MIS À JOUR LE 27/02/2025

Pharmacovigilance - Questions réponses - Médicaments en accès dérogatoire (accès précoces, accès compassionnels)

Circuit de déclaration des cas d'effets indésirables (EI) survenant dans le cadre d'un accès dérogatoire

Quelles sont les modalités de déclaration par les professionnels de santé des EI survenant dans le cadre d'un accès dérogatoire pour une spécialité bénéficiant par ailleurs d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France dans une autre indication ?

Le circuit de déclaration des EI suit le circuit classique de déclaration en pharmacovigilance, à savoir la notification spontanée par les professionnels de santé auprès des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) via le portail de signalement des événements indésirables. Si l'EI est déclaré directement par le professionnel de santé à l'exploitant, ce dernier doit le recueillir et le déclarer à Eudravigilance sous 15 jours pour les EI graves et sous 90 jours pour les EI non graves.

Quel est le circuit de déclaration des notifications de pharmacovigilance pour les accès dérogatoires ?

- Pour un médicament en autorisation d'accès précoce pré-AMM : le circuit de déclaration est précisé dans le PUT-RD ;
- Pour un médicament en autorisation d'accès précoce post-AMM : la déclaration de pharmacovigilance s'effectue auprès du CRPV dont dépend le notificateur ou via le portail de signalement ;
- Pour un médicament en CPC (cadre de prescription compassionnelle) : la déclaration de pharmacovigilance s'effectue auprès du CRPV dont dépend le notificateur ou via le portail de signalement ;
- Pour un médicament en AAC (autorisation d'accès compassionnel) : le circuit de déclaration est précisé dans le PUT-SP. En l'absence de PUT-SP, la déclaration de pharmacovigilance s'effectue auprès du CRPV dont dépend le notificateur ou via le portail de signalement.

Quelles sont les modalités d'enregistrement et de déclaration pour l'exploitant, des EI qui lui sont notifiés directement par un professionnel de santé, pour une spécialité disposant ou non, au niveau européen, d'une AMM ou d'un accès dérogatoire ?

Conformément aux dispositions des articles R. 5121-162 à R. 5121-166 du Code de la Santé Publique (CSP) et des Bonnes pratiques de pharmacovigilance (BPPV), l'établissement exploitant a l'obligation d'enregistrer les cas de pharmacovigilance dont il a connaissance.

Si l'exploitant est également titulaire de l'AMM ou de l'accès dérogatoire, il doit déclarer les cas de pharmacovigilance à la base de données européenne Eudravigilance, conformément au chapitre 4 des BPPV et au paragraphe d.

Dans l'hypothèse où l'exploitant et le titulaire d'AMM seraient deux entités distinctes, alors les modalités d'échange et de transmission de données de pharmacovigilance entre l'exploitant et le titulaire d'AMM, ainsi que les modalités et responsabilités de déclaration des cas de pharmacovigilance à la base de données européenne Eudravigilance, doivent être définies dans un « safety agreement » signé entre les 2 parties (conformément aux BPPV, chapitre 4). Les cas de pharmacovigilance doivent être enregistrés dans la base de données de l'industriel selon les mêmes modalités que pour les produits ayant une AMM, c'est-à-dire à la fois dans la base de données de l'exploitant et du titulaire d'AMM.

En cas de demande de l'ANSM, ces cas devront être fournis. Ces cas de pharmacovigilance dans le cadre d'accès dérogatoires doivent également figurer dans les rapports de sécurité.

Dispositions européennes :

La mise à jour en janvier 2024 du guide de soumission électronique à l'EMA pour les médicaments à usage humain (Chapter 3.II XEVPRM User Guidance (version 3.18) prévoit désormais la possibilité pour un établissement exploitant de pouvoir transmettre les cas de pharmacovigilance de médicaments sans AMM octroyée en Europe, disponibles dans le cadre d'accès dérogatoires à Eudravigilance : le champ « *Autorisation procedure* » (AP.12.2) doit être complété avec la mention « *EU other approval/authorisation procedure* » en indiquant:

- La base légale ou le type de médicament dans les champs « Legal Basis » (AP.12.13)
- Le code du pays d'autorisation (AP.12.1) comme étant l'un des pays de l'espace économique européen.

Pour plus d'informations sur les modalités techniques, se référer aux documents publiés sur le site de l'EMA :

- New legal basis and authorisation procedure values available in the Article 57 database (en anglais)
- XEVPRM user guidance (en anglais)

Les titulaires d'AMM/exploitants doivent-ils déclarer les cas non graves issus des pays hors Espace économique européen (EEE) à Eudravigilance ? Doivent-ils inclure ces données dans les rapports de synthèse ou faut-il les envoyer mensuellement ?

S'agissant des cas hors EEE, seuls les cas graves sont à déclarer à Eudravigilance. Les données concernant les cas non graves issus des pays hors EEE sont à inclure dans les rapports de synthèse à transmettre à l'ANSM selon une périodicité définie dans le PUT. Il n'est pas attendu d'envoi mensuel des cas issus des accès dérogatoires, **sauf si le PUT le demande spécifiquement**.

