

Protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP)

Cadre de prescription compassionnelle

Carvédilol 6,25 mg, comprimé sécable

Carvédilol 12,5 mg, comprimé sécable

Protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP)

Le CPC	
Spécialité(s)	KREDEX 6,25 mg, comprimé sécable KREDEX 12,5 mg, comprimé sécable et les spécialités qui appartiennent aux mêmes groupes génériques
DCI	Carvédilol
Indication du CPC	Prévention de la décompensation hépatique chez les patients adultes ayant une hypertension portale cliniquement significative. Prophylaxie secondaire de la rupture de varice œsophagienne ou gastrique liée à l'hypertension portale chez les patients adultes
Date du CPC	12/11/2025
Périodicité des rapports de synthèse	Annuelle
Renseignements administratifs	
Laboratoires	Laboratoires : Arrow Generiques Teva Santé, Viatris Santé, EG Labo et Cheplapharm France Coordonnées de la Cellule CPC CARVEDILOL N° vert : 08 00 96 00 28 N° fax : 02 46 99 03 85 Adresse email: cpc-carvedilol@euraxipharma.fr Plateforme électronique à destination des professionnels de santé : www.carvedilol.fr
Contact à l'ANSM	cpc@ansm.sante.fr
CRPV en charge du suivi du cadre de prescription compassionnelle, le cas échéant	Paris Fernand Widal

Dernière date de mise à jour : *Novembre 2025*.

Sommaire

1. LES MEDICAMENTS	4
2. MODALITES PRATIQUES DE SUIVI DES PATIENTS TRAITES	6
3. Note d'information destinée aux professionnels de santé intervenant dans le CPC	9
4. ANNEXES	11
ANNEXE 1 : Fiches d'initiation, de suivi des patients et de collecte de données et d'arrêt*	11
ANNEXE 2 : Argumentaire et Références bibliographiques	19
ANNEXE 3 : Note d'information destinée aux patients bénéficiant d'un médicament dans un cadre de prescription compassionnelle.....	21
ANNEXE 4 : Note d'information sur le traitement des données personnelles	24
ANNEXE 5 : Rappel des modalités de déclaration des effets indésirables.....	31
ANNEXE 6 : Disposition législatives et réglementaires relatives au CPC.....	33

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

BNS : bêtabloquants non sélectifs

BDPM : base de données publique des médicaments

CPC : cadre de prescription compassionnelle

PAD : pression artérielle diastolique

PAS : pression artérielle systolique

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).

1. LES MEDICAMENTS

Spécialités concernées

KREDEX (carvédilol) 6,25 mg, 12,5 mg, comprimés sécables et les médicaments qui appartiennent aux mêmes groupes génériques.

Caractéristiques du médicament

Le carvédilol est un mélange racémique de deux énantiomères (R- et S-carvédilol) et est un antagoniste des récepteurs alpha et bêta-adrénergiques à action multiple. Le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques est associé à l'énantiomère S et est non sélectif pour les récepteurs bêta1 et bêta2-adrénergiques, tandis que les deux énantiomères ont les mêmes propriétés de blocage spécifiques des récepteurs alpha1-adrénergiques.

Dans le cadre de leurs AMMs les spécialités à base de carvédilol sont indiquées dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable, légère, modérée et sévère (fraction d'éjection $\leq 35\%$), en association avec le traitement conventionnel comportant inhibiteur de l'enzyme de conversion, diurétique et, le plus souvent, digitalique.

Indication et conditions d'utilisation dans le CPC

Le présent CPC vise à sécuriser, via la mise en place d'un suivi, l'utilisation du carvédilol, dans :

- la prévention de la décompensation hépatique chez les patients adultes ayant une hypertension portale cliniquement significative,
- la prophylaxie secondaire de la rupture de varice œsophagienne ou gastrique liée à l'hypertension portale chez les patients adultes.

