

**Brochure voor de zorgverlener over de risico's van**

# **Tecentriq<sup>®</sup> (atezolizumab)**



**Dit materiaal beschrijft aanbevelingen om belangrijke risico's van het geneesmiddel te beperken of te voorkomen. Het materiaal is beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).**

**Samenvatting:**

- Atezolizumab verhoogt het risico op ernstige immuungerelateerde bijwerkingen waaronder hepatitis, pneumonitis, colitis, pancreatitis, myocarditis, endocrinopathieën (diabetes mellitus type 1, hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie, bijnierinsufficiëntie en hypofysitis), neuropathieën (syndroom van Guillain-Barré, myastheensyndroom, myasthenia gravis), meningo-encefalitis en infusiegerelateerde reacties. De immuungerelateerde bijwerkingen kunnen weken of maanden na de laatste dosis van atezolizumab optreden.
- 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 corticosteroïden worden toegediend; bij verbetering naar graad  $\leq 1$  moeten corticosteroïden over een periode van  $\geq 1$  maand afgebouwd worden.
- Atezolizumab moet definitief worden gestaakt bij:
  - elke immuungerelateerde bijwerking van graad 4, behalve voor endocrinopathieën die onder controle zijn met hormoonvervangende behandeling
  - elke terugkerende immuungerelateerde bijwerking van graad  $\geq 3$
  - als een behandelingsgerelateerde toxiciteit niet binnen 12 weken na aanvang van de bijwerking verbetert tot graad 0 of graad 1
  - als er 12 weken na aanvang van de bijwerking een dosis corticosteroïden van  $> 10$  mg prednison (equivalent) per dag nodig is.
- Bij patiënten met infusiegerelateerde reacties van graad 1 of 2 moet de infusiesnelheid worden verlaagd of moet de behandeling worden onderbroken. Bij graad 3 of 4 infusiegerelateerde reacties moet de behandeling met atezolizumab definitief beëindigd worden.
- Patiënten en zorgverleners moeten worden voorgelicht over de symptomen van immuungerelateerde bijwerkingen en het belang om deze direct te melden aan de behandelend arts.
- Er is extra materiaal voor de patiënt. Zorgverleners worden verzocht de patiëntenwaarschuwingskaart aan de patiënt mee te geven.
- Patiënten moeten worden geadviseerd om deze kaart altijd bij zich te dragen en deze te laten zien aan iedere zorgverlener die hen behandelt.

## INHOUDSOPGAVE

Samenvatting	<b>2</b>
Inhoudsopgave	<b>3</b>
Wat is atezolizumab?	<b>4</b>
Diagnose en behandeling van immuungerelateerde bijwerkingen	<b>4</b>
Immuungerelateerde pneumonitis	<b>5</b>
Immuungerelateerde hepatitis	<b>6</b>
Immuungerelateerde colitis	<b>7</b>
Immuungerelateerde endocrinopathieën	<b>8</b>
Immuungerelateerde meningo-encefalitis	<b>12</b>
Immuungerelateerde neuropathieën	<b>13</b>
Immuungerelateerde pancreatitis	<b>14</b>
Immuungerelateerde myocarditis	<b>15</b>
Immuungerelateerde nefritis	<b>17</b>
Infusiegerelateerde reacties (IRR's)	<b>18</b>

## Wat is atezolizumab?

Atezolizumab is een Fc-gemodificeerd, gehumaniseerd immunoglobuline G1 (IgG1) monoklonaal antilichaam dat zich rechtstreeks bindt aan *Programmed death-ligand 1* (PD-L1), waardoor de PD-1- en B7.1-receptoren beiden 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.

De huidige geregistreerde indicaties van atezolizumab zijn beschreven in de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van atezolizumab.

## Diagnose en behandeling van immuungerelateerde bijwerkingen

- Vroegtijdig herkennen en behandelen kan helpen om de ernst en de duur van immuungerelateerde bijwerkingen te verminderen.
- 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:

- Onderbreek atezolizumab en dien corticosteroïden toe. Bij verbetering naar graad  $\leq 1$  moeten corticosteroïden over een periode van  $\geq 1$  maand afgebouwd worden. Te snel afbouwen kan leiden tot verergering van de bijwerking.
- Herstart atezolizumab als de bijwerking binnen 12 weken verbetert naar  $\leq$  graad 1 en de dosering corticosteroïden  $\leq 10$  mg prednison(equivalent) per dag is.
- In aanvulling op dat wat in de onderstaande tabellen staat beschreven voor het staken van de behandeling, dient de behandeling met atezolizumab definitief te worden gestaakt in geval van:
  - elke terugkerende immuungerelateerde bijwerking van  $\geq$  graad 3.
  - elke immuungerelateerde bijwerking van graad 4, behalve voor endocrinopathieën die onder controle zijn met hormoonvervangende behandeling.
  - een behandelingsgerelateerde toxiciteit die niet binnen 12 weken na aanvang van de bijwerking verbetert tot graad 0 of graad 1.
  - als er 12 weken na aanvang van de bijwerking een dosis corticosteroïden van  $> 10$  mg prednison(equivalent) per dag nodig is.
- Dien andere, niet-corticosteroïde, systemische immunosuppressiva toe als er na gebruik van corticosteroïden geen verbetering is of verergering optreedt van de bijwerking.

