

## ATU DE COHORTE

### PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS

**Tecentriq (atezolizumab) 1200 mg, solution à diluer pour perfusion  
dans le carcinome hépatocellulaire (CHC)**

Version 3 – Janvier 2021

<p><b>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</b></p> <p><b>ATU</b></p> <p><b>143-147, Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</b></p> <p><b>Tél : 33 (0)1 55 87 36 17 Fax: 33 (0)1 55 87 34 52</b></p> <p><b>Courriel : <a href="mailto:atuoncoh@ansm.sante.fr">atuoncoh@ansm.sante.fr</a></b></p>	<p><b>Titulaire de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation de Cohorte</b></p> <p><b>ROCHE</b></p> <p><b>Centre de Données Médicales et Médecine Personnalisée 4, Cours de l'Île Seguin 92650 Boulogne-Billancourt Cedex</b></p> <p><b>Coordonnées :</b></p> <p><b>Cellule ATU Tecentriq CHC- Euraxi Pharma</b></p> <p><b>Tel : 0800 10 10 45 Fax : 02 46 99 03 70</b></p> <p><b>Courriel : <a href="mailto:atu-tecentriq-chc@euraxipharma.fr">atu-tecentriq-chc@euraxipharma.fr</a></b></p>
--	---

<b>1</b>	<b>INTRODUCTION</b>	<b>3</b>
1.1	Le médicament : Tecentriq (atezolizumab) 1200 mg, solution à diluer pour perfusion	3
1.2	Autorisation temporaire d'utilisation	3
1.2.1	Généralités	3
1.2.2	Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)	4
1.3	Information des patients	4
<b>2</b>	<b>MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS</b>	<b>5</b>
2.1	Rôle du médecin hospitalier prescripteur	5
2.1.1	Formalités avant tout traitement	5
2.1.2	Suivi médical des patients	6
2.1.3	Arrêt de traitement	7
2.2	Rôle du pharmacien d'établissement de santé	7
2.3	Rôle de Roche France SAS	8
<b>3</b>	<b>PHARMACOVIGILANCE</b>	<b>8</b>
3.1	Rôle des professionnels de santé	8
3.1.1	Qui déclare ?	8
3.1.2	Que déclarer ?	8
3.1.3	Quand déclarer ?	9
3.1.4	Comment et à qui déclarer ?	9
3.2	Rôle des patients et/ou des associations de patients	9
3.3	Rôle de Roche France SAS	9
3.3.1	Transmission des rapports périodiques de synthèse à l'ANSM	9
3.4	Rôle de l'ANSM	9
3.5	Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national	10
	<b>ANNEXE A : Note d'information destinée au patient</b>	<b>12</b>
	<b>ANNEXE B : Fiches de suivi médical</b>	<b>15</b>
	<b>B1 - FICHE DE DEMANDE D'ACCÈS AU TRAITEMENT</b>	<b>17</b>
	<b>B2 - FICHE DE SUIVI SOUS TRAITEMENT</b>	<b>25</b>
	<b>B3 - FICHES D'ARRET DE TRAITEMENT</b>	<b>29</b>
	<b>ANNEXE C : Schéma - Première demande d'accès au traitement via le site internet</b>	<b>32</b>

# 1 INTRODUCTION

## 1.1 Le médicament : Tecentriq (atezolizumab) 1200 mg, solution à diluer pour perfusion

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a accordé le 30/06/2020, une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dite "de cohorte d'extension" [article L 5121-12 I - 1° du Code de la santé publique] à **Roche France SAS** pour **Tecentriq (atezolizumab) 1200 mg, solution à diluer pour perfusion**, dans l'indication suivante :

«Tecentriq, en association au bevacizumab, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) localement avancé ou métastatique, non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, de stade Child-Pugh A et présentant un score ECOG de 0 ou 1.»

L'atezolizumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-PD-L1 (anti-programmed death-ligand 1) de type IgG1, à Fc modifié, qui se lie directement à PD-L1 et assure un double blocage des récepteurs PD-1 et B7.1, empêchant l'inhibition de la réponse immunitaire médiée par PD-L1/PD-1 et réactivant la réponse immunitaire anti-tumorale sans induire de cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante. L'atezolizumab n'affecte pas l'interaction PD-L2/PD-1, permettant de maintenir les signaux inhibiteurs médiés par PD-L2/PD-1.

Roche a mené un essai clinique international de phase III, multicentrique, randomisé, en ouvert, IMbrave150, afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'atezolizumab en association au bevacizumab par rapport au sorafénib, chez des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire localement avancé ou métastatique et/ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur.

Les résultats portant sur 501 patients ont montré une amélioration statistiquement significative des co-critères principaux d'efficacité : la survie globale (OS) et la survie sans progression (PFS).

L'OS dans le bras atezolizumab + bevacizumab par rapport au sorafénib montre une réduction significative du risque de décès de 42 % (HR = 0,58 ; IC à 95 % [0,42 ; 0,79] ; p = 0,0006). La médiane de l'OS a été non atteinte (NA) dans le bras atezolizumab + bevacizumab et est de 13,2 [10,4 - NA] mois pour le bras sorafénib.

La PFS dans le bras atezolizumab + bevacizumab par rapport au sorafénib montre une réduction significative du risque de progression ou de décès de 41 % (HR = 0,59 ; IC à 95 % [0,47 ; 0,76] ; p < 0,0001). La médiane de la PFS est de 6,8 [5,7 - 8,3] mois versus 4,3 [4,0 - 5,6] mois, par rapport au sorafénib.

Tecentriq 1200 mg, solution à diluer pour perfusion dispose d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) depuis le 21 septembre 2017.

Pour plus d'informations sur ses indications, veuillez-vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de Tecentriq disponible sur le site de la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) et sur le site de Roche ([www.roche.fr](http://www.roche.fr)).

Tecentriq 1200 mg, solution à diluer pour perfusion a obtenu une autorisation dans l'Union Européenne par décision de la Commission Européenne datée du 27 octobre 2020, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur.

Dans le cadre de son AMM, Tecentriq fait l'objet d'un plan de gestion de risque européen prévoyant des mesures additionnelles de réduction du risque :

- Une brochure d'informations, à destination des professionnels de santé, afin de les informer sur la prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique et des réactions liées à la perfusion.
- Une Carte d'Alerte Patient, qui doit être remise par le médecin prescripteur.

Ces documents de réduction du risque sont consultables et téléchargeables sur le site de Roche : [pgr.roche.fr](http://pgr.roche.fr).

## 1.2 Autorisation temporaire d'utilisation

### 1.2.1 Généralités

Il s'agit d'une procédure d'autorisation exceptionnelle.

L'ATU de cohorte permet une mise à disposition précoce d'un médicament dans une indication précise lorsqu'il répond aux critères de l'article L.5121-12. I-1° du Code de la Santé Publique (CSP) c'est-à-dire lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- il est destiné au traitement, à la prévention ou au diagnostic de maladies graves ou rares,
- il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché,
- son efficacité et sa sécurité d'emploi sont fortement présumées, au vu des résultats d'essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue d'une demande d'autorisation. Cette demande a été déposée ou le demandeur s'engage à la déposer dans un délai déterminé.
- Le médicament est susceptible de présenter un bénéfice clinique réel et la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

L'ATU, contrairement à un essai clinique, n'a pas pour objectif d'apporter une réponse sur l'efficacité du médicament. L'ATU peut être modifiée, suspendue ou retirée par l'ANSM pour des motifs de santé publique ou si les conditions susmentionnées ne sont plus remplies.

## **1.2.2 Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)**

L'utilisation de Tecentriq 1200 mg est soumise à une procédure de surveillance étroite de la part de l'ANSM, formalisée via ce protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, établi en concertation entre le laboratoire Roche France SAS et l'ANSM.