En effet, dans cette population non couverte par l'AMM et pour laquelle il existe un besoin thérapeutique, l'efficacité et la sécurité du carvédilol, 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 prescrivait du carvédilol 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

Le premier jour, une première dose de 3,125 mg (un demi-comprimé de 6,25 mg) doit être instaurée sous surveillance médicale particulière pendant au moins 3 heures.

Si cette première administration s'est révélée être bien tolérée (fréquence cardiaque > 50 batt./min., pression artérielle systolique > 85 mmHg et absence de signes cliniques d'intolérance), la posologie sera augmentée le lendemain de la première administration à 3,125 mg deux fois par jour. Cette posologie sera maintenue pendant au moins deux semaines.

Si la posologie de 3,125 mg deux fois par jour est bien tolérée, elle sera progressivement augmentée à intervalles d'au moins deux semaines à 6,25 mg deux fois par jour.

La dose maximale est de 12,5 mg par jour.

Si le traitement par carvedilol est arrêté pendant plus de deux semaines, la dose de reprise devra être de 3,125 mg deux fois par jour.

Les éléments ci-dessous sont d'intérêt dans l'indication du CPC. Pour une information complète, se reporter aux RCP des spécialités concernées disponibles sur la base de données publique des médicaments, à l'adresse suivante : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Contre-indications.

Il est à souligner que bien que dans le cadre de son AMM, le carvedilol soit contre-indiqué en cas de signes cliniques de dysfonctionnement hépatique, le rapport bénéfice/risque de ce médicament est présumé favorable dans l'indication du CPC.

Une étude de pharmacocinétique chez des patients présentant une cirrhose hépatique a montré que l'exposition au carvedilol (aire sous la courbe) a augmenté de 6,8 fois chez les patients avec insuffisance hépatique comparé aux sujets sains.

Mises en Garde/Précautions d'Emploi :

Mises en garde spéciales

Le traitement conventionnel de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à posologie optimale (inhibiteur de l'enzyme de conversion, diurétique et le plus souvent digitalique) est indispensable avant d'initier le traitement par carvedilol.

L'état du patient doit être stable depuis au moins 4 semaines avant la première prise de carvedilol pour les patients en insuffisance cardiaque légère, modérée et sévère.

La surveillance du patient doit prendre en compte le fait que le traitement par carvedilol, comme tout traitement bêta-bloquant, peut entraîner une aggravation de l'insuffisance cardiaque par effet inotrope négatif, notamment pendant la phase de titration des doses.

Le traitement est instauré par une première dose, suivie d'une posologie initiale faible puis progressivement croissante sous surveillance médicale spécialisée, particulièrement chez le sujet âgé de plus de 65 ans et chez les patients présentant une pression artérielle systolique de base inférieure ou égale à 105 mmHg ([voir](#) rubrique 4.2 et Précautions d'emploi).

Ne pas interrompre brutalement le traitement, particulièrement chez le patient coronarien (risque de troubles du rythme graves, d'infarctus du myocarde ou de mort subite), sauf en cas de nécessité (bradycardie symptomatique, hypotension sévère, choc cardiogénique ou BAV).

Effets indésirables

Précisions sur certains effets indésirables

La fréquence des effets indésirables ne dépend pas de la dose, à l'exception des étourdissements, des anomalies de la vision et de la bradycardie.

Les étourdissements, syncopes, céphalées et l'asthénie sont généralement légers et surviennent surtout en début de traitement.

Chez les patients en insuffisance cardiaque congestive, une aggravation de l'insuffisance cardiaque et une rétention hydrique peuvent se produire pendant la phase de titration des doses (voir rubrique 4.4). Une détérioration réversible de la fonction rénale a été observée avec carvedilol dans le traitement de patients présentant une insuffisance cardiaque chronique et une faible tension artérielle, une maladie cardiaque ischémique et une atteinte vasculaire diffuse et/ou une insuffisance rénale sous-jacente (voir rubrique 4.4).

