	<i>Soms:</i> Hepatomegalie
	Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>Zeer vaak:</i> Alopecia, rash <i>Vaak:</i> Nagelafwijking, pruritus, droge huid, erytheem, nagelpigmentatie/verkleuring, huidhyperpigmentatie, onycholyse, nagelveranderingen <i>Soms:</i> Nagelbedbroosheid, urticaria, huidpijn, fotosensitiviteitsreactie, pigmentatieaandoening, jeukende rash, huidaandoening, hyperhidrose, onychomadesis, erythematuze rash, gegeneraliseerde rash, dermatitis, nachtzweeten, maculo-papulaire rash, vitiligo, hypotrichose, nagelongemak, gegeneraliseerde pruritus, vlekkerige rash, papulaire rash, huidlaesie, gezwollen gezicht <i>Zeer zelden:</i> Stevens-Johnson-syndroom ² , toxische epidermale necrolyse ²
	Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	<i>Zeer vaak:</i> Artralgie, myalgie <i>Vaak:</i> Pijn in extremiteit, botpijn, rugpijn, spierkrampen, pijn van de ledematen <i>Soms:</i> Borstkaswandpijn, spierzwakte, nekpijn, liespijn, spierspasmen, skeletspierstelselpijn, flankpijn, ledematenongemak, spierzwakte

Nier- en urinewegaandoeningen	<i>Soms:</i> Dysurie, pollakisurie, hematurie, nachtelijke mictie, polyurie, urine-incontinentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	<i>Soms:</i> Borstpijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<i>Zeer vaak:</i> Vermoeidheid, asthenie, pyrexie <i>Vaak:</i> Perifeer oedeem, slijmvliesontsteking, pijn, rigors, oedeem, zwakheid, verminderde prestatiestatus, borstkaspijn, influenza-achtige ziekte, malaise, lethargie, hyperpyrexie <i>Soms:</i> Borstongemak, loopstoornis, zwelling, injectieplaatsreactie <i>Zelden:</i> Extravasatie
Onderzoeken	<i>Vaak:</i> Gewicht verlaagd, alanineaminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, hematocriet verlaagd, aantal rode bloedcellen verlaagd, lichaamstemperatuur verhoogd, gammaglutamyltransferase verhoogd, alkalische fosfatase in het bloed verhoogd <i>Soms:</i> Bloeddruk verhoogd, gewicht verhoogd, bloed lactaatdehydrogenase verhoogd, bloed creatinine verhoogd, bloed glucose verhoogd, bloed fosfor verhoogd, bloed kalium verlaagd, bilirubine verhoogd
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	<i>Soms:</i> Kneuzing <i>Zelden:</i> Bestraling recall fenomeen, bestralingspneumonitis

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
SMQ = Standardized MedDRA Query; SMQ is een combinatie van meerdere MedDRA voorkeurstermen om een medisch concept te vatten.
1 De frequentie van de overgevoeligheidsreacties wordt berekend op basis van één absoluut gerelateerd geval in een populatie van 789 patiënten.
2 Zoals gerapporteerd in de post-marketing-surveillance van nab-paclitaxel.
3 De frequentie van pneumonitis is berekend op basis van gepoolde gegevens bij 1310 patiënten die in klinisch onderzoek nab-paclitaxel monotherapie kregen voor borstkanker en voor andere indicaties op basis van de MedDRA SMQ Interstitiële longziekte.

Nom du médicament	Tecentriq® en association avec nab-paclitaxel
Nom de la substance active	Atezolizumab Nab-paclitaxel
Indication et conditions d'utilisation	<p>Tecentriq® (atezolizumab) à utiliser en association avec nab-paclitaxel pour le traitement des patients adultes, atteints d'un cancer du sein triple négative non résecable, localement avancé ou métastatique, avec une expression PD-L1 \geq 1% sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur, non précédemment traité avec chimiothérapie pour son cancer du sein métastatique.</p> <p>Posologie et durée</p> <p>Tecentriq® et nab-paclitaxel doit être initié et surveillé par des médecins expérimentés dans le traitement du cancer.</p> <ul style="list-style-type: none"> • La dose recommandée de Tecentriq® est 840 mg (14 ml du flacon de 1200 mg/20 ml) administrée par perfusion intraveineuse, toutes les deux semaines. • La dose recommandée de nab-paclitaxel est 100 mg/m² administrée par perfusion intraveineuse jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours. <p>Pour chaque cycle de 28 jours, Tecentriq est administré les jours 1 et 15 et le nab-paclitaxel est administré les jours 1, 8 et 15.</p> <p>Il est recommandé que les patients soient traités avec Tecentriq et nab-paclitaxel jusqu'à perte du bénéfice clinique ou survenue d'une toxicité inacceptable.</p> <p>Mode d'administration Tecentriq®</p> <p>Tecentriq® doit être administré par voie intraveineuse. Les perfusions ne doivent pas être administrées en injection rapide ou bolus intraveineux.</p> <p>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></p> <p>14 mL de solution à diluer de Tecentriq® doivent être prélevés du flacon et dilués dans une poche pour perfusion en PVC, polyéthylène (PE) ou polyoléfine de 250 mL contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Après dilution, un mL de solution contient environ 3.2 mg de Tecentriq® (840 mg/264 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.</p> <p>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> <p><u>Oubli ou retard de dose</u></p> <p>Si une dose programmée de Tecentriq® 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 2 semaines entre les doses.</p> <p><u>Modifications de dose pendant le traitement</u></p>

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

Effet indésirable d'origine immunologique	Sévérité	Modification du traitement
Pneumopathie inflammatoire	Grade 2	Suspendre Tecentriq. Le traitement peut être repris lorsque l'événement s'améliore jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour.
	Grade 3 ou 4	Arrêt définitif de Tecentriq.
Hépatite	Grade 2 : (ALAT ou ASAT > 3 à 5 x la limite supérieure de la normale [LSN]) <i>ou</i> bilirubine plasmatique $> 1,5$ à 3 x LSN)	Suspendre Tecentriq. Le traitement peut être repris lorsque l'événement s'améliore jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour.
	Grade 3 ou 4 : (ALAT ou ASAT > 5 x LSN) <i>ou</i> bilirubine plasmatique > 3 x LSN)	Arrêt définitif de Tecentriq.

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

	Myocardite	Grade 2	Suspendre Tecentriq Le traitement peut être repris lorsque les symptômes s'améliorent jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour.
		Grade 3 et 4	Arrêt définitif de Tecentriq
	Autres effets indésirables d'origine immunologique	Grade 2 ou 3	Suspendre Tecentriq jusqu'à ce que les effets indésirables s'améliorent jusqu'au grade 0 ou au grade 1 dans les 12 semaines et que la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 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).

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

Mode d'administration nab-paclitaxel

Administrer la suspension reconstituée de nab-paclitaxel par voie intraveineuse, à l'aide d'un set de perfusion muni d'un filtre de 15 µm. Après l'administration de nab-paclitaxel, il est recommandé de rincer la tubulure avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL) afin de garantir l'administration de la dose complète.

Abraxane est commercialisé sous forme de poudre lyophilisée stérile à reconstituer avant utilisation. Après reconstitution, chaque mL de suspension contient 5 mg de paclitaxel dans une formulation de nanoparticules liées à l'albumine.

Flacon de 100 mg : à l'aide d'une seringue stérile, injecter lentement (au moins 1 minute) 20 mL de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL) dans un flacon de nab-paclitaxel. La solution de chlorure de sodium doit être dirigée vers la paroi interne du flacon. Afin d'éviter tout risque de formation de mousse, la solution de chlorure de sodium ne doit pas être injectée directement dans la poudre.

