

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tecentriq 1200 mg concentraat voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon van 20 ml concentraat bevat 1200 mg atezolizumab*.

Na verdunning (zie rubriek 6.6) bevat 1 ml oplossing ongeveer 4,4 mg atezolizumab.

*Atezolizumab is een Fc-gemodificeerd, gehumaniseerd IgG1 anti-*programmed death-ligand 1* (PD-L1) monoklonaal antilichaam, geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster door middel van recombinant-DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Heldere, kleurloze tot lichtgele vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tecentriq is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom (UC):

- na eerdere behandeling met platina-bevattende chemotherapie, of
- voor wie cisplatine ongeschikt is en bij wie de tumoren een PD-L1-expressie hebben van $\geq 5\%$ (zie rubriek 5.1).

Tecentriq is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) na eerdere behandeling met chemotherapie. Patiënten met EGFR-activerende mutaties of ALK-positieve mutaties moeten ook doelgerichte behandeling hebben ontvangen voor ze Tecentriq krijgen (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Tecentriq dient geïnitieerd te worden door en onder toezicht plaats te vinden van een bevoegd arts met ervaring in de behandeling van kanker.

PD-L1-test bij patiënten met UC

Patiënten met niet eerder behandelde UC dienen te worden geselecteerd voor behandeling op basis van de tumor PD-L1-expressie bevestigd door een gevalideerde test (zie rubriek 5.1).

Dosering

De aanbevolen dosering van Tecentriq is 1200 mg, elke 3 weken intraveneus toegediend.

Duur van de behandeling

Het wordt aanbevolen de behandeling met Tecentriq voort te zetten tot verlies van klinisch voordeel (zie rubriek 5.1) of onaanvaardbare toxiciteit.

Uitgestelde of gemiste doses

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 3 weken blijft.

Dosisaanpassingen tijdens de behandeling

Dosisverlagingen van Tecentriq worden niet aanbevolen.

Uitstel van de dosering of beëindiging van de behandeling (zie ook rubriek 4.4 en 4.8)

Tabel 1: Advies voor dosisaanpassing van Tecentriq

Immuungerelateerde bijwerking	Ernst	Behandelingsaanpassing
Pneumonitis	Graad 2	Onderbreek Tecentriq De behandeling kan hervat worden als het voorval binnen 12 weken verbetert naar graad 0 of graad 1, en corticosteroïden verlaagd zijn tot ≤ 10 mg prednison(equivalent) per dag
	Graad 3 of 4	Tecentriq definitief staken
Hepatitis	Graad 2: (ALAT of ASAT > 3 tot 5 x bovengrens van normaal [ULN]) <i>of</i> bilirubine in bloed $> 1,5$ tot 3 x ULN)	Onderbreek Tecentriq De behandeling kan hervat worden als het voorval binnen 12 weken verbetert naar graad 0 of graad 1, en corticosteroïden verlaagd zijn tot ≤ 10 mg prednison(equivalent) per dag
	Graad 3 of 4: (ALAT of ASAT > 5 x ULN) <i>of</i> bilirubine in bloed > 3 x ULN)	Tecentriq definitief staken
Colitis	Graad 2 of 3 diarree (toename van ≥ 4 ontlastingen/dag t.o.v. baseline) <i>of</i> symptomatische colitis	Onderbreek Tecentriq De behandeling kan hervat worden als het voorval binnen 12 weken verbetert naar graad 0 of graad 1, en corticosteroïden verlaagd zijn tot ≤ 10 mg prednison(equivalent) per dag
	Graad 4 diarree of colitis (levensbedreigend; dringend interventie vereist)	Tecentriq definitief staken

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

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

Patiënten die met Tecentriq worden behandeld moeten de ‘Patiëntenwaarschuwingskaart’ krijgen en worden geïnformeerd over de risico’s van Tecentriq (zie ook de bijsluiter).

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 (zie rubriek 5.2). 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 (zie rubriek 5.2).

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-score ≥ 2

Patiënten met een ECOG-score ≥ 2 werden uitgesloten voor deelname aan klinische onderzoeken naar NSCLC en 2^e-lijns UC (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Wijze van toediening

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 daarop volgende infusies gedurende 30 minuten worden toegediend.

Voor instructies over verdunning en hanteren van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te verbeteren moet de handelsnaam en het partijnummer van het toegediende product duidelijk worden vermeld in het patiëntendossier.

De meeste immuungerelateerde bijwerkingen die tijdens de behandeling met atezolizumab optraden waren reversibel na het onderbreken van atezolizumab en na het starten van corticosteroiden en/of ondersteunende zorg. Er zijn immuungerelateerde bijwerkingen waargenomen die effect hadden op meer dan één orgaansysteem. Immuungerelateerde bijwerkingen met atezolizumab kunnen optreden na de laatste dosis atezolizumab.

Bij vermoedelijke immuungerelateerde bijwerkingen moet een grondige beoordeling worden uitgevoerd om de etiologie te bevestigen of om andere oorzaken uit te sluiten. Op basis van de ernst van de bijwerking moet atezolizumab worden onderbroken en corticosteroiden worden toegediend. Bij verbetering naar graad ≤ 1 moeten corticosteroiden over een periode van ≥ 1 maand afgebouwd worden. Op basis van beperkte gegevens uit klinische onderzoeken bij patiënten met immuungerelateerde bijwerkingen, die niet onder controle gebracht konden worden met systemisch gebruik van corticosteroiden, kan toediening van andere systemische immunosuppressiva worden overwogen.

Atezolizumab moet definitief worden gestaakt bij elke terugkerende immuungerelateerde bijwerking van graad 3 en bij elke immuungerelateerde bijwerking van graad 4, behalve voor endocrinopathieën die onder controle zijn met hormoonvervangende behandeling (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Immuungerelateerde pneumonitis

Gevalen van pneumonitis, waaronder fatale gevallen, zijn waargenomen in klinische onderzoeken met atezolizumab (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten gecontroleerd worden op symptomen van pneumonitis.

Behandeling met atezolizumab moet onderbroken worden bij graad 2 pneumonitis en 1 tot 2 mg/kg/dag prednison(equivalent) moet worden gestart. Als de symptomen verbeteren tot \leq graad 1, moeten corticosteroiden over een periode van ≥ 1 maand afgebouwd worden. De behandeling met atezolizumab kan herstart worden als het voorval binnen 12 weken verbetert naar \leq graad 1 en corticosteroiden verlaagd zijn tot ≤ 10 mg prednison(equivalent) per dag. Behandeling met atezolizumab moet definitief gestaakt worden bij graad 3 of 4 pneumonitis.

Immuungerelateerde hepatitis

Gevalen van hepatitis, waarvan sommige met fatale afloop, zijn waargenomen in klinische onderzoeken met atezolizumab (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten gecontroleerd worden op symptomen van hepatitis.

Aspartaataminotransferase (ASAT), alanineaminotransferase (ALAT) en bilirubine moeten gecontroleerd worden voor aanvang van de behandeling, periodiek tijdens de behandeling met atezolizumab en als klinisch geïndiceerd.

Behandeling met atezolizumab moet onderbroken worden als het voorval gedurende meer dan 5 tot 7 dagen graad 2 blijft (ALAT of ASAT > 3 tot 5 x ULN of bilirubine in bloed > 1,5 tot 3 x ULN) en 1 tot 2 mg/kg/dag prednison (equivalent) moet worden gestart. Als het voorval verbetert tot ≤ graad 1, moeten corticosteroïden over een periode van ≥ 1 maand afgebouwd worden.

De behandeling met atezolizumab kan hervat worden als het voorval binnen 12 weken verbetert naar ≤ graad 1 en corticosteroïden verlaagd zijn tot ≤ 10 mg prednison(equivalent) per dag. Behandeling met atezolizumab moet definitief gestaakt worden bij graad 3 of graad 4-voorvallen (ALAT of ASAT > 5,0 x ULN of bilirubine in bloed > 3 x ULN).

Immuungerelateerde colitis

Gevalen van diarree of colitis zijn waargenomen in klinische onderzoeken met atezolizumab (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten gecontroleerd worden op symptomen van colitis.

De behandeling met atezolizumab moet onderbroken worden bij graad 2 of 3 diarree (toename van ≥ 4 ontlastingen/dag t.o.v. baseline) of colitis (symptomatisch). Bij graad 2 diarree of colitis moet behandeling met 1 tot 2 mg/kg/dag prednison(equivalent) worden gestart als de symptomen > 5 dagen aanhouden of terugkeren. Bij graad 3 diarree of colitis moet behandeling met intraveneuze corticosteroïden worden gestart (1 tot 2 mg/kg/dag methylprednisolon(equivalent)). Zodra de symptomen verbeteren moet de behandeling worden gestart met 1 tot 2 mg/kg/dag prednison(equivalent). Als de symptomen verbeteren tot ≤ graad 1, moeten corticosteroïden over een periode van ≥ 1 maand afgebouwd worden. De behandeling met atezolizumab kan hervat worden als het voorval binnen 12 weken verbetert naar ≤ graad 1 en corticosteroïden verlaagd zijn tot ≤ 10 mg prednison(equivalent) per dag. Behandeling met atezolizumab moet definitief gestaakt worden bij graad 4 diarree of colitis (levensbedreigend; dringend interventie vereist).

Immuungerelateerde endocrinopathieën

Hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie, bijnierinsufficiëntie, hypofysitis en diabetes mellitus type 1, waaronder diabetische ketoacidose, zijn waargenomen in klinische onderzoeken met atezolizumab (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten gecontroleerd worden op klinische symptomen van endocrinopathieën. Schildklierfunctie moet gecontroleerd worden voor aanvang van de behandeling en periodiek tijdens de behandeling met atezolizumab. Een geschikte behandeling moet overwogen worden bij patiënten met afwijkende schildklierfunctietesten op baseline.

Asymptomatische patiënten met afwijkende schildklierfunctietuitslagen mogen atezolizumab krijgen. Bij symptomatische hypothyreoïdie moet de behandeling met atezolizumab onderbroken worden en moet een schildklierhormoonvervangende behandeling gestart worden, indien nodig. Geïsoleerde hypothyreoïdie kan behandeld worden met een vervangingsbehandeling zonder corticosteroïden. Bij symptomatische hyperthyreoïdie moet de behandeling met atezolizumab onderbroken worden en moet een schildklierremmende behandeling geïnitieerd worden, indien nodig. Behandeling met atezolizumab kan hervat worden als de symptomen onder controle zijn en de schildklierfunctie verbetert.

Bij symptomatische bijnierinsufficiëntie moet de behandeling met atezolizumab onderbroken worden en moet een behandeling met intraveneuze corticosteroiden (1 tot 2 mg/kg/dag methylprednisolon(equivalent)) worden gestart. Zodra de symptomen verbeteren moet een behandeling worden gestart met 1 tot 2 mg/kg/dag prednison(equivalent). Als de symptomen verbeteren tot \leq graad 1, moeten corticosteroiden over een periode van \geq 1 maand afgebouwd worden. De behandeling kan hervat worden als het voorval binnen 12 weken verbetert tot \leq graad 1 en corticosteroiden verlaagd zijn tot \leq 10 mg prednison(equivalent) per dag en de patiënt stabiel is met de vervangingsbehandeling (indien nodig).