Le protocole décrit :

1. Le suivi et la surveillance des patients traités par Tecentriq dans le cadre de cette ATU. L'ensemble des données de suivi collectées par les prescripteurs sont recueillies et analysées par le laboratoire Roche France SAS et transmises à l'ANSM selon une périodicité qu'elle fixe.

Le laboratoire Roche France SAS a l'obligation de transmettre à l'ANSM, tous les 3 mois un rapport de synthèse sur cette ATU comportant l'ensemble des données recueillies notamment :

- les caractéristiques des patients traités ;
- les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
- les données de pharmacovigilance disponibles.

Un résumé de ce rapport, validé par l'ANSM, est transmis par le laboratoire Roche France SAS aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé le médicament ainsi qu'aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et aux Centres Anti Poison (CAP) pour information.

2. L'information pertinente sur l'utilisation de Tecentriq afin d'en assurer un bon usage, avec notamment le résumé des caractéristiques du produit (RCP) qui fixe les critères d'utilisation du médicament, les modalités d'information des patients sur le médicament et sur l'ATU,

3. La définition des critères d'utilisation et de dispensation de Tecentriq ainsi que les modalités de surveillance des patients traités,

4. Le rôle de tous les acteurs du présent dispositif.

Un exemplaire de ce protocole est remis par Roche France SAS via la cellule ATU-Tecentriq-CHC – Euraxi Pharma à chacun des médecins prescripteurs et pharmaciens d'établissements de santé qui en fait la demande ainsi qu'aux CRPV et aux CAP. Il est, par ailleurs, disponible sur le site Internet de l'ANSM ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) - rubrique ATU) ainsi que sur le site internet dédié à la gestion de l'ATU de cohorte [www.atu-tecentriq-chc.fr](http://www.atu-tecentriq-chc.fr).

## **1.3 Information des patients**

Préalablement à la mise en route du traitement par Tecentriq, chaque patient, son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée, doit être informé par le prescripteur sur le médicament et sur les modalités de la procédure de mise à disposition exceptionnelle et de déclaration des effets indésirables. Une note d'information destinée au patient (cf. Annexe A) et une carte d'alerte patient lui sont remises par le médecin prescripteur avec les explications nécessaires à sa bonne compréhension. Le patient (son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) devra lire cette note d'information et cette carte d'alerte patient et les montrer à tout médecin consulté. En outre, chaque conditionnement de ce médicament est assorti d'une notice d'information destinée aux patients spécifique de l'ATU.

## 2 MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS

L'Autorisation Temporaire d'Utilisation implique le strict respect des mentions définies dans le résumé des caractéristiques du produit (disponible sur le site Internet de l'ANSM [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) - rubrique ATU) notamment indications et contre-indications ainsi que l'information et le suivi prospectif des patients traités.

*Indication* : Tecentriq, en association au bevacizumab, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) localement avancé ou métastatique, non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur, de stade Child-Pugh A et présentant un score ECOG de 0 ou 1.

Les contre-indications, mises en gardes et précautions particulières d'emploi sont détaillées dans le RCP (disponible sur le site Internet de l'ANSM [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) - rubrique ATU).

Dans le cadre de cette ATU, Tecentriq est réservé à l'usage hospitalier et sa prescription est réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Seuls les prescripteurs et les pharmaciens exerçant dans un établissement de santé public ou privé peuvent respectivement le prescrire et le dispenser.

### 2.1 Rôle du médecin hospitalier prescripteur

Les fiches seront à renseigner sur le site web :

[www.atu-tecentriq-chc.fr](http://www.atu-tecentriq-chc.fr)

#### 2.1.1 Formalités avant tout traitement

Lorsque le prescripteur souhaite instaurer un traitement par Tecentriq (atezolizumab) pour un patient donné, il doit :

- prendre connaissance du PUT et du RCP, téléchargeables sous format PDF directement sur le site internet de l'ATU ou sur le site de l'ANSM. ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr); rubrique ATU de cohorte en cours),
- vérifier l'indication de l'ATU de cohorte,
- vérifier l'absence de contre-indication,
- compléter la fiche de demande d'accès au traitement par voie électronique (a) ou en version papier en cas d'impossibilité de connexion (b).

a/ se connecter sur le site internet dédié à la gestion de l'ATU de cohorte (cf supra) pour créer un compte. Lors de la création de ce compte, l'adresse internet du pharmacien responsable de l'ATU dans l'établissement de santé doit être renseignée.

Le pharmacien reçoit un courriel afin de créer à son tour son compte.

Une fois les comptes du prescripteur et du pharmacien, créés, le médecin prescripteur complète la fiche de demande d'accès au traitement. Une alerte par courriel sera alors transmise au pharmacien de l'établissement pour validation électronique de la fiche de demande d'accès au traitement.

OU

b/ compléter la fiche papier de demande d'accès au traitement et la transmettre au pharmacien de son établissement qui la valide et l'envoie à la Cellule ATU Tecentriq CHC - Euraxi Pharma.

**Cellule ATU Tecentriq CHC – Euraxi Pharma**

Tel : 0800 10 10 45

Fax : 02 46 99 03 70

Courriel : [atu-tecentriq-chc@euraxipharma.fr](mailto:atu-tecentriq-chc@euraxipharma.fr)

Après avoir pris connaissance de la demande, la Cellule ATU Tecentriq CHC – Euraxi Pharma envoie par courriel, pour chaque patient, au prescripteur et au pharmacien un accord d'accès au traitement par Tecentriq avec les initiales du patient ainsi que le numéro qui lui est attribué dans l'ATU de cohorte ou, le cas échéant, explique les raisons d'une impossibilité d'inclusion du patient dans la cohorte (non-respect des critères de l'ATU).

## 2.1.2 Suivi médical des patients

Les visites de suivi médical des patients sont programmées comme suit (cf. **Calendrier des visites de suivi en Annexe B**) :

Se référer au RCP de l'ATU cohorte pour les informations relatives au suivi des patients.

### 2.1.2.1 Visite d'initiation de traitement (Cycle 1)

Après avoir obtenu de la cellule ATU Tecentriq CHC – Euraxi Pharma l'accord d'accès au traitement, le médecin hospitalier prescripteur planifie une visite de début de traitement à la date à laquelle Tecentriq sera disponible auprès de la pharmacie hospitalière.

Lors de cette visite, le médecin :

- confirme l'absence de contre-indication au traitement par Tecentriq en association au bevacizumab depuis la demande d'accès au traitement. Le cas échéant, le médecin remplira le formulaire d'arrêt de traitement au format électronique directement sur le site internet (cf. Annexe B3),
- vérifie l'absence de grossesse, ainsi que la mise en place d'une méthode contraceptive efficace chez la femme en âge de procréer,
- remet au patient et/ou à son représentant légal et/ou à la personne de confiance qu'il a désigné
  1. La note d'information destinée au patient
  2. La carte d'alerte patient
- explique le traitement au patient (ou à son représentant légal ou la personne de confiance), ses effets indésirables et s'assure de la bonne compréhension de ces informations, et inscrit la procédure d'information suivie dans le dossier du patient,
- établit une ordonnance de Tecentriq 1200 mg, solution à diluer pour perfusion,
- établit une prescription d'examen à réaliser avant la prochaine visite de suivi (cf. examens décrits en partie 2.1.2.2 Visites de suivi sous traitement),
- informe, si possible, le médecin traitant du patient,
- remplit la première fiche de suivi sous traitement au format électronique directement sur le site internet (cf. Annexe B2).