Une fois l'ajout terminé, le flacon doit être maintenu en position verticale pendant au moins 5 minutes afin de permettre la mouillabilité adéquate de la poudre lyophilisée. Ensuite, tourner délicatement et/ou retourner le flacon lentement pendant au moins 2 minutes jusqu'à la remise en suspension complète de toute la poudre lyophilisée. Éviter toute formation de mousse. En cas de formation de mousse ou d'agrégats, maintenir le flacon en position verticale pendant au moins 15 minutes jusqu'à leur disparition.

La suspension reconstituée doit avoir un aspect laiteux et homogène, sans précipité visible. Des agrégats de suspension reconstituée peuvent se former. En cas de présence de précipités ou d'agrégats, le flacon doit être à nouveau délicatement retourné afin d'assurer la remise en suspension complète avant utilisation.

Inspecter la suspension contenue dans le flacon pour vérifier l'absence de toute particule de matière. Ne pas administrer la suspension reconstituée si des particules de matière sont observées dans le flacon.

Calculer le volume total de suspension à 5 mg/mL correspondant à la dose requise pour le patient et injecter la quantité appropriée de nab-paclitaxel reconstitué dans une poche pour perfusion vide, stérile, en PVC ou non.

Modification de dose

Les patients présentant une neutropénie sévère (taux de neutrophiles $< 500/\text{mm}^3$ pendant au moins une semaine) ou d'une neuropathie sensitive sévère au cours du traitement par nab-paclitaxel devront recevoir une dose réduite.

Réductions de dose en cas de toxicités hématologiques

Hematologic Toxicity	Occurrence	Weekly nab-Paclitaxel Dose (mg/m ²)
Neutropenic fever (nadir ANC < 500/μL with fever > 38°C)	First	75
or	Second	50
Delay of first administration of nab-paclitaxel in a cycle by >7 days for nadir ANC < 1500/μL	Third	Discontinue treatment
or		
Nadir ANC < 500/μL for >7 days		
Nadir platelet count < 50,000/μL	First	75

Réduction de dose en cas de toxicité neurologique

Neurological Toxicity	Occurrence	Weekly nab-Paclitaxel Dose Modification
Grade 3 or 4 peripheral neuropathy	First	Withhold treatment until resolves to Grade ≤ 1, then resume treatment at 75 mg/m ²
	Second	Withhold treatment until peripheral neuropathy resolves to Grade ≤ 1, then resume treatment at 50 mg/m ²
	Third	Discontinue treatment

Populations particulières

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale > 1 et ≤ 1,5 x LNS et aspartate aminotransférase [ASAT] ≤ 10 x LNS), quelle que soit l'indication. Ces patients doivent être traités aux mêmes doses que ceux ayant une fonction hépatique normale.

Chez les patients présentant un cancer du sein métastatique ou un cancer bronchique non à petites cellules atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère (bilirubine totale > 1,5 et ≤ 5 x LNS et ASAT ≤ 10 x LNS), une réduction de 20 % de la dose est recommandée. La dose réduite pourra être augmentée à la dose utilisée chez les patients ayant une fonction hépatique normale si le patient tolère le traitement pendant au moins deux cycles

Patients atteints d'insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose initiale de nab-paclitaxel chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine estimée ≥ 30 et < 90 mL/min). Il n'existe pas de données suffisantes pour recommander une adaptation de la dose de nab-paclitaxel chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou terminale (clairance de la créatinine estimée < 30 mL/min).

Sujets âgés

Aucune réduction de dose supplémentaire, autre que les réductions indiquées pour tous les patients, n'est recommandée chez les patients âgés de 65 ans et plus.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Abraxane chez les enfants et adolescents âgés de 0 à 17 ans n'ont pas été établies. Il n'existe pas d'utilisation justifiée d'Abraxane dans la population pédiatrique

Critères d'inclusion

1. Le patient doit avoir été clairement et complètement informé par le médecin demandeur, et avoir donné un consentement écrit avant le début du traitement.
2. Le patient a ≥ 18 ans.
3. Le patient doit avoir reçu un diagnostic d'un cancer du sein triple négative (absence de HER2, ER et PR), localement avancé ou métastatique.
 - a. Confirmation d'un status tumoral HER2 négatif, défini par un score 0 ou 1+ par immunohistochimie (ICH) et/ou un ratio $< 2,0$ par hybridation in situ (HIS), déterminé par une méthode validée
 - b. Statut des récepteurs hormonaux négatif : récepteurs d'oestrogène (ER) et récepteurs de la progestérone (PR) sont négatifs analysés par la technique d'immunohistochimie ($< 1\%$ des cellules tumorales expriment les récepteurs hormonaux)
4. Le patient doit être PD-L1+ (La positivité de PD-L1 est définie par une expression $\geq 1\%$ sur des cellules immunitaires infiltrant la tumeur (IC) comme déterminé par immunohistochimie par SP142, test effectué par Histogenex).
5. Le patient est éligible pour recevoir un traitement avec des taxanes (absence de progression rapide, métastases viscérales menaçant le pronostic vital ou nécessité de contrôler rapidement les symptômes de la maladie).
6. Le patient a une maladie mesurable basée sur RECIST 1.1
7. Le patient présente un status ECOG de 0 ou 1
8. Le patient a une fonction adéquate au niveau de ces organes, définie par les critères hématologiques et biochimiques suivants :
 - o ANC ≥ 1500 cellules/ μ L
 - o Lymphocytes ≥ 500 cellules/ μ L
 - o Plaquettes 100,000 cellules/ μ L
- o Hémoglobine $\geq 9,0$ g / dL (les patients peuvent être transfusés ou recevoir un traitement érythropoïétique pour répondre à ce critère)
- o INR ou aPTT $\leq 1,5$ x la limite supérieure à la normale (LSN)
- o ASAT, ALAT et phosphatase alcaline $\leq 2,5$ x LSN, avec les exceptions suivantes:
Patients présentant des métastases hépatiques documentées : ASAT et/ou ALAT ≤ 5 x LSN
9. Le patient n'est pas éligible pour une étude clinique en cours en Belgique pour le cancer du sein triple négative, PD-L1+, localement avancé ou métastatique, non précédemment traité.
10. Le patient ne peut pas être traité de manière satisfaisante avec les traitements alternatifs approuvés et disponibles sur le marché, conformément aux directives cliniques, en raison de problèmes d'efficacité et/ou d'innocuité.

Critères d'exclusion

1. Le patient a déjà reçu un traitement précédent par chimiothérapie ou autre thérapie pour son cancer du sein localement avancé ou métastatique. Une chimiothérapie antérieure (y compris les taxanes) dans le cadre néo adjuvant ou adjuvant est autorisée si le traitement a été achevé ≥ 12 mois avant l'inclusion dans le Programme Médicale d'Urgence.
2. Le patient a déjà reçu un traitement avec une immunothérapie.
3. Hypersensibilité ou allergie connue aux produits biopharmaceutiques fabriqués à l'aide de cellules ovariennes de hamster chinois ou à tout composant de la formulation de Tecentriq®, la substance active atezolizumab ou aux excipients.
4. Antécédents de maladie auto-immunitaire (par exemple, colite ulcéreuse, lupus)

