

ATU DE COHORTE

PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS

Atezolizumab 840 mg, solution à diluer pour perfusion

Octobre 2020

<p>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</p> <p>ATU</p> <p>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</p> <p>Tél : 33 (0)1 55 87 36 17 Fax: 33 (0)1 55 87 34 52</p> <p>Courriel : atuoncoh@ansm.sante.fr</p>	<p>Titulaire de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation de Cohorte</p> <p>ROCHE</p> <p>Centre de données médicales et médecine personnalisée</p> <p>30 Cours de l'Île Seguin 92650 Boulogne-Billancourt Cedex</p> <p>Coordonnées :</p> <p>Cellule ATU atezolizumab - Euraxi Pharma</p> <p>Tel : 0800 873 942 Fax : 02 46 99 03 89</p> <p>Courriel : atu-atezolizumab-sein@euraxipharma.fr</p>
---	--

1	INTRODUCTION	3
1.1	Le médicament : Atezolizumab 840 mg, solution à diluer pour perfusion	3
1.2	Autorisation temporaire d'utilisation	5
1.2.1	Généralités	5
1.2.2	Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)	5
1.3	Information des patients	6
2	MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS	6
2.1	Rôle du médecin hospitalier prescripteur	6
2.1.1	Formalités avant tout traitement	6
2.1.2	Suivi médical des patients	7
2.1.3	Arrêt de traitement	8
2.2	Rôle du pharmacien d'établissement de santé	8
2.3	Rôle de Roche France SAS	9
3	PHARMACOVIGILANCE	10
3.1	Rôle des professionnels de santé	10
3.1.1	Qui déclare ?	10
3.1.2	Que déclarer ?	10
3.1.3	Quand déclarer ?	10
3.1.4	Comment et à qui déclarer ?	10
3.2	Rôle des patients et/ou des associations de patients	10
3.3	Rôle de Roche France SAS	11
3.3.1	Transmission des rapports périodiques de synthèse à l'ANSM	11
3.4	Rôle de l'ANSM	11
3.5	Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national	12
	Annexe A : Note d'information destinée au patient	14
	ANNEXE B : FICHES DE SUIVI MEDICAL	17
	B1 - FICHE DE DEMANDE D'ACCÈS AU TRAITEMENT	19
	B2- FICHE DE SUIVI SOUS TRAITEMENT	24
	B3- FICHE D'ARRET DE TRAITEMENT	28
	B4- FICHE DE DECLARATION D'EFFET INDESIRABLE	31
	B5- FICHE DE SUIVI DE GROSSESSE	34
	Annexe C : Schéma - Première demande d'accès au traitement via le site internet	40

1 INTRODUCTION

1.1 Le médicament : Atezolizumab 840 mg, solution à diluer pour perfusion

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a accordé le 06/08/2019, une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dite "de cohorte" [article L 5121-12 I - 1° du Code de la santé publique] à **Roche France SAS** pour **Atezolizumab 840 mg, solution à diluer pour perfusion**, dans l'indication suivante :

Atezolizumab, en association au nab-paclitaxel ou au paclitaxel, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé non résecable ou métastatique, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 1\%$ et n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique.».

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.

Tecentriq (atezolizumab) 1200 mg, solution à diluer pour perfusion dispose d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France et en Europe depuis le 21 septembre 2017 et est commercialisé en France depuis le 20 décembre 2017.

Roche a mené un essai clinique international de phase III, multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo, IMpassion130 afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'atezolizumab en association au nab-paclitaxel, chez des patients atteints d'un cancer du sein triple négatif métastatique non précédemment traité en situation métastatique.

Les résultats portant sur 902 patients ont montré une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente du critère principal d'efficacité, la survie sans progression (PFS) dans la population en intention de traiter avec un bénéfice majeur dans la population sur-exprimant PD-L1 : 5,0 vs. 7,5 mois ; HR : 0,62 (p < 0,001).

Tecentriq (atezolizumab) 840 mg dispose d'une autorisation en France et en Europe depuis le 26 août 2019, en association au nab-paclitaxel, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé non résecable ou métastatique, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 1\%$ et n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique.

Dans le cadre de son AMM, Tecentriq (atezolizumab) 1200 mg est indiqué :- en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique :

- après une chimiothérapie antérieure à base de platine, ou
- considérés inéligibles au cisplatine et dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 5\%$

- en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde métastatique. Chez les patients atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif), Tecentriq, en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, est indiqué seulement après échec des thérapies ciblées appropriées

- en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. Les patients atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif) doivent également avoir reçu des thérapies ciblées avant de recevoir Tecentriq

- en association au nab-paclitaxel et carboplatine, en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC non épidermoïde métastatique sans EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif)

- en association au carboplatine et à l'étoposide, en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules (CBPC) de stade étendu

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

- Une brochure d'informations à destination des professionnels de santé afin de les informer sur les modalités de 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 à chaque patient par le médecin prescripteur.

Ces documents de réduction du risque sont consultables et téléchargeables sur le site de Roche : pgr.roche.fr.

L'étude clinique IMPassion131 évaluant l'efficacité d'atezolizumab en association au paclitaxel, chez des patients atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé non résécable ou métastatique n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique :

- n'a pas atteint son critère d'évaluation principal, la survie sans progression (PFS), évaluée par l'investigateur, comparée au paclitaxel chez les patients en première ligne du cancer du sein triple négatif localement avancé non résécable ou métastatique ayant un statut PD-L1-positif. Les résultats du critère secondaire de la survie globale (OS) sont immatures. Une tendance négative a été observée sur l'OS.