## Immuungerelateerde pneumonitis

- Gevallen van pneumonitis, waaronder fatale gevallen, zijn waargenomen.
- Controleer patiënten op verschijnselen van pneumonitis:
  - Hoesten of moeite met ademen
  - Radiografische veranderingen (bijv. focale matglas opaciteit, vlekkerige infiltraten)
  - Dyspneu
  - Hypoxie

Infectieuze en ziektegerelateerde etiologieën moeten worden uitgesloten.

## Behandeling van immuungerelateerde pneumonitis

NCI CTCAE v4	<b>Pneumonitis graad 2</b> Symptomatisch; medische interventie vereist; verslechtering t.o.v. baseline	<b>Pneumonitis graad 3/4</b> Ernstige symptomen; zuurstof is geïndiceerd. Graad 4: levensbedreigend; dringend interventie vereist
<b>Atezolizumab-behandeling en controle</b>	<b>Onderbreek atezolizumab; dagelijks controleren; overweeg bronchoscopie en longbiopsie; verwijst door naar een longarts</b>	<b>Atezolizumab definitief staken; dagelijks controleren; overweeg bronchoscopie en longbiopsie; verwijst door naar een longarts</b>
<b>Corticosteroiden</b>	Prednison(equivalent) 1-2 mg/kg per dag	Prednison(equivalent) 1-2 mg/kg per dag
<b>Follow-up</b>	Verschijnselen om de 1-2 weken opnieuw beoordelen	Verschijnselen om de 3-5 dagen opnieuw beoordelen
	<b>Bij verbetering naar ≤ graad 1:</b> Corticosteroiden afbouwen gedurende ten minste 1 maand; behandeling met atezolizumab kan hervat worden als de bijwerking binnen 12 weken verbetert naar ≤ graad 1 en corticosteroiden verlaagd zijn tot ≤ 10 mg prednison(equivalent) per dag	<b>Bij verbetering naar ≤ graad 1:</b> Corticosteroiden afbouwen gedurende ten minste 1 maand
	<b>Bij geen verbetering, verslechtering of terugkeer:</b> Behandel als graad 3/4	<b>Bij geen verbetering na 48 uur:</b> Overweeg toediening van additionele immunosuppressiva.

## Immuungerelateerde hepatitis

- Gevallen van hepatitis, waarvan sommige met fatale afloop, zijn waargenomen.
- Controleer patiënten op verschijnselen van hepatitis:
  - Verhoogd aminotransferase (ASAT en ALAT); controleer voor aanvang van de behandeling, periodiek tijdens de behandeling en indien klinisch geïndiceerd
  - Verhoogd totaal bilirubine; controleer voor aanvang van de behandeling, periodiek tijdens de behandeling en indien klinisch geïndiceerd
  - Geelzucht
  - Rechtszijdige buikpijn
  - Vermoeidheid

Infectieuze en ziektegerelateerde etiologieën moeten worden uitgesloten.

## Behandeling van immuungerelateerde hepatitis

NCI CTCAE v4	Hepatitis graad 2 ASAT/ALAT > 3 – 5 x ULN, of bilirubine > 1,5 – 3 x ULN	Hepatitis graad 3/4 Graad 3: ASAT/ALAT >5 – 20 x ULN, of bilirubine > 3 – 10 x ULN; Graad 4: ASAT/ALAT > 20 x ULN, of bilirubine > 10 x ULN
<b>Atezolizumab-behandeling en controle</b>	<b>Onderbreek atezolizumab als &gt;5-7 dagen aanhoudt; LFTs om de 1-3 dagen herhalen; echo of CT-scan; verwijs door naar een gastro-enteroloog</b>	<b>Atezolizumab definitief staken; LFTs dagelijks; overweeg leverbiopsie; verwijs door naar een gastro-enteroloog</b>
<b>Corticosteroiden</b>	Prednison(equivalent) 1-2 mg/kg per dag als atezolizumab onderbroken wordt	Prednison(equivalent) 1-2 mg/kg per dag
<b>Follow-up</b>	LFTs om de 1-2 weken opnieuw beoordelen	LFTs om de 3-5 dagen opnieuw beoordelen
	<b>Bij verbetering naar ≤ graad 1:</b> Corticosteroiden afbouwen gedurende ten minste 1 maand; behandeling met atezolizumab kan hervat worden als de bijwerking binnen 12 weken verbetert naar ≤ graad 1 en corticosteroiden verlaagd zijn tot ≤ 10 mg prednison(equivalent) per dag	<b>Bij verbetering naar ≤ graad 1:</b> Corticosteroiden afbouwen gedurende ten minste 1 maand
	<b>Bij geen verbetering, verslechtering of terugkeer:</b> Behandel als graad 3/4	<b>Bij geen verbetering na 48 uur:</b> Overweeg toediening van additionele immunosuppressiva.