Accès par les établissements exploitants aux cas de pharmacovigilance déclarés dans le cadre des accès dérogatoires

Comment les établissements exploitants peuvent-ils accéder à leurs cas et aux cas de pharmacovigilance déclarés auprès des CRPV pour un produit ayant l'AMM dans au moins un pays de l'EEE ?

Ces cas, y compris leurs narratifs, peuvent être extraits d'Eudravigilance, grâce à un accès L2B détenu par la maison-mère du titulaire de l'AMM ou de l'accès dérogatoire.

Dans la situation ou l'établissement exploitant est une entité distincte du titulaire de l'AMM/de l'accès dérogatoire, les échanges de données entre les deux entités doivent être décrites dans le « *safety agreement* ».

Pour un produit disposant d'une AMM, afin de distinguer les cas issus de l'AMM des cas issus des accès dérogatoires, il est recommandé de rechercher dans le champ E2B obligatoire « *Senders comment* » la mention en français « Le patient est inclus dans une AAP » ou « Le patient est inclus dans une AAC » ou « Le patient est inclus dans un CPC ».

Comment les titulaire d'AMM/exploitant peuvent-ils accéder aux cas de pharmacovigilance déclarés pour un produit n'ayant aucune AMM dans l'EEE ?

Dans cette situation, les données dans le cadre des accès dérogatoires (cas de pharmacovigilance incluant les narratifs) peuvent être récupérées auprès de l'ANSM : pôle gestion du signal de la direction de la surveillance (anpv@ansm.sante.fr).

Il conviendra de préciser la DCI dans les demandes.

Rapports de synthèse des accès dérogatoires

Quelles sont les modalités de transmission du rapport périodique de synthèse et de son résumé ?

Pour les AAP, le rapport périodique de synthèse et son résumé doivent être déposés sur la plateforme Sesame de l'HAS et envoyés en parallèle au CRPV en charge du suivi selon la périodicité définie dans le PUT.

Pour les AAC et les CPC, ils doivent être envoyés au CRPV en charge du suivi et à l'ANSM selon la périodicité définie dans le PUT :

- Contact-LABO-AAC@ansm.sante.fr pour les AAC ;
- CPC@ansm.sante.fr pour les CPC.

Que doit contenir le rapport de synthèse (et son résumé) des accès précoces (AP) ?

Le contenu du rapport de synthèse (et son résumé) des accès précoces (AP) est défini dans des modèles disponibles sur le site internet de l'ANSM et sur celui de la HAS. Le rapport peut être rédigé en anglais mais le résumé est obligatoirement en français.

Que doit contenir le rapport de synthèse (et son résumé) des autorisations d'accès compassionnels (AAC) ?

Le contenu du rapport de synthèse (et son résumé) des autorisations d'accès compassionnels (AAC) est défini dans des modèles disponibles sur le site internet de l'ANSM. Le rapport peut être rédigé en anglais mais le résumé est obligatoirement en français.

Que doit contenir le rapport de synthèse (et son résumé) des cadres de prescription compassionnelle (CPC) ?

Le contenu du rapport de synthèse (et son résumé) des cadres de prescription compassionnelle (CPC) est défini dans des modèles disponibles ci-dessous. Le rapport peut être rédigé en anglais mais le résumé est obligatoirement en français.

- Modèle de rapport de synthèse CPC
- Modèle de résumé de rapport de synthèse CPC

Comment déterminer la date de début de la période du rapport de synthèse (D0) pour les AAP, AAC et CPC ?

La D0 correspond à :

- la date d'octroi de l'accès dérogatoire pour les AAP ;
- la date de notification du PUT pour les AAC ;
- et à la date d'entrée en vigueur pour les CPC.

La date de clôture du rapport ou DLP (data lock point) correspond à la D0 + la périodicité définie.

Si passage d’AAC en AAP, la date de référence reste la première date d’accès dérogatoire.

Si la date de la première inclusion est éloignée de la D0, la période couverte par le premier rapport de synthèse peut être rediscutée avec l’ANSM (pour les AAP et CPC) et la HAS pour les AAP.

Quelle est la périodicité des rapports périodique de synthèse d’AAP, AAC et de CPC ?

La périodicité des rapports de synthèse pour les AAP est définie au cas par cas par la HAS et l’ANSM et précisée dans le PUT-RD.

La périodicité des rapports de synthèse pour les AAC et les CPC est définie au cas par cas par l’ANSM et précisée dans le PUT-SP.

Quels sont les délais pour transmettre les rapports périodiques de synthèse d’AAP, AAC et de CPC ?