- Dans l'ensemble, les résultats ne soutiennent pas un rapport bénéfice/risque positif de l'association atezolizumab et paclitaxel dans cette population.

- La tolérance observée avec l'atezolizumab en association au paclitaxel est conforme aux profils de tolérance établis à ce jour pour chacune des molécules et aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé.

Les inclusions pour de nouveaux patients dans l'ATU de cohorte sont arrêtées.

Concernant les patients en cours de traitement par l'association atezolizumab et paclitaxel, le renouvellement est possible pour les patients ayant tiré un bénéfice clinique du traitement par Atezolizumab et pour lesquels l'équipe médicale, en connaissance des éléments ci-dessus exposés et après information et accord du patient, estime qu'il y a un bénéfice clinique à poursuivre ce traitement.

Concernant les patients en cours de traitement avec l'association atezolizumab et nab-paclitaxel, la continuité du traitement sera assurée jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.

Veillez noter que la demande d'extension d'indication de Tecentriq 840 mg en association avec paclitaxel dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé non résécable ou métastatique, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 ≥ 1 % et n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique ne sera pas soumise à l'Agence européenne des médicaments.

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)

Atezolizumab 840 mg, solution à diluer pour perfusion, ne bénéficiant pas encore d'une approbation en association au nab-paclitaxel ou au paclitaxel, dans l'indication visée par l'ATU, son utilisation 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 l'atezolizumab 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 de 6 mois.

Le rapport de synthèse sur cette ATU comportera 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 d'atezolizumab 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 d'atezolizumab 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 atezolizumab – 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 - rubrique ATU) ainsi que sur le site internet dédié à la gestion de l'ATU de cohorte www.atu-atezolizumab-sein.fr.

1.3 Information des patients

Préalablement à la mise en route du traitement par l'atezolizumab, 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 - rubrique ATU) notamment indications et contre-indications ainsi que l'information et le suivi prospectif des patients traités.

Indication : Atezolizumab, en association au nab-paclitaxel ou au paclitaxel, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé non résecable ou métastatique, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 1\%$ et n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique.

Dans le cadre de cette ATU, l'atezolizumab 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-atezolizumab-sein.fr

2.1.1 Formalités avant tout traitement

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

- prendre connaissance du PUT et du RCP de l'ATUc téléchargeables sous format PDF directement sur le site internet de l'ATU ou sur le site de l'ANSM ainsi que des RCP des produits administrés en association (nab-paclitaxel ou paclitaxel) téléchargeables sous format PDF directement sur le site de l'ANSM
- 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 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 (cf. Annexe B1) et la transmettre au pharmacien de son établissement qui la valide et l'envoie à la Cellule ATU atezolizumab - Euraxi Pharma

<p>Cellule ATU atezolizumab – Euraxi Pharma Tel: 0800 873 942 Fax: 02 46 99 03 89 Site internet: www.atu-atezolizumab-sein.fr</p>

Après avoir pris connaissance de la demande, la Cellule ATU atezolizumab – Euraxi Pharma envoie par courriel, pour chaque patient, au prescripteur et au pharmacien un accord d'accès au traitement par Atezolizumab 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**).

Les contre-indications, mises en gardes et précautions particulières d'emploi sont détaillées dans le RCP de l'ATU de cohorte.

2.1.2.1 Visite d'initiation de traitement (Cycle 1)

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

Lors de cette visite, le médecin :

- confirme l'absence de contre-indication au traitement par atezolizumab 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 désignée
 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 d'atezolizumab 840 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, un courriel d'alerte est envoyé 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 atezolizumab – 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 sous traitement

Les visites de suivi du patient sont planifiées, 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)
- Bilan sanguin (*NFS, plaquettes, créatinine, glucose, bilirubine totale, ALAT, ASAT*)
- Bilan thyroïdien (TSH, T3 libre, T4 libre)
- Test de grossesse chez la femme en âge de procréer
- Evaluation de la réponse tumorale (aux cycles 3, 6, 9, 12 et 15)

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 remplit une fiche de déclaration d'effets indésirables (voir modalité de déclaration, chapitre 3), le cas échéant,
- remplit la fiche de signalement de grossesse (Annexe B5), le cas échéant,
- établit une ordonnance d'atezolizumab 840 mg, solution à diluer pour perfusion,
- remplit au format électronique la fiche de suivi sous 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 le cas échéant au format électronique directement sur le site internet (cf. Annexe B3).

2.1.3 Arrêt de traitement

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

Si l'arrêt de traitement est lié à la survenue d'un effet indésirable, le formulaire de déclaration d'effet indésirable (cf. Annexe B4) sera renseigné sans délai (voir modalité de déclaration chapitre 3).

Si l'arrêt de traitement est lié à une grossesse, la fiche correspondante (Annexe B5) doit être également remplie et transmise sans délais (voir modalité 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 à www.atu-atezolizumab-sein.fr, 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 atezolizumab – Euraxi Pharma.

Après avoir reçu de la cellule ATU atezolizumab – 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 d’atezolizumab sur prescription du médecin.

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

Les fiches de déclaration d’effets indésirables doivent lui permettre de déclarer au laboratoire tout effet indésirable qui lui serait rapporté lors de la dispensation (voir modalités de déclaration chapitre 3).

En cas de grossesse, la fiche correspondante (Annexe B5) doit être également remplie et transmise sans délai (voir modalités de déclaration chapitre 3).

