Cadre de prescription compassionnelle

 **ORPHACOL (acide cholique) 50 mg, gélule**

**ORPHACOL (acide cholique) 250 mg, gélule**

Protocole d’utilisation thérapeutique et de suivi des patients

 (PUT-SP)

|  |
| --- |
| **le CPC** |
| Spécialité(s) | ORPHACOL 50 mg, géluleORPHACOL 250 mg, gélule |
| DCI | acide cholique |
| Indication du CPC  | Traitement de la xanthomatose cérébrotendineuse chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés de 1 mois à 18 ans, ainsi que chez les adultes  |
| Date de décision du CPC[[1]](#footnote-1)  | 29 juillet 2025 |
| Périodicité des rapports de synthèse  | Annuelle |
| **Renseignements administratifs** |
| laboratoire  | THERAVIA 16 Rue Montrosier, 92200 Neuilly-sur-Seine, FranceMail de la Direction des Affaires Médicales : celia.montaut@theravia.com; virginija.bambalaite@theravia.com Téléphone : +33(0)172 69 01 86  |
| Contact à l’ANSM  | cpc@ansm.sante.fr |
| CRPV en charge du suivi du cadre de prescription compassionnelle, le cas échéant  | Montpellier |

Dernière mise à jour : Juillet 2025.

Sommaire

[**1.** **LE(S) MEDICAMENT(S)** 4](#_Toc127952033)

[**2.** **MODALITES PRATIQUES DE SUIVI DES PATIENTS TRAITES** 6](#_Toc127952034)

[**Note d’information destinée aux professionnels de santé intervenant dans le CPC** 6](#_Toc127952035)

[**3.** **ANNEXES** 9](#_Toc127952036)

[ANNEXE 1 : Fiches d’initiation et de suivi des patients et de collecte de données\* 9](#_Toc127952037)

[ANNEXE 2 : Argumentaire et Références bibliographiques 14](#_Toc127952038)

[ANNEXE 3 :Note d’information destinée aux patients bénéficiant d’un médicament dans un cadre de prescription compassionnelle 16](#_Toc127952039)

[ANNEXE 4 :Note d’information sur le traitement des données personnelles 18](#_Toc127952040)

[ANNEXE 5 : Rappel des modalités de déclaration des effets indésirables 24](#_Toc127952041)

[ANNEXE 6 : Disposition législatives et réglementaires relatives au CPC 26](#_Toc127952042)

**ABREVIATIONS**

AAP : autorisation d’accès précoce

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

BDPM : base de données publique des médicaments

CPC : cadre de prescription compassionnelle

PUT-SP : protocole d’utilisation thérapeutique et de suivi des patients

RCP : résumé des caractéristiques du produit

RGPD : règlement général sur la protection des données

**LE CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE**

Le cadre de prescription compassionnelle (CPC) est une procédure dérogatoire exceptionnelle prévue à l’article L. 5121-12-1 III du code de la santé publique, qui permet de sécuriser une prescription d’un médicament dans une indication thérapeutique non conforme à son autorisation de mise sur le marché (AMM), afin de répondre à un besoin thérapeutique non couvert, dès lors que le rapport bénéfice/risque de ce médicament dans cette indication est présumé favorable par l’ANSM (cf. annexe 6 : Dispositions législatives et réglementaires relatives au CPC).

## **LE(S) MEDICAMENT(S)**

Spécialité(s) concernée(s)

ORPHACOL 250 mg, gélule

ORPHACOL 50 mg, gélule

Caractéristiques du médicament

Le traitement par acide cholique exogène vise à remplacer cet acide biliaire physiologique. L'acide cholique et l’acide chénodésoxycholique sont les acides biliaires primaires chez l'homme dont dépendent des fonctions physiologiques essentielles. Le but de la substitution par acide cholique déficitaire est de restaurer les principales fonctions de cet acide biliaire, à savoir le transport des lipides sous forme de micelles mixtes, l'activation de la co-lipase, la digestion et l'absorption des graisses et des vitamines liposolubles et l'induction du flux biliaire, prévenant ainsi la cholestase. L’apport de l’acide cholique exogène permet aussi d’exercer un rétrocontrôle négatif sur la cholestérol 7α-hydroxylase diminuant ainsi la production et donc l’accumulation de métabolites hépatotoxiques.

Indication et conditions d’utilisation dans le CPC

Le présent CPC vise à sécuriser, via la mise en place d’un suivi, l’utilisation d’ORPHACOL, dans le traitement de la xanthomatose cérébrotendineuse. En effet, dans cette population non couverte par l’AMM et pour laquelle il existe un besoin thérapeutique, l’efficacité et la sécurité de d’ORPHACOL, sont présumées au regard des données disponibles à ce jour (cf. argumentaire en annexe 2).

Outre le présent protocole d’utilisation thérapeutique et de suivi, il est impératif que le médecin prescrivant ORPHACOL dans le CPC prenne connaissance du résumé des caractéristiques du produit (RCP) annexé à l’AMM (cf. http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr).

Posologie et mode d’administration

La dose recommandée d’acide cholique dans le traitement de la xanthomatose cérébrotendineuse est de 5 à 15 mg/kg par jour, soit en une dose quotidienne unique, soit divisée en plusieurs prises, tant chez les adultes que chez les patients pédiatriques. ORPHACOL gélules doit être pris au cours d’un repas chaque jour à peu près à la même heure, le matin et/ou le soir. La dose doit ensuite être ajustée pour obtenir l’effet souhaité en fonction des profils chromatographiques des acides biliaires sanguins et/ou urinaires et de leurs métabolites, la concentration urinaire en acides biliaire alcools, de la concentration sanguine en cholestanol et des paramètres hépatiques. En général, pour une dose quotidienne, il est possible d'administrer jusqu'à 500 mg. Les patients doivent être suivis comme suit : tous les 3 mois pendant la première année, tous les 6 mois pendant les trois ans qui suivent et annuellement par la suite. En cas de dépassement de la dose quotidienne de 500 mg, vérifiez la fonction hépatique (AST, ALT, ɤ-GTP, etc.) ainsi que les acides biliaires totaux, mais elle ne doit pas dépasser un maximum de 15mg/kg/jour.

Contre-indications

Se référer à la section 4.3 du RCP de l’autorisation de mise sur le marché.

**Mises en Garde/Précautions d’Emploi :**

Se référer à la section 4.4 du RCP de l’autorisation de mise sur le marché.

**Effets indésirables**

Se référer à la section 4.8 du RCP de l’autorisation de mise sur le marché.

Conditions de prescription et de délivrance du CPC

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en hépato-gastro-entérologie, en neurologie, en endocrinologie-diabétologie-nutrition ou en pédiatrie,

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Le médicament est disponible en rétrocession auprès des pharmacies à usage intérieur des établissements de santé.