ALAT: alanineaminotransferase; ASAT: aspartaataminotransferase; CT: computertomografie; LFTs: leverfunctietesten; ULN: bovengrens van normaal

## Immuungerelateerde colitis

- Gevallen van diarree of colitis zijn waargenomen.
- Controleer patiënten op diarree en andere symptomen van colitis:
  - Waterige, dunne of zachte ontlasting; toename in frequentie van de stoelgang
  - Buikpijn
  - Slijm of bloed in de ontlasting

Infectieuze en ziektegerelateerde etiologieën moeten worden uitgesloten.

## Behandeling van immuungerelateerde colitis

NCI CTCAE v4	Diarree / Colitis graad 2 Toename van 4-6 ontlastingen per dag of matig verhoogde stomaproductie t.o.v. baseline; of buikpijn, slijm of bloed in de ontlasting	Diarree / Colitis graad 3 Toename van $\geq 7$ ontlastingen per dag of ernstig verhoogde stomaproductie t.o.v. baseline, incontinentie die zelfzorg ADL beperkt, ziekenhuisopname vereist; of ernstige buikpijn; peritoneale verschijnselen	Diarree / Colitis graad 4 Levensbedreigende gevolgen; dringend interventie vereist
<b>Atezolizumab-behandeling/ andere behandeling en controle</b>	<b>Onderbreek atezolizumab; symptomatische behandeling; om de 2-3 dagen controleren</b>	<b>Onderbreek atezolizumab; symptomatische behandeling; dagelijks controleren</b>	<b>Atezolizumab definitief staken; symptomatische behandeling; dagelijks controleren; overweeg endoscopie met biopsie</b>
<b>Corticosteroïden</b>	Prednison(equivalent) 1-2 mg/kg per dag als symptomen > 5 dagen aanhouden of terugkeren	Behandel met IV methylprednisolon(equivalent) 1-2 mg/kg per dag gevolgd door prednison(equivalent) 1-2 mg/kg per dag na verbetering	Behandel met IV methylprednisolon(equivalent) 1-2 mg/kg per dag gevolgd door prednison(equivalent) 1-2 mg/kg per dag na verbetering
<b>Follow-up</b>	Wekelijks opnieuw beoordelen	Om de 3-5 dagen opnieuw beoordelen	Om de 1-3 dagen opnieuw beoordelen
	<b>Bij verbetering naar <math>\leq</math> graad 1:</b> Corticosteroïden afbouwen gedurende ten minste 1 maand; behandeling met atezolizumab kan hervat worden als de bijwerking binnen 12 weken verbetert naar $\leq$ graad 1 en corticosteroïden verlaagd zijn tot $\leq$ 10 mg prednison(equivalent) per dag	<b>Bij verbetering naar <math>\leq</math> graad 1:</b> Corticosteroïden afbouwen gedurende ten minste 1 maand; behandeling met atezolizumab kan hervat worden als de bijwerking binnen 12 weken verbetert naar $\leq$ graad 1 en corticosteroïden verlaagd zijn tot $\leq$ 10 mg prednison(equivalent) per dag	<b>Bij verbetering naar <math>\leq</math> graad 1:</b> Corticosteroïden afbouwen gedurende ten minste 1 maand
	<b>Bij geen verbetering, verslechtering of terugkeer:</b> Behandel als graad 3/4	<b>Bij geen verbetering, verslechtering of terugkeer:</b> Behandel als graad 4	<b>Bij geen verbetering na 48 uur:</b> Overweeg toediening van additionele immunosuppressiva en verwijs door naar een gastro-enteroloog voor extra zorg