Bij graad 2 of graad 3 hypofysitis moet de behandeling met atezolizumab onderbroken worden en moet een behandeling met intraveneuze corticosteroiden (1 tot 2 mg/kg/dag methylprednisolon(equivalent)) worden gestart en moet hormoonvervangende behandeling worden gestart, indien nodig. Zodra de symptomen verbeteren moet een behandeling worden gestart met 1 tot 2 mg/kg/dag prednison(equivalent). Als de symptomen verbeteren tot \leq graad 1, moeten corticosteroiden over een periode van \geq 1 maand afgebouwd worden. De behandeling kan hervat worden als het voorval binnen 12 weken verbetert tot \leq graad 1 en corticosteroiden verlaagd zijn tot \leq 10 mg prednison(equivalent) per dag en de patiënt stabiel is met de vervangingsbehandeling (indien nodig). Behandeling met atezolizumab moet definitief gestaakt worden bij graad 4 hypofysitis.

Behandeling met insuline moet gestart worden bij diabetes mellitus type 1. Bij \geq graad 3 hyperglykemie (nuchtere glucosewaarde $>$ 250 mg/dl of 13,9 mmol/l) moet de behandeling met atezolizumab onderbroken worden. Behandeling met atezolizumab kan hervat worden als metabole controle bereikt is met een insulinevervangende behandeling.

Immuungerelateerde meningo-encefalitis

Meningo-encefalitis is waargenomen in klinische onderzoeken met atezolizumab (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten gecontroleerd worden op klinische symptomen van meningitis of encefalitis.

De behandeling met atezolizumab moet definitief gestaakt worden bij elke graad van meningitis of encefalitis. Er moet een behandeling met intraveneuze corticosteroiden (1 tot 2 mg/kg/dag methylprednisolon(equivalent)) worden gestart. Als de symptomen verbeteren moet een behandeling worden gestart met 1 tot 2 mg/kg/dag prednison(equivalent).

Immuungerelateerde neuropathieën

Myastheen syndroom / myasthenia gravis of het syndroom van Guillain-Barré, dat levensbedreigend kan zijn, is waargenomen bij patiënten die met atezolizumab behandeld werden. Patiënten moeten worden gecontroleerd op symptomen van motorische en sensorische neuropathie.

De behandeling met atezolizumab moet definitief gestaakt worden bij elke graad van myastheen syndroom / myasthenia gravis of het syndroom van Guillain-Barré. Starten met systemische corticosteroiden (met een dosis van 1 tot 2 mg/kg/dag prednison(equivalent)) moet worden overwogen.

Immuungerelateerde pancreatitis

Pancreatitis, waaronder verhoogde amylase- en lipasewaarden in serum, is waargenomen in klinische onderzoeken met atezolizumab (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten nauwlettend gecontroleerd worden op symptomen die acute pancreatitis doen vermoeden.

De behandeling met atezolizumab moet onderbroken worden bij \geq graad 3 verhoogde amylase- of lipasewaarden in serum ($> 2 \times$ ULN), of graad 2- of 3-pancreatitis en er moet een behandeling met intraveneuze corticosteroiden (1 tot 2 mg/kg/dag methylprednisolon(equivalent)) gestart worden. Als de symptomen verbeteren moet een behandeling worden gestart met 1 tot 2 mg/kg/dag prednison(equivalent). Behandeling met atezolizumab kan hervat worden als amylase- en lipasewaarden in serum binnen 12 weken verbeteren tot \leq graad 1, of de symptomen van pancreatitis verdwenen zijn, en corticosteroiden verlaagd zijn tot ≤ 10 mg prednison(equivalent) per dag. De behandeling met atezolizumab moet definitief gestaakt worden bij graad 4 pancreatitis, of bij elke graad van terugkerende pancreatitis.

Immuungerelateerde myocarditis

Myocarditis is waargenomen in klinische onderzoeken met atezolizumab (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gecontroleerd op symptomen van myocarditis.

De behandeling met atezolizumab moet onderbroken worden bij graad 2 myocarditis en er moet gestart worden met een behandeling met systemische corticosteroiden met een dosis van 1 tot 2 mg/kg/dag prednison(equivalent). Behandeling met atezolizumab kan hervat worden als de symptomen binnen 12 weken verbeteren tot \leq graad 1 en corticosteroiden verlaagd zijn tot ≤ 10 mg prednison(equivalent) per dag. De behandeling met atezolizumab moet definitief gestaakt worden bij graad 3- of 4-myocarditis.

Infusiegerelateerde reacties

Infusiegerelateerde reacties (IRR's) zijn waargenomen in klinische onderzoeken met atezolizumab (zie rubriek 4.8). Bij patiënten met graad 1 of 2 IRR's moet de infusiesnelheid worden verlaagd of moet de behandeling worden onderbroken. Bij patiënten met graad 3 of 4 IRR's moet de behandeling met atezolizumab definitief beëindigd worden. Patiënten met graad 1 of 2 IRR's mogen atezolizumab blijven ontvangen mits ze nauwlettend worden gecontroleerd. Premedicatie met antipyretica en antihistaminica kan worden overwogen.

Patiënten die werden uitgesloten van klinische onderzoeken

Patiënten met de volgende aandoeningen werden uitgesloten van klinische onderzoeken: een voorgeschiedenis van auto-immuunziekte, een voorgeschiedenis van pneumonitis, actieve hersenmetastasen, HIV-infectie, hepatitis B- of hepatitis C-infectie. Patiënten die een levend verzwakt vaccin binnen 28 dagen, systemische immunostimulantia binnen 4 weken of systemische immunosuppressiva binnen 2 weken toegediend hadden gekregen voorafgaand aan deelname aan het onderzoek, werden uitgesloten van klinische onderzoeken.

Patiënten met een baseline score ≥ 2 werden uitgesloten (afgezien van studie GO29293 [IMvigor210] Cohort 1 waarin patiënten met UC voor wie cisplatine ongeschikt is deelnamen en waar een performance status ≥ 2 bij baseline was toegestaan) (zie rubriek 5.1).

Door het ontbreken van gegevens moet atezolizumab, na zorgvuldige beoordeling van de voordelen en risico's voor de patiënt, met voorzichtigheid bij deze populaties worden gebruikt.

Gebruik van atezolizumab bij niet eerder behandelde patiënten met UC voor wie cisplatine ongeschikt is

De baseline en prognostische ziektekenmerken van de onderzoekspopulatie van IMvigor210 Cohort 1 waren over het algemeen vergelijkbaar met patiënten in de kliniek voor wie cisplatine ongeschikt zou zijn bevonden, maar voor wie een op carboplatine gebaseerde combinatiechemotherapie geschikt zou zijn. Er zijn onvoldoende gegevens voor de patiëntensubgroep voor wie elke chemotherapie ongeschikt zou zijn; daarom moet atezolizumab bij deze patiënten met voorzichtigheid worden gebruikt, na zorgvuldige afweging van de mogelijke potentiële risico's en voordelen op individuele basis.

Patiëntenwaarschuwingskaart

Alle voorschrijvers van Tecentriq moeten bekend zijn met de 'Informatie voor artsen en de behandelrichtlijnen'. De voorschrijver moet de risico's van de behandeling met Tecentriq bespreken met de patiënt. De patiënt krijgt de 'Patiëntenwaarschuwingskaart' en wordt geïnstrueerd om deze kaart altijd bij zich te hebben.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn met atezolizumab geen formele farmacokinetische onderzoeken naar geneesmiddelinteracties uitgevoerd. Aangezien atezolizumab door katabolisme uit de circulatie wordt geklaard, worden geen metabole geneesmiddeleninteracties verwacht.

Het gebruik van systemische corticosteroiden of immunosuppressiva voor aanvang van de behandeling met atezolizumab moet worden vermeden vanwege hun mogelijke interferentie met de farmacodynamische activiteit en werkzaamheid van atezolizumab. Systemische corticosteroiden of andere immunosuppressiva kunnen echter wel gebruikt worden om immuungerelateerde bijwerkingen te behandelen nadat gestart is met atezolizumab (zie rubriek 4.4.).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 5 maanden na de behandeling met atezolizumab.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van atezolizumab bij zwangere vrouwen. Er zijn geen ontwikkelings- en reproductie-onderzoeken met atezolizumab uitgevoerd. Dieronderzoeken hebben aangetoond dat remming van de PD-L1/PD-1 signaalroute in muriene zwangerschapsmodellen kan leiden tot immuungerelateerde afstoting van de zich ontwikkelende foetus, leidend tot foetale dood (zie rubriek 5.3). Gebaseerd op het werkingsmechanisme tonen deze resultaten een potentieel risico aan dat toediening van atezolizumab tijdens de zwangerschap foetale schade kan veroorzaken, waaronder een toename in het aantal abortussen of doodgeborenen.

Het is bekend dat humaan immunoglobuline G1 (IgG1) de placenta passeert en aangezien atezolizumab een IgG1 is, kan atezolizumab mogelijk overgedragen worden van de moeder op de zich ontwikkelende foetus.

Atezolizumab mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap tenzij de klinische toestand van de vrouw een behandeling met atezolizumab vereist.

Borstvoeding

Het is niet bekend of atezolizumab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Atezolizumab is een monoklonaal antilichaam waarvan wordt verwacht dat het aanwezig is in de eerste moedermelk en in lagere hoeveelheden daarna. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Tecentriq moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de mogelijke effecten van atezolizumab op de vruchtbaarheid. Er zijn geen ontwikkelings- en reproductietoxiciteitsonderzoeken met atezolizumab

uitgevoerd. Gebaseerd op het 26 weken durende toxiciteitsonderzoek bij herhaalde toediening, had atezolizumab echter een effect op de menstruatiecyclus bij een geschatte AUC van ongeveer 6 keer de AUC bij patiënten die de aanbevolen dosering kregen en dit effect was reversibel (zie rubriek 5.3). Er waren geen effecten op de mannelijke voortplantingsorganen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Tecentriq heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die vermoeidheid ervaren moeten worden aangeraden niet te rijden en geen machines te bedienen tot de symptomen afgenomen zijn (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Tecentriq is gebaseerd op gepoolde gegevens van 2160 patiënten met gemetastaseerd UC en NSCLC. De vaakst voorkomende bijwerkingen waren vermoeidheid (35,4%), verminderde eetlust (25,5%), misselijkheid (22,9%), dyspneu (21,8%), diarree (18,6%), huiduitslag (18,6%), pyrexie (18,3%), braken (15,0%), artralgie (14,2%), asthenie (13,8%) en pruritus (11,3%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen worden hieronder weergegeven volgens MedDRA systeem/orgaanklasse en frequentie categorie. De volgende frequentie categorieën zijn gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2: Samenvatting van bijwerkingen die optraden bij patiënten die in klinische onderzoeken met Tecentriq werden behandeld

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 ^l , hypoxie, verstopte neus
Maagdarmstelselaandoeningen	
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 bindweefsel-aandoeningen	
Zeer vaak	Artralgie
Vaak	Musculoskeletale pijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	Pyrexie, vermoeidheid, asthenie
Vaak	Infusiegerelateerde reactie, griepachtige verschijnselen, rillingen

^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.