- o Les patients ayant des antécédents d'hypothyroïdie auto-immune ayant une dose stable d'hormones thyroïdiennes de substitution sont autorisés.
- o Les patients atteints de diabète sucré de type 1 sous contrôle ayant une dose stable d'insuline en traitement sont autorisés.
5. Les patients atteints d'eczéma, de psoriasis, de lichen simplex chronique ou de vitiligo avec des manifestations dermatologiques seulement (par exemple, les patients atteints d'arthrite psoriasique seraient exclus) sont autorisés à condition de remplir les conditions suivantes :
Les éruptions cutanées doivent couvrir moins de 10% de la surface corporelle.
La maladie est bien contrôlée au départ et ne nécessite que des stéroïdes topiques de faible puissance.
6. Antécédents de virus de l'immunodéficience humaine (VIH), d'hépatite B active, d'hépatite C ou de tuberculose.
7. Traitement par des médicaments immunostimulateurs.
8. Traitement par des médicaments immunosuppresseurs systémiques (incluant, mais non limité, les corticostéroïdes, le cyclophosphamide, l'azathioprine, le méthotrexate, la thalidomide et le facteur de nécrose tumorale [anti-TNF]) dans les 2 semaines précédant le début du traitement.
9. Métastases du système nerveux central (SNC) actives ou non traitées. (Les patients présentant des métastases cérébrales traitées antérieurement peuvent participer à condition qu'ils soient cliniquement stables. Les patients présentant des métastases cérébrales non traitées seront exclus.)
10. Antécédents de fibrose pulmonaire idiopathique (y compris une pneumonie), de pneumonie induite par un médicament, d'organisation pneumonique en cours ou de signes de pneumonie active mis en évidence lors d'un examen de tomographie thoracique.
11. Hypersensibilité au nab-paclitaxel ou à un de ses excipients.
12. Patient qui présente un taux de neutrophiles < 1500/mm³.
13. Femmes enceintes ou allaitantes, ou qui voudraient tomber enceintes pendant ce programme

<p>Conditions, délais et modalités dans lesquelles les patients sont admis dans le programme</p>	<p>Le Tecentriq® et/ou nab-paclitaxel ne seront mis à disposition qu'après approbation par le personnel compétent de Roche d'une demande soumise par le médecin traitant pour un patient particulier. L'initiation et la conduite du traitement par le Tecentriq® et/ou nab-paclitaxel pour un patient particulier se feront sous la responsabilité totale et exclusive du médecin traitant. Après l'approbation de la demande du médecin, NV Roche SA enverra le médicament à la pharmacie de l'hôpital.</p> <p>Par ordre chronologique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Une fois que le médecin a soumis une demande sur la plateforme Roche ProPatient • L'équipe médicale Roche responsable évalue la soumission <ul style="list-style-type: none"> ○ Si elle n'est pas valide, le médecin sera contacté par l'équipe médicale responsable Roche dans les 48 heures. ○ Si elle est valide, le médecin responsable Roche donne un avis positif sur l'admissibilité du patient dans les 48 heures. Tecentriq® et/ou nab-paclitaxel sera livré à la pharmacie de l'hôpital dans les 5 jours ouvrables (23 boîtes de Tecentriq® 1200 mg, couvrant un période de traitement de 4 semaines + le nombre de boîtes de nab-paclitaxel selon la surface corporelle du patient). • Après avoir reçu le médicament à la pharmacie de l'hôpital, le pharmacien suivra les procédures spécifiques de l'hôpital pour délivrer le médicament au médecin. • Le médecin administrera la thérapie au patient, à l'hôpital.
<p>Durée</p>	<p>Ce programme débutera dès qu'il sera accepté par les autorités de Belgique.</p> <p>Pour les patients commençant un traitement par Tecentriq® et/ou nab-paclitaxel, dans le cadre de ce programme, le traitement sera fourni gratuitement par Roche, au cas par cas, selon les critères indiqués, jusqu'à ce que la combinaison des deux produits ou un seul des deux produits soit commercialement disponible et remboursé sur le marché Belge pour cette indication ou jusqu'à ce que le médecin décide que le patient n'a plus aucun avantage à poursuivre le traitement, selon la première éventualité.</p> <p>Les patients dans le présent programme d'urgence médicale avec Tecentriq® + nab-paclitaxel au moment du remboursement de seulement Tecentriq en Belgique, passeront à Tecentriq commercialement disponible et remboursé. Dans ce cas, l'inscription de nouveaux patients dans ce programme continuera afin de recevoir le nab-paclitaxel. Toutefois, pour les patients inclus à partir de ce moment, seul le nab-paclitaxel sera fourni gratuitement par nv Roche sa.</p> <p>Les nouvelles données concernant l'évaluation des avantages et des risques peuvent mener à la fin du programme. Roche se réserve le droit de modifier les critères d'éligibilité ou de mettre fin au programme.</p>
<p>Conditions de distribution</p>	<p>Les patients auront accès au médicament uniquement par l'intermédiaire de l'hôpital où exerce le médecin prescripteur. Le médicament sera fourni à la pharmacie de l'hôpital où exerce le médecin demandeur après approbation de sa demande initiale ou après une demande de prolongation.</p> <p>Par ordre chronologique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Une fois que le médecin a soumis une demande sur la plateforme Roche ProPatient • L'équipe médicale Roche responsable évalue la soumission <ul style="list-style-type: none"> ○ Si elle n'est pas valide, le médecin sera contacté par l'équipe médicale responsable Roche dans les 48 heures. ○ Si elle est valide, le médecin responsable Roche donne un avis positif sur l'admissibilité du patient dans les 48 heures. Tecentriq® et/ou nab-paclitaxel sera livrée à la pharmacie de l'hôpital dans les 5 jours ouvrables. • Après avoir reçu le médicament à la pharmacie de l'hôpital, le pharmacien suivra les procédures

	<p>spécifiques de l'hôpital pour délivrer le médicament au médecin.</p> <ul style="list-style-type: none"> Le médecin administrera la thérapie au patient, à l'hôpital. 																						
Responsable	<p>NV Roche SA Dantestraat 75 Rue Dante B - Brussels 1070 Bruxelles Tel: +32.2.525.82.11 Fax: +32.2.525.84.66</p> <p>Dr Christine Lenaerts, MD christine.lenaerts@roche.com Tel : +32.2.525.83.23</p> <p>La personne de contact : Anissa Leonard, MD anissa.leonard@roche.com Tel: +32 2 525 8248</p>																						
Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités	<p>Tout médicament inutilisé ou les déchets doivent être éliminés conformément aux exigences locales : tout médicament inutilisé doit être détruit dans un établissement approprié, sous la responsabilité du médecin prescripteur, dès que possible après que le patient ait cessé d'être inclus dans le programme MNP. La destruction des médicaments inutilisés doit être enregistrée dans le système Roche ProPatient sur le site www.roche.pro.be. Le médicament délivré pour une demande individuelle d'un patient dans le cadre du programme d'urgence médicale ne peut être utilisé que pour ce patient.</p>																						
Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves	<p>Le médecin traitant 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 survenant chez les patients traités par Tecentriq® dans les essais cliniques</p> <table border="1"> <tr> <td colspan="2">Affections hématologiques et du système lymphatique</td> </tr> <tr> <td>Fréquent</td> <td>thrombopénie</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Affections du système immunitaire</td> </tr> <tr> <td>Fréquent</td> <td>hypersensibilité</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Affections endocriniennes</td> </tr> <tr> <td>Fréquent</td> <td>hypothyroïdie^a, hyperthyroïdie^b</td> </tr> <tr> <td>Peu fréquent</td> <td>diabète^c, insuffisance surrénalienne^d</td> </tr> <tr> <td>Rare</td> <td>hypophysite</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Troubles du métabolisme et de la nutrition</td> </tr> <tr> <td>Très fréquent</td> <td>diminution de l'appétit</td> </tr> <tr> <td>Fréquent</td> <td>hypokaliémie, hyponatrémie</td> </tr> </table>	Affections hématologiques et du système lymphatique		Fréquent	thrombopénie	Affections du système immunitaire		Fréquent	hypersensibilité	Affections endocriniennes		Fréquent	hypothyroïdie ^a , hyperthyroïdie ^b	Peu fréquent	diabète ^c , insuffisance surrénalienne ^d	Rare	hypophysite	Troubles du métabolisme et de la nutrition		Très fréquent	diminution de l'appétit	Fréquent	hypokaliémie, hyponatrémie
Affections hématologiques et du système lymphatique																							
Fréquent	thrombopénie																						
Affections du système immunitaire																							
Fréquent	hypersensibilité																						
Affections endocriniennes																							
Fréquent	hypothyroïdie ^a , hyperthyroïdie ^b																						
Peu fréquent	diabète ^c , insuffisance surrénalienne ^d																						
Rare	hypophysite																						
Troubles du métabolisme et de la nutrition																							
Très fréquent	diminution de l'appétit																						
Fréquent	hypokaliémie, hyponatrémie																						