2.3 Rôle de Roche France SAS

Roche France SAS via la cellule ATU atezolizumab :

- 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 atezolizumab 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 d’atezolizumab émanant du pharmacien de l’établissement et fournit l’atezolizumab 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, notamment les informations de pharmacovigilance,
- respecte et applique les obligations réglementaires de pharmacovigilance décrites au chapitre 3.3,
- partage les informations de pharmacovigilance avec le CRPV de Paris Mondor chargé du suivi national,
- analyse toutes les informations recueillies et transmet un rapport de synthèse à l’ANSM ainsi qu’au CRPV en charge du suivi national,
- rédige un résumé de ce rapport et le diffuse, après validation par l’ANSM, aux prescripteurs et aux pharmaciens d’établissement de santé ainsi qu’aux CRPV et CAP pour information.

Roche SAS a déclaré à la Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés (CNIL), déclaration n° 1841450, se conformer à l’autorisation unique (AU041) pour la mise en œuvre de traitements automatisés de données à caractère personnel dans le cadre des autorisations temporaires d’utilisation (ATU).

Les médecins prescripteurs et les pharmaciens d’établissement de santé peuvent exercer leurs droits d’accès et 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, 30 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 l'atezolizumab 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 l'atezolizumab 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 ?

En cas d'un effet indésirable, le formulaire de déclaration d'effet indésirable (cf. Annexe B4) sera renseigné sans délai au format électronique sur www.atu-atezolizumab-sein.fr

En cas d'impossibilité de connexion au format électronique, les formulaires de déclaration seront envoyés sans délai à la Direction de la Pharmacovigilance de Roche SAS.

Roche France SAS – Direction de la Pharmacovigilance
Par e-mail : neully.pharmacovigilance@roche.com
En cas de difficultés en lien avec l'email
par fax au : 01.47.61.77.77

Dans l'éventualité d'une grossesse, le formulaire de signalement de grossesse (cf. Annexe B5) sera envoyé sans délai à la Direction de la Pharmacovigilance de Roche SAS.

Roche France SAS- Direction de la Pharmacovigilance
Par e-mail : neully.pharmacovigilance@roche.com
En cas de difficultés en lien avec l'email
par fax au : 01.47.61.77.77

Les formulaires de déclaration d'effet indésirable et de grossesse peuvent également être téléchargés sur www.atu-atezolizumab-sein.fr

En cas d'arrêt de traitement, remplir également la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexe B3).

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 :

- compléter le formulaire* de déclaration par le patient d'évènement(s) indésirable(s) lié(s) aux médicaments ou aux produits de santé
- le transmettre par email ou par courrier au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont il dépend géographiquement* ou effectuer la déclaration sur le site internet: www.signalement-sante.gouv.fr

3.3 Rôle de Roche France SAS

Roche France SAS collecte les informations de pharmacovigilance recueillies par les professionnels de santé et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance.

3.3.1 Transmission immédiate à l'ANSM des effets indésirables graves dont Roche France SAS a connaissance

Roche France SAS a l'obligation de transmettre à l'ANSM (par voie électronique directement ou via EudraVigilance module EVPM) tous les effets indésirables graves ayant été portés à sa connaissance et survenus, soit :

- en France
- dans un pays hors Union Européenne
- et pour les cas survenus dans les autres pays de l'Union Européenne de s'assurer de leur transmission à EudraVigilance selon les procédures en vigueur dans le pays de survenue.

Les modalités pratiques de transmission de ces cas au CRPV en charge du suivi national sont définies entre le CRPV et Roche France. Ces modalités ne concernent pas la transmission d'observations d'effets indésirables suspects, inattendus et graves (SUSARs), survenus dans le cadre d'essais cliniques interventionnels.

En cas d'effet indésirable grave (quel que soit le pays de survenue et son cadre d'utilisation) ou de fait nouveau susceptible d'avoir un impact sur le rapport bénéfice/risque du médicament et nécessitant une information rapide des utilisateurs du médicament en ATU (médecins, pharmaciens, patients), Roche France SAS contacte l'ANSM sans délai et lui transmet tout document utile.

3.3.2 Transmission des rapports périodiques de synthèse à l'ANSM

Roche France SAS établit un rapport de synthèse tous les 6 mois comprenant la description des modalités d'utilisation d'atezolizumab, 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.

Ce rapport de synthèse accompagné d'un projet de résumé est transmis par Roche France SAS à l'ANSM par courrier et par courriel (atuoncoh@ansm.sante.fr) et au CRPV en charge du suivi national.

Après validation par l'ANSM, Roche France SAS transmet le résumé de ce rapport 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,

* ces documents sont disponibles sur le site de l'ANSM : www.ansm.sante.fr

- informe Roche France SAS de tout effet indésirable grave qui lui aurait été notifié ou déclaré directement,
- 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) le RCP, la notice destinée aux patients, le PUT ainsi que les résumés des rapports de synthèse.

3.5 Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national

Le CRPV de Paris Mondor est désigné responsable du suivi national de pharmacovigilance de l'atezolizumab.

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 : Fiche de suivi sous traitement
- Annexe B3 : Fiche d'arrêt de traitement
- Annexe B4 : Fiche de déclaration d'effet indésirable
- Annexe B5 : Fiche de signalement de grossesse

Annexe C : Schéma - Première demande d'accès au traitement

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 d'Atezolizumab

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE Atezolizumab 840 mg, solution à diluer pour perfusion

Votre médecin vous a proposé un traitement par Atezolizumab.

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 Atezolizumab (notice destinée au patient)
- 3) les modalités de signalement des effets indésirables par le patient

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

Atezolizumab 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 06/08/2019. 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 atezolizumab 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 6 mois. Un résumé de ces rapports est régulièrement publié par l'ANSM sur son site internet (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 d'atezolizumab lors de votre traitement et les transmettre à Roche de façon confidentielle.