ADL: algemene dagelijkse levensverrichtingen

## Immuungerelateerde endocrinopathieën

- Ernstige endocrinopathieën, waaronder hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie, bijnierinsufficiëntie, hypofysitis en diabetes mellitus type 1, waaronder diabetische ketoacidose, zijn waargenomen.
- Controleer patiënten op verschijnselen van endocrinopathieën:
  - Vermoeidheid
  - Hoofdpijn
  - Psychische toestandsveranderingen
  - Intolerant voor hitte of kou
  - Tachycardie of bradycardie
  - Ongebruikelijke stoelgang
  - Gewichtsverandering
  - Polyurie / polydipsie
  - Wazig zien
- Controleer de schildklierfunctie van de patiënten voor aanvang van de behandeling, periodiek tijdens de behandeling en indien klinisch geïndiceerd. Een geschikte behandeling moet overwogen worden bij patiënten met afwijkende schildklierfunctietesten op baseline. Asymptomatische patiënten met afwijkende schildklierfunctietestuitslagen mogen atezolizumab krijgen.
- Controleer de bloed- en urineglucosespiegels en ketonen (in de nuchtere toestand) vanwege verschijnselen van diabetes mellitus, waaronder diabetische ketoacidose, en hyperglykemie.
- Hypofysehormoonspiegels en functionele testen en *magnetic resonance imaging* (MRI) van de hersenen kunnen helpen om primaire hypofyse-insufficiëntie te onderscheiden van primaire bijnierinsufficiëntie.

Tenzij een alternatieve etiologie wordt vastgesteld, moeten verschijnselen van endocrinopathieën als immuungerelateerd worden beschouwd.



## Behandeling van immuungerelateerde endocrinopathieën

	<b>Symptomatische Hypothyreoïdie</b>	<b>Symptomatische Hyperthyreoïdie</b>	<b>Symptomatische Bijnierinsufficiëntie</b> Patiënten met onverklaarbare symptomen moeten worden onderzocht op endocrinopathieën van de hypofyse of bijnier	<b>Hyperglykemie (graad 3/4) of Diabetische ketoacidose</b> Graad 3: Glucose in nuchtere toestand > 250 - 500 mg/dl of > 13,9 - 27,8 mmol/l; ziekenhuisopname vereist; Graad 4: Glucose in nuchtere toestand > 500 mg/dl of > 27,8 mmol/l met levensbedreigende gevolgen
<b>Atezolizumab-behandeling/ andere behandeling en controle</b>	<b>Onderbreek atezolizumab; start schildklierhormoonvervangende behandeling indien nodig; TSH en klinische evaluatie om de 3-5 dagen</b>	<b>Onderbreek atezolizumab; start schildklierremmende behandeling (thyreostaticum) indien nodig; TSH, vrij T3/T4 om de 3-5 dagen</b>	<b>Onderbreek atezolizumab; start fysiologische corticosteroid- en mineraalocorticoid-substitutie of hormoonsubstitutie indien nodig; TSH, prolactine en de cortisolwaarde in de ochtend kan helpen onderscheid te maken tussen primaire bijnierinsufficiëntie en een primaire hypofyse-insufficiëntie; overweeg MRI</b>	<b>Onderbreek atezolizumab; glucose in nuchtere toestand, C-peptide en anti-insuline-antistoffen bevestigen; arteriële bloedgasen voor metabolische status; overweeg doorverwijzing naar endocrinoloog</b> Start insulinevervangende behandeling en behandeling volgens lokale richtlijnen
<b>Corticosteroiden</b>	–	–	Behandel met IV methylprednisolon (equivalent) 1-2 mg/kg per dag gevolgd door prednison (equivalent) 1-2 mg/kg per dag na verbetering	–

Follow-up op volgende pagina

	<b>Symptomatische Hypothyreoïdie</b>	<b>Symptomatische Hypothyreoïdie</b>	<b>Symptomatische Bijnierinsufficiëntie</b>	<b>Hyperglykemie (graad 3/4) of Diabetische ketoacidose</b>
<b>Follow-up</b>	Wekelijks opnieuw beoordelen	Wekelijks opnieuw beoordelen	Om de 1-3 dagen opnieuw beoordelen	Zodra hyperglykemie of DKA verdwenen is, elke behandelcyclus opnieuw beoordelen via meting van de bloedglucosespiegel en volgens lokale diabetes-behandelrichtlijnen
	<b>Bij verbetering:</b> Herstart atezolizumab als de symptomen onder controle zijn met schildklier- vervangende behandeling en TSH-waarden dalen	<b>Bij verbetering:</b> Herstart atezolizumab als de symptomen onder controle zijn met schildklier- remmende behandeling	<b>Bij verbetering naar ≤ graad 1:</b> Corticosteroiden afbouwen gedurende ten minste 1 maand; behandeling met atezolizumab kan hervat worden als de bijwerking binnen 12 weken verbetert naar ≤ graad 1 en corticosteroiden verlaagd zijn tot ≤ 10 mg prednison(equivalent) per dag en de patiënt stabiel is met de vervangings-behandeling	<b>Bij verbetering en glucosespiegels stabiel zijn op insulinevervangende behandeling:</b> Herstart atezolizumab
	<b>Bij geen verbetering of verslechtering:</b> Atezolizumab definitief staken en verwijs door naar een endocrinoloog voor extra zorg	<b>Bij geen verbetering of verslechtering:</b> Atezolizumab definitief staken en verwijs door naar een endocrinoloog voor extra zorg	<b>Bij verslechtering of terugkeer:</b> Atezolizumab definitief staken en verwijs door naar een endocrinoloog voor extra zorg	<b>Bij geen verbetering of verslechtering ondanks geschikte behandeling van diabetes:</b> Atezolizumab definitief staken en verwijs door naar een endocrinoloog voor extra zorg