Affections du système nerveux	
Peu fréquent	syndrome de Guillain-Barré ^e , méningite non infectieuse ^f
Rare	encéphalite non infectieuse ^g , syndrome myasthénique ^h
Affections cardiaques	
Rare	myocardite ^h
Affections vasculaires	
Fréquent	hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Dyspnée
Fréquent	Pneumopathie inflammatoire ⁱ , hypoxie, congestion nasale
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	nausées, vomissements, diarrhées
Fréquent	douleur abdominale, colite ^l , dysphagie
Peu fréquent	pancréatite ^k , lipase augmentée
Rare	amylase augmentée
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	augmentation du taux d'ASAT, augmentation du taux d'ALAT
Peu fréquent	hépatite ^l
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Rash ^m , prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent	Arthralgie
Fréquent	douleur musculo-squelettique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	fièvre, fatigue, asthénie
Fréquent	réaction liée à la perfusion, syndrome pseudo-grippal, frissons

^a Inclut des cas rapportés d'hypothyroïdie, d'augmentation de la thyroïdostimuline (TSH), de thyroïdite, de diminution de la thyroïdostimuline (TSH), de myxœdème, de paramètres fonctionnels thyroïdiens anormaux, de thyroïdite aiguë, de diminution de la

thyroxine.

^b Inclut des cas rapportés d'hyperthyroïdie, d'augmentation de la thyroïdostimuline (TSH), de thyroïdite, de diminution de la thyroïdostimuline (TSH), d'ophtalmopathie endocrinienne, d'exophtalmie, de paramètres fonctionnels thyroïdiens anormaux, de thyroïdite aiguë, de diminution de la thyroxine.

^c Inclut des cas rapportés de diabète et de diabète de type 1.

^d Inclut des cas rapportés d'insuffisance surrénalienne, d'insuffisance surrénalienne primaire et de maladie d'Addison.

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

^f Inclut des cas rapportés de méningite.

^g Inclut des cas rapportés d'encéphalite.

^h Rapporté dans des études cliniques autres que celles menées chez des patients atteints d'un carcinome urothélial métastatique et d'un CBNPC métastatique. La fréquence est basée sur l'exposition de 8000 patients dans tous les essais cliniques avec l'atezolizumab.

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

^j Inclut des cas rapportés de colite, de colite auto-immune, de colite ischémique, de colite microscopique.

^k Inclut des cas rapportés de pancréatite et de pancréatite aiguë.

^l Inclut des cas rapportés d'hépatite auto-immune, d'hépatite, d'hépatite aiguë.

l

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

Effets indésirables signalés dans les études cliniques avec nab-paclitaxel

Infections et infestations	<i>Fréquent</i> : infection, infection urinaire, folliculite, infection des voies respiratoires supérieures, candidose, sinusite <i>Peu fréquent</i> : candidose orale, rhinopharyngite, cellulite, herpès simplex, infection virale, pneumonie, infection liée à la mise en place du cathéter, infection fongique, zona, infection du site d'injection, septicémie ² , septicémie sur neutropénie ²
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	<i>Peu fréquent</i> : douleur métastatique, nécrose tumorale
Affections hématologiques et du système lymphatique	<i>Très fréquent</i> : neutropénie, anémie, leucopénie, thrombopénie, lymphopénie, aplasie médullaire <i>Fréquent</i> : neutropénie fébrile <i>Rare</i> : pancytopénie
Affections du système immunitaire	<i>Peu fréquent</i> ¹ : hypersensibilité <i>Rare</i> : hypersensibilité grave
Troubles du métabolisme et de la nutrition	<i>Très fréquent</i> : anorexie <i>Fréquent</i> : déshydratation, diminution de l'appétit, hypokaliémie <i>Peu fréquent</i> : hypophosphatémie, rétention hydrique, hypoalbuminémie, polydipsie, hyperglycémie, hypocalcémie, hypoglycémie, hyponatrémie
Affections psychiatriques	<i>Fréquent</i> : insomnie, dépression, anxiété <i>Peu fréquent</i> : agitation

Affections du système nerveux	<p><i>Très fréquent</i> : neuropathie périphérique, neuropathie, hypoesthésie, paresthésie</p> <p><i>Fréquent</i> : neuropathie sensitive périphérique, céphalées, dysgueusie, vertiges, neuropathie motrice périphérique, ataxie, troubles sensoriels, somnolence</p> <p><i>Peu fréquent</i> : polyneuropathie, aréflexie, dyskinésie, hyporéflexie, névralgie, perte de la sensibilité, syncope, vertiges posturaux, douleur neuropathique, tremblements</p>
Affections oculaires	<p><i>Fréquent</i> : augmentation de la sécrétion lacrymale, vision trouble, sécheresse oculaire, kératoconjonctivite sèche, madarose</p> <p><i>Peu fréquent</i> : irritation des yeux, douleur oculaire, vision anormale, diminution de l'acuité visuelle, conjonctivite, troubles de la vision, prurit oculaire, kératite</p> <p><i>Rare</i> : œdème maculaire cystoïde²</p>
Affections de l'oreille et du labyrinthe	<p><i>Fréquent</i> : vertige</p> <p><i>Peu fréquent</i> : douleur de l'oreille, acouphènes</p>
Affections cardiaques	<p><i>Fréquent</i> : tachycardie, arythmies, tachycardie supraventriculaire</p> <p><i>Rare</i> : bradycardie, arrêt cardiaque, dysfonctionnement ventriculaire gauche, insuffisance cardiaque congestive, bloc auriculo-ventriculaire²</p>
Affections vasculaires	<p><i>Fréquent</i> : rougeur, bouffées de chaleur, hypertension, lymphœdème</p> <p><i>Peu fréquent</i> : hypotension, refroidissement périphérique, hypotension orthostatique</p> <p><i>Rare</i> : thrombose</p>
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<p><i>Fréquent</i> : pneumopathie interstitielle³, dyspnée, épistaxis, douleur pharyngo-laryngée, toux, rhinite, rhinorrhée</p> <p><i>Peu fréquent</i> : toux productive, dyspnée d'effort, congestion sinusale, diminution des bruits respiratoires, épanchement pleural, rhinite allergique, enrouement, congestion nasale, sécheresse nasale, râle, embolie pulmonaire, thrombo-embolie pulmonaire</p>
Affections gastro-intestinales	<p><i>Très fréquent</i> : nausées, diarrhées, vomissements, constipation, stomatite</p> <p><i>Fréquent</i> : douleur abdominale, distension abdominale, douleur abdominale haute, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, hypoesthésie orale</p> <p><i>Peu fréquent</i> : dysphagie, flatulence, glossodynie, sécheresse buccale, douleur gingivale, selles liquides, œsophagite, douleur abdominale basse, ulcération de la bouche, douleur buccale, hémorragie rectale</p>
Affections hépatobiliaires	<p><i>Peu fréquent</i> : hépatomégalie</p>

