
Modèle de rapport de synthèse

Accès précoce

Les rapports périodiques de synthèse sont à rédiger par le laboratoire titulaire de l'autorisation d'accès précoce (AAP) à adresser sur la plateforme selon une périodicité fixée dans le protocole temporaire d'utilisation et de recueil de données (PUT-RD).

Conformément à l'article R.5121-70-1 ce rapport doit contenir une synthèse de toutes les informations recueillies dans le cadre de la mise en œuvre du PUT-RD, relatives aux conditions d'utilisation du médicament, à son efficacité et à sa sécurité d'emploi, ainsi qu'une analyse du rapport entre les bénéfices et les risques liés au médicament.

La mise en forme du document est libre, cependant le rapport doit suivre le plan et les consignes détaillées dans ce document. Le logo du laboratoire devra être inséré en première page.

1- Introduction

- Nom et coordonnées du laboratoire pharmaceutique exploitant le médicament en AAP
- Période couverte par le rapport, date et numéro du rapport
- Nom du produit / DCI / forme pharmaceutique / dosage
- Indication de l'AAP (*développer l'indication en quelques lignes si maladie rare*)
- Rappel succinct du mécanisme d'action pharmacologique

2- Le médicament

Statut réglementaire du médicament en France et à l'étranger, avec le cas échéant :

- date de demande d'AMM (date, indication, pays)
- AMM (date, indication, pays) et date de commercialisation et renvoi vers le ou les RCP disponibles le cas échéant (traduits en anglais ou français)
- programme d'usage compassionnel à l'étranger (date, indication, pays)
- désignation médicament orphelin (date, indication)

Programme de développement clinique : Informations sur l'existence éventuelle d'essais cliniques en cours / programmés avec un calendrier de dépôt déjà établi, en France ou à l'étranger pour l'ensemble des indications.

Information sur la mise à disposition antérieure du médicament en accès compassionnel et, le cas échéant, transmission des données correspondantes résumées.

3- Méthodologie et plan d'analyse statistique

Rappeler brièvement les variables collectées et le plan d'analyse statistique descriptif prévu pour l'analyse des données.

4- Données recueillies dans le cadre de l'AAP

Toutes les données ci-dessous doivent être présentées à la fois sur la période concernée par le rapport et sur la période totale de l'AAP (du 1er patient inclus jusqu'à la DLP de ce rapport).

Le texte ci-dessous mentionne les variables à détailler pour la rédaction de ce rapport. Les résultats devront également être présentés sous forme de tableaux deux colonnes (période couverte par le rapport de synthèse et période cumulée).

a. Caractéristiques des patients / prescripteurs

Suivi des patients

- Nombre de patients pour lesquels une demande d'AAP a été effectuée, nombre de patients inclus et nombre de patients exposés (population ayant effectivement reçu au moins une dose de traitement). Indiquer le nombre de refus d'accès au traitement ainsi que les raisons ;
- Nombre de patients exposés pour lesquels les données ont été recueillies (indiquer le pourcentage de données manquantes par variable) ;
- Durée de suivi médiane sous traitement en précisant le motif des arrêts/interruptions/modifications de traitements ;
- Discuter de ces données par rapport à la population cible proposée dans le dossier de demande d'AAP.

Caractéristiques générales des patients

- Age (moyenne, médiane, min, max), préciser le nombre de patients pédiatriques si applicable.
- Sexe (proportion femmes/hommes).
- Poids (moyenne, médiane, min, max).

Caractéristiques de la maladie

Faire apparaître les principales caractéristiques de la maladie des patients inclus (diagnostic, stade de la maladie, symptômes cliniques, antécédents médicaux, variables biologiques) au regard de l'indication de l'AAP, des critères d'éligibilité et des données recueillies dans le PUT-RD. Une présentation sous forme de tableau est encouragée.

Caractéristiques des prescripteurs

Indiquer le nombre de prescripteurs, leurs spécialités, zones géographiques et types d'établissement.