^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.

^c Waaronder meldingen van diabetes mellitus en diabetes mellitus type 1.

^d Waaronder meldingen van bijnierinsufficiëntie, primaire bijnierinsufficiëntie en de ziekte van Addison.

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

^f Waaronder meldingen van meningitis.

^g Waaronder meldingen van encefalitis.

^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.

ⁱ Waaronder meldingen van pneumonitis, longinfiltratie, bronchiolitis, interstitiële longziekte, bestralingspneumonitis.

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

^k Waaronder meldingen van pancreatitis en acute pancreatitis.

^l Waaronder meldingen van auto-immuunhepatitis, hepatitis, acute hepatitis.

^m Waaronder meldingen van acne, eczeem, erytheem, erytheem van het ooglid, erythema multiforme, exfoliatieve uitslag, uitslag van het ooglid, folliculitis, steenpuist, dermatitis, acneiforme dermatitis, allergische dermatitis, bulleuze dermatitis, exfoliatieve dermatitis, genesmiddeleruptie, palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom, uitslag, erythematuze uitslag, gegeneraliseerde uitslag, maculeuze uitslag, maculopapuleuze uitslag, papuleuze uitslag, papulosquameuze uitslag, pruritische uitslag, pustulaire uitslag, seborroïsche dermatitis, huidexfoliatie, huidtoxiciteit, huidzweer, toxische huidruptie.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De onderstaande gegevens geven de blootstelling aan atezolizumab weer voor klinisch significante bijwerkingen in klinische onderzoeken (zie rubriek 5.1). De behandelrichtlijnen voor deze bijwerkingen staan beschreven in rubriek 4.2 en 4.4.

Immuungerelateerde pneumonitis

Pneumonitis trad op bij 3,1% (68/2160) van de patiënten die atezolizumab kregen voor gemetastaseerd UC en NSCLC. Bij de 68 patiënten vond er één fataal voorval plaats. De mediane tijd tot ontstaan was 3,5 maanden (bereik: 3 dagen tot 20,5 maanden). De mediane duur was 1,5 maanden (bereik: 0 dagen tot 15,1+ maanden; + geeft een gecensureerde waarde weer). Pneumonitis leidde tot stopzetting van atezolizumab bij 10 (0,5%) patiënten. Pneumonitis waarvoor het gebruik van corticosteroiden nodig was, trad op bij 1,6% (34/2160) van de patiënten die atezolizumab kregen.

Immuungerelateerde hepatitis

Hepatitis trad op bij 0,3% (7/2160) van de patiënten die atezolizumab kregen voor gemetastaseerd UC en NSCLC. De mediane tijd tot ontstaan was 1,1 maand (bereik: 9 dagen tot 7,9 maanden). De mediane duur was 1 maand (bereik: 9 dagen tot 1,9+ maanden; + geeft een gecensureerde waarde weer). Hepatitis leidde tot stopzetting van atezolizumab bij 2 (< 0,1%) patiënten. Hepatitis waarvoor het gebruik van corticosteroiden nodig was, trad op bij 0,2% (5/2160) van de patiënten die atezolizumab kregen.

Immuungerelateerde colitis

Colitis trad op bij 1,1% (23/2160) van de patiënten die atezolizumab kregen voor gemetastaseerd UC en NSCLC. De mediane tijd tot ontstaan was 4 maanden (bereik: 15 dagen tot 15,2 maanden). De mediane duur was 1,4 maanden (bereik: 3 dagen tot 17,8+ maanden; + geeft een gecensureerde waarde weer). Colitis leidde tot stopzetting van atezolizumab bij 5 (0,2%) patiënten. Colitis waarvoor het gebruik van corticosteroiden nodig was, trad op bij 0,5% (10/2160) van de patiënten die atezolizumab kregen.

Immuungerelateerde endocrinopathieën

Hypothyroïdie trad op bij 4,7% (101/2160) van de patiënten die atezolizumab kregen voor gemetastaseerd UC en NSCLC. De mediane tijd tot ontstaan was 5,5 maanden (bereik: 15 dagen tot 31,3 maanden). Hyperthyroïdie trad op bij 1,7% (36/2160) van de patiënten die atezolizumab kregen voor gemetastaseerd UC en NSCLC. De mediane tijd tot ontstaan was 3,5 maanden (bereik: 21 dagen tot 31,3 maanden).

Bijnierinsufficiëntie trad op bij 0,3% (7/2160) van de patiënten die atezolizumab kregen voor gemetastaseerd UC en NSCLC. De mediane tijd tot ontstaan was 5,7 maanden (bereik: 3 dagen tot 19 maanden). Bijnierinsufficiëntie waarvoor het gebruik van corticosteroiden nodig was, trad op bij 0,3% (6/2160) van de patiënten die atezolizumab kregen.

Hypofysitis trad op bij < 0,1% (1/2160) van de patiënten die atezolizumab kregen voor gemetastaseerd UC en NSCLC. De tijd tot ontstaan was bij deze patiënt 13,7 maanden.

Diabetes mellitus trad op bij 0,3% (6/2160) van de patiënten die atezolizumab kregen voor gemetastaseerd UC en NSCLC. De tijd tot ontstaan varieerde van 3 dagen tot 6,5 maanden. Diabetes mellitus leidde tot stopzetting van atezolizumab bij 1 (< 0,1%) patiënt.

Immuungerelateerde meningo-encefalitis

Meningitis trad op bij 0,1% (3/2160) van de patiënten die atezolizumab kregen voor gemetastaseerd UC en NSCLC. De tijd tot ontstaan varieerde van 15 tot 16 dagen. Alle 3 de patiënten moesten corticosteroiden gebruiken en de atezolizumab-behandeling staken.

Encefalitis trad op bij < 0,1% (2/2160) van de patiënten die atezolizumab kregen voor gemetastaseerd UC en NSCLC. De tijd tot ontstaan was 14 tot 16 dagen. Encefalitis leidde tot stopzetting van atezolizumab bij 1 (< 0,1%) patiënt. Encefalitis waarvoor het gebruik van corticosteroiden nodig was, trad op bij < 0,1% (1/2160) van de patiënten die atezolizumab kregen.

Immuungerelateerde neuropathieën

Neuropathieën, waaronder het syndroom van Guillain-Barré en demyeliniserende polyneuropathie, trad op bij 0,2% (5/2160) van de patiënten die atezolizumab kregen voor gemetastaseerd UC en

NSCLC: De mediane tijd tot ontstaan was 7 maanden (bereik: 18 dagen tot 8,1 maanden). De mediane duur was 4,6 maanden (0+ dagen tot 8,3+ maanden; + geeft een gecensureerde waarde weer). Het syndroom van Guillain-Barré leidde tot stopzetting van atezolizumab bij 1 (< 0,1%) patiënt. Het syndroom van Guillain-Barré waarvoor het gebruik van corticosteroiden nodig was, trad op bij < 0,1% (2/2160) van de patiënten die atezolizumab kregen.

Myastheen syndroom

Myasthenia gravis trad op bij < 0,1% (4/6000) van de patiënten in alle klinische onderzoeken met atezolizumab bij meerdere tumortypen. De tijd tot ontstaan varieerde van 20 dagen tot 4 maanden. Alle 4 de patiënten stopten met de atezolizumab-behandeling. Myastheen syndroom/myasthenia gravis waarbij gebruik van corticosteroiden nodig was trad op bij < 0,1% (3/6000) van de patiënten die atezolizumab kregen.

Immuungerelateerde pancreatitis

Pancreatitis, waaronder verhoogd amylase en verhoogd lipase, trad op bij 0,5% (10/2160) van de patiënten die atezolizumab kregen voor gemetastaseerd UC en NSCLC. De mediane tijd tot ontstaan was 5,5 maanden (bereik: 9 dagen tot 16,9 maanden). De mediane duur was 19 dagen (bereik: 3 dagen tot 11,2+ maanden; + geeft een gecensureerde waarde weer). Pancreatitis waarvoor het gebruik van corticosteroiden nodig was, trad op bij < 0,1% (2/2160) van de patiënten die atezolizumab kregen.

Immuungerelateerde myocarditis

Myocarditis trad op bij < 0,1% (2/8000) van de patiënten in alle klinische onderzoeken met atezolizumab bij meerdere tumortypen. De tijd tot ontstaan was 18 tot 33 dagen. Beide patiënten hadden corticosteroiden nodig en stopten met de atezolizumab-behandeling.

Immunogeniteit

In onderzoek IMvigor210 testten 43,9% van de patiënten positief voor anti-atezolizumabantilichamen (ATA's) op één of meer van de tijdstippen na toediening. In onderzoek OAK (GO28915) was het aantal door de behandeling optredende ATA's 30,4%. Over het algemeen had ATA-positiviteit geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek, werkzaamheid of veiligheid.

Er zijn geen gegevens beschikbaar om conclusies te kunnen trekken over het eventuele effect van neutraliserende antilichamen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen informatie over overdosering met atezolizumab.

In geval van overdosering moeten patiënten nauwlettend gecontroleerd worden op klachten en verschijnselen van bijwerkingen en moet er gepaste symptomatische behandeling gestart worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen. ATC-code: nog niet toegewezen

Werkingsmechanisme

Programmed death-ligand 1 (PD-L1) kan tot expressie komen op tumorcellen en/of tumorinfiltrerende immuuncellen en kan bijdragen aan de remming van de antitumor-immuunrespons in de micro-omgeving van de tumor. Binding van PD-L1 aan de PD-1- en B7.1-receptoren die op T-cellen en op antigeenpresenterende cellen aanwezig zijn, onderdrukt cytotoxische T-celactiviteit, T-celproliferatie en cytokineproductie.

Atezolizumab is een Fc-gemodificeerd, gehumaniseerd immunoglobuline G1 (IgG1) monokonaal antilichaam dat zich rechtstreeks bindt aan PD-L1, waardoor de PD-1- en B7.1-receptoren beide worden geblokkeerd. Hierdoor vindt er geen PD-L1/PD-1-gemedieerde remming van de immuunrespons plaats en kan de antitumor-immuunrespons op gang worden gebracht zonder inductie van antilichaam-afhankelijke cellulaire cytotoxiciteit. Atezolizumab heeft geen invloed op de PD-L2/PD-1-interactie waardoor PD-L2/PD-1-gemedieerde remmingssignalen blijven aanhouden.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Behandelduur

Bij niet eerder behandelde patiënten was behandeling met Tecentriq toegestaan tot ziekteprogressie.