Pour chaque fiche renseignée, la cellule ATU Tecentriq CHC – Euraxi Pharma envoie un courriel d'alerte au pharmacien de l'établissement pour information. Le pharmacien a accès à l'ensemble des fiches renseignées.

En cas de problème technique, une version papier des fiches (cf. Annexe B) peut être envoyée au pharmacien qui les transmettra à la cellule ATU Tecentriq CHC – Euraxi Pharma. La procédure électronique via ce site internet est à privilégier car elle permet une gestion plus rapide et sécurisée des différentes étapes de l'ATU.

### 2.1.2.2 Visites de suivi de traitement

Les visites de suivi du patient sont planifiées tous les 21 jours, avant chaque perfusion. Avant chaque visite de suivi, les résultats des tests et des évaluations décrits dans le tableau de suivi des patients doivent être disponibles. Le calendrier complet d'évaluations et de procédures est présenté en Annexe B (Calendrier des visites).

Lors de chaque visite de suivi sous traitement (à chaque cycle), les examens suivants seront réalisés :

- Examen clinique (ECOG, signes vitaux),
- Bilan sanguin (NFS, plaquettes, créatinine, glucose, bilirubine totale, ALAT, ASAT, lipase),
- Bilan urinaire (Protéinurie),

- Bilan thyroïdien (TSH, T3 libre, T4 libre),
- Test de coagulation (aPTT, INR),
- Test de grossesse chez la femme en âge de procréer,
- Evaluation de la réponse tumorale (tous les 3 cycles : C3, C6, C9, ...).

Au cours de chacune des visites de suivi, le prescripteur :

- recherche l'apparition d'une éventuelle contre-indication à la poursuite du traitement,
- recherche la survenue d'effets indésirables et déclare immédiatement tout effet indésirable ou cas de grossesse au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont il dépend (voir modalités de déclaration, chapitre 3),
- établit une ordonnance de Tecentriq 1200 mg, solution à diluer pour perfusion,
- remplit au format électronique la fiche de suivi de traitement correspondante après chaque visite de suivi (cf. Annexe B2),
- prescrit les examens complémentaires à réaliser avant la visite suivante,
- remplit la fiche d'arrêt de traitement au format électronique directement sur le site internet de l'ATU le cas échéant (cf. Annexe B3).

### 2.1.3 Arrêt de traitement

En cas d'arrêt de traitement par Tecentriq, celui-ci devra être signalé via la fiche d'arrêt de traitement au format électronique directement sur le site internet (cf. Annexe B3).

Si l'arrêt de traitement est lié à la survenue d'un effet indésirable ou d'une grossesse, le professionnel de santé déclare immédiatement tout effet indésirable ou cas de grossesse au CRPV dont il dépend (voir modalités de déclaration, chapitre 3).

## 2.2 Rôle du pharmacien d'établissement de santé

Les fiches de demande d'accès renseignées au format électronique par le médecin prescripteur sont systématiquement transmises pour validation au pharmacien.

Les fiches de suivi sous traitement et la fiche d'arrêt de traitement renseignées au format électronique par le médecin prescripteur sont systématiquement transmises pour information au pharmacien.

En cas d'impossibilité d'accéder au site internet, le pharmacien envoie la fiche de demande d'accès au traitement ainsi que les fiches de suivi complétées par le prescripteur lors de chaque visite du patient à la cellule ATU Tecentriq CHC – Euraxi Pharma.

Après avoir reçu de la cellule ATU Tecentriq CHC – Euraxi Pharma l'avis favorable de début de traitement par courriel avec les initiales du patient ainsi que le numéro d'ATU attribué au patient, le pharmacien peut dispenser sur ordonnance le médicament.

Le pharmacien assure une dispensation de Tecentriq sur prescription du médecin.

Les commandes et la gestion du stock sont sous la responsabilité du pharmacien d'établissement de santé.

Le pharmacien télécharge le bon de commande directement sur le site internet de l'ATU. Il a aussi la possibilité de l'envoyer par fax ou par courriel à la cellule ATU Tecentriq CHC – Euraxi Pharma :

[www.atu-tecentriq-chc.fr](http://www.atu-tecentriq-chc.fr)

Dans les deux cas, le pharmacien contrôle que le numéro d'ATU attribué au patient est correctement reporté sur le bon de commande.

Le pharmacien peut déclarer immédiatement tout effet indésirable ou cas de grossesse au CRPV dont il dépend (voir modalités de déclaration, chapitre 3).

## 2.3 Rôle de Roche France SAS

Roche France SAS via la cellule ATU Tecentriq CHC – Euraxi Pharma :

- fournit un exemplaire de ce protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations aux médecins exerçant dans un établissement de santé public ou privé qui en font la demande et aux pharmaciens concernés ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information dès sa mise en place,
- collecte les données issues des fiches de demande d'accès au traitement par Tecentriq dans le cadre de l'ATU de cohorte,
- vérifie que les patients répondent aux critères de l'ATU de cohorte (notamment respect des indications et des contre-indications),
- adresse par courriel au médecin prescripteur et au pharmacien de l'établissement l'avis favorable d'accès au traitement signé, comprenant l'identification du patient par les trois premières lettres du nom et les deux premières lettres du prénom, la date de naissance ainsi que le numéro d'ATU attribué au patient,
- honore dès réception, les commandes de Tecentriq émanant du pharmacien de l'établissement et fournit Tecentriq aux établissements pour les patients bénéficiant d'un avis favorable d'accès au traitement dans cette ATU de cohorte,
- collecte toutes les informations recueillies dans le cadre du PUT et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance décrites au chapitre 3,
- partage les informations de pharmacovigilance avec le CRPV de Limoges chargé du suivi national,
- analyse toutes les informations recueillies et transmet les rapports de synthèse à l'ANSM ainsi qu'au CRPV de Limoges,
- rédige un résumé de ces rapports et le diffuse, après validation par l'ANSM aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé concernés ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

La mise en œuvre des traitements de données à caractère personnel dans le cadre de l'ATU est réalisée par Roche SAS conformément aux dispositions de la Loi Informatiques et Libertés modifiée ainsi qu'à celles du règlement général sur la protection des données personnelles.

Les médecins prescripteurs et les pharmaciens d'établissement de santé peuvent exercer leurs droits d'accès, de rectification, de limitation aux traitements de leurs données personnelles ainsi que du droit d'introduire une réclamation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des libertés (CNIL), auprès du Délégué à la protection des données de Roche SAS, 4 Cours de l'Ile Seguin 92650 Boulogne Billancourt tél du standard +33(0)1 47 61 40 00 - courriel : france.donneespersonnelles-pharma@roche.com.

S'agissant d'une obligation légale, les patients sont informés préalablement de leur droit d'accès, de rectification de limitation aux traitements de leurs données personnelles ainsi que du droit d'introduire une réclamation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des libertés (CNIL).

## 3 PHARMACOVIGILANCE

### 3.1 Rôle des professionnels de santé

#### 3.1.1 Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû à Tecentriq dans le cadre de l'ATU, doit en faire la déclaration.  
Tout autre professionnel de santé peut également suivre cette procédure de notification.

#### 3.1.2 Que déclarer ?

- Tous les effets indésirables, graves et non graves,
- Toutes les situations particulières : cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse incluant les erreurs de prescription, et d'exposition professionnelle avec ou sans effet indésirable associé
- Toute grossesse survenant chez une femme exposée à Tecentriq pendant son traitement ou dans les 5 mois après la dernière dose prise
- Toute exposition au cours de l'allaitement

### **3.1.3 Quand déclarer ?**

Tous les effets indésirables doivent être déclarés dès que le professionnel de santé en a connaissance.