Conclusions sur la population

Dans un court paragraphe, conclure sur la population de l'AAP. Si des écarts sont observés entre la population incluse dans l'AAP et les critères d'éligibilité prévus par le PUT-RD, les détailler et les justifier.

Mentionner les éventuelles différences par rapport à la population incluse dans le ou les essai(s) clinique(s) pivot(s) pour le même médicament dans la même indication.

Pour les données d'utilisation du médicament, d'efficacité et de qualité de vie, le dénominateur à utiliser pour le calcul des pourcentages est le nombre de patients exposés au médicament concerné par l'accès précoce.

b. Conditions d'utilisation du médicament

Décrire les conditions d'utilisation du médicament dans le cadre de l'accès précoce selon les données recueillies dans le PUT-RD avec à minima les informations suivantes : posologies, co-prescriptions, durée médiane de traitement, modifications de posologie, critères d'arrêt et de reprise de traitement. Une présentation avec un tableau est encouragée

Dans un court paragraphe, discuter de ces conditions d'utilisations par rapport aux conditions d'utilisations prévues dans le protocole des études cliniques pour le même médicament avec la même indication.

Si des écarts sont observés par rapports aux conditions d'utilisation prévues dans le PUT-RD, les décrire et les justifier.

c. Données d'efficacité

Pour chaque variable d'efficacité mentionnée dans le PUT-RD, rapporter le pourcentage de données manquantes, les durées médianes de suivis, les valeurs à chaque visite et les variations par rapport à l'inclusion. Rapporter les intervalles de confiance à 95% si pertinent.

Pour les données de mortalité, présenter les médianes de survie globale depuis l'initiation du traitement (si atteinte) et les taux de survie. Indiquer le nombre de décès et les motifs (y compris les liens éventuels avec le traitement). Rapporter ces données sur la période et en cumulé sous forme de tableau incluant le numéro de patient, âge, sexe, cause du décès, chronologie avec le traitement, lien de causalité, et le cas échéant préciser le numéro de cas de pharmacovigilance associé.

Lorsqu'il s'agit d'une variable également collectée dans le cadre d'un essai clinique réalisé avec le médicament dans la même indication, mettre en perspective les résultats et discuter des éventuelles différences.

d. Données de qualité de vie

Pour chaque variable de qualité de vie mentionnée dans le PUT-RD, rapporter le pourcentage de données manquantes, les durées médianes de suivis, les valeurs à chaque visite et les variations par rapport à l'inclusion. Rapporter les intervalles de confiance à 95% si pertinent.

Lorsqu'il s'agit d'une variable également collectée dans le cadre d'un essai clinique réalisé avec le médicament dans la même indication, mettre en perspective les résultats et discuter des éventuelles différences.

e. Données nationales de pharmacovigilance

Les analyses transmises ne portent que sur les effets indésirables (EI) et non sur les événements indésirables (voir Lexique).

Les événements indésirables rapportés non reliés au traitement doivent faire l'objet d'un listing (voir annexe).

Afin que l'analyse porte sur l'exhaustivité des données, le laboratoire inclura les données issues d'EudraVigilance.

Données recueillies sur la période concernée par le rapport

Informations générales

- Nombre de cas (voir Lexique) (incluant les follow up reçus par rapport à une précédente période, en précisant les numéros des cas concernés), Nombre de cas graves, Nombre de cas d'évolution fatale

Nombre de cas	Nombre de cas graves	Nombre de cas d'évolution fatale
nombre sur la période	nombre sur la période	nombre sur la période

- Tableau indiquant le nombre d'effets indésirables (par PT) présentés par système organe et par gravité, en indiquant le caractère attendu/inattendu par rapport au document de référence utilisé pour cette évaluation (document de référence à préciser dans le rapport).