Bij eerder behandelde patiënten in de registratie-onderzoeken was behandeling met Tecentriq toegestaan tot verlies van klinisch voordeel, gedefinieerd door de volgende criteria:

- afwezigheid van symptomen (waaronder verslechtering van laboratoriumwaarden (bijv. nieuwe of verslechterde hypercalciëmie)) die duidelijk wijzen op ziekteprogressie
- geen daling in ECOG-score
- afwezigheid van tumorprogressie op kritieke anatomische plaatsen (bijv. leptomeningeale ziekte) die niet direct behandeld en gestabiliseerd kan worden met volgens het protocol toegestane ingrepen voordat de dosering herhaald wordt
- bewijs van klinisch voordeel zoals beoordeeld door de onderzoeker

Urotheelcarcinoom

IMvigor211 (GO29294): Een gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd UC die eerder behandeld zijn met chemotherapie

Een open label, multicenter, internationaal gerandomiseerd, fase III-onderzoek, (IMvigor211), werd uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van atezolizumab te bepalen vergeleken met chemotherapie (de keuze van de onderzoeker was vinflunine, docetaxel of paclitaxel) bij patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd UC die progressief waren gedurende of na een platina-bevattende behandeling. Patiënten werden uitgesloten uit dit onderzoek als ze een voorgeschiedenis hadden van auto-immuunziekte, actieve- of corticosteroidafhankelijke hersenmetastasen, toediening van een levend verzwakt vaccin binnen 28 dagen voor deelname, toediening van systemische immunostimulerende middelen binnen 4 weken of systemische immunosuppressiva binnen 2 weken voor deelname. Tumorbepalingen werden in de eerste 54 weken om de 9 weken, en daarna om de 12 weken uitgevoerd. Tumorweefsels werden prospectief onderzocht op PD-L1-expressie op tumorinfiltrerende immuuncellen (IC) en de resultaten werden gebruikt om de subgroepen voor PD-L1-expressie te bepalen voor de hieronder beschreven analyses.

In totaal namen 931 patiënten deel aan het onderzoek. Patiënten werden (1:1) gerandomiseerd en kregen of atezolizumab of chemotherapie. Randomisatie was gestratificeerd naar chemotherapie (vinflunine versus taxaan), PD-L1-expressie op IC (< 5% versus \geq 5%), aantal prognostische risicofactoren (0 versus 1-3) en levermetastasen (ja versus nee). Prognostische risicofactoren waren: tijd na eerder ontvangen chemotherapie van < 3 maanden, ECOG-score > 0 en hemoglobine < 10 g/dl.

Atezolizumab werd elke 3 weken toegediend als een vaste dosis van 1200 mg via intraveneuze infusie. Dosisverlaging van atezolizumab was niet toegestaan. Patiënten werden behandeld tot verlies van

klinisch voordeel zoals beoordeeld door de onderzoeker, of onaanvaardbare toxiciteit. Op dag 1 van elke 3-wekelijkse cyclus werd 320 mg/m² vinflunine toegediend via intraveneuze infusie, tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Op dag 1 van elke 3-wekelijkse cyclus werd 175 mg/m² paclitaxel gedurende 3 uur toegediend via intraveneuze infusie, tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Op dag 1 van elke 3-wekelijkse cyclus werd 75 mg/m² docetaxel toegediend via intraveneuze infusie, tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Voor alle patiënten was de mediane behandelduur 2,8 maanden in de atezolizumab-behandelarm, 2,1 maanden in de vinflunine- en paclitaxel-behandelarm en 1,6 maanden in de docetaxel-behandelarm.

In de primaire populatie-analyse waren de demografische gegevens en baseline ziekte-eigenschappen vergelijkbaar tussen de behandelarmen. De mediane leeftijd was 67 jaar (bereik: 31 tot 88) en 77,1% van de patiënten was man. De meerderheid van de patiënten was blank (72,1%), 53,9% van de patiënten in de chemotherapie-behandelarm kreeg vinflunine, 71,4% van de patiënten had minstens één slechte prognostische risicofactor en 28,8% had levermetastasen op baseline. De baseline ECOG-score was 0 (45,6%) of 1 (54,4%). De primaire tumorlocatie zat bij 71,1% van de patiënten in de blaas en 25,4% van de patiënten had UC in de bovenste urinewegen. Het aantal patiënten dat alleen een eerdere adjuvante of neo-adjuvante platina-bevattende behandeling had gekregen en progressief werd binnen 12 maanden was 24,2%.

Het primaire werkzaamheidseindpunt voor IMvigor211 was totale overleving (OS). Secundaire werkzaamheidseindpunten waren objectief responspercentage (ORR), progressievrije overleving (PFS) en responsduur (DOR), volgens de onderzoeker-beoordeelde *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) v1.1. Vergelijkingen van de OS tussen de behandelarm en de controle-arm voor de IC2/3-, IC1/2/3- en ITT (*Intention-to-treat* ofwel *all-comer*)-populaties werden gedaan middels een hiërarchisch gefixeerde sequentieprocedure gebaseerd op een gestratificeerde log-ranktest met een tweezijdig 5%-niveau. Dit gebeurde als volgt: stap 1) IC2/3-populatie; stap 2) IC1/2/3-populatie; stap 3) *all-comer*-populatie. OS-resultaten uit stap 2 en stap 3 konden alleen formeel getest worden op statistische significantie als het resultaat uit de voorgaande stap statistisch significant was.

De mediane overlevingsduur na follow-up was 17 maanden. In de primaire analyse van onderzoek IMvigor211 werd het primaire eindpunt, de OS, niet bereikt. Bij patiënten met eerder behandeld lokaal gevorderd of gemetastaseerd UC toonde atezolizumab geen statistisch significant overlevingsvoordeel aan vergeleken met chemotherapie. Volgens de vooraf gespecificeerde hiërarchische testvolgorde, werd de IC2/3-populatie eerst getest, met een OS HR van 0,87 (95% BI: 0,63 ; 1,21; mediane OS van 11,1 versus 10,6 maanden voor respectievelijk atezolizumab en chemotherapie). De gestratificeerde log-rank p-waarde was 0,41 en daarom worden de resultaten bij deze populatie als niet statistisch significant beschouwd. Hierdoor konden er geen formele testen voor statistische significantie uitgevoerd worden voor OS in de IC1/2/3- of *all-comer*-populaties, en de resultaten van deze analyses zullen als exploratief worden beschouwd. De voornaamste resultaten in de *all-comer*-populatie zijn samengevat in tabel 3. De Kaplan-Meier curve voor OS in de *all-comer*-populatie wordt weergegeven in figuur 1.

Tabel 3: Samenvatting van de werkzaamheid in de *all-comer* populatie (IMvigor211)

Werkzaamheidseindpunt	Atezolizumab (n = 467)	Chemotherapie (n = 464)
<i>Primair werkzaamheidseindpunt</i>		
<i>OS</i>		
Aantal sterfgevallen (%)	324 (69,4%)	350 (75,4%)
Mediane tijd tot voorvallen (maanden)	8,6	8,0
95% BI	7,8 ; 9,6	7,2 ; 8,6
Gestratificeerde [‡] hazardratio (95% BI)	0,85 (0,73 ; 0,99)	
p-waarde ^{**}	0,0378	
12-maanden OS (%) [*]	39,2%	32,4%
<i>Secondaire en exploratieve eindpunten</i>		
<i>Onderzoeker-beoordeelde PFS (RECIST v1.1)</i>		
Aantal voorvallen (%)	407 (87,2%)	410 (88,4%)
Mediane duur tot PFS (maanden)	2,1	4,0
95% BI	2,1 ; 2,2	3,4 ; 4,2
Gestratificeerde hazardratio (95% BI)	1,10 (0,95 ; 1,26)	
<i>Onderzoeker-beoordeelde ORR (RECIST v1.1)</i>		
	n = 462	n = 461
Aantal bevestigde responders (%)	62 (13,4%)	62 (13,4%)
95% BI	10,45 ; 16,87	10,47 ; 16,91
Aantal met complete respons (%)	16 (3,5%)	16 (3,5%)
Aantal met gedeeltelijke respons (%)	46 (10,0%)	46 (10,0%)
Aantal met stabiele ziekte (%)	92 (19,9%)	162 (35,1%)
<i>Onderzoeker-beoordeelde DOR (RECIST v1.1)</i>		
	n = 62	n = 62
Mediaan in maanden ^{***}	21,7	7,4
95% BI	13,0 ; 21,7	6,1 ; 10,3

BI=betrouwbaarheidsinterval; DOR=responsduur; ORR=objectief responspercentage; OS=totale overleving; PFS=progressievrije overleving; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.

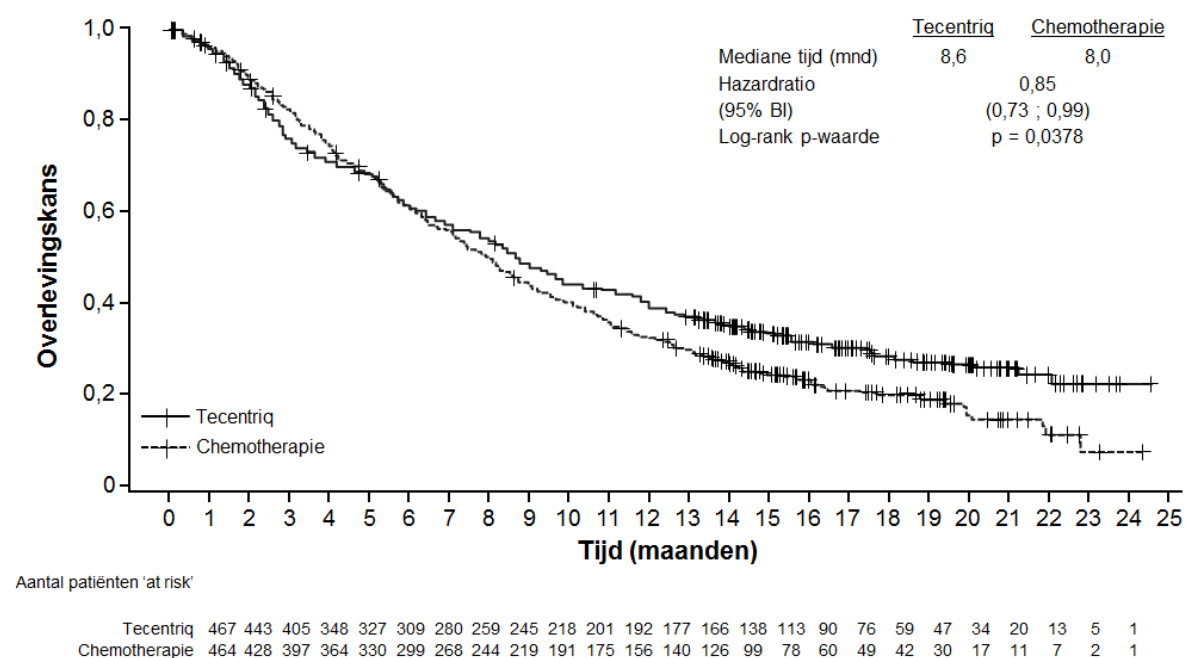
* Gebaseerd op Kaplan-Meier schatting

‡ Gestratificeerd naar chemotherapie (vinflunine versus taxaan), IC-status (< 5% versus ≥ 5%), aantal prognostische risicofactoren (0 versus 1-3) en levermetastasen (ja versus nee).