DKA: diabetische ketoacidose; TSH: schildklierstimulerend hormoon; T3: triiodothyronine; T4: thyroxine; MRI: magnetic resonance imaging

	<p><b>Hypofysitis (panhypopituitarisme) graad 2/3</b>  Graad 2: Matig; minimale interventie vereist; of die bij de leeftijd passende essentiële ADL beperkt;  Graad 3: Ernstig of medisch significant, maar niet onmiddellijk levensbedreigend; ziekenhuisopname of verlenging van ziekenhuisopname vereist; invaliderend; of die zelfzorg ADL beperkt</p>	<p><b>Hypofysitis (panhypopituitarisme) graad 4</b>  Graad 4: levensbedreigende gevolgen of dringend interventie vereist</p>
<p><b>Atezolizumab-behandeling/ andere behandeling en controle</b></p>	<p><b>Onderbreek atezolizumab; naar endocrinoloog doorverwijzen; hypofysehormoonspiegels en hypofysefunctie controleren; start hormoonvervangende behandeling indien nodig; MRI</b></p>	<p><b>Atezolizumab definitief staken; naar endocrinoloog doorverwijzen; hypofysehormoonspiegels en hypofysefunctie controleren; start hormoonvervangende behandeling; MRI</b></p>
<p><b>Corticosteroiden</b></p>	<p>Behandel met IV methylprednisolon(equivalent) 1-2 mg/kg per dag gevolgd door prednison(equivalent) 1-2 mg/kg per dag na verbetering</p>	<p>Behandel met IV methylprednisolon(equivalent) 1-2 mg/kg per dag gevolgd door prednison(equivalent) 1-2 mg/kg per dag na verbetering</p>
<p><b>Follow-up</b></p>	<p>Om de 1-3 dagen opnieuw beoordelen</p>	<p>Dagelijks opnieuw beoordelen</p>
	<p><b>Bij verbetering naar ≤ graad 1:</b>  Corticosteroiden afbouwen gedurende ten minste 1 maand; behandeling met atezolizumab kan hervat worden als de bijwerking binnen 12 weken verbetert naar ≤ graad 1 en corticosteroiden verlaagd zijn tot ≤ 10 mg prednison(equivalent) per dag en de patiënt stabiel is met de vervangingsbehandeling</p>	<p><b>Bij verbetering naar ≤ graad 1:</b>  Corticosteroiden afbouwen gedurende ten minste 1 maand</p>
	<p><b>Bij verslechtering of terugkeer:</b>  Behandel als graad 4</p>	<p><b>Bij geen verbetering of verslechtering:</b>  Overweeg toediening van additionele immunosuppressiva en verwijs door naar een endocrinoloog voor extra zorg</p>

ADL: algemene dagelijkse levensverrichtingen; MRI: magnetic resonance imaging

## Immuungerelateerde meningo-encefalitis

- Meningo-encefalitis is waargenomen.
- Controleer patiënten op verschijnselen van meningitis of encefalitis:
  - Hoofdpijn
  - Psychische toestandsveranderingen, verwardheid, veranderd of verminderd bewustzijn
  - Fotofobie
  - Insult
  - Motorische of sensorische disfunctie
  - Meningeale prikkelbaarheid, stijve nek

Infectieuze en ziektegerelateerde etiologieën moeten worden uitgesloten.

## Behandeling van immuungerelateerde meningo-encefalitis

	Immuungerelateerde meningo-encefalitis
<b>Atezolizumab-behandeling en controle</b>	<b>Atezolizumab definitief staken;</b> urgente CT-scan of MRI van de hersenen, lumbaalpunctie; dagelijkse klinische evaluatie Metabolische stoornissen of verstoorde elektrolytenbalans, infectieuze etiologieën, tumorprogressie of paraneoplastische syndromen moeten worden uitgesloten
<b>Corticosteroïden</b>	Behandel met IV methylprednisolon(equivalent) 1-2 mg/kg per dag gevolgd door prednison(equivalent) 1-2 mg/kg per dag na verbetering
<b>Follow-up</b>	Om de 1-3 dagen opnieuw beoordelen
	<b>Bij verbetering naar ≤ graad 1:</b> Corticosteroïden afbouwen gedurende ten minste 1 maand
	<b>Bij geen verbetering of verslechtering na 48 uur:</b> Overweeg toediening van additionele immunosuppressiva en verwijs door naar een neuroloog voor extra zorg