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<p><i>Très fréquent</i> : alopecie, éruption cutanée</p> <p><i>Fréquent</i> : troubles de l'ongle, prurit, sécheresse cutanée, érythème, décoloration/pigmentation de l'ongle, hyperpigmentation de la peau, onycholyse, modifications des ongles</p> <p><i>Peu fréquent</i> : sensibilité du lit d'ongle, urticaire, peau douloureuse, réaction de photosensibilité, troubles de la pigmentation, éruptions prurigineuses, troubles cutanés, hyperhidrose, onychomadèse, éruption érythémateuse, éruption généralisée, dermatite, sueurs nocturnes, éruption maculopapuleuse, vitiligo, hypotrichose, gêne au niveau de l'ongle, prurit généralisé, éruption maculaire, éruption papulaire, lésions cutanées, œdème du visage</p> <p><i>Très rare</i> : syndrome de Stevens-Johnson², syndrome de Lyell²</p>
Affections musculo-squelettiques et systémiques	<p><i>Très fréquent</i> : arthralgie, myalgie</p> <p><i>Fréquent</i> : douleur des extrémités, douleur osseuse, douleur dorsale, crampes musculaires, douleur des membres</p> <p><i>Peu fréquent</i> : douleur de la paroi thoracique, faiblesse musculaire, douleur dans le cou, douleur de l'aîne, spasmes musculaires, douleur musculo-squelettique, douleur du flanc, gêne dans les membres, faiblesse musculaire</p>
Affections du rein et des voies urinaires	<p><i>Peu fréquent</i> : dysurie, pollakiurie, hématurie, nocturie, polyurie, incontinence urinaire</p>
Affections des organes de reproduction et du sein	<p><i>Peu fréquent</i> : seins douloureux</p>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<p><i>Très fréquent</i> : fatigue, asthénie, pyrexie</p> <p><i>Fréquent</i> : œdème périphérique, inflammation de la muqueuse, douleur, frissons, œdème, faiblesse, diminution de l'indice de performance, douleur thoracique, syndrome grippal, malaise, léthargie, fièvre</p> <p><i>Peu fréquent</i> : gêne thoracique, démarche anormale, gonflement, réaction au niveau du site d'injection</p> <p><i>Rare</i> : extravasation</p>
Investigations	<p><i>Fréquent</i> : perte de poids, élévation du taux des alanine aminotransférases (ALAT), élévation du taux des aspartate aminotransférases (ASAT), diminution de l'hématocrite, diminution de la numération des globules rouges, élévation de la température, élévation du taux des gamma-glutamyltransférases, élévation du taux sanguin des phosphatases alcalines</p> <p><i>Peu fréquent</i> : élévation de la pression artérielle, prise de poids, élévation du taux sanguin de lactate déshydrogénase (LDH), élévation de la créatininémie, de la glycémie, de la phosphorémie, hypokaliémie, hyperbilirubinémie</p>
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	<p><i>Peu fréquent</i> : contusion</p> <p><i>Rare</i> : réaction cutanée par réactivation de la zone antérieurement irradiée, pneumopathie radique</p>

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities – Dictionnaire médical pour les activités réglementaires.

SMQ = Standardized MedDRA Query – Requête standardisée du dictionnaire MedDRA ; les SMQ sont des groupements de plusieurs termes préférentiels MedDRA pour définir un concept médical.

² La fréquence des réactions d'hypersensibilité est calculée sur la base d'un cas ayant une imputabilité certaine dans une population de



Product Name	Tecentriq® in combination with nab-paclitaxel
Active substance	Atezolizumab Nab-paclitaxel
Indication and conditions of use	<p>Tecentriq® (atezolizumab) for the use in combination with nab-paclitaxel to treat adult patients who have unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) with PD-L1 \geq 1% in tumour-infiltrating immune cells and who have not received prior systemic chemotherapy for metastatic breast cancer</p> <p>Posology and duration</p> <p>Tecentriq® and nab-paclitaxel must be initiated and supervised by physicians experienced in the treatment of cancer.</p> <ul style="list-style-type: none"> • The recommended dose of Tecentriq® is 840 mg (14 ml from the vial of 1200 mg/20 ml) administered intravenously every 2 weeks. • The recommended dose of nab-paclitaxel is 100 mg/m² administered intravenously, day 1, 8 and 15 of each 28 –day cycle <p>For each 28-day cycle, Tecentriq is administered on days 1 and 15 and nab-paclitaxel is administered on days 1, 8 and 15.</p> <p>It is recommended that patients are treated with Tecentriq and nab-paclitaxel until loss of clinical benefit or unmanageable toxicity.</p> <p>Method of administration Tecentriq®</p> <p>Tecentriq® is for intravenous use. Tecentriq® infusions must not be administered as an intravenous push or bolus. The initial dose of Tecentriq® must be administered over 60 minutes. If the first infusion is well tolerated, all subsequent infusions may be administered over 30 minutes.</p> <p><u>Instructions for dilution</u></p> <p>14 mL of Tecentriq® concentrate should be withdrawn from the vial and diluted into a 250 mL PVC, polyethylene (PE) or polyolefin infusion bag containing sodium chloride 9mg/mL (0.9%) solution for injection. After dilution, one mL of solution should contain approximately 3.2 mg of Tecentriq® (840 mg/264 mL). The bag should be gently inverted to mix a solution in order to avoid foaming. Once the infusion is prepared it should be administered immediately.</p> <p>Parenteral medicinal products should be inspected visually for particulates and discoloration prior to administration. If particulates and discoloration are observed, the solution should not be used.</p> <p><u>Delayed or missed doses</u></p> <p>If a planned dose of Tecentriq® 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 2-week interval between doses.</p>

Dose modifications during treatment

Dose reductions of Tecentriq are not recommended.

Immune related adverse reaction	Severity	Treatment modification
Pneumonitis	Grade 2	Withhold Tecentriq Treatment may be resumed when the event improves to Grade 0 or Grade 1 within 12 weeks, and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day
	Grade 3 or 4	Permanently discontinue Tecentriq
Hepatitis	Grade 2: (ALT or AST > 3 to 5 x upper limit of normal [ULN]) <i>or</i> blood bilirubin > 1.5 to 3 x ULN)	Withhold Tecentriq Treatment may be resumed when the event improves to Grade 0 or Grade 1 within 12 weeks and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day
	Grade 3 or 4: (ALT or AST > 5 x ULN) <i>or</i> blood bilirubin > 3 x ULN)	Permanently discontinue Tecentriq
Colitis	Grade 2 or 3 Diarrhoea (increase of ≥ 4 stools/day over baseline) <i>or</i> Symptomatic Colitis	Withhold Tecentriq Treatment may be resumed when the event improves to Grade 0 or Grade 1 within 12 weeks and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone equivalent per day
	Grade 4 Diarrhoea or Colitis (life threatening; urgent intervention indicated)	Permanently discontinue Tecentriq
Hypothyroidism or hyperthyroidism	Symptomatic	Withhold Tecentriq <u><i>Hypothyroidism:</i></u> Treatment may be resumed when symptoms are controlled by thyroid replacement therapy and TSH levels are decreasing <u><i>Hyperthyroidism:</i></u> Treatment may be resumed when symptoms are controlled by antithyroid medicinal product and thyroid function is improving

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

Myocarditis	Grade 2	Withhold Tecentriq Treatment may be resumed when the symptoms improve to Grade 0 or Grade 1 within 12 weeks and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day
	Grade 3 and 4	Permanently discontinue Tecentriq
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 hepatic impairment. Tecentriq® has not been studied in patients with moderate or severe hepatic impairment.

Method of administration nab-paclitaxel

Administer reconstituted nab-paclitaxel suspension intravenously using an infusion set incorporating a 15 μ m filter. Following administration, it is recommended that the intravenous line be flushed with sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) solution for injection to ensure administration of the complete dose.

Instructions for dilution

Nab-paclitaxel is supplied as a sterile lyophilised powder for reconstitution before use. After reconstitution, each ml of suspension contains 5 mg of paclitaxel formulated as albumin bound nanoparticles.