** Gebaseerd op de gestratificeerde log-ranktest; dit is alleen voor beschrijvende doeleinden aangezien de p-waarde van de OS-analyse in de *all-comer*-populatie volgens de vooraf vastgestelde hiërarchie van de analyse niet als statistisch significant kan worden beschouwd.

*** Bij 63% van de responders in de atezolizumab-behandelarm en bij 21% van de responders in de chemotherapie-behandelarm was de respons nog steeds aan de gang.

Figuur 1: Kaplan-Meier curve voor OS (IMvigor211)



IMvigor210 (GO29293): Eenarmig onderzoek bij niet eerder behandelde patiënten met UC voor wie cisplatine ongeschikt is en bij patiënten met UC die eerder behandeld zijn met chemotherapie

Een multicenter, internationaal klinisch fase II-onderzoek met één behandelarm en twee cohorten, IMvigor210, werd uitgevoerd bij patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd UC (ook bekend als urotheelkanker van de blaas).

In totaal namen 438 patiënten deel aan het onderzoek, dat bestond uit twee patiëntengroepen. Cohort 1 omvatte niet eerder behandelde patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd UC die niet in aanmerking kwamen of niet geschikt waren voor cisplatine-bevattende chemotherapie of die ziekteprogressie kregen ten minste 12 maanden na behandeling met een platina-bevattende neo-adjuvante of adjuvante chemotherapie.

In cohort 1 werden 119 patiënten behandeld met 1200 mg atezolizumab elke 3 weken via intraveneuze infusie tot ziekteprogressie. De mediane leeftijd was 73 jaar. De meeste patiënten waren mannen (81%) en de meerderheid van de patiënten was blank (91%).

In cohort 1 zaten 45 patiënten (38%) met een ECOG-score van 0, 50 patiënten (42%) met een ECOG-score van 1 en 24 patiënten (20%) met een ECOG-score van 2, 35 patiënten (29%) zonder Bajorin risicofactoren (ECOG-score ≥ 2 en viscerale metastase), 66 patiënten (56%) met één Bajorin risicofactor en 18 patiënten (15%) met twee Bajorin risicofactoren, 84 patiënten (71%) met verminderde nierfunctie (glomerulair filtratiesnelheid [GFR] < 60 ml/min), en 25 patiënten (21%) met levermetastase.

Het primaire werkzaamheidseindpunt voor cohort 1 was het bevestigde objectieve responspercentage (ORR), beoordeeld door een onafhankelijke beoordelingsinstantie (*independent review facility*, IRF) met behulp van RECIST v1.1.

De primaire analyse werd uitgevoerd nadat alle patiënten tenminste 24 weken follow-up hadden gehad. De mediane duur van de behandeling was 15,0 weken en de mediane duur van overleving na follow-up was 8,5 maanden in de *all-comer* groep. Er werden klinisch relevante IRF-beoordeelde ORR's met behulp van RECISTv1.1 aangetoond. Echter, statistische significantie werd niet bereikt voor het primaire eindpunt wanneer het werd vergeleken met een vooraf gespecificeerde historisch controle

responspercentage van 10%. De bevestigde ORR's met behulp van IRF-RECIST v1.1 waren: 21,9% (95% BI: 9,3; 40,0) bij patiënten met PD-L1-expressie \geq 5%, 18,8% (95% BI: 10,9; 29,0) bij patiënten met PD-L1-expressie \geq 1% en 19,3% (95% BI: 12,7; 27,6) in de *all-comer* groep. De mediane responsduur (DOR) werd bij geen enkele PD-L1-expressie subgroep of bij de *all-comer* groep bereikt. De OS was nog niet bereikt bij een voorval-patiënt-verhouding van ongeveer 40%. De mediane OS voor alle patiëntensubgroepen (PD-L1-expressie \geq 5% en \geq 1%) en in de *all-comer* groep was 10,6 maanden.

Een aangepaste analyse werd uitgevoerd met een mediane overlevingsduur na follow-up van 17,2 maanden voor cohort 1 en is samengevat in tabel 4. De mediane DOR werd in geen enkele PD-L1-expressie subgroep of in de *all-comer* groep bereikt.

Tabel 4: Samenvatting van de aangepaste werkzaamheid (IMvigor210 cohort 1)

	PD-L1-expressie \geq 5% in IC	PD-L1- expressie \geq 1% op IC	<i>All-comers</i>
Werkzaamheidseindpunt			
ORR (IRF-beoordeeld; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Aantal responders (%)	9 (28,1%)	19 (23,8%)	27 (22,7%)
95% BI	13,8 ; 46,8	15,0 ; 34,6	15,5 ; 31,3
Aantal met complete respons (%)	4 (12,5%)	8 (10,0%)	11 (9,2%)
95% BI	3,5 ; 29,0	4,4 ; 18,8	4,7 ; 15,9
Aantal met gedeeltelijke respons (%)	5 (15,6%)	11 (13,8%)	16 (13,4%)
95% BI	5,3 ; 32,8	7,1 ; 23,3	7,9 ; 20,9
DOR (IRF-beoordeeld; RECIST v1.1)	n = 9	n = 19	n = 27
Patiënten met voorval (%)	3 (33,3%)	5 (26,3%)	8 (29,6%)
Mediaan (maanden) (95% BI)	NI (11,1 ; NI)	NI (NI)	NI (14,1 ; NI)
PFS (IRF-beoordeeld; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Patiënten met voorval (%)	24 (75,0%)	59 (73,8%)	88 (73,9%)
Mediaan (maanden) (95% BI)	4,1 (2,3 ; 11,8)	2,9 (2,1 ; 5,4)	2,7 (2,1 ; 4,2)
OS	n = 32	n = 80	n = 119
Patiënten met voorval (%)	18 (56,3%)	42 (52,5%)	59 (49,6%)
Mediaan (maanden) (95% BI)	12,3 (6,0 ; NI)	14,1 (9,2 ; NI)	15,9 (10,4 ; NI)
1-jarig OS-percentage (%)	52,4%	54,8%	57,2%

BI=betrouwbaarheidsinterval; DOR=duur van objectieve respons; IC= tumorinfiltrerende immuuncellen; IRF= onafhankelijke beoordelingsinstantie; NI=niet te schatten; ORR=objectief responspercentage; OS=totale overleving; PFS=progressievrije overleving; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.

In cohort 2 waren de co-primaire werkzaamheidseindpunten bevestigde ORR, beoordeeld door een IRF met behulp van RECIST v1.1 en onderzoeker-beoordeelde ORR volgens de criteria van *Modified* RECIST (mRECIST).

Er werden 310 patiënten behandeld met 1200 mg atezolizumab elke 3 weken via intraveneuze infusie tot verlies van klinisch voordeel. De primaire analyse van cohort 2 werd uitgevoerd nadat alle patiënten tenminste 24 weken follow-up hadden gehad. Het onderzoek behaalde de co-primaire werkzaamheidseindpunten in cohort 2. Er werden statistische significante ORR's aangetoond met behulp van IRF-beoordeelde RECISTv1.1 en onderzoeker-beoordeelde mRECIST vergeleken met een vooraf gespecificeerd historisch controleresponspercentage van 10%.

Een analyse werd tevens uitgevoerd met een mediane overlevingsduur na follow-up van 21,1 maanden voor cohort 2. De bevestigde ORR's met behulp van IRF-RECIST v1.1 waren: 28,0% (95% BI: 19,5; 37,9) bij patiënten met PD-L1-expressie \geq 5%, 19,3% (95% BI: 14,2; 25,4) bij patiënten met PD-L1-expressie \geq 1% en 15,8% (95% BI: 11,9; 20,4) in de *all-comer* groep. De bevestigde ORR's met behulp van onderzoeker-beoordeelde mRECIST waren: 29,0% (95% BI: 20,4; 38,9) bij patiënten met PD-L1-expressie \geq 5%, 23,7% (95% BI: 18,1; 30,1) bij patiënten met PD-L1-expressie \geq 1% en 19,7% (95% BI: 15,4; 24,6) in de *all-comer* groep. Het percentage complete respons met behulp van IRF-RECIST v1.1 in de *all-comer* groep was 36,1% (95% BI: 3,7; 9,4). Voor cohort 2 werd de mediane DOR in geen enkele PD-L1-expressie subgroep of in de *all-comer* groep bereikt, maar werd dit wel

bereikt bij patiënten met PD-L1-expressie < 1% (13,3 maanden; 95% BI: 4,2; NI). De OS na 12 maanden was 37% in de *all-comer* groep.

IMvigor130 (WO30070): Multicenter, gerandomiseerd placebogecontroleerd fase III-onderzoek met atezolizumab als monotherapie en in combinatie met platina-bevattende chemotherapie bij patiënten met niet eerder behandeld lokaal gevorderd of gemetastaseerd UC

Op basis van een aanbeveling van de *independent Data Monitoring Committee (iDMC)* na een vroege beoordeling van de overlevingsgegevens werd inclusie in de atezolizumab-monotherapie-behandelarm van patiënten bij wie de tumoren een lage PD-L1-expressie hadden (minder dan 5% van de immuuncellen die positief kleurden voor PD-L1 door immunohistochemie), stopgezet na het waarnemen van een verlaagde OS voor deze subgroep. De *iDMC* raadde geen verandering van therapie aan voor patiënten die al gerandomiseerd waren en die behandeld werden in de monotherapie-arm. Er werden geen andere wijzigingen aanbevolen.

Niet-kleincellige longkanker

OAK (GO28915): Gerandomiseerd fase III-onderzoek bij patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC die eerder zijn behandeld met chemotherapie

Een open-label, multicenter, internationaal gerandomiseerd fase III-onderzoek, OAK, werd uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van atezolizumab ten opzichte van docetaxel te onderzoeken bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC die progressief werden tijdens of na een platina-bevattende behandeling. Patiënten werden uitgesloten van deelname aan dit onderzoek als ze een voorgeschiedenis hadden van auto-immuunziekte, actieve of corticosteroïdafhankelijke hersenmetastase, toediening van een levend verzwakt vaccin binnen 28 dagen voor deelname, toediening van systemische immunostimulerende middelen binnen 4 weken of systemische immunosuppressiva binnen 2 weken voor deelname. Beoordelingen van de tumor werden in de eerste 36 weken na elke 6 weken uitgevoerd, en daarna na elke 9 weken. Tumorweefsels werden prospectief onderzocht op PD-L1-expressie op tumorcellen (TC) en tumorinfiltrerende immuuncellen (IC).

In totaal namen 1225 patiënten deel aan het onderzoek en volgens het analyseplan werden de eerste 850 gerandomiseerde patiënten geïnccludeerd in de primaire werkzaamheidsanalyse. Randomisatie werd gestratificeerd voor PD-L1-expressiestatus op IC, voor het aantal voorafgaande chemotherapiebehandelingen en voor histologie. Patiënten werden (1:1) gerandomiseerd naar een behandeling met atezolizumab of docetaxel.

