Guide

Signalement par les entreprises d'une prescription ou utilisation non conforme de médicament

Guide à l'attention des entreprises qui exploitent des spécialités pharmaceutiques

Novembre 2026

Sommaire

CONTEXTE REGLEMENTAIRE 3

USAGES NON CONFORMES DEVANT FAIRE L'OBJET D'UN DEPOT DE DOSSIER A L'ANSM SELON CETTE PROCEDURE 4

Usages non conformes concernés 4

Usages non conformes : signalements sollicités ou spontanés 5

INFORMATIONS A TRANSMETTRE A L'ANSM DANS LE CADRE DU SIGNALEMENT 5

Informations administratives 5

Description de l'usage non conforme 5

Analyse de risque lié à l'usage non conforme 6

Mesures prises, en cours ou envisagées 7

MODALITES DE SIGNALEMENT 8

PAGE DE GARDE DU SIGNALEMENT 9

Contexte réglementaire

L'article L. 5121-14-3 du code de la santé publique stipule que :

« *L'entreprise qui exploite une spécialité contribue au bon usage de cette dernière en veillant notamment à ce qu'elle soit prescrite dans le respect de son autorisation de mise sur le marché (AMM) mentionnée à l'article L. 5121-8 et, le cas échéant, de ses autorisations ou cadres de prescription compassionnelle mentionnés aux articles L. 5121-12 et L. 5121-12-1, de son enregistrement mentionné aux articles L. 5121-13 ou L. 5121-14-1, de son autorisation mentionnée à l'article L. 5121-9-1 ou de son autorisation d'importation parallèle mentionnée à l'article L. 5121-17.*

Elle prend toutes les mesures d'information qu'elle juge appropriées à l'attention des professionnels de santé relevant de la quatrième partie du présent code lorsqu'elle constate des prescriptions non conformes au bon usage de cette spécialité tel que défini au premier alinéa et en avise sans délai l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ».

Par ailleurs, l'article R. 5121-164 du code de la santé publique mentionne au 7° que l'entreprise qui exploite une spécialité *« Fourni[t] au directeur général de l'ANSM toute autre information présentant un intérêt pour l'évaluation des risques et des bénéfices liés à un médicament ou à un produit, notamment les résultats tant positifs que négatifs des recherches biomédicales et des études de sécurité et d'efficacité pour toutes les indications et populations, qu'elles soient mentionnées ou non dans l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que les données concernant toute utilisation du médicament non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché et toute information relative au volume des ventes et à la prescription pour le médicament ou le produit concerné. »*

Ainsi, la réglementation prévoit que les entreprises qui exploitent une spécialité pharmaceutique signalent à l'ANSM toute prescription ou utilisation non conforme à une autorisation (AMM, AAC[1], AAP[2], AIP), un enregistrement ou un Cadre de Prescription Compassionnelle (CPC) dont elles ont connaissance dès que les conclusions de l'analyse de risque et, le cas échéant, les projets de mesures correctives envisagées, sont disponibles.

Ce signalement intervient sans préjudice des autres dispositions, notamment communautaires, prévoyant la transmission d'informations sur l'usage réel des médicaments, par exemple dans le cadre d'un plan de gestion des risques (PGR) ou d'un rapport périodique de sécurité (PSUR/PBRER), ou encore par le signalement des effets indésirables intervenant dans le cadre d'un usage non conforme.

De plus, l'article L. 5121-9-3 du code de la santé publique stipule qu'« *afin de pouvoir évaluer en continu le rapport entre les bénéfices et les risques liés au médicament tel que défini au premier alinéa de l'article L. 5121-9, l'ANSM peut à tout moment demander au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de transmettre des données démontrant que ce rapport reste favorable* ».

[1] *Autorisation d'Accès Compassionnel*

[2] *Autorisation d'Accès Précoce*

Ainsi, l'ANSM peut solliciter un dossier d'usage non conforme auprès des entreprises qui exploitent une spécialité pharmaceutique pour laquelle un signalement d'usage non conforme potentiel ou avéré a été porté à sa connaissance.

Usages non conformes devant faire l'objet d'un dépôt de dossier à l'ANSM selon cette procédure

Usages non conformes concernés

Les signalements ne doivent concerner que les usages médicamenteux non conformes intentionnels et dans un but médical, constatés sur le territoire national et qu'il soit accompagné ou non d'un effet indésirable.

Les cas d'usage non conforme non intentionnel tel qu'une erreur médicamenteuse ou les usages non conformes intentionnels et sans but médical tels que l'abus, pour lesquels il existe déjà des systèmes de déclaration spécifiques[3], ne sont pas concernés par le présent guide.

Lorsqu'un risque d'usage non conforme a été identifié en tant que tel dans le cadre d'un PGR et qu'il fait déjà l'objet de mesures spécifiques, il n'est pas non plus nécessaire de procéder à un signalement supplémentaire selon ces modalités.