CT: computertomografie; MRI: magnetic resonance imaging

## Immuungerelateerde neuropathieën

- Myastheen syndroom/myasthenia gravis en het syndroom van Guillain-Barré, wat levensbedreigend kan zijn, zijn waargenomen.
- Controleer patiënten op verschijnselen van immuungerelateerde motorische en sensorische neuropathieën:
  - Spierzwakte (waaronder de oogspieren)
  - Vermoeidheid
  - Moeite met slikken
  - Paresthesie of veranderde gevoelswaarneming
  - Toenemende of progressieve paralyse
  - Zwakte van de respiratoire spieren
  - Meningeale prikkelbaarheid, stijve nek

Infectieuze en ziektegerelateerde etiologieën moeten worden uitgesloten.

## Behandeling van immuungerelateerde neuropathieën

	<p><b>Myasthenia gravis, myastheen syndroom, syndroom van Guillain-Barré</b> Patiënten moeten worden gecontroleerd op aanwezigheid van een thymoom en paraneo-plastische syndromen waarbij symptomen van motorische en sensorische neuropathie zich kunnen voordoen</p>
<b>Atezolizumab-behandeling/ andere behandeling en controle</b>	<p><b>Atezolizumab definitief staken; behandel volgens lokale richtlijnen;</b> neurologisch onderzoek, longfunctietest, autoantilichamen, lumbaalpunctie, edrofoniumtest, zenuwstimulatie, elektromyografie, als geïndiceerd. Overweeg doorverwijzing naar een neuroloog</p>
<b>Corticosteroïden</b>	<p><b>Volgens lokale richtlijnen voor myasthenia gravis en syndroom van Guillain-Barré.</b> Overweeg starten met prednison(equivalent) 1 tot 2 mg/kg/dag</p>
<b>Follow-up</b>	<p>Dagelijks opnieuw beoordelen</p> <p><b>Bij verbetering naar ≤ graad 1:</b> Corticosteroïden afbouwen gedurende ten minste 1 maand</p> <p><b>Bij geen verbetering na 48 uur:</b> Overweeg toediening van additionele immunosuppressiva en verwijs door naar een neuroloog voor extra zorg</p>

## Immuungerelateerde pancreatitis

- Pancreatitis en verhoogde amylase- en lipasewaarden in serum zijn waargenomen.
- Controleer patiënten nauwlettend op verschijnselen die wijzen op acute pancreatitis (o.a. buikpijn, misselijkheid en braken).

## Behandeling van immuungerelateerde pancreatitis

NCI CTCAE v4	<b>Amylase- of lipase-verhoging graad 3/4</b> Graad 3: amylase/lipase > 2 – 5 x ULN; Graad 4: amylase/lipase > 5 x ULN	<b>Pancreatitis graad 2/3</b> Graad 2: alleen enzymverhoging of radiologische bevindingen; Graad 3: ernstige pijn; braken	<b>Pancreatitis graad 4</b> Levensbedreigende gevolgen; dringend interventie vereist
<b>Atezolizumab-behandeling/ andere behandeling</b>	<b>Onderbreek atezolizumab;</b> amylase/lipase dagelijks controleren	<b>Onderbreek atezolizumab;</b> amylase/lipase en klinische status dagelijks controleren <b>Medische behandeling van pancreatitis</b>	<b>Atezolizumab definitief staken;</b> amylase/lipase en klinische status dagelijks controleren <b>Intensieve medische behandeling van pancreatitis</b>
<b>Corticosteroiden</b>	Behandel met IV methylprednisolon(equivalent) 1-2 mg/kg per dag gevolgd door oraal prednison (equivalent) 1-2 mg/kg per dag na verbetering	Behandel met IV methylprednisolon(equivalent) 1-2 mg/kg per dag gevolgd door oraal prednison (equivalent) 1-2 mg/kg per dag na verbetering	Behandel met IV methylprednisolon(equivalent) 1-2 mg/kg per dag gevolgd door oraal prednison (equivalent) 1-2 mg/kg per dag na verbetering
<b>Follow-up</b>	Om de 1-3 dagen opnieuw beoordelen	Om de 1-3 dagen opnieuw beoordelen	Dagelijks opnieuw beoordelen
	<b>Bij verbetering naar ≤ graad 1:</b> Behandeling met atezolizumab kan hervat worden als de amylase- en lipasewaarden binnen 12 weken verbeteren naar graad 0 of graad 1 en corticosteroiden verlaagd zijn tot ≤ 10 mg prednison(equivalent) per dag	<b>Bij verbetering naar ≤ graad 1:</b> Behandeling met atezolizumab kan hervat worden als de amylase- en lipasewaarden binnen 12 weken verbeteren naar graad 0 of graad 1, of de symptomen van pancreatitis verdwenen zijn, en corticosteroiden verlaagd zijn tot ≤ 10 mg prednison(equivalent) per dag	<b>Bij verbetering naar ≤ graad 1:</b> Corticosteroiden afbouwen gedurende ten minste 1 maand
	<b>Bij terugkeer:</b> Behandel als graad 3/4, tenzij er verschijnselen zijn van pancreatitis	<b>Bij terugkeer:</b> Atezolizumab definitief staken en verwijs door naar een gastro-enteroloog voor extra zorg	<b>Bij verslechtering:</b> Overweeg toediening van additionele immunosuppressiva en verwijs door naar een gastro-enteroloog voor extra zorg