Atezolizumab werd om de 3 weken als een vaste dosis van 1200 mg via intraveneuze infusie toegediend. Dosisverlagingen waren niet toegestaan. Patiënten werden behandeld tot verlies van klinisch voordeel, beoordeeld door de onderzoeker. Docetaxel werd tot ziekteprogressie toegediend in een dosering van 75 mg/m² via intraveneuze infusie op dag 1 van een 3-wekelijkse cyclus. De mediane duur van de behandeling was 2,1 maanden voor de patiënten in de docetaxel-behandelarm en 3,4 maanden voor de patiënten in de atezolizumab-behandelarm.

Na de primaire populatie-analyse bleken de demografische gegevens en ziekte-eigenschappen op baseline vergelijkbaar te zijn tussen beide behandelarmen. De mediane leeftijd was 64 jaar (bereik: 33 tot 85) en 61% van de patiënten was man. De meerderheid van de patiënten was blank (70%). Ongeveer driekwart van de patiënten had niet-plaveiselhistologie (74%), 10% had EGFR-mutatie, bij 0,2% had ALK-translocatie, 10% had CZS-metastasen op baseline en de meeste patiënten waren roker of roker geweest (82%). De baseline ECOG-score was 0 (37%) of 1 (63%) en 75% van de patiënten hadden maar één eerdere platina-bevattende behandeling gekregen.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was OS. De voornaamste resultaten van dit onderzoek zijn samengevat in tabel 5. De mediane OS na follow-up is 21 maanden. Kaplan-Meiercurves voor OS in de ITT-populatie zijn weergegeven in figuur 2. Figuur 3 geeft de resultaten weer van de OS in de ITT- en PD-L1-subgroepen, waarbij het OS-voordeel met atezolizumab in alle subgroepen wordt aangetoond, onder meer bij patiënten met PD-L1-expressie < 1% op TC en IC.

Tabel 5: Samenvatting van de werkzaamheid in de primaire populatie-analyse (OAK)

Werkzaamheidseindpunt	Atezolizumab (n = 425)	Docetaxel (n = 425)
<i>Primair werkzaamheidseindpunt</i>		
<i>OS</i>		
Aantal sterfgevallen (%)	271 (64%)	298 (70%)
Mediane tijd tot voorvallen (maanden)	13,8	9,6
95% BI	(11,8 ; 15,7)	(8,6 ; 11,2)
Gestratificeerde [†] hazardratio (95% BI)	0,73 (0,62 ; 0,87)	
p-waarde**	0,0003	
12-maanden OS (%)*	218 (55%)	151 (41%)
18-maanden OS (%)*	157 (40%)	98 (27%)
<i>Secondaire eindpunten</i>		
<i>Onderzoeker-beoordeelde PFS (RECIST v1.1)</i>		
Aantal voorvallen (%)	380 (89%)	375 (88%)
Mediane duur van PFS (maanden)	2,8	4,0
95% BI	(2,6 ; 3,0)	(3,3 ; 4,2)
Gestratificeerde hazardratio (95% BI)	0,95 (0,82 ; 1,10)	
<i>Onderzoeker-beoordeelde ORR (RECIST v1.1)</i>		
Aantal responders (%)	58 (14%)	57 (13%)
95% BI	(10,5 ; 17,3)	(10,3 ; 17,0)
<i>Onderzoeker-beoordeelde DOR (RECIST v1.1)</i>		
	n = 58	n = 57
Mediane DOR in maanden	16,3	6,2
95% BI	(10,0 ; NE)	(4,9 ; 7,6)

BI=betrouwbaarheidsinterval; DOR=duur van objectieve respons; NI=niet te schatten; ORR=objectieve responspercentage; OS=totale overleving; PFS=progressievrije overleving; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.

*De primaire populatie-analyse bestaat uit de eerste 850 gerandomiseerde patiënten

† Gestratificeerd voor PD-L1-expressie in tumorinfiltrerende immuuncellen, het aantal voorafgaande chemotherapiebehandelingen en histologie

** Gebaseerd op de gestratificeerde log-ranktest

*** Gebaseerd op de Kaplan-Meier schattingen

met docetaxel (HR van 0,71; 95% BI: 0,49 ; 1,05; mediaan werd in beide armen niet bereikt). De tijd tot verslechtering van andere longkankersymptomen (d.w.z. hoesten, dyspneu en arm- / schouderpijn), zoals gemeten met de EORTC QLQ-LC13, was vergelijkbaar tussen atezolizumab en docetaxel. Deze resultaten moeten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd vanwege het open-label design van het onderzoek.

POPLAR (GO28753): Gerandomiseerd fase II-onderzoek bij patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC die eerder zijn behandeld met chemotherapie

Een multicenter, internationaal, gerandomiseerd, open-label, gecontroleerd, fase II-onderzoek, POPLAR, werd uitgevoerd bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC die progressie vertoonden tijdens of na een platina-bevattende behandeling, ongeacht PD-L1 expressie. Het primaire werkzaamheidseindpunt was OS. In totaal werden 287 patiënten 1:1 gerandomiseerd naar ofwel atezolizumab (1200 mg, elke 3 weken toegediend via intraveneuze infusie tot verlies van klinisch voordeel) of docetaxel (75 mg/m² toegediend via intraveneuze infusie op dag 1 van een 3-wekelijkse cyclus tot ziekteprogressie). Randomisatie werd gestratificeerd voor PD-L1-expressiestatus op IC, voor het aantal eerdere chemotherapiebehandelingen en voor histologie. Een aangepaste analyse bij in totaal 200 waargenomen sterfgevallen en een mediane overlevingsfollow-up van 22 maanden toonde een mediane OS aan van 12,6 maanden bij patiënten behandeld met atezolizumab versus 9,7 maanden bij patiënten behandeld met docetaxel (HR van 0,69; 95% BI : 0,52 ; 0,92). ORR was 15,3% versus 14,7% en de mediane DOR was 18,6 maanden versus 7,2 maanden voor respectievelijk atezolizumab versus docetaxel.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Tecentriq in alle subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van maligne neoplasmata (behalve tumoren in het centrale zenuwstelsel, hematopoëtische neoplasmata en neoplasmata van lymfweefsel) (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Blootstelling aan atezolizumab nam dosisproportioneel toe binnen het dosisbereik van 1 mg/kg tot 20 mg/kg, inclusief de vaste dosis van 1200 mg die elke 3 weken werd toegediend. Een populatie-analyse met 472 patiënten beschreef de farmacokinetiek van atezolizumab in het dosisbereik van 1 tot 20 mg/kg met een lineair tweecompartimenten verdelingsmodel met eliminatiekinetiek van de eerste orde. Een populatiefarmacokinetische (PK)-analyse suggereert dat steady-state bereikt wordt na 6 tot 9 weken (2 tot 3 cycli) van herhaalde dosering. De systemische accumulatie van de oppervlakte onder de curve (AUC), maximale concentratie en dalconcentratie was respectievelijk 1,91-, 1,46- en 2,75-voudig.

Absorptie

Atezolizumab wordt toegediend als een intraveneuze infusie. Er zijn geen studies uitgevoerd met andere toedieningswijzen.

Distributie

Een populatie-PK-analyse geeft aan dat het distributievolume in het centrale compartiment 3,28 l is en dat het volume bij steady-state 6,91 l is bij een doorsneepatiënt.

Biotransformatie

Het metabolisme van atezolizumab is niet direct onderzocht. Antilichamen worden voornamelijk geklaard via katabolisme.

Eliminatie

Een populatie-PK-analyse geeft aan dat de klaring van atezolizumab 0,200 l/dag is en dat de gebruikelijke terminale eliminatiehalfwaardetijd 27 dagen is.

Speciale populaties

Op basis van een populatie-PK-analyse en blootstellings-responsanalyses hebben leeftijd (21-89 jaar), regio, etniciteit, verminderde nierfunctie, licht verminderde leverfunctie, mate van PD-L1-expressie of ECOG-score geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van atezolizumab. Lichaamsgewicht, geslacht, positieve ATA-status, albuminegehalte en tumorlast hebben een statistisch significant, maar geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van atezolizumab. Er worden geen dosisaanpassingen aanbevolen.

Ouderen

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd met atezolizumab bij oudere patiënten. Het effect van leeftijd op de farmacokinetiek van atezolizumab werd beoordeeld in een populatie-PK-analyse. Leeftijd werd niet geïdentificeerd als een significante covariant met invloed op de farmacokinetiek van atezolizumab op basis van patiënten in de leeftijd van 21-89 jaar (n=472) met een mediane leeftijd van 62 jaar. Er is geen klinisch belangrijk verschil waargenomen in de farmacokinetiek van atezolizumab onder patiënten < 65 jaar (n=274), patiënten tussen 65-75 jaar (n=152) en patiënten > 75 jaar (n=46) (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar de farmacokinetiek van atezolizumab bij kinderen of adolescenten.

Verminderde nierfunctie

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd met atezolizumab bij patiënten met verminderde nierfunctie. In een populatie-PK-analyse werden geen klinisch belangrijke verschillen gevonden in de klaring van atezolizumab bij patiënten met licht (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] 60 tot 89 ml/min/1,73 m²; n=208) of matig (eGFR 30 tot 59 ml/min/1,73 m²; n=116) verminderde nierfunctie vergeleken met patiënten met normale nierfunctie (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²; n=140). Er waren maar een paar patiënten met ernstig verminderde nierfunctie (eGFR 15 tot 29 ml/min/1,73 m²; n=8) (zie rubriek 4.2). Het effect van een ernstig verminderde nierfunctie op de farmacokinetiek van atezolizumab is onbekend.

Verminderde leverfunctie

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd met atezolizumab bij patiënten met verminderde leverfunctie. In een populatie-PK-analyse waren geen klinisch belangrijke verschillen in de klaring van atezolizumab tussen patiënten met licht verminderde leverfunctie (bilirubine ≤ ULN en ASAT > ULN, of bilirubine > 1,0 x tot 1,5 x ULN en elke ASAT, n=71) en normale leverfunctie (bilirubine en ASAT ≤ ULN, n=401). Er zijn geen gegevens van patiënten met matig of ernstig verminderde leverfunctie. Verminderde leverfunctie werd gedefinieerd volgens de criteria van het *National Cancer Institute* (NCI) voor hepatische disfunctie (zie rubriek 4.2). Het effect van een matig of ernstig verminderde leverfunctie (bilirubine > 1,5 x tot 3 x ULN en elke ASAT, of bilirubine > 3 x ULN en elke ASAT) op de farmacokinetiek van atezolizumab is onbekend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogeniteit

Er zijn geen carcinogeniciteitsonderzoeken uitgevoerd om het carcinogeen vermogen van atezolizumab vast te stellen.