Sur tout courrier ou document vous concernant, 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 d'atezolizumab avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Paris Mondor 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, 30 Cours de l'Île Seguin 92650 Boulogne Billancourt 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 l'atezolizumab 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

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

2) Informations sur l'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, 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 (parent d'un enfant, 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'effet sur le site internet de l'ANSM, rubrique déclarer un effet indésirable.

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.

ANNEXE B : FICHES DE SUIVI MEDICAL

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

Annexe B4 : Fiche de déclaration d'effet indésirable

Annexe B5 : Fiche de signalement de grossesse

Calendrier des visites de suivi :

	Avant initiation traitement	Cycles de traitement ¹															Arrêt du traitement		
		C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14	C15			
Poids, Age, Sexe	X																		
Examen clinique (ECOG)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Bilan sanguin ²	X	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	X	
Test de grossesse ³	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Evaluation de la réponse tumorale ⁴				X			X			X			X			X		X	
Tolérance		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

¹ Un cycle correspond à 28 jours. Perfusion de atezolizumab au 1^{er} et 15^{ème} jour du cycle. Perfusion du taxane (Nab-Paclitaxel ou Paclitaxel) au 1^{er}, 8^{ème} et 15^{ème} jour du cycle

² NFS, plaquettes, Créatinine, glucose, bilirubine totale, ALAT, ASAT,

³ Chez la femme en âge de procréer

⁴ Clinique et/ou radiologique

B1 - FICHE DE DEMANDE D'ACCÈS AU TRAITEMENT

Les inclusions pour de nouveaux patients dans l'ATU de cohorte sont arrêtées (voir section 1.1 du PUT).

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

- **Statut tumoral expression de PD-L1 ≥ 1 % sur les cellules immunitaires**
- **Bilan biologique :**
 - **En association avec le paclitaxel ou le nab-paclitaxel, vérifier les normes suivantes pour éviter :**
 - le risque d'anémie : le taux d'Hb doit être supérieur ou égal à 9 g/dL
 - le risque de neutropénie : le taux de polynucléaires neutrophiles doit être supérieur ou égal à 1500 cellules/ μ L
 - le risque de thrompénie : le taux de plaquettes doit être supérieur à 100 000 / μ L
 - **Spécifiquement pour Atezolizumab :**
 - le risque de toxicité hépatique : le taux d'aspartate aminotransférase (ASAT) et celui d'alanine aminotransférase (ALAT) doit être inférieur à 3 x la Limite Supérieure de la Normale (LSN) ou le taux de bilirubine plasmatique doit être inférieur à 1,5 x LSN
 - le risque d'hypothyroïdie : le taux de thyroïdostimuline (TSH) doit être inférieur à 5 mU/L
 - le risque d'hyperglycémie : la glycémie à jeûn doit être inférieure à 250 mg/dL ou 13,9 mmol/L
 - le risque de néphrite : le taux de créatinine doit être inférieur à 1,5 x LSN
- **Test de grossesse chez la femme en âge de procréer :**

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par l'atezolizumab et pendant 5 mois après l'arrêt du traitement.

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

Veillez vous référer au plan de gestion des risques européen de Tecentriq prévoyant des mesures additionnelles de réduction du risque incluant :

- ***Une brochure d'informations à destination des professionnels de santé afin de les informer sur les modalités de 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 à chaque patient par le médecin prescripteur.***

Ces documents de réduction du risque sont consultables et téléchargeables sur le site de Roche : pgr.roche.fr.

**Atezolizumab 840 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 _ _ _ _ _	Demande d'accès au traitement Page 2/4
--	---	--

Contre-indications	Réponses
↪ Le patient peut-il être inclus dans un essai clinique actuellement en cours : <i>(Une ATU ne peut se substituer à un essai clinique. L'essai est donc à privilégier)</i>	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
↪ Le patient a-t-il déjà reçu un traitement pour sa maladie métastatique ?	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
↪ Traitement(s) antérieur(s) systémique(s) si <u>traitements néo-adjuvant ou adjuvant</u> : Chimiothérapie : Si oui, précisez, Nom : <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Paclitaxel <input type="checkbox"/> Docetaxel <input type="checkbox"/> Doxorubicine <input type="checkbox"/> Epirubicine <input type="checkbox"/> Carboplatine <input type="checkbox"/> Cyclophosphamide <input type="checkbox"/> Autre, précisez : Date de fin : _ _ _ _ _ _ 20 _ _ _ _ Nombre de cures : _ _ _ _	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
Chirurgie :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
Radiothérapie :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui

**Atezolizumab 840 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 	Demande d'accès au traitement Page 3/4
--	---------------------------------------	--

SITUATION CLINIQUE ACTUELLE

↳ **ECOG :**

0 1 2 3 4

↳ **Bilan biologique* :**

Type d'examen	A compléter si date d'examen différente de la date de demande d'accès au traitement	Résultat	Si anormal, précisez la valeur	Précisez l'unité
Hémoglobine	20	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal	,	
Polynucléaires neutrophiles	20	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal	,	
Plaquettes	20	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal	,	
ASAT	20	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal	,	
ALAT	20	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal	,	
Bilirubine totale	20	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal	,	
Créatininémie	20	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal	,	
Glycémie	20	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal	,	

**Veuillez-vous référer au RCP des médicaments concernés, section 4.2 "Posologie et mode d'administration" et section 4.4 "Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi"*