100 mg vial: Using a sterile syringe, 20 ml of sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for infusion should slowly be injected into a vial of nab-paclitaxel over a minimum of 1 minute. The solution should be directed onto the inside wall of the vial. The solution should not be injected directly onto the powder as this will result in foaming. Once the addition is complete, the vial should be allowed to stand for a minimum of 5 minutes to ensure proper wetting of the solid. Then, the vial should gently and slowly be swirled and/or inverted for at least 2 minutes until complete resuspension of any powder occurs. The generation of foam must be avoided. If foaming or clumping occurs, the solution must stand for at least 15 minutes until foam subsides. The reconstituted suspension should be milky and homogenous without visible precipitates. Some settling of the reconstituted suspension may occur. If precipitates or settling are visible, the vial should be gently inverted again to ensure complete resuspension prior to use. Inspect the suspension in the vial for particulate matter. Do not administer the reconstituted suspension if particulate matter is observed in the vial. The exact total dosing volume of 5 mg/ml suspension required for the patient should be calculated and the appropriate amount of reconstituted nab-paclitaxel should be injected into an empty, sterile, PVC or non-PVC type intravenous bag

Dose modifications during treatment

Patients who experience severe neutropenia (neutrophil count < 500 cells/mm³ for a week or longer) or severe sensory neuropathy during nab-paclitaxel therapy should have the dose reduced.

Dose reductions for hematologic toxicity

Hematologic Toxicity	Occurrence	Weekly nab-Paclitaxel Dose (mg/m ²)
Neutropenic fever (nadir ANC < 500/ μ L with fever > 38°C)	First	75
or		
Delay of first administration of nab-paclitaxel in a cycle by > 7 days for nadir ANC < 1500/ μ L	Second	50
or		
Nadir ANC < 500/ μ L for > 7 days	Third	Discontinue treatment
Nadir platelet count < 50,000/ μ L	First	75

1)

Dose reduction for neurological toxicity

Neurological Toxicity	Occurrence	Weekly nab-Paclitaxel Dose Modification
Grade 3 or 4 peripheral neuropathy	First	Withhold treatment until resolves to Grade ≤ 1 , then resume treatment at 75 mg/m ²
	Second	Withhold treatment until peripheral neuropathy resolves to Grade ≤ 1 , then resume treatment at 50 mg/m ²
	Third	Discontinue treatment

2)

Special populations*Patients with hepatic impairment*

For patients with mild hepatic impairment (total bilirubin > 1 to ≤ 1.5 x ULN and aspartate aminotransferase [AST] ≤ 10 x ULN), no dose adjustments are required, regardless of indication. Treat with same doses as patients with normal hepatic function. For metastatic breast cancer patients and non-small cell lung cancer patients with moderate to severe hepatic impairment (total bilirubin > 1.5 to ≤ 5 x ULN and AST ≤ 10 x ULN), a 20% reduction in dose is recommended. The reduced dose may be escalated to the dose for patients with normal hepatic function if the patient is tolerating the treatment for at least two cycles.

Patient with renal impairment

Adjustment of the starting nab-paclitaxel dose is not required for patients with mild to moderate renal impairment (estimated creatinine clearance ≥ 30 to < 90 ml/min). There are insufficient data available to recommend dose modifications of nab-paclitaxel in patients with severe renal impairment or end stage renal disease (estimated creatinine clearance < 30 ml/min).

Older people

No additional dosage reductions, other than those of all patients are recommended for patients 65 years or older.

Paediatric population

The safety and efficacy of nab-paclitaxel in children and adolescents aged 0-17 years has not been established. There is no relevant use of nab-paclitaxel in the paediatric population.

<p>Conditions, delays and further rules for participation of patients</p>	<p>Inclusion criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Signed informed consent form 2. Age \geq 18 years 3. The patient is diagnosed with metastatic or locally advanced, histologically documented TNBC (absence of HER2, ER and PR expression): <ul style="list-style-type: none"> - Confirmed HER2-negative tumor status, defined as a score of 0 or 1+ by immunohistochemistry (IHC) and/or a ratio of <2.0 by in situ hybridisation (ISH) assessed by a validated test. - Estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR) negativity defined as $<1\%$ of cells expressing hormonal receptors via IHC analysis. 4. The patient is PD-L1 positive [defined as $\geq 1\%$ expression on tumor-infiltrating immune cells (IC)] as determined by immunohistochemistry by SP142, testing carried out by Histogenex. 5. The patient is eligible for taxane monotherapy (i.e, absence of rapid clinical progression, life-threatening visceral metastases, or the need for rapid symptom and/or disease control). 6. The patient has measurable disease based on RECIST 1.1. 7. The patient presents an ECOG performance status of 0 or 1. 8. The patients presents an adequate hematologic and organ function, defined by the following laboratory results prior the administration of the first treatment <ul style="list-style-type: none"> -ANC ≥ 1500 cells/μL -Lymphocyte count ≥ 500/μL -Platelet count $\geq 100,000$/μL -Hemoglobin ≥ 9.0 g/dL (patients may be transfused or receive erythropoietic treatment to meet this criterion) -AST, ALT, and alkaline phosphatase ≤ 2.5 x the upper limit of normal (ULN), with the following exceptions: <ul style="list-style-type: none"> Patients with documented liver metastases: AST and ALT ≤ 5 xULN Patients with documented liver or bone metastases: alkaline phosphatase ≤ 5 xULN -Serum bilirubin ≤ 1.25 x ULN - INR and aPTT ≤ 1.5 xULN 9. The patient is not eligible for a clinical trial currently ongoing in Belgium for treatment-naïve, locally advanced or metastatic PD-L1 + TNBC. 10. 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>Exclusion criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prior treatment with chemotherapy or targeted systemic therapy for locally advanced or metastatic TNBC. Prior chemotherapy (including taxanes) in the neoadjuvant or adjuvant setting is allowable if treatment was completed ≥ 12 months prior inclusion in the Medical Need Program. 2. Prior treatment with any immunotherapies. 3. Known hypersensitivity or allergy to biopharmaceuticals produced in Chinese hamster ovary cells or any component of Tecentriq the active substance atezolizumab or any of its excipients. 4. History of autoimmune disease (e.g lupus, ulcerative colitis). Patient with a history of autoimmune –related hypothyroidism on a stable dose is allowed to be included in the MNP. Patients with controlled Type 1 diabetes mellitus on a stable dose of
---	--

insulin are also allowed.

5. Patient with eczema, psoriasis, lichen simplex chronicus, or vitiligo with dermatologic manifestations only are allowed to be included provided that they meet the following conditions: Rash must cover less than 10% of body surface area and disease is well controlled and only requiring low-potency topical steroids.
6. History of human immunodeficiency virus (HIV), active hepatitis B or hepatitis C or tuberculosis.
7. Treatment with systemic immunostimulatory agents.
8. Treatment with systemic corticosteroids or other systemic immunosuppressive medications (including but not limited to corticosteroids, cyclophosphamide, azathioprine, methotrexate, thalidomide, and anti-tumor necrosis factor agents) within 2 weeks prior to start treatment.
9. Active or untreated central nervous system (CNS) metastases. Patients with previously treated brain metastases may be included in the MNP provided they are clinically stable.
10. History of idiopathic pulmonary fibrosis (including pneumonitis), drug –induced pneumonitis, organizing pneumonia or evidence of active pneumonitis on screening chest CT scan.
11. Known hypersensitivity to nab-paclitaxel or to any of the excipients.
12. Patients who have a baseline neutrophil counts < 1500 cells/mm³
13. Pregnancy, breastfeeding or intended to be pregnant

Tecentriq® and/or nab-paclitaxel will only be made available after approval by appropriate Roche staff of a request for a particular patient submitted by the treating physician. The continuation of the treatment with Tecentriq and/or nab-paclitaxel for a particular patient will fall under the full and only responsibility of the treating physician. After approval of the physician's request, NV Roche SA 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. Tecentriq + nab-paclitaxel will be delivered to the pharmacy of the hospital within 5 working days (23 vials of Tecentriq 1200 mg, covering a treatment period of 4 weeks + a number of vials of nab-paclitaxel which will depend of the body surface of the patient).
- After the pharmacy of the hospital has received the medication, the pharmacist will follow the hospital specific procedures to deliver the medication to the physician.
- The physician will administer Tecentriq and/or nab-paclitaxel to the patient in the hospital.