SOC	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
<SOC 1>						
<PT>						
<PT>						
<PT>						
<PT>						
<SOC 2>						
<PT>						
<PT>						
TOTAL						

- Listes détaillées des cas (distinguer les cas graves et les cas non graves) (à fournir en Annexe 2).
- Nombre, nature et évolution des effet(s) indésirable(s) (EI) ayant conduit à une modification du traitement/ interruption du traitement/ arrêt du traitement.
- Analyse synthétique des effets indésirables pour chaque système organe, avec présentation des PT, en précisant notamment, pour les EI graves et pour les EI non graves inattendus, leur délai d'apparition, leur évolution et, le cas échéant, leur délai de régression, et les éventuels facteurs confondants ; et en identifiant les éventuels effets d'intérêt.
- Analyse des cas avec évolution fatale ou mise en jeu du pronostic vital.
- Analyse des cas d'exposition avec et sans effet indésirable au médicament pendant la grossesse ou au cours de l'allaitement (en précisant la période et la durée de l'exposition, l'issue de la grossesse et le caractère rétrospectif ou prospectif des cas).
- Données facultatives pouvant être fournies : nombre de patients ayant présenté au moins un EI grave, un EI d'évolution fatale.

Situations particulières avec ou sans EI

Toutes les situations particulières dont le laboratoire a connaissance dans le cadre de l'AAP (par exemple cas d'erreur médicamenteuse, d'abus, de surdosage, de mésusage, d'interactions médicamenteuses ...) doivent être détaillées et discutées.

Données cumulées

Informations générales

- Nombre total de cas, nombre total de cas graves ainsi que le nombre total de cas d'évolution fatale

Nombre total de cas	Nombre total de cas graves	Nombre total de cas d'évolution fatale
nombre cumulé	nombre cumulé	nombre cumulé

- Tableau indiquant pour chaque effet indésirable (PT), le nombre d'effets indésirables présentés par système organe

SOC	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
MedDRA PT						
<SOC 1>						
<PT>						
<PT>						
<PT>						
<PT>						

<SOC 2>						
<PT>						
<PT>						
TOTAL						

- Analyse des effet(s) indésirable(s) ayant conduit à une modification du traitement/arrêt du traitement/ interruption du traitement. Décrire les EI ayant conduit à un arrêt définitif des traitements
- Données facultatives pouvant être fournies : nombre de patients ayant présenté au moins un EI grave, un EI d'évolution fatale.

Situations particulières avec ou sans EI

Toutes les situations particulières dont le laboratoire a connaissance (par exemple cas d'erreur médicamenteuse, d'abus, de surdosage, de mésusage, d'interactions médicamenteuses ...) doivent être détaillées et discutées.

5- Données internationales de pharmacovigilance

Résumé des informations importantes présentes dans le PSUR, PBRER ou DSUR disponible(s) depuis le dernier rapport d'AAP (cf. en annexe) :

- Nombre total de cas sur la période considérée du document joint et en cumulé ;
- Nombre total de cas graves sur la période considérée du document joint et en cumulé ;
- Nombre total de cas d'évolution fatale sur la période considérée du document joint et en cumulé ;
- Répartition par SOC du nombre d'effets indésirables graves et non graves ;
- Existence et nature de signaux de pharmacovigilance en cours d'évaluation, confirmé ou non.

Bilan et nature des mesures de réduction des risques pour des raisons de sécurité d'emploi par les autorités compétentes ou par l'exploitant telles que : modification de la brochure investigateur, lettres aux professionnels de santé (investigateurs si essai clinique, ou autres...), modification d'un RCP dans un autre pays, communiqué de presse à l'étranger...

Lorsque le médicament en accès précoce est autorisé hors France, les PSURs réalisés pour ces pays sont fournis à l'ANSM dès lors qu'ils sont disponibles, pendant la période où le produit est utilisé en France dans le cadre de l'accès précoce.

6- Nouvelles données issues des études cliniques en cours et terminées et autres données

Indiquer toute nouvelle information depuis la demande d'accès précoce pertinente sur l'efficacité et la sécurité d'emploi du produit issue de toutes les recherches impliquant la personne humaine, en cours et achevées (notamment ayant fait l'objet de lettres aux

investigateurs) ainsi que celles publiées qui doivent être mentionnées et discutées, en distinguant les essais réalisés en France et ceux réalisés à l'étranger.

