

---

# Modèle de rapport de synthèse

Cadre de prescription compassionnelle [DCI - Nom de la spécialité en l'absence de générique/biosimilaire médicament – dosage – forme pharmaceutique]

Rapport n° [...] Période du [...] au [...]

---

Les rapports périodiques de synthèse sont à rédiger par l'ensemble des laboratoires exploitant les spécialités à base de (DCI) couvertes par le cadre de la prescription compassionnelle (CPC). Ces rapports doivent être adressés à l'ANSM et au CRPV en charge du suivi le cas échéant, selon une périodicité fixée dans le protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP).

Conformément à l'article R.5121-76-6, ce rapport doit contenir une synthèse de toutes les informations recueillies dans le cadre de la mise en œuvre du PUT-SP, relatives aux conditions d'utilisation du médicament, à son efficacité et à sa sécurité d'emploi, ainsi que toute information susceptible d'affecter l'évaluation du rapport B/R du médicament dans l'indication ou les indications concernées, tenant compte de l'ensemble des données disponibles.

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

## 1- Introduction

- Noms et coordonnées de(s) l'exploitant(s) du/des médicament(s) couvert(s) par le CPC
- Période couverte par le rapport, date et numéro du rapport
- DCI, dosage et forme pharmaceutique ; le nom commercial peut être ajouté en l'absence de spécialités génériques/biosimilaires autorisées à la date de l'établissement du CPC
- Indication(s) et critères de prescription (mentionnant la population concernée) du CPC
- Rappel succinct du mécanisme d'action pharmacologique
- Statut réglementaire en France : dates d'AMM et de commercialisation dans les indications hors CPC
- Rappel de(s) indication(s) déjà approuvées en France pour ce médicament.

## 2- Le(s) médicament(s)

**Statut réglementaire** du médicament à l'étranger, avec le cas échéant :

- dates de demande d'AMM pour l'indication du CPC (date, pays)

- AMM pour l'indication prévue par le CPC du médicament (date, pays) et date de commercialisation / arrêt de commercialisation le cas échéant
- Indication/pathologie et population visées par le CPC
- programme d'usage compassionnel à l'étranger (date, indication, pays)

**Eventuels développements envisagés par le(s) laboratoire(s) pour le médicament en lien avec l'indication du CPC :** information sur l'existence éventuelle pour les indications en CPC :

- d'essais cliniques programmés avec le calendrier de dépôt en France ou à l'étranger
- d'un plan d'investigation pédiatrique (PIP) avec le calendrier d'achèvement du PIP pour les indications en CPC.

### 3- Méthodologie

Rappeler brièvement les variables collectées.

### 4- Données recueillies dans le contexte du CPC

Toutes les données ci-dessous doivent être présentées à la fois sur la période concernée par le rapport et sur la période totale de mise à disposition au titre du CPC (du 1<sup>er</sup> 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 enregistrés/inclus dans le CPC et pour lesquels la fiche d'initiation a été transmise).
- 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 ;

##### **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).
- Si un critère physiologique est requis pour la prescription (par exemple la fonction rénale), indiquer ce critère.

## **Caractéristiques de la maladie**

Faire apparaître les principales caractéristiques de la maladie des patients concernés (diagnostic, stade de la maladie, symptômes cliniques, antécédents médicaux, variables biologiques) au regard de l'indication du CPC, ainsi que les traitements préalablement pris pour traiter cette maladie le cas échéant, et des données recueillies dans le PUT-SP. 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 paragraphe, conclure sur la population du CPC : celle conforme à (aux) indication(s) et aux critères de prescriptions figurant dans le PUT-SP et celle non conforme, les détailler et les justifier.

**Pour les données d'utilisation du médicament et d'efficacité, le dénominateur à utiliser pour le calcul des pourcentages est le nombre de patients exposés au médicament concerné par le cadre de la prescription compassionnelle, en indiquant la part des données manquantes.**

### **b. Conditions d'utilisation du médicament**

Décrire les conditions d'utilisation du médicament dans le CPC selon les données recueillies dans le PUT-SP avec a minima les informations suivantes : posologies, co-prescriptions (en précisant notamment les cas dont des molécules contre-indiquées ou à risque d'interaction sont co- prescrites), durée médiane de traitement, modifications de posologie, critères d'arrêt et de reprise de traitement. Une présentation avec un tableau est encouragée.

Si des différences sont observées par rapports aux conditions d'utilisation prévues dans le PUT-SP, les décrire et les justifier.

### **c. Données d'efficacité**

Pour chaque variable d'efficacité mentionnée dans le PUT-SP, 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 le cas échéant, 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 âge, sexe, cause du décès, chronologie avec le traitement, lien de causalité, et le cas échéant préciser le numéro de cas de pharmacovigilance associé.