ULN: bovengrens van normaal

## Immuungerelateerde myocarditis

Gevallen van myocarditis zijn waargenomen.

- Controleer patiënten op verschijnselen van myocarditis:
  - Kortademigheid
  - Verminderde inspanningsintolerantie
  - Vermoeidheid
  - Pijn op de borst
  - Zwelling van de enkels of de benen
  - Onregelmatige hartslag
  - Flauwvallen

Infectieuze en ziektegerelateerde etiologieën moeten worden uitgesloten.

## Behandeling van immuungerelateerde myocarditis

NCI CTCAE v4	Myocarditis graad 1 Asymptotisch met laboratorium- (bijv. BNP [B-type natriuretisch peptide]) of cardiale imaging afwijkingen	Myocarditis graad 2 Symptomen na lichte tot matige activiteit of inspanning	Myocarditis graad 3 of 4  Graad 3: Ernstig, met symptomen tijdens rust of na minimale activiteit of inspanning; interventie vereist  Graad 4: Levensbedreigende gevolgen; dringend interventie vereist (bijv. continue IV-behandeling of mechanische circulatoire ondersteuning)
<b>Atezolizumab-behandeling/ andere behandeling en controle</b>	Verwijs door naar een cardioloog; behandeling starten volgens lokale richtlijnen	<b>Onderbreek atezolizumab;</b> verwijs door naar een cardioloog; klinische status dagelijks controleren <b>Medische behandeling van myocarditis</b>	<b>Atezolizumab definitief staken;</b> verwijs door naar een cardioloog; klinische status dagelijks controleren. <b>Intensieve medische behandeling van myocarditis</b>
<b>Corticosteroiden</b>	-	Behandel met IV methyl-prednisolon (equivalent) 1-2 mg/kg per dag gevolgd door oraal prednison(equivalent) 1-2 mg/kg per dag na verbetering	Behandel met IV methyl-prednisolon (equivalent) 1-2 mg/kg per dag gevolgd door oraal prednison(equivalent) 1-2 mg/kg per dag na verbetering

Follow-up op volgende pagina

<b>Follow-up</b>	-	Om de 1-3 dagen opnieuw beoordelen	Elke dag opnieuw beoordelen
	-	<b>Bij verbetering naar ≤ graad 1:</b> Behandeling met atezolizumab kan hervat worden als de myocarditis binnen 12 weken verbetert naar graad 0 of graad 1, of de symptomen van myocarditis verdwenen zijn, en corticosteroiden verlaagd zijn tot ≤ 10 mg oraal prednison(equivalent) per dag	<b>Bij verbetering naar ≤ graad 1:</b> Corticosteroiden afbouwen gedurende ten minste 1 maand
	-	<b>Bij terugkeer:</b> Atezolizumab definitief staken en verwijs door naar een cardioloog voor extra zorg	<b>Bij verslechtering:</b> Overweeg toediening van additionele immunosuppressiva en verwijs door naar een cardioloog voor extra zorg



## Immuungerelateerde nefritis

Gevallen van nefritis zijn waargenomen.

- Controleer patiënten op verschijnselen van nefritis:
  - Asymptomatische verhoging van serum creatinewaarden zonder alternatieve etiologie (bijv. prerenale of postrenale oorzaak, gebruikte co-medicatie)
  - Verhoging van serum creatinine
  - Verminderde hoeveelheid van de urine
  - Verandering van kleur van de urine, waaronder bloed in de urine
  - Vocht vasthouden (bijv. opzwellen van de extremiteiten of het gezicht)
  - Hypertensie
  - Verlies van eetlust

Tenzij een alternatieve etiologie wordt vastgesteld, moeten verschijnselen van nefritis als immuungerelateerd worden beschouwd.