## **MODALITES PRATIQUES DE SUIVI DES PATIENTS TRAITES**

**Suivi des patients traités avec collecte de données**



## **Note d’information destinée aux professionnels de santé intervenant dans le CPC**

**Rôle du prescripteur**

**Les patients qui auraient débuté le traitement par ORPHACOL pour l’indication visée par le CPC avant son entrée en vigueur, doivent également être suivis au titre du CPC.**

Le CPC implique le strict respect des mentions définies figurant dans le présent PUT-SP, notamment les critères de prescription, les conditions de prescription et de délivrance, ainsi que l’information et le cas échéant le suivi prospectif des patients traités.

Le prescripteur doit compléter les fiches de suivi (cf. annexe 1). En effet, la saisie des données des patients est indispensable afin d’améliorer les connaissances relatives au traitement dans l’indication du CPC et de garantir au mieux la sécurité des patients traités.

Initiation

Le prescripteur :

* prend connaissance du présent CPC et vérifie les critères de prescription d’ORPHACOL dans ce cadre,
* vérifie l’absence d’une contre-indication au traitement (se référer au RCP),
* informe le patient (ou son représentant légal ou la personne de confiance qu’il a désignée) de la non-conformité de la prescription par rapport à l’AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d’être apportés par ce médicament, et s’assure de la bonne compréhension de ces informations,
* remet au patient (ou à son représentant légal ou à la personne de confiance qu’il a désignée) la note d’information destinée au patient (annexe 3 et annexe 4),
* informe le patient des conditions de prise en charge du traitement par l’assurance maladie,
* porte sur l’ordonnance la mention « Prescription au titre d’un accès compassionnel en dehors du cadre d’une autorisation de mise sur le marché »,
* informe, si possible, le médecin traitant du patient,
* remplit la fiche d’initiation de traitement (annexe 1),
* motive sa prescription dans le dossier médical du patient et inscrit la procédure suivie dans le dossier médical.

Suivi

Les patients sont régulièrement suivis à partir de la visite d’initiation et pour toute la durée du traitement. Le suivi est réalisé au minimum tous les 6 mois*.* Le médecin prescripteur collecte les données de suivi prévues dans les fiches de suivi (annexe 1).

En cas de survenue d’un effet indésirable, le prescripteur le déclare dès que possible, au Centre régional de Pharmacovigilance dont il dépend géographiquement (voir modalités de déclaration des effets indésirables en annexe 5) en mentionnant que le patient est traité au titre du CPC.

En cas d’arrêt de traitement lié à la survenue d’un effet indésirable, un formulaire de déclaration d’effet indésirable est également rempli par le prescripteur.

**Rôle du pharmacien**

Le pharmacien prend connaissance du CPC et assure la dispensation du médicament sur prescription du médecin.

En cas de survenue d’un effet indésirable, le pharmacien le déclare dès que possible, au Centre régional de Pharmacovigilance dont il dépend géographiquement (voir modalités de déclaration des effets indésirables en annexe 5) en mentionnant que le patient est traité au titre du CPC.

**Modalités de collecte et exploitation des données**

Dans le cadre de la prescription compassionnelle d’ORPHACOL, le médecin prescripteur recueille des informations sur les patients dont il assure le suivi et en particulier sur la sécurité d’emploi du médicament. Il doit compléter régulièrement les fiches d’initiation et de suivi (annexe 1) et les adresser au laboratoire THERAVIA via le portail eCRF sécurisé prévu pour ce programme spécifique.

Les données relatives aux patients seront renseignées par le prescripteur dans des formulaires de recueil d’informations (créés sur la base des informations requises par le PUT-SP) au format électronique via le portail eCRF sécurisé : **www.cpc-orphacol.com**

A ce titre, le médecin prescripteur devra envoyer une demande d’obtention d’un compte personnel afin de compléter les formulaires électroniques.

Les demandes de création de compte se feront :

- par courriel à l’adresse suivante : cpc-orphacol@keyrus.com

Son nom, prénom et adresse électronique seront collectés afin de permettre l’envoi d’un courriel contenant ses identifiants de connexion.

Les données collectées par le prescripteur dans le contexte du CPC sont recueillies et analysées par le laboratoire (ou le prestataire CRO) concerné et font l’objet de rapports périodiques transmis à l’ANSM annuellement ainsi qu’à la fin du CPC. Les résumés de ces rapports, validés par l’ANSM, sont publiés sur son site Internet : www.ansm.sante.fr

Pour toute demandes complémentaires, il est possible de joindre laboratoire THERAVIA via le numéro suivant : +33(0)172 69 01 86

**Traitement des données personnelles**

Le traitement par un médicament dans le cadre de prescription compassionnelle avec un protocole d’utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP) implique le recueil de données personnelles concernant la santé des patients.

Vous trouverez des informations complémentaires relatives au traitement des données personnelles dans l’annexe 4 : « [Note d’information sur le traitement des données personnelles](#_ANNEXE_4_:) ».

Coordonnées du délégué à la Protection des Données du laboratoire :

Theravia

16 rue Montrosier 92200 Neuilly-sur-Seine

Adresse email : data.protection@theravia.com

## **ANNEXES**

## **ANNEXE 1 : Fiches d’initiation et de suivi des patients et de collecte de données\***

**Fiche d’initiation de traitement**

**ORPHACOL dans le traitement de la xanthomatose cérébrotendineuse**

**A remplir par le prescripteur**

Date de la visite : \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_

**Identification du patient**

Nom du patient (*3 premières lettres*) : | \_ | \_ | \_ | Prénom (*2 premières lettres*) : | \_ | \_ |

Sexe : M ☐ F ☐ Date de naissance : \_ \_/\_ \_/\_ \_/ (MM/AAAA)

Poids (kg) : | \_ | \_ | \_ | Taille (cm) : | \_ | \_ | \_ |

Date du diagnostic de XCT :

- traitement par Orphacol débuté :

🞎 au titre du CPC

🞎 avant la mise en place du CPC

Posologie prescrite (en mg/kg) :….

Dose quotidienne (en mg) :…….

* Un traitement par un autre acide biliaire avait-il été initié avant la mise du CPC pour cette indication ?

🞎 oui

🞎 non

* Si oui, quelle était la DCI du traitement précédent ? ………………………………………………………………………………………………………………
* Prescrivez-vous Orphacol en association avec ce précédent traitement ?

🞎 oui

🞎 non

**Identification du prescripteur**

Nom/Prénom : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Spécialité : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

No RPPS : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Hôpital :
[ ]  CHU [ ]  CHG [ ]  CLCC [ ]  établissement de santé privé

Cabinet ville [ ]  …..