↳ **Bilan thyroïdien* :**

Type d'examen	A compléter si date d'examen différente de la date de demande d'accès au traitement	Résultat	Si anormal, précisez la valeur	Précisez l'unité
TSH	20	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal	,	
T3 Libre	20	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal	,	
T4 libre	20	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal	,	

**Veuillez-vous référer au RCP des médicaments concernés, section 4.2 "Posologie et mode d'administration" et section 4.4 "Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi"*

Atezolizumab 840 mg solution à diluer pour perfusion
Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte

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

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 atezolizumab - Euraxi Pharma
Fax : 02 46 99 03 89

DECISION DE ROCHE (via la cellule ATU atezolizumab – Euraxi Pharma) :

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

Demande rejetée, motif : _____

Date : |_|_|_|_|_| 20|_|_|

Signature :

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

B2- FICHE DE SUIVI SOUS TRAITEMENT

**Atezolizumab 840 mg solution à diluer pour perfusion
Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte**

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

Traitements administrés

Cycle |_|_|_|

Date de première perfusion d'atezolizumab (J1) dans le cadre du protocole :

|_|_|_| |_|_|_| 20|_|_|_|

**Si le traitement par atezolizumab a été interrompu suite à un évènement indésirable, veuillez déclarer l'effet indésirable selon les modalités ci-dessous*

- Taxane :**
- Nab-paclitaxel à la dose de 100 mg/m²**
si réduction de dose, indiquez la dose : mg/m²
 - Paclitaxel à la dose de 90 mg/m²**
si réduction de dose, indiquez la dose : mg/m²

Date de première perfusion d'un taxane (J1) dans le cadre du protocole :

|_|_|_| |_|_|_| 20|_|_|_|

Prise de corticoïdes : Non Oui
 Si oui, précisez : Nom :
 Dose : |_|_|_|_|.mg

☞ **ECOG :**
 0 1 2 3 4

Merci de bien vouloir remplir la page 2 →→→

**Atezolizumab 840 mg solution à diluer pour perfusion
Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte**

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

SITUATION CLINIQUE ACTUELLE

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

Date du test : ___/___/___ Résultat : Négatif Positif

Bilan biologique* :

Type d'examen	A compléter si date d'examen différente de la date de la visite	Résultat**
Hémoglobine <input type="checkbox"/> Examen non réalisé	_ _ _ _ _ 20 _ _	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal
Polynucléaires neutrophiles <input type="checkbox"/> Examen non réalisé	_ _ _ _ _ 20 _ _	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal
Plaquettes <input type="checkbox"/> Examen non réalisé	_ _ _ _ _ 20 _ _	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal
ASAT <input type="checkbox"/> Examen non réalisé	_ _ _ _ _ 20 _ _	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal
ALAT <input type="checkbox"/> Examen non réalisé	_ _ _ _ _ 20 _ _	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal
Bilirubine totale <input type="checkbox"/> Examen non réalisé	_ _ _ _ _ 20 _ _	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal
Créatininémie <input type="checkbox"/> Examen non réalisé	_ _ _ _ _ 20 _ _	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal
Glycémie <input type="checkbox"/> Examen non réalisé	_ _ _ _ _ 20 _ _	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal

**Veuillez-vous référer au RCP des médicaments concernés, section 4.2 "Posologie et mode d'administration" et section 4.4 "Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi"*

Bilan thyroïdien* :

Type d'examen	A compléter si date d'examen différente de la date de la visite	Résultat**
TSH <input type="checkbox"/> Examen non réalisé	_ _ _ _ _ 20 _ _	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal
T3 Libre <input type="checkbox"/> Examen non réalisé	_ _ _ _ _ 20 _ _	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal
T4 libre <input type="checkbox"/> Examen non réalisé	_ _ _ _ _ 20 _ _	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal

**Veuillez-vous référer au RCP des médicaments concernés, section 4.2 "Posologie et mode d'administration" et section 4.4 "Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi"*

****Si résultat anormal, veuillez déclarer l'effet indésirable selon les modalités ci-dessous**

Si le patient a présenté un événement indésirable depuis l'initiation du traitement, veuillez remplir une fiche de déclaration d'événement/effet indésirable (Annexe B4) et l'adresser par email ou par fax à la Direction de la Pharmacovigilance de Roche SAS.

Atezolizumab 840 mg solution à diluer pour perfusion
Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte

<p>Initiales patient</p> <p>_ _ _ _ _ - _ _ _ _ _ </p> <p><small>3ères initiales nom – 2ères initiales prénom</small></p>	<p>N° ATU de cohorte</p> <p>_ _ _ _ _ </p>	<p>Fiche de suivi</p> <p>Cycle _ _ _ </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 d'atezolizumab ?

Non Oui → Date : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

🔗 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

Si le traitement est arrêté, merci de bien vouloir adresser la fiche d'arrêt de traitement en annexe B3 au pharmacien de l'établissement qui se chargera de l'envoyer par fax à la cellule ATU atezolizumab – Euraxi Pharma :

Fax : 02 46 99 03 89

B3- FICHE D'ARRET DE TRAITEMENT

**Atezolizumab 840 mg solution à diluer pour perfusion
Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte**

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

Date de la visite : |_|_| |_|_| 20|_|_|

↳ **Le patient a-t-il débuté son traitement par atezolizumab ?** Oui Non

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

↳ **Le patient arrête-t-il également son traitement par Nab-paclitaxel ou Paclitaxel ?**

Oui Non

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

- Progression de la maladie,
Si progression, date de la progression : |_|_| |_|_| 20|_|_|
- Grossesse
- Décès → Date du décès : |_|_| |_|_| 20|_|_|
- Patient perdu de vue
- Souhait du patient
- Effet indésirable avec décision d'interruption définitive du traitement

Pour tout effet indésirable, veuillez remplir une fiche de déclaration d'événement/effet indésirable (Annexe B4) et l'adresser par email ou par fax à la Direction de la Pharmacovigilance de Roche SAS.