## Behandeling van immuungerelateerde nefritis

NCI CTCAE v5	Nefritis graad 2 Serum creatinine > 1,5 – 3,0 x baseline, > 1,5 – 3,0 x ULN	Nefritis graad 3/4 Serum creatinine > 3,0 x baseline, > 3,0 – 6,0 x ULN
<b>Atezolizumab-behandeling en controle</b>	<b>Onderbreek atezolizumab; controleer nierfunctie, waaronder creatinine, regelmatig tot verbetering; verwijs door naar een nierspecialist</b>	<b>Atezolizumab definitief staken; controleer nierfunctie, waaronder creatinine, dagelijks tot verbetering; verwijs door naar nierspecialist en overweeg nierbiopsie</b>
<b>Corticosteroiden</b>	Prednison(equivalent) 1-2 mg/kg per dag	Prednison(equivalent) 1-2 mg/kg per dag
<b>Follow-up</b>	Om de 2-3 dagen opnieuw beoordelen	Elke dag opnieuw beoordelen
	<b>Bij verbetering naar ≤ graad 1:</b> Corticosteroiden afbouwen gedurende ten minste 1 maand; behandeling met atezolizumab kan hervat worden als de bijwerking binnen 12 weken verbetert naar ≤ graad 1 en corticosteroiden verlaagd zijn tot ≤ 10 mg prednison(equivalent) per dag	<b>Bij verbetering naar ≤ graad 1:</b> Corticosteroiden afbouwen gedurende ten minste 1 maand
	<b>Bij geen verbetering, verslechtering of terugkeer:</b> Behandel als graad 3/4	<b>Bij geen verbetering na 48 uur:</b> Overweeg toediening van additionele immunosuppressiva

ULN: bovengrens van normaal

## Infusiegerelateerde reacties (IRR's)

<b>NCI CTCAE v4</b>	<b>IRR graad 2</b> Onderbreking van de infusie geïndiceerd maar reageert snel op symptomatische behandeling	<b>IRR graad 3/4</b> Graad 3: Aanhoudend; terugkeer van symptomen na initiële verbetering; ziekenhuisopname geïndiceerd Graad 4: Levensbedreigende gevolgen; dringend interventie vereist
<b>Atezolizumab-behandeling/ andere behandeling</b>	<b>Verlaag de infusiesnelheid of onderbreek atezolizumab; Intensieve symptomatische behandeling</b>	<b>Atezolizumab-infusie staken; Intensieve medische behandeling: mogelijk met orale of intraveneuze antihistaminica, antipyretica, epinefrine, glucocorticoïden, bronchodilatoren en zuurstof</b>
<b>Monitoring (acuut voorval)</b>	Volgens lokaal IRR protocol	Volgens lokaal IRR protocol; Evaluatie bij Spoedeisende hulp (SEH) of ziekenhuis
<b>Corticosteroiden</b>	–	Volgens lokale medische behandeling van IRR's
<b>Follow-up</b>	Opnieuw beoordelen volgens lokale protocollen en na voltooiing van de infusie	Evaluatie bij SEH of ziekenhuis
	<b>Bij verbetering naar ≤ graad 1:</b> Bij het herstarten van de infusie moet de infusiesnelheid de helft van de snelheid zijn waarbij de reactie optrad; Overweeg bij de volgende cyclus premedicatie met antihistaminica en antipyretica	<b>Atezolizumab definitief staken</b>
	<b>Bij geen verbetering, verslechtering of terugkeer:</b> Behandel als graad 3/4	–



## Risicominimalisatiemateriaal voor de patiënt

Het is belangrijk dat u de waarschuwingskaart voor patiënten aan iedere patiënt geeft die behandeld wordt met atezolizumab. Patiënten moeten worden geadviseerd om deze kaart altijd bij zich te dragen en deze te laten zien aan iedere zorgverlener die hen behandelt. U kunt de waarschuwingskaart ook gebruiken tijdens het bespreken van de behandeling gerelateerde risico's.

U kunt extra risicominimalisatie-materiaal opvragen via de afdeling Drug Safety & Medical Information via [woerden.medinfo@roche.com](mailto:woerden.medinfo@roche.com) of via telefoon 0348 438171.

Aanvullende informatie betreffende atezolizumab is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op [www.roche.nl/tecentriq](http://www.roche.nl/tecentriq) en op [www.geneesmiddeleninformatiebank.nl](http://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl).

Het additioneel risicominimalisatie-materiaal is online beschikbaar op [www.roche.nl/tecentriq](http://www.roche.nl/tecentriq).

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl) Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de afdeling Drug Safety & Medical Information van Roche Nederland B.V. via [woerden.drug\\_safety@roche.com](mailto:woerden.drug_safety@roche.com) of via telefoon 0348 438171.