Numéro FINESS : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Tél : Numéro de téléphone.
E-mail : xxx@domaine.com

Date : \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_

Cachet et signature du médecin :

**Fiche de suivi de traitement**

**ORPHACOL dans le traitement de la xanthomatose cérébrotendineuse**

**A remplir par le prescripteur**

Date de la visite : \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_

Préciser la période de suivi : ☐ M3 ; ☐ M6 ; ☐ M9 ; ☐ M12 ; ☐ M18 ; ☐ M24 …

**Identification du patient**

Nom du patient (*3 premières lettres*) : | \_ | \_ | \_ | Prénom (*2 premières lettres*) : | \_ | \_ |

Sexe : M ☐ F ☐ Date de naissance : \_ \_/\_ \_/\_ \_/ (MM/AAAA)

Poids (kg) : | \_ | \_ | \_ | Taille (cm) : | \_ | \_ | \_ |

Posologie prescrite (en mg/kg) :

Dose quotidienne (en mg) :…….

Si la posologie est adaptée, précisez la raison (manque d’efficacité, toxicité…) ? ......................................................................................................................................................................................................................................................................................................................................

Efficacité clinique : …………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………

Efficacité biologique :

* Profils chromatographiques des acides biliaires sanguins et/ou urinaires,
* Taux de cholestanol sérique

Sécurité :

* Enzymes hépatiques

**Identification du prescripteur**

Nom/Prénom : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Spécialité : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

No RPPS : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Hôpital :
[ ]  CHU [ ]  CHG [ ]  CLCC [ ]  établissement de santé privé

Cabinet ville [ ]  …..

Numéro FINESS : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Tél : Numéro de téléphone.
E-mail : xxx@domaine.com

Date : \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_

Cachet et signature du médecin :

**Fiche d’arrêt définitif de traitement**

**ORPHACOL dans le traitement de la xanthomatose cérébrotendineuse**

**A remplir par le prescripteur**

Date de la visite : \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_

**Identification du patient**

Nom du patient (*3 premières lettres*) : | \_ | \_ | \_ | Prénom (*2 premières lettres*) : | \_ | \_ |

Sexe : M ☐ F ☐ Date de naissance : \_ \_/\_ \_/\_ \_/ (MM/AAAA)

Poids (kg) : | \_ | \_ | \_ | Taille (cm) : | \_ | \_ | \_ |

Date d’arrêt du traitement :

Cause de l’arrêt du traitement (manque d’efficacité, apparition d’une toxicité, autre (préciser)) :

**Identification du prescripteur**

Nom/Prénom : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Spécialité : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

No RPPS : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Hôpital :
[ ]  CHU [ ]  CHG [ ]  CLCC [ ]  établissement de santé privé

Cabinet ville [ ]  …..

Numéro FINESS : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Tél : Numéro de téléphone.
E-mail : xxx@domaine.com

Date : \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_

Cachet et signature du médecin :

## **ANNEXE 2 : Argumentaire et Références bibliographiques**

La xanthomatose cérébrotendineuse (XCT) est une maladie génétique rare récessive causée par un déficit en 27-stérol hydroxylase, une enzyme impliquée dans le catabolisme hépatique du cholestérol en acide biliaire. Il en résulte la formation de xanthomes liée à l’accumulation de cholestanol et de cholestérol dans divers tissus, en particulier dans le cerveau, les yeux, la peau et les tendons.

Il n’existe aucune étude clinique randomisée et contrôlée évaluant l’efficacité et la tolérance de l’acide cholique (AC) dans la XCT. La rareté de cette pathologie rend de telles études difficilement réalisables, car elles devraient impliquer de nombreux centres et comporter une longue période de suivi. Cependant, un certain nombre d’informations sont rapportées dans la littérature sur de petites cohortes de patients et des cas rapportés.

Étude de Mandia et al. (2019)

Dans cet essai clinique, Mandia et al. ont étudié un groupe de 12 patients adultes atteints de XCT, dont 7 patients naïfs de tout traitement et 5 patients qui avaient déjà été traités avec l’acide chénodésoxycholique (ACDC) avant d’être traités par l’AC. Parmi les 12 patients, 10 ont montré une amélioration clinique ou une stabilisation de leur état sous traitement par AC. Chez les patients naïfs de traitement, 5 sur 7 ont montré une amélioration clinique significative, un patient est resté stable, et un autre s’est détérioré, développant des difficultés de marche et une neuropathie périphérique. Ce dernier patient a été remis sous ACDC après 830 jours de traitement par AC.

Les résultats de cette étude indiquent une réduction des taux de cholestanol sérique chez les patients naïfs, avec une réduction moyenne de 86% du taux de cholestanol après une durée moyenne de traitement de 899 jours. Chez les patients ayant déjà reçu précédemment un traitement par ACDC, les taux de cholestanol sont restés globalement stables après le passage à l’AC, avec un suivi moyen de 726 jours.

Série de cas de Waterreus et al. (1987) et Koopman et al. (1988)

Dans cette série de cas, 13 patients adultes atteints de XCT ont été traités par ACDC et 8 par AC. Parmi les patients sous AC, deux ont commencé directement avec ce traitement, tandis que six ont été transférés depuis l’AUDC (acide ursodésoxycholique) ou l’ACDC, souvent en raison d’effets secondaires. Les résultats cliniques et biochimiques étaient similaires entre les patients traités par AC et ceux sous ACDC après un an de traitement. Une diminution de l'excrétion d'alcool biliaire dans l'urine et une réduction progressive du rapport cholestanol/cholestérol sérique ont été observées dans les deux groupes, mais sans amélioration clinique objective notable. Les auteurs ont émis l'hypothèse que le manque de bénéfice clinique pourrait être dû à un diagnostic tardif, généralement autour de la troisième ou quatrième décennie de vie des patients, ce qui rendrait plus difficile la réversibilité des symptômes neurologiques liés au stockage de cholestanol.

Clayton et al. (1995, 2002) rapporte le cas d’un patient ayant présenté une hépatite sévère à cellules géantes dès la petite enfance, accompagnée d'une excrétion élevée d'alcools biliaires dans les urines. Initialement traité avec la prednisolone et l’ACDC, le patient a montré une amélioration significative des valeurs de la fonction hépatique après l’introduction de l’AC en combinaison avec une faible dose d’ACDC. Pendant la période de traitement par l’AC, le patient est resté asymptomatique jusqu’à l’âge de 11 ans, sans signes de maladie hépatique chronique ni retard de développement neurologique. À l'âge de 11 ans, une analyse génétique a permis de confirmer un diagnostic de XCT. Les auteurs ont conclu que l’AC pouvait prévenir l’apparition de symptômes de la XCT à long terme chez des enfants présentant des signes précoces de cholestase.