Faire une revue bibliographique portant sur toutes les données publiées pertinentes pendant la période considérée et comportant une information pertinente d'efficacité et/ou de sécurité sur le médicament (en précisant la méthodologie de recherche utilisée)

Mentionner toute nouvelle information importante publiée ou non notamment relative à l'efficacité et à la sécurité et portée à la connaissance du titulaire pendant la période couverte par ce rapport ou après la date de clôture de recueil des informations pour le présent rapport.

7- Conclusion

Faire une discussion générale sur la population exposée, sur les conditions d'utilisation, sur l'efficacité, y compris la qualité de vie, ainsi que sur la sécurité d'emploi observée. Discuter de l'interprétation de ces résultats au regard des résultats de l'étude pivot et des potentiels biais.

Discuter, si une éventuelle méconnaissance du PUT-RD par les prescripteurs est identifiée.

Discuter de la méthodologie utilisée et de sa pertinence au regard de la qualité des données collectées.

Discuter et justifier, si applicable, du taux de données manquantes et des éventuelles mesures correctives prises.

Faire une évaluation comparative par rapport à la période précédente le cas échéant, et mettre en évidence toute nouvelle information de sécurité ou d'efficacité.

Proposer une conclusion sur l'efficacité et la sécurité du médicament et sur les autres critères de l'accès précoce susceptibles d'être impactés par ces données.

Indiquer s'il est nécessaire de modifier ou non le PUT-RD, toute modification devant être motivée.

Annexes à joindre au rapport de synthèse

Annexe 1 : Fiches CIOMS et line-listing avec narratif complet des cas « graves et reliés au traitement » rapportés en France sur la période (y compris follow-up de cas graves par rapport à une période précédente)

Annexe 2 : Liste détaillée (line-listing) des cas d'effets indésirables reliés au traitement survenus en France pendant la période (distinction graves et non graves).

Les listings incluront *a minima* l'identification du patient, le verbatim, PT, gravité, causalité, caractère attendu ou non, le délai entre la mise en place du traitement et la survenue de l'effet indésirable si disponible.

Dans l'en-tête du document, il sera précisé si le verbatim est limité en nombre de caractère. si c'est le cas, les fiches CIOMS devront être fournies avec le codage du verbatim associé entre parenthèses au codage LLT.

Annexe 3 : Liste détaillée (line-listing) des cas d'évènements indésirables non reliés au traitement survenus en France pendant la période (distinction graves et non graves) si disponible, avec le délai entre la mise en place du traitement et la survenue de l'évènement indésirable si disponible.

Annexes supplémentaires si le dépôt du rapport de synthèse n'intervient pas dans le cadre d'un renouvellement d'AAP.

Annexe 4 : Résumé des Caractéristiques du Produit (ou Document de référence)

Annexe 5 : PSUR international le cas échéant ou DSUR

Annexe 6 : Publications pertinentes en relation avec le médicament en AAP

Lexique :

- **Cas de pharmacovigilance :** Ensemble des informations relatives à la survenue d'un ou plusieurs effet(s) indésirable(s) chez un patient
- **DLP :** Data Lock Point (date butoir de fin de période du rapport)
- **Événements indésirables :** Toute manifestation nocive et non recherchée survenant chez une personne traitée par un médicament sans préjuger d'un lien avec le médicament
- **Effets indésirables (EI) :** Réaction nocive et non voulue suspectée d'être due à un médicament survenant dans les conditions d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'autorisation ou de l'enregistrement du médicament y compris en cas d'usage hors-AMM, de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'interaction, lors

d'une prise pendant la grossesse, l'allaitement et lors d'une exposition professionnelle.

- **Patients « inclus » :** Patients pour lesquels une AAP a été accordée
- **Patients « exposés » :** Patients pour lesquels le traitement a été administré
- **PT :** Preferred Term (codage selon le dictionnaire MedDRA)
- **SOC :** System Organ Class (codage selon le dictionnaire MedDRA)