L'usage non conforme peut concerner notamment l'indication, les caractéristiques des patients, la voie d'administration, les modalités d'administration ou la posologie. Il peut s'agir par exemple :

- d'un usage médicamenteux non justifié, c'est-à-dire pour lequel le rapport bénéfice/risque n'est pas connu ou n'a pas été jugé positif, et qui présente un risque pour la santé des patients, en termes de sécurité d'emploi ou de perte de chance,
- d'une situation où l'usage non conforme répond à un besoin médical, et pour lequel un développement susceptible d'aboutir à une nouvelle AMM ou à une modification de l'AMM existante ou à un encadrement de la pratique devrait être envisagé.

Un signalement documenté est requis pour chaque pratique d'usage non conforme identifiée (voir modalités de signalement).

3 En cas d'effet indésirable, d'effet survenant suite à un cas d'abus, d'erreur ou de risque d'erreur médicamenteuse, des formulaires ou procédures dédiés doivent être utilisés (www.ansm.sante.fr --> Déclarer un effet indésirable)

Usages non conformes : signalements sollicités ou spontanés

Signalement d'usage non conforme sollicité

Si l'ANSM a connaissance d'un usage non conforme d'un médicament notamment suite à un signalement des réseaux de vigilance ou d'un professionnel de santé, d'une association de patients ou de victimes ou d'une autre instance de santé, elle peut alors solliciter par courrier la ou les entreprises exploitant le ou les médicaments impliqués afin qu'elles déposent, dans un délai préciser dans le courrier, un dossier d'usage non conforme selon les modalités décrites dans le présent document.

Lorsqu'un suivi est nécessaire, l'ANSM peut demander un dépôt de dossier d'usage non conforme périodique.

Signalement d'usage non conforme spontané

Le signalement est requis lorsque l'usage non conforme dont a connaissance l'entreprise expose les patients à un risque important, et/ou concerne une population fragile ou une maladie rare et/ou est répandu. L'analyse de risque préalable au signalement permet d'arriver à ces conclusions.

Informations à transmettre à l'ANSM dans le cadre du signalement

Informations administratives

Les informations suivantes sont à communiquer :

- nom de l'entreprise qui exploite la ou les spécialités pharmaceutiques concernées,
- substance active ou association de substances actives concernée(s) (DCI),
- nom de la ou des spécialités pharmaceutiques concernées,
- statut réglementaire (AMM, AAC, AAP, CPC, AIP, enregistrement).

Description de l'usage non conforme

L'usage non conforme est décrit en précisant :

- le nombre de cas d'usage non conforme enregistré et leur répartition par année ;
- s'il s'agit d'un usage hors indication ou hors modalités d'utilisation définies dans l'autorisation, l'enregistrement ou le CPC ;
- le contexte clinique : indication thérapeutique pour laquelle le médicament est utilisé dans ce contexte, utilisation dans une maladie rare, ou toute autre situation particulière ou information utile ;

- les caractéristiques des patients concernés par l'usage non conforme : âge ou tranche d'âge, sexe, spécificités particulières, ou toute autre information utile ;
- le profil des prescripteurs concernés par l'usage non conforme : spécialité médicale, mode d'exercice, ou toute autre information utile ;les modalités d'utilisation du médicament : voie d'administration, posologie, durée de traitement, ou toute autre information utile ;
- les modalités d'obtention du médicament : sur prescription, médicament d'un tiers, obtention illégale, ou toute autre information utile ;
- une analyse quantitative et qualitative des cas d'usage non conforme avec effet indésirable (avec les numéros d'enregistrement dans Eudravigilance en annexe) et sans effet indésirable;
- la ou les sources de remontée de l'information ainsi que le contexte : professionnels de santé, particuliers ou institutionnels ; congrès, veille bibliographique, visite médicale, information médicale, pharmacovigilance ; situation de rupture de stock ou d'arrêt de commercialisation, etc. ;
- le fondement éventuel de l'usage non conforme : recommandations, publications scientifiques, AMM à l'étranger, ou tout autre document ;
- tout autre information utile.

L'entreprise peut compléter ultérieurement son signalement lorsqu'elle dispose de nouvelles données.

Analyse de risque lié à l'usage non conforme

Une analyse de risque est réalisée et transmise avec le signalement. Elle repose notamment sur les données suivantes :

1. une estimation du nombre de patients concernés en France (patients exposés dans le cadre de l'usage non conforme ou à défaut population cible) et de la part qu'ils représentent au sein de la population totale traitée par le médicament (en précisant la méthodologie ou les sources d'information utilisées) ;
2. une synthèse des données existantes issues de la littérature, des congrès, de la pharmacovigilance (préciser la zone géographique et la période), d'expériences à l'étranger, de bases de données disponibles, etc. sur le bénéfice et le risque liés à cet usage,
3. une estimation, au moment du signalement, des conséquences possibles en termes de santé publique,
4. une conclusion sur le rapport bénéfice/risque estimé pour les patients et sur la nécessité ou non de prendre des mesures adaptées pour limiter ou rendre conforme l'usage identifié

Sur la base des conclusions de son analyse, l'entreprise indique clairement :

- **si l'usage non conforme constitue un signal potentiel en raison notamment d'un risque pour la santé des patients, nécessitant des investigations/une surveillance et des actions/mesures de réduction du risque envisagées le cas échéant.**
- **si l'usage non conforme est potentiellement adapté au regard des connaissances actuelles sur le médicament (par exemple littérature**

scientifique ou recommandations des autorités ou des sociétés savantes) et des mesures pour le rendre conforme le cas échéant.