Von Bahr et al. (2005) décrit le cas d’un jeune patient pédiatrique avec une cholestase néonatale sévère et des valeurs hépatiques anormales dès l’âge de 6 semaines. Ce patient a été initialement traité avec de l’AUDC, puis transféré à l’AC à 3 mois suite à la confirmation d’un diagnostic de XCT. Malgré des soins intensifs comprenant des méthodes de soutien avancées, le patient est décédé d’une défaillance multiviscérale à l’âge de 4 mois. Il est possible que cette issue défavorable soit due à une infection par le cytomégalovirus (CMV) associée à un déficit en stérol 27-hydroxylase, ce qui pourrait avoir aggravé la condition hépatique de l’enfant.

Pierre et al. (2008) décrit un cas pédiatrique où un jeune patient avec un ictère cholestatique néonatal a montré une amélioration progressive de sa fonction hépatique après l’introduction de l’AC à l’âge de 14 mois. À 8 ans, l’enfant était cliniquement stable, sans signes de xanthome ou de cataracte, et ses paramètres de développement étaient proches de la normale. Ce cas souligne que l’introduction précoce de l’AC peut conduire à une stabilisation des symptômes et à une amélioration de la fonction hépatique chez les enfants atteints de XCT.

Dans l'ensemble, les études et les rapports de cas existants montrent que l’acide cholique (AC) semble être une alternative à l’acide chénodésoxycholique (ACDC) pour le traitement de la XCT. Chez les patients adultes, notamment ceux diagnostiqués tardivement avec des symptômes neurologiques, l’AC peut stabiliser ou améliorer l'état clinique tout en réduisant les taux de cholestanol sérique. Chez les patients pédiatriques, l’AC a montré des effets positifs dans la réduction de la cholestase et la prévention des symptômes neurologiques à long terme, bien que les résultats soient variés en fonction de la gravité de la condition initiale et de la présence d’autres complications, comme les infections virales.

Globalement, l’AC semble capable de réduire le dépôt de cholestanol et de limiter sa toxicité dans les tissus en rétablissant une rétro-inhibition normale de la synthèse du cholestérol et des acides biliaires. Les auteurs de ces études recommandent donc l’AC comme traitement de première intention pour la XCT, en particulier chez les patients sensibles aux effets secondaires de l’ACDC et ceux diagnostiqués à un stade précoce.

1. Mandia D, Chaussenot A, Besson G, Lamari F, Castelnovo G, Curot J, et al. Cholic acid as a treatment for cerebrotendinous xanthomatosis in adults. J Neurol. août 2019;266(8):2043 50.

2. Waterreus RJ, Koopman BJ, Wolthers BG, Oosterhuis HJ. Cerebrotendinous xanthomatosis (CTX): a clinical survey of the patient population in The Netherlands. Clin Neurol Neurosurg. 1987;89(3):169 75.

3. Koopman BJ, Wolthers BG, van der Molen JC, van der Slik W, Waterreus RJ, van Spreeken A. Cerebrotendinous xanthomatosis: A review of biochemical findings of the patient population in the netherlands. Journal of Inherited Metabolic Disease. 1988;11(1):56 75.

4. Clayton PT, Casteels M, Mieli-Vergani G, Lawson AM. Familial giant cell hepatitis with low bile acid concentrations and increased urinary excretion of specific bile alcohols: a new inborn error of bile acid synthesis? Pediatr Res. avr 1995;37(4 Pt 1):424 31.

5. Clayton PT, Verrips A, Sistermans E, Mann A, Mieli-Vergani G, Wevers R. Mutations in the sterol 27-hydroxylase gene (CYP27A) cause hepatitis of infancy as well as cerebrotendinous xanthomatosis. J Inherit Metab Dis. oct 2002;25(6):501 13.

6. von Bahr S, Björkhem I, van’t Hooft F, Alvelius G, Nemeth A, Sjövall J, et al. Mutation in the Sterol 27-Hydroxylase Gene Associated with Fatal Cholestasis in Infancy. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. avr 2005;40(4):481 6.

7. Pierre G, Setchell K, Blyth J, Preece MA, Chakrapani A, McKiernan P. Prospective treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with cholic acid therapy. J Inherit Metab Dis. déc 2008;31 Suppl 2:S241-245.

## **ANNEXE 3 : Note d’information destinée aux patients bénéficiant d’un médicament dans un cadre de prescription compassionnelle**

***A remettre au patient avant toute prescription* d’ORPHACOL**

**Faisant l’objet d’un CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE**

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

Votre médecin vous a proposé un traitement par ORPHACOL qui fait l’objet d’un cadre de prescription compassionnelle (CPC).

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

* + des informations générales sur les CPC,
	+ des informations sur le médicament, notamment sur ses effets indésirables,
	+ les modalités de signalement des effets indésirables par le patient,
	+ une information relative au traitement de vos données à caractère personnel (cf. annexe 4) .

Il est important que vous indiquiez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou si vous avez pris récemment un autre médicament, même s’il s’agit d’un médicament délivré sans ordonnance.

**Informations générales sur les CPC**

Le CPC (procédure dérogatoire exceptionnelle prévue à l’article L. 5121-12-1 III du code de la santé publique) permet de sécuriser la prescription d’un médicament dans une indication thérapeutique non conforme à son autorisation de mise sur le marché (AMM).

Il répond à un besoin thérapeutique non couvert, dès lors que le rapport bénéfice/risque de ce médicament dans cette indication est présumé favorable par l’Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Dans ce cadre, ORPHACOL est disponible pour le traitement de la xanthomatose cérébrotendineuse chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés de 1 mois à 18 ans, ainsi que chez les adultes.

L’utilisation d’ORPHACOL et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec le protocole d’utilisation thérapeutique et de suivi des patients validé par l’ANSM. Les données concernant les patients traités dans ce contexte seront collectées et feront l’objet de rapports envoyés à l’ANSM, qui assure une surveillance nationale de l’utilisation d’ORPHACOL en collaboration avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Montpellier en charge du suivi national. Un résumé de ces rapports sera périodiquement publié par l’ANSM sur son site internet ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)). Celui-ci ne comporte aucune donnée personnelle.

**Informations sur ORPHACOL**

ORPHACOL dispose d’une AMM pour le traitement des erreurs congénitales de la synthèse d’acides biliaires primaires, dues à un déficit en 3β-hydroxy-Δ5-C27-stéroïde oxydoréductase ou à un déficit en Δ4-3-oxostéroïde-5β réductase chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés de 1 mois à 18 ans, ainsi que chez les adultes.