### **3.1.4 Comment et à qui déclarer ?**

Pour tout effet indésirable, situation particulière ou grossesse, la déclaration se fait au CRPV dont le professionnel de santé dépend ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr), et en précisant notamment la dénomination de la spécialité en ATU ainsi que le numéro de l'ATU attribué.

## **3.2 Rôle des patients et/ou des associations de patients**

Le patient ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée ou les associations agréées que pourrait solliciter le patient peuvent déclarer :

- les effets indésirables que le patient ou son entourage suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement,
- les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosages.

### **Comment déclarer ?**

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr)

## **3.3 Rôle de Roche France SAS**

### **3.3.1 Transmission des rapports périodiques de synthèse à l'ANSM**

Roche France SAS établit des rapports de synthèse tous les 3 mois comprenant la description des modalités d'utilisation de Tecentriq, les informations relatives à l'efficacité et à la sécurité qui comprend l'ensemble des effets indésirables (graves et non graves) et toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi du médicament.

Ces rapports de synthèse accompagnés d'un projet de résumé sont transmis par Roche France SAS à l'ANSM par courrier et par courriel ([atuoncoh@ansm.sante.fr](mailto:atuoncoh@ansm.sante.fr)) et au CRPV en charge du suivi de l'ATU.

Après validation par l'ANSM, Roche France SAS transmet le résumé de ces rapports aux médecins, aux pharmaciens concernés ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et CAP.

Ce résumé est également diffusé sur le site Internet de l'ANSM.

## **3.4 Rôle de l'ANSM**

L'ANSM :

- prend connaissance des informations qui lui sont transmises par Roche France SAS ainsi que par le CRPV en charge du suivi national et prend toute mesure utile de manière à assurer la sécurité des patients et le bon usage du médicament,
- informe Roche France SAS de tout effet indésirable grave qui lui aurait été notifié ou déclaré directement,
- transmet la base de données de pharmacovigilance pour la rédaction des rapports de synthèse,
- valide le résumé des rapports périodiques de synthèse établi par Roche France SAS avant sa diffusion par ce dernier,
- diffuse sur son site Internet ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)) le RCP, la notice destinée aux patients ainsi que le PUT.

### **3.5 Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national**

Le CRPV de Limoges est désigné responsable du suivi national des effets indésirables rapportés avec Tecentriq. Il est destinataire des effets indésirables graves transmis à l'ANSM, des rapports périodiques de synthèse, des résumés et exerce un rôle d'expert pour l'analyse de ces documents. Il peut demander à Roche France SAS de lui fournir toute information complémentaire nécessaire à l'évaluation.

# ANNEXES

**Annexe A** : Note d'information destinée au patient

**Annexe B** : Fiches de suivi médical :

Calendrier des visites de suivi

- Annexe B1 : Fiche de demande d'accès au traitement
- Annexe B2 : Fiches de suivi sous traitement
- Annexe B3 : Fiche d'arrêt de traitement

**Annexe C** : Schéma - Première demande d'accès au traitement via le site internet

## ANNEXE A : Note d'information destinée au patient

## Note d'information destinée au patient

Dans le cas où le patient est dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci est donnée à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'il a désignée.

A remettre au patient avant toute prescription de Tecentriq (atezolizumab)

### **AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE Tecentriq (atezolizumab) 1200 mg, solution à diluer pour perfusion**

Votre médecin vous a proposé un traitement par Tecentriq.

Cette note a pour objectif de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Elle comprend :

- 1) une information générale sur les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)
- 2) une information sur Tecentriq

#### **1) Informations générales sur les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)**

Tecentriq est disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dite de cohorte accordée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) le 30/06/2020. Il s'agit d'un dispositif qui permet la mise à disposition précoce en France d'un médicament ne disposant pas d'Autorisation dans l'indication pour laquelle vous allez être traité. La sécurité et l'efficacité de Tecentriq dans la maladie dont vous souffrez sont d'ores et déjà fortement présumées.

L'utilisation du médicament et la surveillance de tous les patients traités dans le cadre de cette ATU se fait en conformité avec le Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) validé par l'ANSM. Des données concernant tous les patients traités seront collectées et transmises à l'ANSM tous les 3 mois. Un résumé de ces rapports est régulièrement publié par l'ANSM sur son site internet ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)). Celui-ci ne comporte aucune donnée personnelle.

#### **Confidentialité**

Roche SAS est responsable du traitement de vos données personnelles et ce afin de répondre à ses obligations réglementaires liées à l'ATU.

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi de Tecentriq lors de votre traitement ou du traitement de votre pupille et les transmettre à Roche de façon confidentielle.

Sur tout courrier ou document vous concernant ou concernant votre pupille, vous ne serez identifié que par les trois premières lettres du nom et les deux premières lettres du prénom, ainsi que par le mois et l'année de naissance. Les informations seront régulièrement transmises à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation Tecentriq avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Limoges en charge du suivi national. Les données seront conservées dans le respect de la réglementation en vigueur.

En application de la loi N°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, dite loi « Informatique et Libertés », vous pourrez à tout moment avoir accès, par l'intermédiaire de votre médecin, aux informations informatisées vous concernant et vous pourrez user de votre droit de rectification par son intermédiaire auprès du DPO de Roche, 4 Cours de l'Île Seguin 92650 Boulogne Billancourt - [france.donneespersonnelles-pharma@roche.com](mailto:france.donneespersonnelles-pharma@roche.com). Si vous n'étiez pas satisfait dans le cadre de l'exercice de vos droits après nous avoir contactés, vous pourrez faire une réclamation auprès de la CNIL.

Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par Tecentriq est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

Vos données seront conservées et archivées pour une durée conforme à la réglementation en vigueur (pour la conservation en base active : 2 ans maximum ; pour l'archivage : 10 ans après l'autorisation de mise sur le marché du médicament).

L'utilisation de vos données personnelles pour les finalités décrites ci-dessus est fondée sur les obligations légales du responsable de traitement qui encadrent les ATU et l'intérêt public.

En application de la réglementation Européenne n. 2016/679 en vigueur concernant la protection des données personnelles (Règlement Général sur la Protection des Données – RGPD – du 27 avril 2016) et de la Loi Informatique et Libertés modifiée :

- vous bénéficiez d'un droit d'accès, de rectification de vos données personnelles ou une limitation du traitement.
- vous pouvez exercer les droits énoncés ci-avant par l'intermédiaire soit de votre médecin, soit par un autre médecin de votre choix. Ce dernier pourra exercer ce droit en s'adressant à :

[france.donneespersonnelles-pharma@roche.com](mailto:france.donneespersonnelles-pharma@roche.com)

- vous avez également le droit de signaler une réclamation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des libertés (CNIL).

## **2) Informations sur Tecentriq (atezolizumab) (notice destinée au patient)**

Vous trouverez le texte de la notice destinée au patient sur le site internet de l'ANSM, [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr), rubrique ATU de cohorte ainsi que dans chaque boîte de médicament. Cette notice contient des informations importantes pour votre traitement et vous devez la montrer à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter.

## **3) Modalités de signalement des effets indésirables par le patient**

Le patient ou son représentant mandaté (associations agréées sollicitées par le patient) peut déclarer les effets indésirables qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement. Les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosages font également l'objet d'une déclaration.