Mutageniteit

Er zijn geen mutageniciteitsonderzoeken uitgevoerd om het mutageen vermogen van atezolizumab vast te stellen. Van monoklonale antilichamen wordt echter niet verwacht dat ze DNA of chromosomen veranderen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen fertiliteitsonderzoeken uitgevoerd met atezolizumab. Een beoordeling van de mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen van de cynomolgusaap was echter meegenomen in het chronische toxiciteitsonderzoek. Wekelijkse toediening van atezolizumab aan vrouwtjesapen met een geschatte AUC van ongeveer 6 keer de AUC bij patiënten die de aanbevolen dosis kregen, veroorzaakte een onregelmatige menstruatiecyclus en een tekort van nieuw gevormde *corpora lutea* in de eierstokken. Dit was reversibel. Er was geen effect op de mannelijke voortplantingsorganen.

Teratogeniteit

Er zijn geen voortplantings- of teratogeniciteitsonderzoeken bij dieren uitgevoerd met atezolizumab. Dieronderzoeken hebben aangetoond dat remming van de PD-L1/PD-1-signaalroute kan leiden tot immuungerelateerde afstoting van de foetus in ontwikkeling, met foetaal overlijden tot gevolg. Toediening van atezolizumab zou foetale schade kunnen veroorzaken, waaronder embryofoetale sterfte.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

L-histidine
IJsazijn
Sucrose
Polysorbaat 20
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende flacon:

3 jaar.

Verdunde oplossing

De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik van de oplossing is aangetoond voor maximaal 24 uur bij 2°C tot 8°C of 24 uur bij ≤ 30°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet de bereide infusieoplossing onmiddellijk gebruikt worden. Indien de oplossing niet onmiddellijk gebruikt wordt, zijn de bewaartijden tijdens gebruik en omstandigheden voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker; deze zijn normaliter niet langer dan 24 uur bij 2°C tot 8°C of 8 uur bij kamertemperatuur ($\leq 25^\circ\text{C}$).

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een type I glazen injectieflacon met een butylrubberen stop die 20 ml oplossing bevat.

Verpakking met één injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Tecentriq bevat geen antimicrobieel conserveermiddel en moet op aseptische wijze bereid worden door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Niet schudden.

Instructies voor verdunning

Er moet 20 ml Tecentriq-concentraat uit de injectieflacon worden genomen en met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie worden verdund in een infuuszak van PVC, polyethyleen (PE) of polyolefine met een inhoud van 250 ml. Na verdunning moet 1 ml oplossing ongeveer 4,4 mg Tecentriq bevatten (1200 mg/270 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 (zie rubriek 6.3).

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.

Er zijn geen onverenigbaarheden waargenomen tussen Tecentriq en intraveneuze zakken met productcontactoppervlakken van polyvinylchloride (PVC), polyethyleen (PE) of polyolefine (PO). Bovendien zijn er geen onverenigbaarheden waargenomen met in-linefiltermembranen van polyethersulfon of polysulfon, en infusiesets en andere infusiehulpmiddelen van PVC, PE, polybutadieen of polyetherurethaan. Het gebruik van in-linefiltermembranen is optioneel.

Verwijdering

Het vrijkomen van Tecentriq in het milieu moet tot een minimum beperkt worden. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1220/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 september 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF
EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
4070 Bazel
Zwitserland

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Duitsland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan het op de markt brengen van Tecentriq in elke lidstaat moet de houder van de handelsvergunning (MAH) met de nationale bevoegde instantie de inhoud en de opzet van het voorlichtingsmateriaal overeenkomen, waaronder communicatie- en distributieplan en elk ander aspect van het programma.

Het doel van het voorlichtingsmateriaal is het vergroten van het bewustzijn en het verstrekken van informatie over de klachten en verschijnselen en de behandeling van bepaalde belangrijke geïdentificeerde risico's van atezolizumab, waaronder immuungerelateerde pneumonitis, hepatitis, colitis, hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie, bijnierinsufficiëntie, hypofysitis, diabetes mellitus type 1, neuropathieën, meningo-encefalitis, pancreatitis en infusiegerelateerde reacties.

In alle lidstaten waar Tecentriq op de markt komt zal de MAH ervoor zorgen dat alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten/verzorgers die naar verwachting Tecentriq zullen voorschrijven en gebruiken toegang hebben tot/voorzien worden van het volgende voorlichtingsmateriaal:

- risicominimalisatiemateriaal voor de arts
- patiëntenwaarschuwingskaart

Het risicominimalisatiemateriaal voor de arts moet bevatten:

- de Samenvatting van de productkenmerken
- handleiding voor zorgverleners

- **De handleiding voor zorgverleners** moet de volgende hoofdelementen bevatten:

- relevante informatie (bijv. ernst, hevigheid, frequentie, tijd tot aanvang, reversibiliteit indien van toepassing) over de volgende veiligheidsaspecten bij gebruik van Tecentriq:
 - immuungerelateerde hepatitis
 - immuungerelateerde pneumonitis
 - immuungerelateerde colitis
 - immuungerelateerde pancreatitis
 - immuungerelateerde endocrinopathieën (diabetes mellitus type 1, hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie, bijnierinsufficiëntie en hypofysitis)
 - immuungerelateerde neuropathieën (syndroom van Guillain-Barré, myastheen syndroom, myasthenia gravis)
 - immuungerelateerde meningo-encefalitis
 - immuungerelateerde myocarditis
 - infusiegerelateerde reacties
- omschrijving van de klachten en verschijnselen van immuungerelateerde bijwerkingen
- informatie over gepast toezicht en controle om de zorgen rondom de veiligheid te minimaliseren
- herinnering om de patiëntenwaarschuwingskaart aan alle patiënten te geven die een behandeling met Tecentriq krijgen en om hen te adviseren om deze kaart aan iedere zorgverlener die hen behandelt te laten zien
- herinnering om de patiënten/verzorgers voor te lichten over de symptomen van immuungerelateerde bijwerkingen en van het belang om deze direct aan de arts te melden

De patiëntenwaarschuwingskaart moet de volgende hoofdelementen bevatten:

- korte introductie over atezolizumab (indicatie en doel van deze kaart)
- informatie dat atezolizumab ernstige bijwerkingen, tijdens of na de behandeling, kan veroorzaken die direct behandeld moeten worden
- omschrijving van de voornaamste klachten en verschijnselen van de volgende veiligheidsaspecten en een herinnering aan het belang om hun behandelend arts onmiddellijk hierover te informeren als de symptomen optreden, aanhouden of erger worden:
 - immuungerelateerde hepatitis
 - immuungerelateerde pneumonitis

- immuungerelateerde colitis
- immuungerelateerde pancreatitis
- immuungerelateerde endocrinopathieën (diabetes mellitus type 1, hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie, bijnierinsufficiëntie en hypofysitis)
- immuungerelateerde neuropathieën (syndroom van Guillain-Barré, myastheen syndroom, myasthenia gravis)
- immuungerelateerde meningo-encefalitis
- immuungerelateerde myocarditis
- infusiegerelateerde reacties
- waarschuwing voor patiënten over het belang om direct hun arts te raadplegen als ze een van de beschreven klachten en verschijnselen ontwikkelen en over het belang om niet te proberen zichzelf te behandelen.
- herinnering om de patiëntenwaarschuwingskaart altijd bij zich te dragen en deze aan alle zorgverleners die hen behandelen te laten zien.
- de kaart moet aanzetten tot het opnemen van de contactgegevens van de arts en moet een waarschuwing bevatten voor zorgverleners die de patiënt op enig moment, ook bij noodgevallen, behandelen, dat de patiënt Tecentriq gebruikt.
- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Studie naar de effectiviteit uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (Post-authorisation efficacy study, PAES): om de werkzaamheid van atezolizumab voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom verder te evalueren, moet de MAH de finale OS-resultaten uit onderzoek IMvigor210 indienen.	Indiening van onderzoeksresultaten: 30 juni 2019
Studie naar de effectiviteit uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (Post-authorisation efficacy study, PAES): om de werkzaamheid van atezolizumab vergeleken met chemotherapie voor de tweede/derdelijnsbehandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom verder te evalueren, moet de MAH de finale CSR van onderzoek IMvigor211 indienen.	Indiening van onderzoeksresultaten: 31 mei 2019
Studie naar de effectiviteit uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (Post-authorisation efficacy study, PAES): om de werkzaamheid van atezolizumab-monotheapie versus atezolizumab met carboplatine/gemcitabine versus placebo met cisplatine/gemcitabine bij patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom die wel of niet in aanmerking komen voor behandeling met platina verder te evalueren, moet de MAH de finale CSR van onderzoek IMvigor130 indienen.	Indiening van onderzoeksresultaten: 31 juli 2021

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tecentriq 1200 mg concentraat voor oplossing voor infusie
atezolizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon van 20 ml concentraat bevat 1200 mg atezolizumab
Na verdunning bevat 1 ml oplossing ongeveer 4,4 mg atezolizumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: L-histidine, ijszijn, sucrose, polysorbaat 20, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie
1200 mg/20 ml
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus gebruik na verdunning

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

De injectieflacon niet schudden

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast
Niet in de vriezer bewaren
De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1220/001

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Tecentriq 1200 mg concentraat voor oplossing voor infusie
atezolizumab
Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor intraveneus gebruik na verdunning

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1200 mg/20 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Tecentriq 1200 mg concentraat voor oplossing voor infusie

atezolizumab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat dit geneesmiddel bij u wordt toegediend want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Tecentriq en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Tecentriq en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Tecentriq?

Tecentriq is een antikankergeneesmiddel dat de werkzame stof atezolizumab bevat. Het behoort tot een groep geneesmiddelen genaamd monoklonale antilichamen. Een monoklonaal antilichaam is een type eiwit dat een specifieke stof in het lichaam herkent en zich hieraan bindt.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met:

- een vorm van kanker die de blaas en het urinewegstelsel aantast, genaamd urotheelcarcinoom. Het wordt gebruikt als deze:
 - uitgezaaid is naar andere delen van het lichaam
 - terugkomt na eerdere behandeling
 - of als u geen behandeling met cisplatine kunt krijgen en uw arts bij het testen van uw kanker een hoog gehalte van een specifiek eiwit genaamd '*programmed death ligand 1*' (PD-L1) heeft gevonden in uw lichaam.
- een vorm van kanker die de longen aantast, genaamd niet-kleincellige longkanker (NSCLC). Het wordt gebruikt als deze:
 - uitgezaaid is naar andere delen van het lichaam
 - terugkomt na eerdere behandeling.

Hoe werkt dit middel?