Il est important de noter que, contrairement à une utilisation conforme à son AMM, la sécurité et l’efficacité d’ORPHACOL dans la situation du CPC sont seulement présumées à ce jour. Le but de ce CPC est de vous permettre de bénéficier de ce traitement en faisant l'objet d'un suivi particulier au cours duquel des données personnelles seront collectées (annexe 4). Toutes ces données seront analysées. Ce suivi devrait donc aussi permettre de s’assurer que les bénéfices de ce traitement dans ces indications restent présumés supérieurs aux risques potentiellement encourus.

Vous trouverez dans chaque boîte de médicament la notice destinée au patient laquelle ne mentionne pas l’indication du présent CPC mais vous informe notamment des contre-indications, mises en garde et effets indésirables. Elle est également consultable sur la base de données publique des médicaments : [http://base-](http://base-/) donnees-publique.medicaments.gouv.fr/.

Il est indispensable que vous la lisiez attentivement. En effet, cette notice contient des informations importantes pour votre traitement et vous devez la montrer, ainsi que la présente note d’information, à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter.

**Modalités de signalement des effets indésirables par le patient**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Vous avez également la possibilité de signaler directement tout effet indésirable susceptible d'être lié au médicament via le portail de signalement  [signalement.social-sante.gouv.fr](https://urldefense.com/v3/__https%3A/signalement.social-sante.gouv.fr/__;!!AoaiBx6H!yxpDNFCdhn2RrTaapIgX4QXHdHf_wSc0hKuNMSvPZTxNAlljXlA0r-XzVyTgaFbu29lbqORdiJOp5dT6-3onDV-uGkQt-rBWU8Y$)

Votre déclaration doit préciser que vous êtes pris en charge dans le contexte d’un CPC. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

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

**Traitement de vos données personnelles**

Le traitement par un médicament dans un cadre de prescription compassionnelle avec un protocole d’utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP) implique le recueil de données personnelles concernant votre santé.

Vous trouverez des informations complémentaires relatives à vos droits dans l’annexe 4 : « [Note d’information sur le traitement des données personnelles](#_ANNEXE_4_:) ».

Le laboratoire commercialisant le médicament concerné n’ayant pas accès à votre identité, il est recommandé de vous adresser, dans un premier temps, à votre médecin à l’initiative de la prescription.

Vous pouvez en outre, si vous le souhaitez, exercer vos droits auprès du délégué à la protection des données du laboratoire qui gèrera cette demande en coordination avec votre médecin. Dans ce cas, votre identité (prénom, nom) sera rendue accessible au délégué à la protection des données du laboratoire.

Les coordonnées du délégué à la protection des données du laboratoire sont les suivantes :

Theravia

16 rue Montrosier 92200 Neuilly-sur-Seine

Adresse email : data.protection@theravia.com

## **ANNEXE 4 : Note d’information sur le traitement des données personnelles**

**Annexe 4.a : Note d’information à destination des patients**

Un médicament prescrit au titre d’un cadre de prescription compassionnelle (CPC) avec unprotocole d’utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP) implique un traitement de données personnelles relatives à votre santé. Ces données personnelles sont des informations qui portent sur vous, votre santé, vos habitudes de vie.

Ce document vous informe sur les données personnelles qui sont recueillies et leur traitement, c’est-à-dire l’utilisation qui en sera faite. Le responsable de traitement des données est THERAVIA en tant que laboratoire titulaire/ en charge de l’exploitation de la spécialité pharmaceutique.

Traitement de vos données personnelles

Dans le cadre de ce protocole, votre médecin recueillera des informations concernant votre maladie et votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront pseudonymisées avant toute exploitation. Ainsi, pour tout document vous concernant, vous ne serez identifié que par les 3 premières lettres de votre nom et par les deux premières lettres de votre prénom ainsi que par votre mois et année de naissance*.*

Ces données confidentielles pseudonymisées seront transmises au laboratoire Theravia, 16 Rue Montrosier, 92200 Neuilly-sur-Seine, France et feront l’objet d’un traitement informatisé.

Afin de sécuriser les données Theravia propose que les données pseudonymisées des patients soient échangées entre le médecin prescripteur et Theravia de la façon suivante :

* Les données seront renseignées par le prescripteur dans des formulaires de recueil d’informations au format électronique via le portail sécurisé : **www.cpc-orphacol.com**

À quoi vont servir vos données?

Pour pouvoir relever d’un CPC, un médicament doit remplir plusieurs critères, notamment présenter plus de bénéfices que de risques. Vos données personnelles et en particulier les informations sur votre réponse et tolérance au traitement, permettront d’évaluer en continu si ces critères sont toujours remplis.

Vos données personnelles pourront-elles être réutilisées par la suite ?

Vos données personnelles, pseudonymisées, pourront également être utilisées ensuite pour faire de la recherche, étude ou de l’évaluation dans le domaine de la santé. Si tel était le cas, vous serez informé via le site internet de THERAVIA à l’adresse : <https://www.theravia.com/portail-information-patient>

Cette recherche se fera dans les conditions autorisées par le [règlement général sur la protection des données du 27 avril 2016](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0679&from=FR) dit RGPD et la [loi du 6 janvier 1978](https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGISCTA000006095896) modifiée dite loi « informatique et liberté » et après accomplissement des formalités nécessaires auprès de la CNIL. Dans ce cadre, elles pourront être utilisées de manière complémentaire avec d’autres données vous concernant. Cela signifie que vos données personnelles collectées au titre du CPC pourront être croisées avec des données du système national des données de santé (SNDS), qui réunit plusieurs bases de données de santé (telles que les données de l’Assurance maladie et des hôpitaux).

Vous pouvez vous opposer à cette réutilisation à des fins de recherche auprès du médecin prescripteur qui vous a prescrit ce médicament ou auprès du laboratoire qui est responsable de traitement.

Sur quelle loi se fonde le traitement des données ?

Ce traitement de données est fondé sur une obligation légale à la charge de l’industriel, responsable du traitement (article 6.1.c du [RGPD](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0679&from=FR)), telle que prévue à l’[article L. 5121-12-1 du code de la santé publique](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000044628309/2023-01-16) relatif au dispositif d’accès compassionnel aux médicaments.

La collecte de données de santé est justifiée par des motifs d’intérêt public dans le domaine de la santé publique (article 9.2.i du [RGPD](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0679&from=FR)).

Quelles sont les données collectées ?

Votre médecin qui vous a prescrit le médicament seraamené à collecter les données personnelles suivantes autant que de besoin aux fins de transmission au laboratoire pharmaceutique :

* votre identification : numéro, les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom, sexe, poids, taille, âge ou année et mois de naissance ou date de naissance complète si nécessaire dans un contexte pédiatrique ;
* les informations relatives à votre état de santé : notamment l’histoire de votre maladie, vos antécédents personnels ou familiaux, vos autres maladies ou traitements ;
* les informations relatives aux conditions d’utilisation du médicament impliquant notamment : l’identification des professionnels de santé vous prenant en charge, vos autres traitements, les informations relatives aux modalités de prescription et d’utilisation du médicament ;
* l’efficacité du médicament ;
* la nature et la fréquence des effets indésirables du médicament (ce sont les conséquences attendues ou inattendues et désagréables du traitement que vous pourriez ressentir : douleur, nausées, diarrhées, etc.) ;
* les motifs des éventuels arrêts de traitement.