Pour les AAC et CPC, le délai octroyé titulaire d’AMM/exploitant pour transmettre le rapport de synthèse dépend de la périodicité de soumission de ce rapport qui est mentionnée dans le PUT-SP :

- Mensuelle : 15 jours
- Trimestrielle : 30 jours
- Semestrielle ou plus : 60 jours

Le rapport de synthèse pour une AAP doit être déposé dans le dossier de demande de renouvellement de l’accès précoce.

Quand est-ce qu’un Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) est nommé pour être en charge du suivi des données de PV d‘un accès précoce (AP) ?

Dans le cadre des accès dérogatoires, les CRPV sont nommés uniquement dans le cadre des AP pré-AMM, et non dans le cadre d’AP post-AMM. A ce titre, il n’est pas nécessaire d’envoyer aux CRPV et à l’ANSM les rapports de synthèse qui ne concerneraient que les données correspondantes aux données post-AMM qui sont par ailleurs soumises dans le cadre des PSURs.

Dans les rapports de synthèse, faut-il recenser les effets indésirables ou les événements indésirables ?

Conformément au modèle de rapport de synthèse, les analyses transmises ne portent que sur les effets indésirables et non sur les événements. Les événements rapportés non reliés au traitement doivent faire l’objet d’un listing en annexe du rapport de synthèse.

Comment distinguer un effet indésirable d’un événement indésirable dans le cadre d’un accès dérogatoire ?

Se référer aux GVP (*Good Pharmacovigilance Practice* module VI).

Tout effet indésirable rapporté par un professionnel de santé ou par un patient est considéré comme étant lié à la prise du médicament.

Si le lien de causalité est clairement exclu par le professionnel de santé lors de la déclaration initiale ou lors de la documentation du cas par le titulaire d’AMM/exploitant, il s'agit d'un événement indésirable.

Dans les rapports de synthèse, que doit contenir la partie relative aux situations particulières sans EI ?

Toutes les situations particulières sans EI (par exemple : cas d’erreur médicamenteuse, d’abus, de surdosage, de

mésusage, d'interactions médicamenteuses ...) dont le titulaire d'AMM/exploitant a connaissance directement doivent être détaillées et discutées.

En revanche, pour les situations particulières sans EI que le titulaire d'AMM/exploitant n'a pas reçues directement, il n'est pas nécessaire de se rapprocher du CRPV ou de rechercher les cas dans Eudravigilance car les cas sans EI ne sont pas transmis à EV.

Lorsque les accès dérogatoires se terminent et que des patients continuent à recevoir le traitement, doit-on prendre en compte les cas de pharmacovigilance déclarés chez ces patients au cours de cette période ?

Oui, les cas reçus par le titulaire d'AMM/exploitant doivent être déclarés à Eudravigilance et inclus dans l'analyse fournie dans le dernier rapport de synthèse :

- Si une AMM a été obtenue, la DLP (*data lock point*, date de fin de période couverte par le rapport) du rapport de synthèse ne correspond pas à la date d'AMM mais à la date de commercialisation du produit dans le cadre de son AMM ;
- S'il y a un refus d'AMM ou un refus de remboursement, le titulaire d'AMM/exploitant est tenu de fournir un rapport de synthèse après la fin de traitement du dernier patient, et ce dans un délai qui sera défini au cas par cas après échange avec l'ANSM.

Ces cas doivent également être pris en compte dans les PSUR (*Periodic safety update report*) lorsque le médicament dispose ou disposera d'une AMM.

Annexes des rapports de synthèse des accès dérogatoires

Dans le modèle de rapport de synthèse, il est demandé de fournir en annexe 2 les fiches CIOMS ou bien un line-listing comprenant le narratif complet des cas « graves et reliés au traitement » rapportés sur la période (y compris les follow-up de cas graves par rapport à une période précédente). S'agit-il des cas français ou des cas internationaux ?

Il s'agit des cas français uniquement.

Dans le modèle de rapport de synthèse, il est demandé, en annexe 3, le PSUR international le cas échéant ou l'ASR (rapport annuel de sécurité, anciennement DSUR). Faut-il fournir uniquement le corps du rapport ou le corps ainsi que les annexes ?

Le corps du rapport avec les annexes de PSUR/ASR sont à fournir.

Dans le modèle de rapport de synthèse, il est demandé, en annexe 4, de fournir la liste détaillée des cas d'effets indésirables survenus en France pendant la période. Il est par ailleurs demandé de préciser si le verbatim est limité en nombre de caractères. Le verbatim en question est-il le verbatim de l'effet indésirable tel que rapporté par le déclarant ou le narratif complet du cas ?

Il s'agit du narratif complet du cas.

Concernant la méthode d'imputabilité des cas de pharmacovigilance

Quelle méthode d'imputabilité est requise pour l'évaluation des cas rapportés dans le cadre des accès dérogatoires ?

Aucune méthode d'imputabilité n'est imposée au titulaire d'AMM/exploitant pour évaluer l'imputabilité des effets indésirables survenant sur le territoire national la méthode est laissée au choix du titulaire d'AMM et/ou de l'exploitant **mais elle doit être décrite précisément**.