L'entreprise actualise son analyse de risque par la suite si elle dispose de nouvelles données.

Mesures prises, en cours ou envisagées

Le cas échéant, les différentes mesures prises, en cours ou envisagées, qu'elles soient destinées à limiter l'usage non conforme ou à développer et valider l'usage non conforme, sont présentées lors du signalement.

➢ Limiter l'usage non conforme

Les mesures peuvent être :

- Une communication

Le plan de communication, à savoir le projet de mode de diffusion de l'information, la ou les cibles, le calendrier et le contenu des documents proposés dans ce cadre, est décrit.
Il est rappelé que toute communication relative à la sécurité du médicament doit être préalablement validée par l'ANSM. Elle peut être également consultée pour tout autre projet de communication.

- Une demande de modification de l'autorisation

Les modifications envisagées, dans l'objectif notamment de renforcer ou compléter l'information du produit validée destinée aux professionnels de santé et/ou aux patients (RCP / notice / étiquetage), ainsi que le calendrier prévisionnel de soumission des demandes de modification concernées sont alors précisés.

La création d'un PGR ou la mise à jour du PGR validé dans le dossier d'AMM peut également être envisagée.

- Autres

Toute autre mesure prise, en cours ou envisagée est également présentée.

Il est également important que l'entreprise prévoit de mettre en place un suivi de l'usage non conforme et une évaluation de l'efficacité des mesures destinées à limiter cet usage le cas échéant. Le mode de suivi et les résultats de l'évaluation sont le cas échéant également transmis à l'ANSM dès que disponibles.

➢ Rendre l'usage conforme via une modification de l'autorisation ou une nouvelle autorisation

Il peut s'agir d'envisager à court ou moyen terme :

- des recherches biomédicales,
- des recherches bibliographiques,
- ou toute autre mesure, à préciser.

L'objectif exact et un calendrier prévisionnel de tels projets sont décrits à l'occasion du signalement.

Modalités de signalement

Les modalités pratiques sont les suivantes :

- Rédiger le document de signalement en respectant le plan suivant :

  Page de garde (voir annexe)

  I. Description de l'usage non conforme *(détails en III.2)*

  II. Analyse de risque lié à l'usage non conforme *(détails en III.3)*

  III. Mesures prises, en cours ou envisagées *(détails en III.4)*

  IV. Liste de pièces jointes
- Adresser le document de signalement et les pièces jointes le cas échéant à l'ANSM via la plateforme Démarches numériques
- Un accusé de réception automatique confirmera que le message est arrivé à destination.
- Mettre à jour le dossier afin d'y apporter un complément d'information le cas échéant.

A noter :

Un signalement spécifique est requis pour chaque pratique d'usage non conforme identifiée. Par conséquent, pour une même spécialité pharmaceutique, autant de signalements que d'usages non conformes constatés avec cette spécialité sont adressés à l'ANSM.

Attention, il n'est pas requis de signalement pour chaque cas individuel d'usage non conforme signalé au laboratoire, mais bien pour chaque pratique d'usage non conforme identifiée par l'entreprise exploitant.

A contrario, un même signalement peut concerner plusieurs spécialités pour lesquelles le même usage non conforme a été identifié.

Lorsque le signalement concerne plusieurs spécialités ayant le même principe actif et les mêmes indications, une soumission mutualisée des données non confidentielles (par exemple, les données bibliographiques) entre les différentes entreprises exploitant ces spécialités est possible et encouragée. Les différentes entreprises et spécialités devront être clairement identifiées dans le rapport, ainsi que l'entreprise coordinatrice.

Annexes

Page de garde du signalement

- *Entreprise(s) qui exploite(nt) la ou les spécialités pharmaceutiques concernées :*

  Entreprise coordinatrice (le cas échéant)

  Si dossier mutualisé : sous forme de tableau

- *Substance active ou association de substances actives concernée(s) (DCI) :*

- *Spécialité(s) pharmaceutique(s) concernée(s) :*

- *Statut réglementaire (plusieurs cases peuvent être cochées) :*

AMM ☐ Accès compassionnel : CPC ☐ AAC ☐

Accès Précoce ☐ AIP ☐ Enregistrement ☐

- Le signalement fait-il suite à une demande de l'ANSM :

  oui ☐ non ☐

- Usage non conforme :

L'usage non conforme représente-t-il un signal potentiel en raison notamment d'un risque pour la santé des patients ?

oui ☐ non ☐

L'usage non conforme est-il potentiellement adapté au regard des connaissances actuelles sur le médicament (par exemple littérature scientifique ou recommandations des autorités ou des sociétés savantes) ?

oui ☐ non ☐

143/147, boulevard Anatole France
F-93285 Saint-Denis Cedex
Tél. : +33 (0) 1 55 87 30 00

ansm.sante.fr • **@ansm**