Pour certains traitements, des données pourront être collectées auprès de vos proches (partenaire, ascendance, descendance, etc.), par exemple l’efficacité et la tolérance du traitement ou la qualité de vie de l’aidant.

Qui est destinataire des données ?

Toutes ces informations confidentielles seront transmises aux personnels habilités de THERAVIA et ses éventuels sous-traitants (société de recherche sous contrat ou prestataire de pharmacovigilance) sous une forme pseudonymisée. Vous ne serez identifié que par les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom, ainsi que par votre âge.

Vos données pourront également être transmises au personnel habilité des autres sociétés du groupe THERAVIA Pharma auquel appartient THERAVIA.

Ces informations seront traitées uniquement pour les finalités décrites ci-dessus. Un rapport relatif à l’ensemble des données recueillies, appelé rapport de synthèse, ainsi qu’un résumé de ce rapport sont transmis par le laboratoire THERAVIA à l’ANSM, ainsi qu’au centre régional de pharmacovigilance désigné pour assurer au niveau national le suivi du médicament.

Cette synthèse, ce rapport et ce résumé ne comprendront aucune information permettant de vous identifier.

Transferts hors Union européenne

Vos données seront stockées sur des serveurs sécurisés et hébergés dans l’Union Européenne.

Certaines de vos données pourraient être transférées vers des organismes localisés dans des pays en dehors de l’Union européenne (Etats-Unis, Japon, Royaume-Uni, Brésil, Arabie Saoudite notamment) pour l’enregistrement du médicament ou le maintien de son autorisation de mise sur le marché, ou pour le suivi international de la pharmacovigilance auprès des autorités compétentes. Dans le cas où ces pays ne bénéficieraient pas d’une décision d’adéquation de la Commission Européenne (Etats-Unis, Brésil, Arabie Saoudite notamment), Theravia s’assurerait que des garanties adéquates (telles que celles prescrites par l’article 46 du RGPD) soient mises en œuvre pour garantir un niveau de sécurité équivalent : clauses contractuelles types, règles d'entreprise contraignantes, code de conduite, mécanisme de certification etc… ou de l’application de l’article 49 du RGPD (transfert pour des motifs d’intérêt public).

Vous pouvez obtenir des informations complémentaires sur ces garanties ou une copie de ces garanties auprès du laboratoire pharmaceutique Theravia, en adressant votre demande à :

Délégué à la protection des données (DPO)

16 rue Montrosier 92200 Neuilly-sur-Seine

Adresse email : data.protection@theravia.com

Pour exercer vos droits opposables et voies de recours effectives, vous pouvez également consulter le paragraphe intitulé « Quels sont vos droits et vos recours possibles ? ».

Combien de temps sont conservées vos données ?

Vos données personnelles sont conservées pendant une durée de deux ans suivant l’approbation par l’ANSM du dernier rapport de synthèse prévue à l’article R. 5121-76-6 du CSP pour une utilisation active. Les données seront ensuite archivées pendant la durée du cadre de prescription compassionnelle et pour une durée ne dépassant pas 70 ans à compter de la date de retrait du marché du médicament.

À l’issue de ces délais, vos données seront supprimées ou anonymisées.

Les données seront-elles publiées ?

L’ANSM publie sur son site internet un résumé du rapport de synthèse des informations recueillies pour l’évaluation du médicament.

Des synthèses des résultats pourront par ailleurs être publiées dans des revues scientifiques.

Aucun de ces documents publiés ne permettra de vous identifier.

Quels sont vos droits et vos recours possibles ?

Le médecin qui vous a prescrit le médicament est votre premier interlocuteur pour faire valoir vos droits sur vos données personnelles. Vous pouvez, par ailleurs, contacter le délégué à la protection des données (DPO) du laboratoire à l’adresse suivante : Theravia, 16 rue Montrosier 92200 Neuilly-sur-Seine ou data.protection@theravia.com pour exercer ces droits, ce qui implique la transmission de votre identité au laboratoire.

Vous pouvez demander à ce médecin :

* + - à consulter vos données personnelles ;
		- à les modifier ;
		- à limiter le traitement de certaines données.

Si vous acceptez d’être traité par un médicament prescrit au titre d’un CPC, vous ne pouvez pas vous opposer à la transmission des données listées ci-dessus ou demander leur suppression. Le droit à la portabilité n’est également pas applicable à ce traitement.

Comme précisé ci-dessus, vous pouvez toutefois vous opposer à la réutilisation de vos données pour de la recherche.

Vous pouvez contacter directement votre médecin pour exercer ces droits ou vous adresser directement au laboratoire pharmaceutique, responsable du traitement de vos données personnelles.

Vous pouvez également faire une réclamation à la Commission nationale de l’informatique et des libertés (CNIL) notamment sur son site internet <https://www.cnil.fr/>.

**Annexe 4b. Note d’information à destination des professionnels de santé**

Ce document vous informe sur la collecte et le traitement (c’est-à-dire l’utilisation) de vos données à caractère personnel recueillies dans le cadre de prescription compassionnelle. Le responsable du traitement des données est THERAVIA-16 rue Montrosier-92200 Neuilly-sur-Seine.

THERAVIA s’engage à assurer la sécurité et la confidentialité de vos données à caractère personnel.

À quoi vont servir vos données ?

Le traitement de vos données à caractère personnel vise à :

* + - assurer le suivi de la collecte des données à caractère personnel des patients dans le cadre de prescription compassionnelle ;
		- recueillir des informations sur les conditions d’utilisation du médicament dans le cadre de prescription compassionnelle ;
		- assurer la gestion des contacts avec les professionnels de santé intervenant dans le cadre du suivi des patients bénéficiant des médicaments ayant un cadre de prescription compassionnelle et les personnels agissant sous leur responsabilité ou autorité.

Sur quelle loi se fonde le traitement des données ?

Ce traitement de données est fondé sur une obligation légale à la charge du laboratoire, responsable de traitement (article 6.1.c du [RGPD](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0679&from=FR)), telle que prévue aux articles [L. 5121-12 et suivants du Code de la santé publique](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041721215/) relatifs au dispositif d’accès précoce et compassionnels aux médicaments.

La collecte de données personnelles est justifiée par un intérêt public dans le domaine de la santé (article 9.2.i du RGPD).

Quelles sont les données collectées ?