Duration of the program	<p>Tecentriq (atezolizumab) and nab-paclitaxel will be provided free of charge by nv Roche sa on an individual patient basis following the criteria stated in this program as of FAMHP approval until the combination of the two products or until 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. Patients who are on medical need treatment with Tecentriq in combination with nab-paclitaxel in PD-L1 positive, locally advanced or metastatic TNBC at the time of reimbursement of both drugs in Belgium, will switch to commercially available and reimbursed medications and are thus able to continue to benefit from the combination treatment (Tecentriq and nab-paclitaxel) with reimbursement and so outside this program until the treating physician decides to stop treatment. Patients who are on medical need treatment with the combination of Tecentriq and nab-paclitaxel at the time of reimbursement of only Tecentriq in Belgium, will switch to commercially available and reimbursed Tecentriq. Those patients will still be able to receive nab-paclitaxel within this medical need program. However, for new patient included from that moment onwards, <u>also only nab-paclitaxel will be provided free of charge by nv Roche sa.</u></p> <p>New findings in regard to the benefit & risk assessment can lead to termination of the program. Roche reserves the right to modify the eligibility criteria or to terminate the program.</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. Tecentriq® and/or nab-paclitaxel will be delivered to the pharmacy of the hospital within 5 working days. ○ After the pharmacy of the hospital has received the medication, the pharmacist will follow the hospital specific procedures to deliver the medication to the physician. ○ The physician will administer Tecentriq® and/or nab-paclitaxel 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</p>

Fax: +32.2.525.84.66

Christine Lenaerts, MD

christine.lenaerts@roche.com

Tel : +32.2.525.83.23

Contact person:

Anissa Leonard, MD

anissa.leonard@roche.com

Tel: +32 2 525 8248

Modalities for the disposal	<p>Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements: any unused medication needs to be destroyed in an appropriate facility under the responsibility of the prescribing physician as soon as possible after the 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.rocheupro.be. The medication delivered for an individual patient request in the context of the Medical Need Program can only be used for that particular patient.</p>																																						
The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions	<p>The treating physician should be immediately informed if the patient should experience any adverse events. The treating physician will then decide whether or not to continue with the treatment or whether concomitant therapy is needed.</p> <p>The following adverse reactions have been reported in clinical trials with Tecentriq®:</p> <table border="1" data-bbox="411 723 1544 1921"> <tr> <td colspan="2">Blood and lymphatic system disorders</td> </tr> <tr> <td>Common</td> <td>thrombocytopenia</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Immune system disorders</td> </tr> <tr> <td>Common</td> <td>hypersensitivity</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Endocrine disorders</td> </tr> <tr> <td>Common</td> <td>hypothyroidism^a, hyperthyroidism^b</td> </tr> <tr> <td>Uncommon</td> <td>diabetes mellitus^c, adrenal insufficiency^d</td> </tr> <tr> <td>Rare</td> <td>hypophysitis</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Metabolism and nutrition disorders</td> </tr> <tr> <td>Very common</td> <td>decreased appetite</td> </tr> <tr> <td>Common</td> <td>hypokalaemia, hyponatremia</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Nervous system disorders</td> </tr> <tr> <td>Uncommon</td> <td>Guillain-Barré syndrome^e, noninfective meningitis^f</td> </tr> <tr> <td>Rare</td> <td>noninfective encephalitis^g, myasthenic syndrome^h</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Cardiac disorders</td> </tr> <tr> <td>Rare</td> <td>myocarditis^h</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Vascular disorders</td> </tr> <tr> <td>Common</td> <td>hypotension</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders</td> </tr> </table>	Blood and lymphatic system disorders		Common	thrombocytopenia	Immune system disorders		Common	hypersensitivity	Endocrine disorders		Common	hypothyroidism ^a , hyperthyroidism ^b	Uncommon	diabetes mellitus ^c , adrenal insufficiency ^d	Rare	hypophysitis	Metabolism and nutrition disorders		Very common	decreased appetite	Common	hypokalaemia, hyponatremia	Nervous system disorders		Uncommon	Guillain-Barré syndrome ^e , noninfective meningitis ^f	Rare	noninfective encephalitis ^g , myasthenic syndrome ^h	Cardiac disorders		Rare	myocarditis ^h	Vascular disorders		Common	hypotension	Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	
Blood and lymphatic system disorders																																							
Common	thrombocytopenia																																						
Immune system disorders																																							
Common	hypersensitivity																																						
Endocrine disorders																																							
Common	hypothyroidism ^a , hyperthyroidism ^b																																						
Uncommon	diabetes mellitus ^c , adrenal insufficiency ^d																																						
Rare	hypophysitis																																						
Metabolism and nutrition disorders																																							
Very common	decreased appetite																																						
Common	hypokalaemia, hyponatremia																																						
Nervous system disorders																																							
Uncommon	Guillain-Barré syndrome ^e , noninfective meningitis ^f																																						
Rare	noninfective encephalitis ^g , myasthenic syndrome ^h																																						
Cardiac disorders																																							
Rare	myocarditis ^h																																						
Vascular disorders																																							
Common	hypotension																																						
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders																																							

Very common	dyspnoea
Common	pneumonitis ⁱ , hypoxia, nasal congestion
Gastrointestinal disorders	
Very common	nausea, vomiting, diarrhoea
Common	abdominal pain, colitis ^j , dysphagia,
Uncommon	pancreatitis ^k , lipase increased
Rare	Amylase increase
Hepatobiliary disorders	
Common	AST increased, ALT increased,
Uncommon	hepatitis ^l
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Very Common	rash ^m , pruritus
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Very common	Arthralgia
Common	musculoskeletal pain
General disorders and administration site conditions	
Very Common	pyrexia, fatigue, asthenia
Common	infusion related reaction, influenza like illness, chills
<p>^a Includes reports of hypothyroidism, blood thyroid stimulating hormone increased, thyroiditis, blood thyroid stimulating hormone decreased, myxoedema, thyroid function test abnormal, thyroiditis acute, thyroxine decreased.</p> <p>^b Includes reports of hyperthyroidism, blood thyroid stimulating hormone increased, thyroiditis, blood thyroid stimulating hormone decreased, endocrine ophthalmopathy, exophthalmos, thyroid function test abnormal, thyroiditis acute, thyroxine decreased.</p> <p>^c Includes reports of diabetes mellitus and type 1 diabetes mellitus.</p> <p>^d Includes reports of adrenal insufficiency, primary adrenal insufficiency, and Addison's disease.</p> <p>^e Includes reports of Guillain-Barré syndrome and demyelinating polyneuropathy.</p> <p>^f Includes reports of meningitis.</p> <p>^g Includes reports of encephalitis.</p> <p>^h Reported in studies other than those in metastatic UC and NSCLC patients. The frequency is based on the exposure in 8,000 patients across all atezolizumab clinical trials.</p> <p>ⁱ Includes reports of pneumonitis, lung infiltration, bronchiolitis, interstitial lung disease, radiation pneumonitis.</p> <p>^j Includes reports of colitis, autoimmune colitis, colitis ischaemic, colitis microscopic.</p> <p>^k Includes reports of pancreatitis and pancreatitis acute.</p> <p>^l Includes reports of autoimmune hepatitis, hepatitis, hepatitis acute</p> <p>^m Includes reports of</p> <p>Includes reports of acne, eczema, erythema, erythema of eyelid, erythema multiforme, exfoliative rash, eyelid rash, folliculitis, furuncle, dermatitis, dermatitis acneiform, dermatitis allergic, dermatitis bullous, dermatitis exfoliative, drug eruption, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, rash, rash erythematous, rash generalised, rash macular, rash maculo-papular, rash papular, rash papulosquamous, rash pruritic, rash pustular, seborrhoeic dermatitis, skin exfoliation, skin toxicity, skin ulcer, toxic epidermal necrolysis, toxic skin eruption.</p>	