Merci de bien vouloir remplir la page 2 →→→

Atezolizumab 840 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>Fiche d'arrêt de traitement</p> <p>Page 2/2</p>
---	--	---

Date de la dernière réponse tumorale réalisée :

➔ Date : |_|_|_|_|_| 20|_|_|_|_|

↪ 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

Merci de bien vouloir adresser la fiche d'arrêt de traitement au pharmacien de l'établissement qui se chargera de les envoyer par fax à la cellule ATU atezolizumab – Euraxi Pharma :

Fax : 02 46 99 03 89

B4- FICHE DE DECLARATION D'EFFET INDESIRABLE

FORMULAIRE DE RECUEIL D'ÉVÉNEMENT/EFFET INDESIRABLE Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)

ρ

Partie réservée à Roche

Date réception Roche ___ / ___ / 20___ AER _____ N° CTMS _____ N° Centre _____

N° Patient/ATU _____

Information initiale

Information complémentaire

1. NOTIFICATEUR

Médecin, Spécialité : _____ Pharmacien Infirmière
 Autre, Préciser : _____

Nom: _____
Prénom : _____
Adresse: _____
E-mail: _____
N° Téléphone: _____
N° Fax: _____

*ou TAMPON
(avec nom et
coordonnées)*

2. PATIENT

Nom (3 premières lettres) _____ / _____
Prénom (2 premières lettres)

Sexe Masculin
 Féminin

Date naissance
JJ-MM-AAAA _____ / _____ / _____

Âge au moment de
l'effet indésirable
____ ans
____ mois
____ jours

Poids / Taille
_____ kg
_____ cm

3. MÉDICAMENT de l'ATU

Nom du médicament	Indication	Posologie	Voie administration	Fréquence	Date de début JJ-MM-AAAA	Date de fin JJ-MM-AAAA ou en cours
Atezolizumab			IV		___/___/___	___/___/___ <input type="checkbox"/> en cours

Le médicament de l'ATU a-t-il été interrompu suite à l'événement/effet indésirable ? Oui Non

Si oui, l'événement/effet s'est-il amélioré / a-t-il disparu ? Oui Non Inconnu

Le médicament de l'ATU a-t-il été réintroduit ? Oui Non → Si oui, l'événement/effet est-il réapparu? Oui Non Inconnu

4. MÉDICAMENTS CONCOMITANTS (si plus de 5, compléter la section "Informations complémentaires")

Nom du médicament	Indication	Posologie / Forme	Voie administration	Fréquence	Date de début JJ-MM-AAAA	Date de fin JJ-MM-AAAA ou en cours
					___/___/___	___/___/___ <input type="checkbox"/> en cours
					___/___/___	___/___/___ <input type="checkbox"/> en cours
					___/___/___	___/___/___ <input type="checkbox"/> en cours
					___/___/___	___/___/___ <input type="checkbox"/> en cours

5. ÉVÉNEMENTS/EFFETS INDESIRABLES (si nécessaire, compléter la section "Informations complémentaires")

Evénement/Effet indésirable (diagnostic sinon signes/symptômes)	Date début JJ-MM-AAAA	Date fin / amélioration JJ-MM-AAAA <input type="checkbox"/> en cours	Evolution * (voir choix ci- dessous)	Gravité ** (voir choix ci-dessous)	L'événement/effet est-il imputable	
					Au médicament de l'ATU ? O=Oui N=Non	A un autre médicament ? si oui précisez
	__/__/____	__/__/____ <input type="checkbox"/> en cours				

INTENSITE : légère modérée sévère ou grade 1 grade 2 grade 3 grade 4 grade 5

EVOLUTION * : 1. décès 2. résolu sans séquelles 3. résolu avec séquelles 4. amélioration 5. non rétabli 6. inconnu

CRITERES DE GRAVITE ** : 1. Décès *Date du décès (JJ-MM-AAAA)* : __ / __ / 20 __

2. Mise en jeu du pronostic vital (*seulement s'il y a un risque immédiat de décès dû à l'événement/effet*)

3. Hospitalisation /Prolongation d'hospitalisation 4. Anomalie ou malformation congénitale 5. Incapacité/Invalidité *important/durable*

6. Médicalement significatif (*événement/effet important qui peut mettre en danger le patient et nécessiter une intervention médicale ou chirurgicale*)

7. Événement/effet indésirable non grave d'intérêt particulier (*non applicable dans le cadre de l'ATU*) 8. Non grave

6. EXAMENS BIOLOGIQUES REALISES POUR EVALUER L'EVENEMENT/EFFET INDESIRABLE (*si nécessaire, compléter la section "Informations complémentaires"*)

Examen biologique	Date du test JJ-MM-AAAA	Résultat du test (unité)	Valeur de référence	En attente
	__/__/____			<input type="checkbox"/>
	__/__/____			<input type="checkbox"/>
	__/__/____			<input type="checkbox"/>

7. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES (et suite de page 1)

Compléter la description de l'événement/effet, pathologies associées, antécédents médico-chirurgicaux, examens complémentaires, traitement correcteur de l'événement/effet et évolution (*si pertinent joindre compte-rendu d'hospitalisation ou d'exams complémentaires*)

Pathologies associées / antécédents :

Description de l'événement/effet indésirable :

Examens complémentaires :

Traitement correcteur de l'événement/effet indésirable :

Date (JJ-MM-AAAA): __/__/____	Signature du notificateur :
Direction de la Pharmacovigilance	
A envoyer immédiatement à :	
Fax : 01 47 61 77 77 Tél : 01 47 61 47 00	
Email : neuilly.pharmacovigilance@roche.com	

Roche, dans le cadre de ses obligations légales de pharmacovigilance, traite des données concernant votre identité, en lien avec l'effet indésirable, résultant de l'utilisation d'un de ses médicaments, que vous avez notifié. Seules ont accès à vos données, les personnes habilitées de Roche SAS (filiale française) et celles des sociétés agissant pour son compte, ainsi que les organismes publics nationaux ou communautaires en charge de la pharmacovigilance.