Dit middel werkt door zich te binden aan een specifiek eiwit in uw lichaam dat *'programmed death-ligand 1'* (PD-L1) wordt genoemd. Dit eiwit onderdrukt het immuun(afweer)systeem in het lichaam, waardoor de kankercellen beschermd worden tegen een aanval door immuuncellen. Doordat Tecentriq zich aan het eiwit bindt, helpt het uw immuunsysteem om uw kanker te bestrijden.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag dit middel niet bij u worden toegediend?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Twijfelt u? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat dit middel bij u wordt toegediend.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat dit middel bij u wordt toegediend als u:

- een auto-immuunziekte heeft (een aandoening waarbij het lichaam zijn eigen cellen aanvalt)
- is verteld dat uw kanker zich heeft verspreid naar uw hersenen
- een voorgeschiedenis heeft van ontsteking van uw longen (genaamd pneumonitis)
- een chronische virusinfectie van de lever heeft of heeft gehad, waaronder hepatitis B (HBV) of hepatitis C (HCV)
- een humaan immunodeficiëntievirus (HIV)-infectie of 'verworven immunodeficiëntiesyndroom' (aids) heeft
- ernstige bijwerkingen heeft gehad door andere behandelingen met antilichamen die uw immuunsysteem helpen te vechten tegen de kanker
- geneesmiddelen heeft gekregen om uw immuunsysteem te stimuleren
- geneesmiddelen heeft gekregen om uw immuunsysteem te onderdrukken
- een levend, verzwakt vaccin heeft gekregen

Als een van bovenstaande op u van toepassing is (of als u twijfelt), neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat dit middel bij u wordt toegediend.

Dit middel kan enkele bijwerkingen veroorzaken die u onmiddellijk aan uw arts moet vertellen. Ze kunnen weken of maanden na uw laatste dosis optreden. Vertel het uw arts onmiddellijk als u last krijgt van onderstaande verschijnselen:

- ontsteking van de long (pneumonitis); verschijnselen zijn onder andere opkomende of erger wordende hoest, kortademigheid en pijn op de borst
- ontsteking van de lever (hepatitis); verschijnselen zijn onder andere geel worden van huid of ogen, misselijkheid, braken, bloedingen of blauwe plekken, donkere urine en buikpijn
- ontsteking van de darmen (colitis); verschijnselen zijn onder andere diarree (waterige, dunne of zachte ontlasting), bloed in de ontlasting en buikpijn
- ontsteking van de schildklier, bijniere en de hypofyse (hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie, verminderde bijnierfunctie of hypofysitis); verschijnselen zijn onder andere moeheid, gewichtsverlies, gewichtstoename, stemmingsveranderingen, haaruitval, verstopping, duizeligheid, hoofdpijn, meer dorst, vaker plassen en veranderingen van het zicht
- diabetes mellitus type 1, waaronder het aanmaken van zuur in het bloed door de diabetes (diabetische ketoacidose); verschijnselen zijn onder andere meer honger of dorst hebben dan gewoonlijk, vaker moeten plassen, gewichtsverlies en zich moe voelen
- ontsteking van de hersenen (encefalitis) of ontsteking van het weefselvlies rondom de wervelkolom en de hersenen (meningitis); verschijnselen zijn onder andere stijve nek, hoofdpijn, koorts, rillingen, braken, lichtgevoeligheid van de ogen, verwardheid en slaperigheid

- ontsteking van of problemen met de zenuwen (neuropathie); verschijnselen zijn onder andere spierzwakte en gevoelloosheid, tintelen van de handen en voeten
- ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis); verschijnselen zijn onder andere buikpijn, misselijkheid en braken
- ontsteking van de hartspier (myocarditis); verschijnselen zijn onder andere kortademigheid, verminderde inspanningstolerantie, zich moe voelen, pijn op de borst, zwelling van de enkels of benen, onregelmatige hartslag en flauwvallen
- ernstige infusiereacties (reacties die optreden tijdens de infusie of binnen één dag na de infusie); verschijnselen zijn onder andere koorts, rillingen, kortademigheid en een plotselinge roodheid van gezicht en hals.

Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u een van de bovenstaande verschijnselen opmerkt.

Probeer uzelf niet te behandelen met andere geneesmiddelen. Uw arts kan:

- u andere geneesmiddelen geven om complicaties te voorkomen en verschijnselen te verlichten
- langer wachten met het toedienen van uw volgende dosis van dit middel
- uw behandeling met dit middel stopzetten.

Tests en controles

Voordat u met uw behandeling begint, zal uw arts uw algemene gezondheid controleren. Tijdens uw behandeling zal uw arts bloedtesten uitvoeren.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel mag niet worden toegediend aan kinderen of jongeren tot 18 jaar, omdat de effecten van dit middel in deze leeftijdsgroep niet bekend zijn.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Tecentriq nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor geneesmiddelen zonder voorschrift, waaronder kruidengeneesmiddelen.

Zwangerschap en anticonceptie

- Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dat contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.
- Dit middel wordt niet toegediend als u zwanger bent, tenzij uw arts dit nodig vindt. Dat is omdat het effect van dit middel bij zwangere vrouwen niet bekend is - het kan mogelijk schadelijk zijn voor uw ongeboren baby.
- Als u zwanger kunt worden, moet u effectieve anticonceptie gebruiken;
 - tijdens uw behandeling met dit middel en
 - gedurende 5 maanden na de laatste dosis.
- Vertel het uw arts als u zwanger wordt tijdens uw behandeling met dit middel.

Borstvoeding

Het is niet bekend of dit middel in de moedermelk terechtkomt. Vraag uw arts of de borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met dit middel moet worden gestaakt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit middel heeft een geringe invloed op uw vermogen om voertuigen te besturen en machines te gebruiken. Als u zich moe voelt, mag u niet rijden en geen machines bedienen tot u zich beter voelt.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Een arts met ervaring in het behandelen van kanker zal dit middel aan u toedienen in een ziekenhuis of kliniek.

Hoeveel van dit middel wordt er toegediend?

De aanbevolen dosering is 1200 milligram (mg) elke 3 weken.

Hoe wordt dit middel toegediend?

Dit middel wordt toegediend als een druppelinfuus in een ader (een 'intraveneuze infusie').

Uw eerste infusie zal gedurende 60 minuten worden gegeven.

- Uw arts zal u nauwlettend controleren tijdens de eerste infusie.
- Als u tijdens de eerste infusie geen infusiereactie heeft, dan zullen de volgende infusies gedurende een periode van 30 minuten worden gegeven.

Hoelang duurt de behandeling?

Uw arts zal u dit middel blijven geven tot u er geen voordeel meer van ondervindt. Als de bijwerkingen echter te erg worden, dan kan de behandeling stopgezet worden.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een afspraak vergeten bent, maak dan meteen een nieuwe afspraak. Om het maximale effect van de behandeling te behalen, is het heel belangrijk dat u de infusies blijft krijgen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met de behandeling met dit middel, tenzij u dit met uw arts besproken heeft. Dit is omdat de werking van het geneesmiddel kan stoppen als u met de behandeling stopt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de onderstaande bijwerkingen krijgt of als ze erger worden. Ze kunnen weken of maanden na uw laatste dosis optreden. Probeer uzelf niet te behandelen met andere geneesmiddelen.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in klinische onderzoeken met dit middel:

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- koorts
- misselijkheid
- braken
- zich zeer moe en futloos voelen (vermoeidheid)
- gebrek aan energie
- jeukende huid

- diarree
- gewrichtspijn
- uitslag
- verminderde eetlust
- kortademigheid

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- ontsteking van de longen
- laag zuurstofgehalte dat kortademigheid kan veroorzaken door ontsteking van de longen (pneumonitis)
- buikpijn
- verhoogde leverenzymen (aangetoond met testen) - kan een teken zijn van een ontstoken lever
- slikproblemen
- laag gehalte aan kalium (hypokaliëmie) of natrium (hyponatriëmie) aangetoond met bloedtesten
- lage bloeddruk (hypotensie)
- minder actieve schildklier (hypothyreoïdie)
- allergische reactie (infusiegerelateerde reactie of overgevoeligheid)
- griepachtige verschijnselen
- pijn in spieren en botten
- rillingen
- overactieve schildklier (hyperthyreoïdie)
- ontsteking van de darmen
- laag aantal bloedplaatjes, waardoor u gemakkelijker blauwe plekken of bloedingen kunt krijgen
- verstopte neus

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- ontsteking van de lever
- ontsteking van de alvleesklier (pancreas)
- gevoelloosheid of verlamming - dit kunnen verschijnselen zijn van het syndroom van Guillain-Barré
- ontsteking van het weefselvlies rondom de wervelkolom en de hersenen
- laag gehalte aan bijnierhormonen
- diabetes type 1
- hoog gehalte aan lipase - kan een teken zijn van een ontstoken alvleesklier (aangetoond met bloedtesten)

Zelden: komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers

- ontsteking van de hartspier
- ontsteking van de hersenen
- myasthenia gravis - een aandoening die spierzwakte kan veroorzaken
- ontsteking van de hypofyse in de hersenen
- hoog gehalte aan amylase - kan een teken zijn van een ontstoken alvleesklier (aangetoond met bloedtesten)

Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de bovenstaande bijwerkingen krijgt of als ze erger worden.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Dit middel wordt bewaard door de beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg in het ziekenhuis of kliniek. De bewaarinstructies zijn als volgt:

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op het etiket van de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren.
- De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
- De bereide infusieoplossing niet langer bewaren dan 24 uur bij 2°C tot 8°C of 8 uur bij kamertemperatuur.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als het troebel is, verkleurd is of deeltjes bevat.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg zal geneesmiddelen die niet meer worden gebruikt, afvoeren. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is atezolizumab. Elke ml bevat 60 mg atezolizumab. Elke injectieflacon bevat 1200 mg atezolizumab (in 20 ml).
- De andere stoffen in dit middel zijn L-histidine, ijsazijn, sucrose, polysorbaat 20 en water voor injecties.

Hoe ziet Tecentriq eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Tecentriq is een concentraat voor oplossing voor infusie. Het is een heldere, kleurloze tot lichtgele vloeistof.

Tecentriq is beschikbaar in een verpakking met 1 glazen injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Duitsland

Fabrikant

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. O.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta

(See Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/YYYY}.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Instructies voor verdunning

Er moet 20 ml Tecentriq-concentraat uit de injectieflacon genomen worden 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 4,4 mg Tecentriq bevatten (1200 mg/270 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.

Er zijn geen onverenigbaarheden waargenomen tussen Tecentriq en intraveneuze zakken met productcontactoppervlakken van polyvinylchloride (PVC), polyethyleen (PE) of polyolefine (PO). Bovendien zijn er geen onverenigbaarheden waargenomen met in-linefiltermembranen van polyethersulfon of polysulfon, en infusiesets en andere infusiehulpmiddelen van PVC, PE, polybutadieen of polyetherurethaan. Het gebruik van in-linefiltermembranen is optioneel.

Verdunde oplossing

De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik van de oplossing is aangetoond voor maximaal 24 uur bij 2°C tot 8°C of 24 uur bij $\leq 30^\circ\text{C}$.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet de bereide infusieoplossing onmiddellijk gebruikt worden. Indien de oplossing niet onmiddellijk gebruikt wordt, zijn de bewaartijden tijdens gebruik en de omstandigheden voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker; deze zijn normaliter niet langer dan 24 uur bij 2°C tot 8°C of 8 uur bij kamertemperatuur ($\leq 25^\circ\text{C}$).

Wijze van toediening

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 wordt verdragen, dan kunnen alle daaropvolgende infusies gedurende 30 minuten worden toegediend.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.