**La déclaration doit-être faite le plus tôt possible après la survenue de l'évènement**, via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

Il est toutefois possible que ce que vous pensez être un effet indésirable soit en fait un nouveau symptôme de votre maladie, susceptible de modifier le diagnostic ou de nécessiter une modification de votre prise en charge. Dans tous les cas, nous vous encourageons à vous rapprocher de votre médecin pour qu'il vous examine et, le cas échéant, qu'il fasse lui-même la déclaration de l'effet indésirable. Vous pouvez également vous adresser à votre pharmacien afin qu'il déclare l'effet indésirable ou qu'il vous aide à remplir ce formulaire

## ANNEXE B : Fiches de suivi médical

Calendrier des visites de suivi

Annexe B1 : Fiche de demande d'accès au traitement

Annexe B2 : Fiche de suivi sous traitement

Annexe B3 : Fiche d'arrêt de traitement

## Calendrier des visites de suivi :

	Avant initiation traitement	Cycles de traitement <sup>1</sup>															Arrêt du traitement
		C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14	CX*	
Poids, Age, Sexe	X																
Examen clinique (ECOG et signes vitaux <sup>2</sup> )	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Endoscopie gastro-œsophagienne dans les 6 derniers mois	X																
Child-Pugh	X																
Bilan sanguin <sup>3</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Bilan urinaire <sup>4</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Bilan thyroïdien (TSH, T3 libre, T4 libre)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Test de coagulation (aPTT, INR)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Test de grossesse <sup>5</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Evaluation de la réponse tumorale <sup>6</sup>				X			X			X			X			X	X
Tolérance		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

<sup>1</sup> Un cycle correspond à 21 jours. Perfusion intraveineuse d'atezolizumab suivie de bevacizumab au 1<sup>er</sup> jour de chaque cycle

<sup>2</sup> Pouls, tension artérielle, température

<sup>3</sup> NFS, plaquettes, créatinine, glucose, bilirubine totale, ALAT, ASAT, lipase

<sup>4</sup> Protéinurie (bandelette urinaire)

<sup>5</sup> Chez la femme en âge de procréer

<sup>6</sup> Clinique et/ou radiologique réalisée tous les 3 cycles

\* jusqu'à perte du bénéfice clinique (voir RCP rubrique 5.1) ou survenue d'une toxicité inacceptable

## B1 - FICHE DE DEMANDE D'ACCÈS AU TRAITEMENT

**Rappel** : avant d'instaurer le traitement, il est nécessaire de s'assurer de la disponibilité des éléments suivants :

- **Bilan biologique :**
  - Le taux de créatinine sérique doit être  $\leq 1,5$  x la limite supérieure de la normale (LSN)
  - Le taux de glucose à jeun doit être  $\leq 250$  mg/dL ou 13,9 mmol/L
  - Le taux de plaquettes doit être  $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$
  - Le taux d'alanine aminotransférase (ALAT) doit être  $\leq 5,0$  x la LSN
  - Le taux d'aspartate aminotransférase (ASAT) doit être  $\leq 5,0$  x la LSN
  - Le taux de bilirubine totale sérique doit être  $\leq 3,0$  x la LSN
  - Le taux de lipase sérique doit être  $\leq 2$  x la LSN
  - Protéinurie (bandelette urinaire)
  - Bilan thyroïdien (TSH, T3 libre, T4 libre)
  - Test de coagulation (aPTT, INR)
- **Test de grossesse chez la femme en âge de procréer**

La patiente en âge de procréer doit utiliser une contraception efficace pendant le traitement par l'atezolizumab en association au bevacizumab et pendant 6 mois après l'arrêt du traitement

**Information importante : dans l'essai clinique IMbrave150, les patients ont été exclus en cas de traitement en cours par un anti-agrégant plaquettaire, un anticoagulant (oral ou injectable), un thrombolytique à visée curative, ou warfarine, coumadine ou assimilés à dose prophylactique et/ou curative ou un traitement chronique par un anti-inflammatoire (sauf aspirine à dose  $< 325$  mg/j).**

**Les anticoagulants ou thrombolytiques à dose prophylactique selon leur Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) étaient autorisés.**

**Pour les patients qui étaient sous warfarine, coumadine ou assimilés, il était préconisé de les passer de préférence sous héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à dose prophylactique.**

L'attention des prescripteurs est attirée sur un risque accru d'hémorragie en lien avec le bevacizumab, et sur la survenue de cas d'hémorragie gastro-intestinale sévère, y compris des événements d'issue fatale, rapportés chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire traités par atezolizumab en association au bevacizumab. Une évaluation approfondie de la balance bénéfiques/risques pour le patient est requise avant la demande d'accès au traitement et il est recommandé de se référer à l'avis d'un cardiologue ou d'autres médecins spécialisés (voir également la rubrique 4.4 du RCP).

Veillez-vous référer :

- au RCP section 4.2 "Posologie et mode d'administration" et section 4.4 "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" pour plus d'informations.
- A la brochure d'informations à destination des professionnels de santé, développée en concertation avec l'ANSM dans le cadre du plan de gestion des risques, consultable et téléchargeable sur le site de Roche [pgr.roche.fr](http://pgr.roche.fr)

**Assurez-vous qu'une carte d'Alerte Patient est remise et expliquez à chaque patient comment l'utiliser.**

**Tecentriq (atezolizumab) 1200 mg, solution à diluer pour perfusion**  
**Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte**

Initiales patient           -           3ères initiales nom – 2ères initiales prénom	N° ATU attribué par Euraxi Pharma           Le N° sera renseigné par Euraxi Pharma	Demande d'accès au traitement Page 1/4
--	--	---

**Date de la demande d'Accès au Traitement :**      | | | | / | | | | / 20 | | | |

<b>Nom du Médecin :</b>	<b>Nom du Pharmacien :</b>
<b>Adresse :</b>	<b>Adresse :</b>
<b>Signature :</b>	<b>Signature :</b>
<b>☎ :</b>	<b>☎ :</b>
<b>Courriel :</b>	<b>Courriel :</b>
<b>Fax :</b>	<b>Fax :</b>
<b>Tampon :</b>	<b>Tampon :</b>

**RENSEIGNEMENTS PATIENT**

Date de naissance : | | | | / | | | | | (MM/AAAA)

Poids : | | | | | kg

Sexe :             Homme             Femme

**Grossesse :**     Non applicable (femmes n'étant pas en âge de procréer)

Date du test : | | | | / | | | | / | | | | | (JJ/MM/AAAA)      Résultat :  Négatif  Positif

**Carcinome Hépatocellulaire**

Date du diagnostic initial : | | | | / | | | | | (MM/AAAA)

- Histologie             Non             Oui

- Radiologique             Non             Oui

- Résécable à ce jour  Non             Oui

- Stade :             Localement avancé  
                            Métastatique

Localisation métastatique actuelle :

Ganglions     Poumons     Os     SNC     Autre : .....

- Invasion macrovasculaire             Non             Oui

- Endoscopie gastro-œsophagienne :     Non             Oui

    Si oui : Date : | | | | / | | | | / | | | | | (JJ/MM/AAAA)

- Varices œsophagiennes :  Non             Oui

    Si oui :

    -  Traitées      Date de traitement : | | | | / | | | | / | | | | | (JJ/MM/AAAA)

    -  Non traitées Préciser la raison : .....