Aux fins d’assurer le suivi de la collecte des données à caractère personnel des patients dans le cadre de prescription compassionnelle pour ORPHACOL, THERAVIA collectera des données permettant de vous identifier telles que votre nom, votre prénom, votre spécialité, votre numéro d’inscription au répertoire partagé des professionnels de santé (RPPS), votre numéro d’inscription au Fichier National des Établissements Sanitaires et Sociaux (FINESS) et vos coordonnées professionnelles (numéro de téléphone et email).

Qui est destinataire des données ?

Toutes ces informations confidentielles seront transmises aux personnels habilités de THERAVIA responsable de traitementet ses éventuels sous-traitants.

Vos données pourront également être transmises au personnel habilité des autres sociétés du groupe THERAVIA Pharma.

Ces informations seront traitées uniquement pour les finalités décrites ci-dessus. Un rapport de ces informations, appelé rapport de synthèse, ainsi qu’un résumé de ce rapport sont transmis par THERAVIA à l’ANSM ainsi qu’au centre régional de pharmacovigilance désigné pour assurer au niveau national le suivi du cadre de prescription compassionnelle.

Cette synthèse, ce rapport et ce résumé ne comprendront aucune information permettant de vous identifier.

Transferts hors Union européenne

Vos données seront stockées sur des serveurs sécurisés et hébergés dans l’Union Européenne.

Certaines de vos données pourraient être transférées vers des organismes localisés dans des pays en dehors de l’Union européenne (Etats-Unis, Japon, Royaume-Uni, Brésil, Arabie Saoudite notamment) pour l’enregistrement du médicament ou le maintien de son autorisation de mise sur le marché, ou pour le suivi international de la pharmacovigilance auprès des autorités compétentes. Dans le cas où ces pays ne bénéficieraient pas d’une décision d’adéquation de la Commission Européenne (Etats-Unis, Brésil, Arabie Saoudite notamment), Theravia s’assurerait que des garanties adéquates (telles que celles prescrites par l’article 46 du RGPD) soient mises en œuvre pour garantir un niveau de sécurité équivalent : clauses contractuelles types, règles d'entreprise contraignantes, code de conduite, mécanisme de certification etc… ou de l’application de l’article 49 du RGPD (transfert pour des motifs d’intérêt public).

Vous pouvez obtenir des informations complémentaires sur ces garanties ou une copie de ces garanties auprès du laboratoire pharmaceutique Theravia, en adressant votre demande à :

Délégué à la protection des données (DPO)

16 rue Montrosier 92200 Neuilly-sur-Seine

Adresse email : data.protection@theravia.com

Pour exercer vos droits opposables et voies de recours effectives, vous pouvez également consulter le paragraphe intitulé « Quels sont vos droits et vos recours possibles ? ».

Combien de temps sont conservées vos données ?

Vos données personnelles sont conservées pendant une durée deux ans suivant l’approbation par l’ANSM du dernier rapport de synthèse prévue à l’article R. 5121-76-6 du CSP pour une utilisation active. Les données seront ensuite archivées en base intermédiaire durant une durée maximum de 15 ans. À l’issue de ces délais, vos données seront supprimées ou anonymisées.

Si aucune autorisation de mise sur le marché n'est accordée pour l’indication concernée, les données ne pourront pas être archivées en base intermédiaire au-delà d'une période de 70 ans à compter de : - l'expiration de la décision de l'ANSM établissant le cadre de prescription compassionnelle ; - la date de la décision de l'ANSM prononçant la suspension ou le retrait du cadre de prescription compassionnelle.

À l’issue de ces délais, vos données seront supprimées ou anonymisées.

Quels sont vos droits et vos recours possibles ?

Conformément à la réglementation applicable (en ce y compris le RGPD et la loi informatique et libertés), vous disposez, dans les cas prévus par la réglementation applicable, d’un droit d’accès à vos données à caractère personnel, d’un droit de rectification de ces données et d’un droit visant à limiter le traitement de ces données.

Le droit à l’effacement, le droit à la portabilité et le droit à l’opposition ne sont pas applicables à ce traitement.

Pour exercer l’un de ces droits, vous pouvez contacter le délégué à la protection des données (DPO) du laboratoire soit par courrier à l’adresse suivante  THERAVIA  16 rue Montrosier 92200 Neuilly-sur-Seine ou par email : data.protection@theravia.com, ce qui implique la transmission de votre identité au laboratoire.

Vous pouvez également introduire une réclamation auprès de la Commission nationale de l’informatique et des libertés (CNIL) notamment sur son site internet https://[www.cnil.fr](http://www.cnil.fr)/.

## **ANNEXE 5 : Rappel des modalités de déclaration des effets indésirables**

Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme, infirmier ou pharmacien ayant eu connaissance d’un effet indésirable susceptible d’être dû au médicament, doit en faire la déclaration.

Les autres professionnels de santé, peuvent également déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament, dont ils ont connaissance.

En outre, les professionnels de santé sont encouragés à déclarer toute situation particulière (cf. paragraphe ci-dessous « Que déclarer ? »).

Le patient ou son représentant légal ou la personne de confiance qu’il a désignée ou les associations agréées que pourrait solliciter le patient peut déclarer les effets indésirables/ situations particulières (cf. paragraphe ci-dessous « Que déclarer ? ») qu’il, ou son entourage, suspecte d’être liés à l’utilisation du médicament.

Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, graves et non graves, survenant dans des conditions d’utilisation conformes ou non conformes aux termes de l’autorisation, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d’usage détourné, d’abus, d’erreur médicamenteuse, d’exposition professionnelle, d’interaction médicamenteuse, d’un défaut de qualité d’un médicament ou de médicaments falsifiés, d’une exposition en cours de grossesse (maternelle ou via le sperme), d’une exposition paternelle (altération potentielle des spermatozoïdes), d’une exposition au cours de l’allaitement.

En outre, il convient également de déclarer toute situation particulière :

* toute erreur médicamenteuse sans effet indésirable, qu’elle soit avérée, ou interceptée en précisant la relation avec le médicament impliqué ainsi que tout risque d’erreur identifié,
* toute suspicion d’inefficacité thérapeutique (partielle ou totale), en dehors des progressions naturelles de la maladie sous-jacente (en particulier avec les vaccins, les contraceptifs, les traitements de pathologies mettant en jeu le pronostic vital, les résistances inattendues à des traitements médicamenteux ou toute autre situation jugée cliniquement pertinente),
* toute suspicion de transmission d’agents infectieux liée à un médicament ou à un produit,
* toute exposition à un médicament au cours de la grossesse ou de l’allaitement sans survenue d’effet indésirable ;
* toute situation jugée pertinente de déclarer.

Quand déclarer ?

Tous les effets indésirables / situations particulières doivent être déclarés dès que le professionnel de santé ou le patient en a connaissance.