Sont aussi destinataires de vos données sous une forme anonymisée, les filiales de Roche à l'étranger et les organismes étrangers en charge de la pharmacovigilance.

Conformément à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent.

Vous pouvez y accéder en vous adressant au DPO de Roche 30 Cours de l'Île Seguin 92650 Boulogne Billancourt, france.donneespersonnelles-pharma@roche.com (standart téléphonique : 01.47.61.40.00).

B5- FICHE DE SUIVI DE GROSSESSE

FORMULAIRE DE SUIVI DE GROSSESSE

Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)

ρ

Partie réservée à Roche

Date réception Roche ___/___/20___ AER _____ N° CTMS _____ N° Centre _____

N° Patient/ATU _____

Information initiale

Information complémentaire

Fin de grossesse

1. NOTIFICATEUR

Médecin, Spécialité : _____ Pharmacien Infirmière Autre, Préciser : _____

Nom, Prénom : _____

ou TAMPON
(Avec nom et coordonnées)

Adresse: _____

E-mail: _____

N° Téléphone: ___/___/___/___/___/___ N° Fax: ___/___/___/___/___/___

2. PATIENT EXPOSE AU PRODUIT ROCHE

Parent exposé : Mère Père

PERE (remplir si père exposé au produit Roche) :

Nom (3 premières lettres)	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	Date de naissance : (JJ/MM/AAAA)	___/___/____
Prénom (2 premières lettres)		Taille:	___ cm
Poids:	___ kg		

• Traitements reçus au cours des 3 mois précédant la conception, y compris le médicament de l'ATU (si plus de 4, compléter la section "Informations complémentaires")

Nom du traitement	Suspect O/N	Voie d'administration	Posologie / Forme	Date de début (JJ/MM/AAAA)	Date de fin (JJ/MM/AAAA) ou en cours	Indication
Atezolizumab				___/___/____	___/___/____ <input type="checkbox"/> en cours	
				___/___/____	___/___/____ <input type="checkbox"/> en cours	
				___/___/____	___/___/____ <input type="checkbox"/> en cours	
				___/___/____	___/___/____ <input type="checkbox"/> en cours	

• Historique médical et facteurs de risque

<input type="checkbox"/> Inconnu	<input type="checkbox"/> Exposition professionnelle	<input type="checkbox"/> Maladie psychiatrique	<input type="checkbox"/> Autre (préciser) : _____
<input type="checkbox"/> Alcool	<input type="checkbox"/> Infection	<input type="checkbox"/> Hypertension (HTA)	_____
<input type="checkbox"/> Tabac	<input type="checkbox"/> Epilepsie	<input type="checkbox"/> Allergie	_____
<input type="checkbox"/> Toxicomanie	<input type="checkbox"/> Diabète		

MERE (remplir même si père exposé au produit Roche) :

Nom (3 premières lettres) Prénom (2 premières lettres)	_ _ _ _ - _ _ _	Date de naissance : (JJ/MM/AAAA)	___/___/____	Age à la conception : ___ ans
---	---------------------	-------------------------------------	--------------	---------------------------------

Poids:	___ kg	Taille:	___ cm
--------	--------	---------	--------

Date dernières règles (JJ/MM/AAAA) :	___/___/____	Date de conception estimée (JJ/MM/AAAA) :	___/___/____	Date d'accouchement estimée (JJ/MM/AAAA) :	___/___/____
---	--------------	--	--------------	---	--------------

• **Contraception :** Oui Non

Contraceptif oral	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Stérilet	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Préservatif	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Autres	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si oui, préciser : _____

• **Traitement pour stérilité (procréation médicalement assistée)** Oui Non

Si oui, préciser : _____

3. ANTECEDENTS GYNECO-OBSTETRIQUES DE LA MERE

Pathologies gynécologiques : Oui Non Si oui, préciser : _____

Nombre grossesses antérieures ___	Nombre IVG antérieures ___
Nombre grossesses ectopiques ___	Nombre ITG antérieures ___
Nombre accouchements antérieurs ___	Nombre fausses couches spontanées ___
Nombre enfants vivants sans anomalie ___	Nombre enfants décédés ___
Nombre enfants vivants avec anomalie congénitale / malformation ___ <i>préciser :</i> _____	<i>préciser :</i> _____ Autres (<i>préciser</i>) : _____ _____ _____

4. HISTORIQUE MEDICAL & FACTEURS DE RISQUE DE LA MERE

<input type="checkbox"/> Inconnu	<input type="checkbox"/> Exposition professionnelle	<input type="checkbox"/> Maladie psychiatrique	<input type="checkbox"/> Autre (préciser) : _____
<input type="checkbox"/> Alcool	<input type="checkbox"/> Infection	<input type="checkbox"/> Hypertension (HTA)	_____
<input type="checkbox"/> Tabac	<input type="checkbox"/> Epilepsie	<input type="checkbox"/> Allergie	_____
<input type="checkbox"/> Toxicomanie	<input type="checkbox"/> Diabète		