**Tecentriq (atezolizumab) 1200 mg, solution à diluer pour perfusion**  
**Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte**

Initiales patient  _ _ _ _ _  -  _ _ _ _ _  3ères initiales nom – 2ères initiales prénom	N° ATU attribué par Euraxi Pharma  _ _ _ _ _  Le N° sera renseigné par Euraxi Pharma	<b>Demande d'accès au traitement</b> Page 2/4
--	--	--

<p><b>Critères d'éligibilité à l'ATU de cohorte de TECENTRIQ :</b></p> <p><i>Pour pouvoir accéder au traitement, le patient doit répondre à l'ensemble des critères :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Diagnostic de carcinome hépatocellulaire (CHC) localement avancé ou métastatique, non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur</li> <li>✓ Stade Child-Pugh A et d'indice de performance ECOG 0 ou 1</li> <li>✓ Endoscopie gastro-œsophagienne réalisée dans les 6 derniers mois (toute varice œsophagienne doit être traitée au préalable selon le standard de prise en charge)</li> <li>✓ Non éligible à une thérapie à visée curative et/ou thérapies locorégionales, ou en progression après intervention chirurgicale et/ou thérapies locorégionales</li> </ul> <p><b>Critères de non-éligibilité à l'ATU de cohorte de TECENTRIQ :</b></p> <p><i>Pour pouvoir accéder au traitement, le patient ne doit répondre à aucun des critères :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Traitement systémique antérieur</li> <li>✓ Saignements antérieurs dus à des varices œsophagiennes et/ou gastriques dans les 6 mois précédant le début du traitement</li> <li>✓ Ascite modérée à sévère</li> <li>✓ Diathèse hémorragique ou coagulopathie significative (en l'absence de traitement anticoagulant)</li> <li>✓ Antécédent de fistule abdominale ou trachéo-oesophagienne, perforation gastro-intestinale ou abcès intra abdominal au cours des 6 mois précédant le début du traitement</li> <li>✓ Antécédent de processus inflammatoire intra-abdominal au cours des 6 mois précédant le début du traitement - y compris mais sans s'y limiter - ulcère gastrique peptique actif, diverticulite ou colite</li> <li>✓ Intervention chirurgicale majeure, biopsie ouverte ou lésion traumatique importante au cours des 28 jours précédant le traitement, intervention abdominale ou lésion traumatique abdominale significative au cours des 60 jours précédant le traitement, ou nécessité d'une intervention chirurgicale majeure pendant la durée du recours à cette ATU</li> <li>✓ Hypersensibilité à TECENTRIQ (atezolizumab) ou à l'un des excipients</li> <li>✓ Hypersensibilité au bevacizumab ou à l'un des excipients</li> <li>✓ Allergie connue aux produits des cellules ovariennes de hamster chinois</li> <li>✓ Patient éligible dans un essai clinique actuellement en cours :</li> </ul> <p>(Une ATU ne peut se substituer à un essai clinique. L'essai est donc à privilégier)</p> <p>Justification si UNE case « oui » a été cochée :</p> <p>.....</p> <p>.....</p>	<p><input type="checkbox"/> Non   <input type="checkbox"/> Oui</p>
---	---

	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui  <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
<b>TRAITEMENT(S) ANTERIEUR(S)</b>	
↳ Chimioembolisation transartérielle antérieure (TACE) :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
↳ Traitement loco-régional antérieur :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
↳ Traitement chirurgical à visée curative antérieur :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui

### SITUATION CLINIQUE ACTUELLE

↳ Date de l'examen clinique : |\_|\_| |\_|\_| 20|\_|\_|

↳ TA : |\_|\_|\_|\_| /|\_|\_|\_|\_| mmHg

↳ ECOG:    0      1      2      3      4

↳ CHILD-PUGH    A      B      C

Résultat de l'examen clinique :  Normal    Anormal (*En fonction de l'anomalie, la balance bénéfique/risque est à évaluer avant d'instaurer le traitement, se référer au RCP disponible sur le site internet de l'ANSM rubrique ATU.*)

**Tecentriq (atezolizumab) 1200 mg, solution à diluer pour perfusion**  
**Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte**

Initiales patient  _ _   _ _   _ _  -  _ _ _ _ _  3ères initiales nom – 2ères initiales prénom	N° ATU attribué par Euraxi Pharma  _ _ _ _ _  Le N° sera renseigné par Euraxi Pharma	<b>Demande d'accès au traitement</b> Page 3/4
--	--	--

**BILAN BIOLOGIQUE\* :**

Type d'examen	Si date différente de la visite, précisez	Résultat	Si anormal, précisez la valeur	Précisez l'unité
Hémoglobine	_ _ _   _ _ _  20 _ _ _	<input type="checkbox"/> Normal / Anormal non cliniquement significatif <input type="checkbox"/> Anormal cliniquement significatif	_ _ _  ,  _ _ _ _	_ _ _
Polynucléaires neutrophiles	_ _ _   _ _ _  20 _ _ _	<input type="checkbox"/> Normal / Anormal non cliniquement significatif <input type="checkbox"/> Anormal cliniquement significatif	_ _ _  ,  _ _ _ _	_ _ _
Plaquettes	_ _ _   _ _ _  20 _ _ _	<input type="checkbox"/> Normal / Anormal non cliniquement significatif <input type="checkbox"/> Anormal cliniquement significatif	_ _ _  ,  _ _ _ _	_ _ _
ASAT	_ _ _   _ _ _  20 _ _ _	<input type="checkbox"/> Normal / Anormal non cliniquement significatif <input type="checkbox"/> Anormal cliniquement significatif	_ _ _  ,  _ _ _ _	_ _ _
ALAT	_ _ _   _ _ _  20 _ _ _	<input type="checkbox"/> Normal / Anormal non cliniquement significatif <input type="checkbox"/> Anormal cliniquement significatif	_ _ _  ,  _ _ _ _	_ _ _
Bilirubine totale	_ _ _   _ _ _  20 _ _ _	<input type="checkbox"/> Normal / Anormal non cliniquement significatif <input type="checkbox"/> Anormal cliniquement significatif	_ _ _  ,  _ _ _ _	_ _ _
Créatininémie	_ _ _   _ _ _  20 _ _ _	<input type="checkbox"/> Normal / Anormal non cliniquement significatif <input type="checkbox"/> Anormal cliniquement significatif	_ _ _  ,  _ _ _ _	_ _ _
Glycémie	_ _ _   _ _ _  20 _ _ _	<input type="checkbox"/> Normal / Anormal non cliniquement significatif <input type="checkbox"/> Anormal cliniquement significatif	_ _ _  ,  _ _ _ _	_ _ _
Lipase	_ _ _   _ _ _  20 _ _ _	<input type="checkbox"/> Normal / Anormal non cliniquement significatif <input type="checkbox"/> Anormal cliniquement significatif	_ _ _  ,  _ _ _ _	_ _ _
Protéinurie	_ _ _   _ _ _  20 _ _ _	<input type="checkbox"/> Normal / Anormal non cliniquement significatif <input type="checkbox"/> Anormal cliniquement significatif	_ _ _  ,  _ _ _ _	_ _ _
apTT/INR	_ _ _   _ _ _  20 _ _ _	<input type="checkbox"/> Normal / Anormal non cliniquement significatif <input type="checkbox"/> Anormal cliniquement significatif	_ _ _  ,  _ _ _ _	_ _ _

**↳ BILAN THYROÏDIEN :**

Type d'examen	Si date différente de la visite, précisez	Résultat	Si anormal, précisez la valeur	Précisez l'unité
TSH	_ _ _   _ _ _  20 _ _ _	<input type="checkbox"/> Normal / Anormal non cliniquement significatif <input type="checkbox"/> Anormal cliniquement significatif	_ _ _  ,  _ _ _ _	_ _ _
T3 Libre	_ _ _   _ _ _  20 _ _ _	<input type="checkbox"/> Normal / Anormal non cliniquement significatif <input type="checkbox"/> Anormal cliniquement significatif	_ _ _  ,  _ _ _ _	_ _ _
T4 libre	_ _ _   _ _ _  20 _ _ _	<input type="checkbox"/> Normal / Anormal non cliniquement significatif <input type="checkbox"/> Anormal cliniquement significatif	_ _ _  ,  _ _ _ _	_ _ _

\* Veuillez-vous référer au RCP section 4.2 "Posologie et mode d'administration" et section 4.4 "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" pour plus d'informations.