Comment et à qui déclarer ?

⮱ Pour les professionnels de santé :

La déclaration se fait préférentiellement directement sur le portail de signalement : signalement.social-sante.gouv.fr/). La déclaration doit clairement indiquer que la prescription a été faite dans le contexte d’un cadre de prescription compassionnelle (CPC).

D’autres supports de déclaration peuvent être utilisés, tels qu’un courrier, un compte rendu d’hospitalisation, un fax, un courriel ou un appel téléphonique, adressés directement au CRPV du territoire duquel dépend le professionnel de santé. La liste indiquant l’adresse et les départements couverts par chaque CRPV est disponible sur le site Internet de l’ANSM.

⮱ Pour les patients et/ou les associations de patients

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables / situations particulières auprès du médecin, du pharmacien ou de l’infirmier/ère. Il est également possible de déclarer les effets indésirables/situations particulières directement via le portail de signalement : signalement.social-sante.gouv.fr en précisant que le traitement est administré dans le contexte d’un cadre de prescription compassionnelle (CPC).

D’autres supports de déclaration peuvent être utilisés, tels qu’un courrier, un courriel, ou un appel téléphonique, adressés directement au CRPV dont la personne ayant présenté l’effet indésirable dépend géographiquement. La liste indiquant l’adresse et les départements couverts par chaque CRPV est disponible sur le site Internet de l’ANSM.

## ANNEXE 6 : Disposition législatives et réglementaires relatives au CPC

**Généralités**

L’article L.5121-12-1 III du code de la santé publique permet à l’Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) d’élaborer un cadre de prescription compassionnelle (CPC) afin de sécuriser la prescription d’une spécialité pharmaceutique disposant d’une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, dans une indication non conforme à son AMM.

Il s’agit d’une procédure dérogatoire exceptionnelle, d’une durée limitée à 3 ans, renouvelable.

Le CPC permet de répondre à un besoin thérapeutique dès lors que le rapport bénéfice/risque du médicament est présumé favorable. Précisément, une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription au titre d’un CPC en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une autorisation d’accès précoce (AAP) dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées. Le prescripteur peut ainsi recourir au médicament dans le CPC pour répondre aux besoins spéciaux de son patient, appréciés à l'issue d'un examen effectif de ce dernier, et en se fondant sur les considérations thérapeutiques qui lui sont propres.

Il peut s’accompagner le cas échéant d’un suivi des patients traités dans l’indication considérée, permettant de recueillir davantage d’informations sur l’efficacité, les effets indésirables, les conditions réelles d’utilisation ou les caractéristiques de la population de patients concernée.

**Engagement des professionnels de santé**

Les professionnels de santé en charge de la prescription et de la délivrance d’une spécialité dans l’indication faisant l’objet d’un CPC s’engagent à respecter le protocole d’utilisation thérapeutique et de suivi des patients joint au CPC (cf. Chapitre 2 « Note d’information destinée aux professionnels de santé intervenant dans le CPC ») et le cas échéant à participer à la collecte de données.

**Protocole d’utilisation thérapeutique et de suivi des patients**

Le protocole d’utilisation thérapeutique et de suivi des patients définit les critères de prescription, de dispensation et d’administration du médicament ainsi que les modalités de surveillance des patients traités.

Il décrit également les modalités de collecte des données issues de ce suivi et les conditions réelles d’utilisation du médicament.

Le protocole d’utilisation thérapeutique et de suivi des patients comporte les documents suivants :

- Des fiches de suivi (d’initiation, de suivi et d’arrêt de traitement) permettant le recueil des données des patients traités dans le CPC) (cf. annexe 1).

- Un argumentaire sur les données relatives à l’efficacité et à la sécurité d’ORPHACOL dans le CPC (cf. annexe 2).

- Une note d’information à destination des patients sur les conditions d’utilisation du médicament dans le CPC (cf. annexe 3). Le patient peut également consulter la notice annexée à l’AMM, présente dans les boites et également consultable sur le site internet suivant : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

- Une information à destination des professionnels de santé sur les conditions d’utilisation du médicament dans le CPC. Les prescripteurs sont par ailleurs invités à consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) annexé à l’AMM, consultable sur le site internet suivant : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

- Un rappel des modalités de déclaration des effets indésirables (cf. annexe 5).

Le PUT-SP et ses annexes sont disponibles sur le site Internet de l’ANSM ([documents de référence – accès compassionnel/accès précoce – Référentiel des spécialités en accès dérogatoire - CPC en cours](https://ansm.sante.fr/documents/reference/referentiel-des-specialites-en-acces-derogatoire?checked%5B%5D=cpc+en+cours)). Il est également mis à la disposition des professionnels de santé concernés, par le laboratoire.

**Rôle du laboratoire**

Le titulaire de l’AMM du médicament ou l’entreprise en charge de son exploitation :

* + - prend en charge le coût du suivi du médicament et organise la collecte de données, le cas échéant ;
		- collecte les fiches, d’initiation, de suivi, de fin de traitement ;
		- est responsable de traitement au sens du règlement général sur la protection des données (RGPD) ;
		- collecte et analyse toutes les informations recueillies dans le cadre du PUT-SP.

Les données collectées par le laboratoire concernent notamment :

* + les caractéristiques des patients traités ;
	+ les modalités effectives d’utilisation du médicament ;
	+ les données d’efficacité et de sécurité (données de pharmacovigilance) ; ainsi que toute information utile à l’évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l’emploi du médicament dans l’indication du CPC en France et à l’étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.
		- établit un rapport de synthèse portant sur les informations relatives à l'efficacité, à la sécurité et aux conditions réelles d'utilisation d’ORPHACOL ainsi qu’un projet de résumé qu’il transmet à l'ANSM selon la périodicité définie en page 1 du présent PUT-SP.

La période de suivi couvre la période comprise entre la date de début du CPC et la date d’anniversaire correspondante. Le délai de transmission du rapport par les laboratoires exploitants ne doit pas excéder deux mois.

**Exploitation des données**

L’ensemble des données collectées par les prescripteurs / professionnels de santé dans le contexte du CPC seront recueillies et analysées par le laboratoire concerné et des rapports de synthèse sont transmis à l’ANSM annuellement.

L’ANSM assure une surveillance nationale de l’utilisation d’ORPHACOL en collaboration, le cas échéant avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Montpellier en charge du suivi. Les données seront collectées et envoyées jusqu’à la fin de traitement du dernier patient inclus dans le CPC.

Les résumés de ces rapports validés par l’ANSM sont publiés sur son site Internet : [www.ansm.sante.fr.](http://www.ansm.sante.fr/)

1. NB : Le CPC entre en vigueur, le lendemain de sa publication sur le site internet de l’ANSM [↑](#footnote-ref-1)