The following adverse events were reported in clinical trials with nab-paclitaxel :

Table 6: Adverse reactions reported with Abraxane monotherapy at any dose in clinical studies

Infections and infestations	<i>Common:</i> Infection, urinary tract infection, folliculitis, upper respiratory tract infection, candidiasis, sinusitis <i>Uncommon:</i> Oral candidiasis, nasopharyngitis, cellulitis, herpes simplex, viral infection, pneumonia, catheter-related infection, fungal infection, herpes zoster, injection site infection, sepsis ² , neutropenic sepsis ²
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	<i>Uncommon:</i> Metastatic pain, tumour necrosis
Blood and lymphatic system disorders	<i>Very common:</i> Neutropenia, anaemia, leukopenia, thrombocytopenia, lymphopenia, bone marrow suppression <i>Common:</i> Febrile neutropenia <i>Rare:</i> Pancytopenia
Immune system disorders	<i>Uncommon¹:</i> Hypersensitivity <i>Rare:</i> Severe hypersensitivity
Metabolism and nutrition disorders	<i>Very common:</i> Anorexia <i>Common:</i> Dehydration, decreased appetite, hypokalaemia <i>Uncommon:</i> Hypophosphataemia, fluid retention, hypoalbuminaemia, polydipsia, hyperglycaemia, hypocalcaemia, hypoglycaemia, hyponatraemia
Psychiatric disorders	<i>Common:</i> Insomnia, depression, anxiety <i>Uncommon:</i> Restlessness

	Nervous system disorders	<p><i>Very common:</i> Peripheral neuropathy, neuropathy, hypoaesthesia, paraesthesia</p> <p><i>Common:</i> Peripheral sensory neuropathy, headache, dysgeusia, dizziness, peripheral motor neuropathy, ataxia, sensory disturbance, somnolence</p> <p><i>Uncommon:</i> Polyneuropathy, areflexia, dyskinesia, hyporeflexia, neuralgia, sensory loss, syncope, postural dizziness, neuropathic pain, tremor</p>
	Eye disorders	<p><i>Common:</i> Increased lacrimation, blurred vision, dry eye, keratoconjunctivitis sicca, madarosis</p> <p><i>Uncommon:</i> Eye irritation, eye pain, abnormal vision, reduced visual acuity, conjunctivitis, visual disturbance, eye pruritus, keratitis</p> <p><i>Rare:</i> Cystoid macular oedema²</p>
	Ear and labyrinth disorders	<p><i>Common:</i> Vertigo</p> <p><i>Uncommon:</i> Ear pain, tinnitus</p>
	Cardiac disorders	<p><i>Common:</i> Tachycardia, arrhythmia, supraventricular tachycardia</p> <p><i>Rare:</i> bradycardia, cardiac arrest, left ventricular dysfunction, congestive heart failure, atrioventricular block²</p>
	Vascular disorders	<p><i>Common:</i> Flushing, hot flushes, hypertension, lymphoedema</p> <p><i>Uncommon:</i> Hypotension, peripheral coldness, orthostatic hypotension</p> <p><i>Rare:</i> Thrombosis</p>
	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	<p><i>Common:</i> Interstitial pneumonitis³, dyspnoea, epistaxis, pharyngolaryngeal pain, cough, rhinitis, rhinorrhoea</p> <p><i>Uncommon:</i> Productive cough, exertional dyspnoea, sinus congestion, decreased breath sounds, pleural effusion, allergic rhinitis, hoarseness, nasal congestion, nasal dryness, wheezing, pulmonary emboli, pulmonary thromboembolism</p>
	Gastrointestinal disorders	<p><i>Very common:</i> Nausea, diarrhoea, vomiting, constipation, stomatitis</p> <p><i>Common:</i> Abdominal pain, abdominal distension, upper abdominal pain, dyspepsia, gastroesophageal reflux disease, oral hypoaesthesia</p> <p><i>Uncommon:</i> Dysphagia, flatulence, glossodynia, dry mouth, gingival pain, loose stools, oesophagitis, lower abdominal pain, mouth ulceration, oral pain, rectal haemorrhage</p>
	Hepatobiliary disorders	<p><i>Uncommon:</i> Hepatomegaly</p>

Skin and subcutaneous tissue disorders	<p><i>Very common:</i> Alopecia, rash</p> <p><i>Common:</i> Nail disorder, pruritus, dry skin, erythema, nail pigmentation/dicolouration, skin hyperpigmentation, onycholysis, nail changes</p> <p><i>Uncommon:</i> Nail bed tenderness, urticaria, skin pain, photosensitivity reaction, pigmentation disorder, pruritic rash, skin disorder, hyperhidrosis, onychomadesis, erythematous rash, generalised rash, dermatitis, night sweats, maculo-papular rash, vitiligo, hypotrichosis, nail discomfort, generalized pruritus, macular rash, papular rash, skin lesion, swollen face</p> <p><i>Very rare:</i> Stevens-Johnson syndrome², toxic epidermal necrolysis²</p>
Musculoskeletal and connective tissue disorders	<p><i>Very common:</i> Arthralgia, myalgia.</p> <p><i>Common:</i> Pain in extremity, bone pain, back pain, muscle cramps, limb pain</p> <p><i>Uncommon:</i> Chest wall pain, muscular weakness, neck pain, groin pain, muscle spasms, musculoskeletal pain, flank pain, limb discomfort, muscle weakness</p>
Renal and urinary disorders	<p><i>Uncommon:</i> Dysuria, pollakiuria, haematuria, nocturia, polyuria, urinary incontinence</p>
Reproductive system and breast disorders	<p><i>Uncommon:</i> Breast pain</p>
General disorders and administration site conditions	<p><i>Very common:</i> Fatigue, asthenia, pyrexia</p> <p><i>Common:</i> Peripheral oedema, mucosal inflammation, pain, rigors, oedema, weakness, decreased performance status, chest pain, influenza-like illness, malaise, lethargy, hyperpyrexia</p> <p><i>Uncommon:</i> Chest discomfort, abnormal gait, swelling, injection site reaction</p> <p><i>Rare:</i> Extravasation</p>
Investigations	<p><i>Common:</i> Decreased weight, increased alanine aminotransferase, increased aspartate aminotransferase, decreased haematocrit, decreased red blood cell count, increased body temperature, increased gamma-glutamyltransferase, increased blood alkaline phosphatase</p> <p><i>Uncommon:</i> Increased blood pressure, increased weight, increased blood lactate dehydrogenase, increased blood creatinine, increased blood glucose, increased blood phosphorus, decreased blood potassium, increased bilirubin</p>
Injury, poisoning and procedural complications	<p><i>Uncommon:</i> Contusion</p> <p><i>Rare:</i> Radiation recall phenomenon, radiation pneumonitis</p>

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
SMQ = Standardized MedDRA Query; SMQ is a grouping of several MedDRA preferred terms to capture a medical concept.
¹ The frequency of hypersensitivity reactions is calculated based on one definitely related case in a population of 789 patients.
² As reported in the post-marketing surveillance of Abraxane.
³ The frequency of pneumonitis is calculated based on pooled data in 1310 patients in clinical trials receiving Abraxane monotherapy for breast cancer and for other indications using MedDRA SMQ Interstitial lung disease. See section 4.4.