**Tecentriq (atezolizumab) 1200 mg, solution à diluer pour perfusion**  
**Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte**

Initiales patient  
|\_|\_| |\_|\_| |\_|\_| - |\_|\_|\_|\_|\_|  
3ères initiales nom – 2ères initiales prénom

N° ATU attribué par Euraxi Pharma  
|\_|\_|\_|\_|\_|  
Le N° sera renseigné par Euraxi Pharma

**Demande d'accès au traitement**  
Page 4/4

**TRAITEMENT PAR ATEZOLIZUMAB (TECENTRIQ)**

↪ Date d'initiation prévue : |\_|\_|\_| |\_|\_|\_| 20|\_|\_|\_|

↪ Posologie envisagée :

1200 mg par voie intraveineuse suivi du bevacizumab à la dose de 15 mg/kg de poids corporel par perfusion intraveineuse, toutes les trois semaines.

(Veuillez vous référer au RCP du produit bevacizumab)

Autres, précisez laquelle/lesquelles et les raisons : .....

**TRAITEMENTS CONCOMITANTS EN COURS**

Non  Oui

Si oui, lesquels :

.....  
.....

**Information importante : dans l'essai clinique IMbrave150, les patients ont été exclus en cas de traitement en cours par un anti-agrégant plaquettaire, un anticoagulant (oral ou injectable), un thrombolytique à visée curative, ou warfarine, coumadine ou assimilés à dose prophylactique et/ou curative ou un traitement chronique par un anti-inflammatoire (sauf aspirine à dose < 325 mg/j). Les anticoagulants ou thrombolytiques à dose prophylactique selon leur Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) étaient autorisés.**

**Pour les patients qui étaient sous warfarine, coumadine ou assimilés, il était préconisé de les passer de préférence sous héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à dose prophylactique.**

L'attention des prescripteurs est attirée sur un risque accru d'hémorragie en lien avec le bevacizumab, et sur la survenue de cas d'hémorragie gastro-intestinale sévère, y compris des événements d'issue fatale, rapportés chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire traités par atezolizumab en association au bevacizumab. Une évaluation approfondie de la balance bénéfices/risques pour le patient est requise avant la demande d'accès au traitement et il est recommandé de se référer à l'avis d'un cardiologue ou autre médecin spécialisé (voir également la rubrique 4.4 du RCP).

Je soussigné(e) Dr ....., confirme :

- M'engager à prescrire TECENTRIQ en association au bevacizumab conformément au RCP et au PUT
- Avoir vérifié que le patient ne présente pas de contre-indication au traitement par TECENTRIQ en association au bevacizumab
- Avoir remis la notice destinée au patient et la carte d'Alerte Patient avant toute prescription
- Pour les patientes en âge de procréer, avoir informé la patiente qu'une méthode de contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement par TECENTRIQ en association avec bevacizumab et jusqu'à 6 mois après arrêt du traitement

Merci de bien vouloir adresser la fiche de demande d'accès au traitement au pharmacien de l'établissement qui se chargera de l'envoyer par fax à :

**La cellule ATU Tecentriq CHC - Société Euraxi Pharma**  
**Fax : 02 46 99 03 70**

***DECISION DE ROCHE (via la cellule ATU Tecentriq CHC – Société Euraxi Pharma) :***

Demande validée                      N° attribué au patient : |\_|\_|\_|\_|\_|

Demande rejetée, motif : \_\_\_\_\_

Date : |\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|/20|\_|\_| (JJ/MM/AAAA)

Signature :

Pour toute commande de produit, l'avis favorable d'accès au traitement devra être adressé avec le bon de commande par fax ou par courriel à la cellule ATU CHC - Société Euraxi Pharma

**Fax : 02 46 99 03 70**  
**Courriel : [atu-tecentriq-chc@euraxipharma.fr](mailto:atu-tecentriq-chc@euraxipharma.fr)**

## B2 - FICHE DE SUIVI SOUS TRAITEMENT

**Tecentriq (atezolizumab) 1200 mg, solution à diluer pour perfusion  
Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte**

Initiales patient  _ _ _ _ _  -  _ _ _ _ _  3èmes initiales nom – 2èmes initiales prénom	N° ATU de cohorte  _ _ _ _ _	<b>Fiche de suivi</b> Cycle  _ _  Page 1/3
<b>Nom du Médecin :</b> Adresse : Signature : 📞 : Courriel : Fax : Tampon :		<b>Nom du Pharmacien :</b> Adresse : Signature : 📞 : Courriel : Fax : Tampon :

**TRAITEMENTS ADMINISTRES**

**Cycle** |\_|\_|

Date d'injection de Tecentriq (atezolizumab) et de bevacizumab dans le cadre du protocole :

|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|\_| (JJ/MM/AAAA)

Poids : |\_|\_|\_|\_|\_| kg

TA : |\_|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_| mmHg (Sous traitement : OUI  NON )

Dose de Tecentriq :.....mg

Dose de bevacizumab :.....mg

**SITUATION CLINIQUE ACTUELLE**

👉 **Grossesse** :  Non applicable (femmes n'étant pas en âge de procréer)

Date du test : |\_|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|/20|\_|\_|\_|\_| (JJ/MM/AAAA)

Résultat :  Négatif  Positif

👉 **ECOG**:  0  1  2  3  4

**Merci de bien vouloir remplir la page 2 →→→**

**Tecentriq (atezolizumab) 1200 mg, solution à diluer pour perfusion**  
**Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte**

Initiales patient  _ _   _ _   _ _  -  _ _ _ _ _  3èmes initiales nom – 2èmes initiales prénom	N° ATU de cohorte  _ _ _ _ _	<b>Fiche de suivi</b> <b>Cycle  _ _ </b> Page 2/3
--	---------------------------------	---

**BILAN BIOLOGIQUE\* :**

Type d'examen	Si date différente de la visite, précisez	Résultat**
Hémoglobine	_ _ _ _ _  20 _ _ _	<input type="checkbox"/> Normal / Anormal non cliniquement significatif <input type="checkbox"/> Anormal cliniquement significatif
Polynucléaires neutrophiles	_ _ _ _ _  20 _ _ _	<input type="checkbox"/> Normal / Anormal non cliniquement significatif <input type="checkbox"/> Anormal cliniquement significatif
Plaquettes	_ _ _ _ _  20 _ _ _	<input type="checkbox"/> Normal / Anormal non cliniquement significatif <input type="checkbox"/> Anormal cliniquement significatif
ASAT <input type="checkbox"/> Examen non réalisé	_ _ _ _ _  20 _ _ _	<input type="checkbox"/> Normal / Anormal non cliniquement significatif <input type="checkbox"/> Anormal cliniquement significatif
ALAT <input type="checkbox"/> Examen non réalisé	_ _ _ _ _  20 _ _ _	<input type="checkbox"/> Normal / Anormal non cliniquement significatif <input type="checkbox"/> Anormal cliniquement significatif
Bilirubine totale <input type="checkbox"/> Examen non réalisé	_ _ _ _ _  20 _ _ _	<input type="checkbox"/> Normal / Anormal non cliniquement significatif <input type="checkbox"/> Anormal cliniquement significatif
Créatininémie <input type="checkbox"/> Examen non réalisé	_ _ _ _ _  20 _ _ _	<input type="checkbox"/> Normal / Anormal non cliniquement significatif <input type="checkbox"/> Anormal cliniquement significatif
Glycémie <input type="checkbox"/> Examen non réalisé	_ _ _ _ _  20 _ _ _	<input type="checkbox"/> Normal / Anormal non cliniquement significatif <input type="checkbox"/> Anormal cliniquement significatif
Lipase <input type="checkbox"/> Examen non réalisé	_ _ _ _ _  20 _ _ _	<input type="checkbox"/> Normal / Anormal non cliniquement significatif <input type="checkbox"/> Anormal cliniquement significatif
Protéinurie <input type="checkbox"/> Examen non réalisé	_ _ _ _ _  20 _ _ _	<input type="checkbox"/> Normal / Anormal non cliniquement significatif <input type="checkbox"/> Anormal cliniquement significatif
apTT/INR <input type="checkbox"/> Examen non réalisé	_ _ _ _ _  20 _ _ _	<input type="checkbox"/> Normal / Anormal non cliniquement significatif <input type="checkbox"/> Anormal cliniquement significatif