5. TRAITEMENT DE LA MERE

Traitements administrés pendant ou au cours des 3 mois précédant la grossesse et au cours de l'accouchement, y compris le médicament de l'ATU (si plus de 7, compléter la section "Informations complémentaires")

Nom du traitement	Suspect O/N	Voie admin	Posologie / Forme	Date de début (JJ/MM/AAAA)	Date de fin (JJ/MM/AAAA) ou en cours	Exposition* (cocher)					Indication
						Pré C	T 1	T 2	T 3	Acc	
Médicament de l'ATU				__/__/____	__/__/____ <input type="checkbox"/> en cours						
				__/__/____	__/__/____ <input type="checkbox"/> en cours						
				__/__/____	__/__/____ <input type="checkbox"/> en cours						
				__/__/____	__/__/____ <input type="checkbox"/> en cours						
				__/__/____	__/__/____ <input type="checkbox"/> en cours						
				__/__/____	__/__/____ <input type="checkbox"/> en cours						
				__/__/____	__/__/____ <input type="checkbox"/> en cours						

Exposition*: Pré-C = pré-conception ; T1 = premier trimestre ; T2 = deuxième trimestre ; T3 = troisième trimestre ; Acc = accouchement

6. EVOLUTION DE LA GROSSESSE

Inconnue Date dernière information (JJ/MM/AAAA) : __/__/____

Grossesse interrompue :

- Avortement spontanée
- IVG Interruption Thérapeutique de Grossesse (ITG) cause : _____
- Grossesse extra-utérine
- Mort-né Date (JJ/MM/AAAA) : __/__/____ Age gestationnel : ____ semaines

Grossesse non interrompue :

- Grossesse en cours
- Naissance vivante Date (JJ/MM/AAAA) : __/__/____

- o **Accouchement par voie basse :** A terme Avant terme Extraction instrumentale (forceps, ventouse)
- o **Césarienne** Programmée En urgence

Anomalies au cours de la grossesse et/ou de l'accouchement/fin de grossesse ? Oui Non
Si oui, détailler :

Résultats de laboratoire / tests réalisés chez la mère pendant la grossesse :
Tests sanguins (biochimiques, hormonaux, etc), tests urinaires, échographie, amniocentèse, etc

Examens	Résultats (unités et valeurs normales si applicable)	Dates (JJ/MM/AAAA)
		__ / __ / ____
		__ / __ / ____
		__ / __ / ____
		__ / __ / ____
		__ / __ / ____
		__ / __ / ____

7. FOETUS / NOUVEAU-NE

Nombre de fœtus / nouveau-nés: |__| (si >1, compléter cette section sur une fiche supplémentaire séparée)

Initiales Nom-Prénom : |_||-|_| Sexe : M F

Poids de naissance: _____ g Périmètre crânien de naissance : _____ cm

Taille de naissance: _____ cm

Prématuro Retard de croissance intra-utérin Age gestationnel à la naissance : _____ semaines / jour d'aménorrhée

APGAR à 1 min : _____ à 5 min : _____ à 10 min : _____ Réanimation Oui Non

Fœtus / Nouveau-né: normal anomalie(s) Si anomalie(s), préciser :

Type d'anomalie(s) :	Age lors de la détection de l'anomalie :
_____	_____
_____	_____
_____	_____

Par quel spécialiste :

Médecin généraliste Obstétricien/ Gynécologue Cardiologue Autres : _____

Pédiatre Sage-femme Radiologue

Décès du nouveau-né / fœtus : Oui Non
 Si oui, date du décès (JJ/MM/AAAA) : __ / __ / ____
 Cause du décès : _____

Résultat d'autopsie : _____

• Examen de suivi du bébé le (JJ/MM/AAAA) : __ / __ / ____

Commentaires : _____

• *Résultats de laboratoire / tests réalisés sur le fœtus / le nouveau-né:*

Examens	Résultats (unités et valeurs normales si applicable)	Dates (JJ/MM/AAAA)	En attente (O/N)
		-- / -- / ----	
		-- / -- / ----	
		-- / -- / ----	
		-- / -- / ----	

8. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES SUR LA GROSSESSE ET/OU SON ISSUE : hospitalisation, biologie, etc...

Joindre les comptes rendus (hospitalisation, résultats d'examens, etc...)

Date (JJ-MM-AAAA): -- / -- / ----

Signature du notificateur :

A envoyer immédiatement à :

Direction de la Pharmacovigilance

Fax : 01 47 61 77 77 Tél : 01 47 61 47 00

Email : neully.pharmacovigilance@roche.com

Roche, dans le cadre de ses obligations légales de pharmacovigilance, traite des données concernant votre identité, en lien avec l'effet indésirable, résultant de l'utilisation d'un de ses médicaments, que vous avez notifié. Seules ont accès à vos données, les personnes habilitées de Roche SAS (filiale française) et celles des sociétés agissant pour son compte, ainsi que les organismes publics nationaux ou communautaires en charge de la pharmacovigilance.

Sont aussi destinataires de vos données sous une forme anonymisée, les filiales de Roche à l'étranger et les organismes étrangers en charge de la pharmacovigilance.

Conformément à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent.

Vous pouvez y accéder en vous adressant au DPO de Roche 30 Cours de l'Ile Seguin 92650 Boulogne Billancourt, france.donneespersonnelles-pharma@roche.com (standart téléphonique : 01.47.61.40.00).

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