#### d. Données nationales de pharmacovigilance

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

Les évènements 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 provenant des autorités compétentes.**

#### Données recueillies sur la période concernée par le rapport

##### Informations générales

- Nombre de cas (voir Lexique) (incluant les follow-ups 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
<b>nombre sur la période</b>	<b>nombre sur la période</b>	<b>nombre sur la période</b>

- Tableau indiquant le nombre d'effets indésirables (par PT) présentés par système organe et par gravité et précisant leur caractère attendu/inattendu par rapport au RCP :

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>						
<b>TOTAL</b>						

- 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 EI (incluant l'imputabilité) 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 au médicament avec et sans EI 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).
- 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 contexte du CPC (par exemple cas d'erreur médicamenteuse, d'abus, de surdosage, d'interactions médicamenteuses ... Cf. *Bonnes pratiques de pharmacovigilance – chapitre 4, paragraphe 4.13*) 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
<b>nombre cumulé</b>	<b>nombre cumulé</b>	<b>nombre cumulé</b>

- Tableau indiquant le nombre d'EI (par PT) présentés par système organe et par gravité, et précisant leur caractère attendu/inattendu par rapport au RCP

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>						
<b>TOTAL</b>						

- Analyse des EI ayant conduit à une modification du traitement/arrêt du traitement/interruption du traitement. Décrire les EI ayant conduit à un arrêt définitif des traitements et préciser l'évolution lors de ces arrêts.
- 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, d'interactions médicamenteuses... (cf. *bonnes pratiques de pharmacovigilance – chapitre 4, paragraphe 4.13*) doivent être détaillées et discutées.

## **5- Données internationales de pharmacovigilance**

### **Résumé des informations importantes présentes dans le(s) dernier(s) PSUR, PBRER ou DSUR disponible(s) pour le médicament :**

#### **→ pour l'indication ou les indications concernée(s) par le CPC (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'EI graves et non graves ;
- Existence et nature de signaux de pharmacovigilance en cours d'évaluation, confirmé ou non

#### **→ pour l'(es) indication(s) et critères de prescription autres que celle(s) du CPC (cf. en annexe) :**

- 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, le(s) laboratoire(s) titulaire(s) dans (les) l'indication(s) du CPC et en dehors du CPC, telles que : modification du PUT-SP, surveillance/suivi particulier de ce type d'EI, lettres d'information aux professionnels de santé, communiqué de presse ...

### **Exemple de libellé pour cette section :**

*D'après le dernier PSUR couvrant la période de [date] à [date], et en l'absence d'autres signaux émergents dans le monde depuis la DLP du PSUR*

*- (scénario 1) aucun signal de pharmacovigilance n'a été rapporté*

*OU*

- (scénario 2) le(s) signal/signaux rapporté(s) est (sont) :

a) en lien avec le(s) indication(s) et critères de prescription du CPC [présenter succinctement les données internationales disponibles avec les signaux/actions/mesures];

b) en dehors des indication(s) et critères de prescription du CPC [présenter succinctement les données internationales disponibles avec les signaux/actions/mesures].

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

Indiquer toute nouvelle information pertinente depuis la mise en place du CPC 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 la qualité, 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, ainsi que sur la sécurité d'emploi observée. Discuter de l'interprétation de ces résultats et des potentiels biais ou des nouvelles données sur le médicament.

Indiquer si une éventuelle méconnaissance du PUT-SP par les prescripteurs est identifiée. Le cas échéant, discuter des mesures à mettre en œuvre pour une meilleure connaissance du PUT-SP.

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 dans le CPC.

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

# Annexes à joindre au rapport de synthèse

**Annexe 1 :** Fiches CIOMS et line-listing sous format Excel avec narratif complet des cas « graves et reliés au traitement » rapportés en France sur la période (y compris follow-ups 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, sous format Excel, incluront *a minima* le numéro des cas (avec les concordances des cas issus de l'autorité compétente) l'identification du patient, le verbatim, PT, le critère de gravité, causalité, caractère attendu ou non, le délai entre la mise en place du traitement et la survenue de l'effet indésirable, la notion de l'arrêt on non du traitement et de l'évolution de l'EI, si disponibles.

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 sous format Excel (line-listing) des cas d'évènements indésirables non reliés au traitement (en indiquant les critères d'exclusion) 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.

**Annexe 4 :** Résumé des Caractéristiques du Produit

**Annexe 5 :** PSUR international le cas échéant lorsque le médicament a une indication thérapeutique identique à celle mentionnée dans le CPC et conforme à son autorisation de mise sur le marché hors France ou DSUR

**Annexe 6 :** Publications pertinentes en relation avec le médicament en CPC

## 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)
- **Evénements 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 bénéficiant d'une initiation de prescription au titre du CPC.

- **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)