**BILAN THYROÏDIEN :**

Type d'examen	Si date différente de la visite, précisez	Résultat**
TSH <input type="checkbox"/> Examen non réalisé	_ _ _ _ _  20 _ _ _	<input type="checkbox"/> Normal / Anormal non cliniquement significatif <input type="checkbox"/> Anormal cliniquement significatif
T3 Libre <input type="checkbox"/> Examen non réalisé	_ _ _ _ _  20 _ _ _	<input type="checkbox"/> Normal / Anormal non cliniquement significatif <input type="checkbox"/> Anormal cliniquement significatif
T4 libre <input type="checkbox"/> Examen non réalisé	_ _ _ _ _  20 _ _ _	<input type="checkbox"/> Normal / Anormal non cliniquement significatif <input type="checkbox"/> Anormal cliniquement significatif

\* Veuillez-vous référer au RCP section 4.2 "Posologie et mode d'administration" et section 4.4 "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" pour plus d'informations.

\*\* Si valeur anormale et cliniquement significative, veuillez déclarer l'effet indésirable (cf modalités de déclaration, chapitre 3 du PUT)

**Merci de bien vouloir remplir la page 3 →→→**

**Tecentriq (atezolizumab) 1200 mg, solution à diluer pour perfusion**  
**Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte**

<p>Initiales patient</p> <p> _ _     _ _     _ _  -  _ _ _ _ _ _ </p> <p><small>3èmes initiales nom – 2èmes initiales prénom</small></p>	<p>N° ATU de cohorte</p> <p> _ _ _ _ _ </p>	<p><b>Fiche de suivi</b></p> <p><b>Cycle Cycle</b>  _ _ </p> <p>Page 3/3</p>
--	---	--

↪ **Evaluation de la réponse tumorale (à renseigner tous les 3 cycles - C3, C6...)** :

Une évaluation de la réponse tumorale a-t-elle été réalisée depuis l'initiation de Tecentriq (atezolizumab) ?

Non       Oui → Date : |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|\_| (JJ/MM/AAAA)

Type d'évaluation de la réponse tumorale réalisée :  Radiologique       Clinique

Meilleure réponse au traitement observée (selon RECIST version 1.1) ?

- Réponse complète       Réponse partielle       Stabilisation tumorale  
 Progression tumorale       Non évaluable

En cas de survenue d'effet indésirable ou de grossesse depuis l'initiation du traitement, merci de faire la déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr) en précisant le nom du produit en ATU et le n° d'ATU

Si le traitement est arrêté, merci de bien vouloir adresser la fiche de fin de traitement au pharmacien de l'établissement qui se chargera de les envoyer par fax à la cellule ATU Tecentriq CHC– Société Euraxi Pharma :

**Fax : 02 46 99 03 70**  
**Courriel : [atu-tecentriq-chc@euraxipharma.fr](mailto:atu-tecentriq-chc@euraxipharma.fr)**

## B3 - FICHES D'ARRET DE TRAITEMENT

**Tecentriq (atezolizumab) 1200 mg, solution à diluer pour perfusion  
Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte**

Initiales patient  _ _ _ _  -  _ _ _ _  3èmes initiales nom – 2èmes initiales prénom	N° ATU de cohorte  _ _ _ _	<b>Fiche d'arrêt de traitement</b> Page 1/2
<b>Nom du Médecin :</b>  <b>Adresse :</b>  <b>Signature :</b> <b>☎ :</b> <b>Courriel:</b> <b>Fax :</b> <b>Tampon :</b>	<b>Nom du Pharmacien :</b>  <b>Adresse :</b>  <b>Signature :</b> <b>☎ :</b> <b>Courriel:</b> <b>Fax :</b> <b>Tampon :</b>	

**A REMPLIR MEME SI LE TRAITEMENT PAR TECENTRIQ N'A PAS DEBUTE**

Date de la visite : |\_|\_|/|\_|\_|/20|\_|\_| (JJ/MM/AAAA)

🔗 Le patient a-t-il débuté son traitement par Tecentriq ?  Oui  Non

Si oui, Date de la dernière prise |\_|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_| (JJ/MM/AA)

🔗 Le patient a-t-il débuté son traitement par bevacizumab ?  Oui  Non

Si oui, Date de la dernière prise |\_|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_| (JJ/MM/AA)

**Motif de l'arrêt définitif du traitement (Raison principale – Une seule réponse attendue) :**

- Progression de la maladie,  
Si progression, date de la progression : |\_|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|/20|\_|\_|\_| (JJ/MM/AAAA)
- Grossesse\*
- Décès → Date du décès : |\_|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|/20|\_|\_|\_| (JJ/MM/AAAA)
- Patient perdu de vue
- Souhait du patient
- Effet indésirable\* avec décision d'interruption définitive du traitement selon les recommandations de chaque produit  
Merci de préciser le(s) traitement(s) concerné(s)
  - Tecentriq
  - bevacizumab

\* En cas de survenue d'effet indésirable ou de grossesse depuis l'initiation du traitement, merci de faire la déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr) en précisant le nom du produit en ATU et le n° d'ATU

**Merci de bien vouloir remplir la page 2 →→→**

**Tecentriq (atezolizumab) 1200 mg, solution à diluer pour perfusion**  
**Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte**

Initiales patient  _ _   _ _   _ _  -  _ _ _ _ _  3ères initiales nom – 2ères initiales prénom	N° ATU de cohorte  _ _ _ _ _	<b>Fiche d'arrêt de traitement</b> Page 2/2
--	---------------------------------	--

↳ **Date du dernier examen réalisé :**

→ Date : |\_|\_|/|\_|\_|/20|\_|\_| (JJ/MM/AAAA)

ECOG :  0     1     2     3     4

Type d'évaluation de la réponse tumorale réalisée :  Radiologique     Clinique

↳ **Meilleure réponse au traitement observée (selon RECIST version 1.1) ?**

- Réponse complète             Réponse partielle             Stabilisation tumorale  
 Progression tumorale             Non évaluable

↳ **Dernier bilan biologique\*\* :**

Type d'examen	Si date différente de la visite, précisez	Résultat***
apTT/INR <input type="checkbox"/> Examen non réalisé	_ _   _ _  20 _ _	<input type="checkbox"/> Normal / Anormal non cliniquement significatif <input type="checkbox"/> Anormal cliniquement significatif

\*\* Veuillez-vous référer au RCP section 4.2 "Posologie et mode d'administration" et section 4.4 "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" pour plus d'informations.

\*\*\* Si valeur anormale et cliniquement significative, veuillez déclarer l'effet indésirable (cf modalités de déclaration, chapitre 3 du PUT)

Merci de bien vouloir adresser la fiche de fin de traitement au pharmacien de l'établissement qui se chargera de l'envoyer par fax à la cellule ATU Tecentriq CHC – Société Euraxi Pharma :

**Fax : 02 46 99 03 70**  
**Courriel : atu-tecentriq-chc@euraxipharma.fr**

## ANNEXE C : Schéma - Première demande d'accès au traitement via le site internet