Conditions de prescription et de délivrance du CPC

Liste I

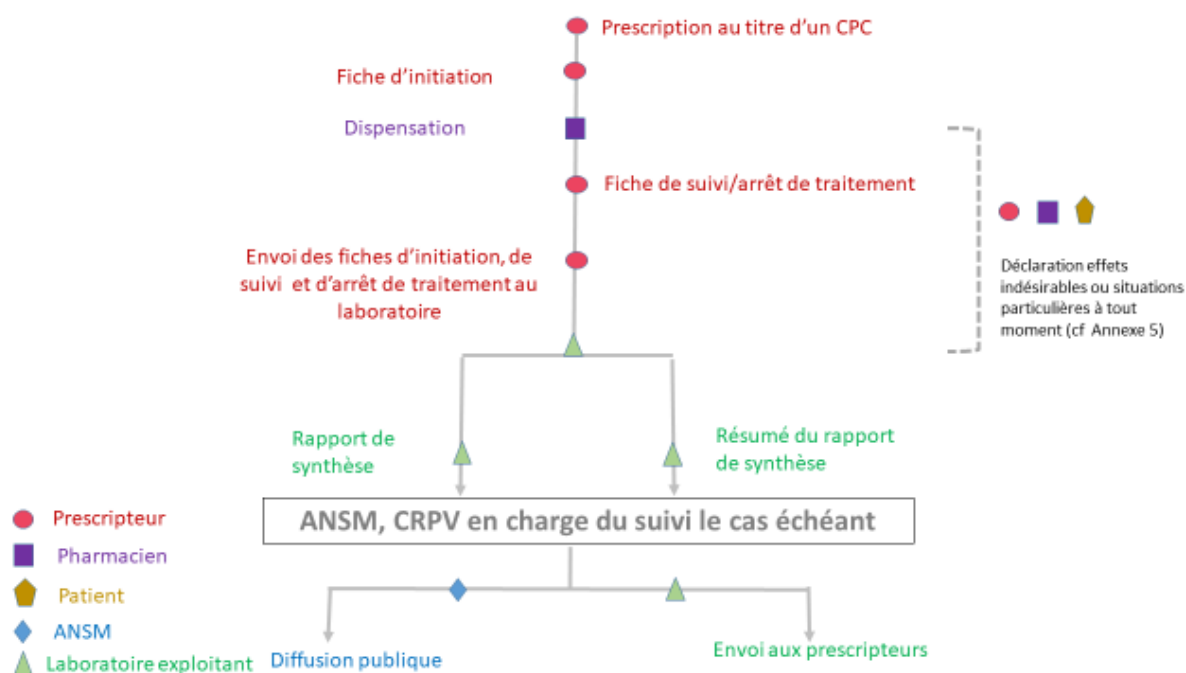
Prescription réservée aux spécialistes en hépato-gastro-entérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

En complément des conditions de prescription et de délivrance, se reporter au chapitre « Note d'information destinée aux professionnels de santé intervenant dans le CPC » pour plus d'informations sur les mentions obligatoires à porter sur l'ordonnance.

2. MODALITES PRATIQUES DE SUIVI DES PATIENTS TRAITES

Suivi des patients traités avec collecte de données



Les patients seront suivis conformément aux recommandations cliniques actuelles sur le traitement de l'hypertension portale (Consensus en hypertension portale : Baveno VII-2023). Les examens pourront varier en fonction de la gravité et de la cause initiale de la maladie, et devront être décidés par le médecin prescripteur, en tenant compte également des éventuelles contre-indications aux examens concernés. Les paramètres à suivre peuvent inclure (liste non exhaustive) :

Etiologie de l'HTP :

- **infra-hépatiques** : Thrombose de la veine porte, Cavernome portal, Compression ou envahissement de la veine porte
- **intra-hépatiques** : la bilharziose, la sarcoïdose, la fibrose hépatique congénitale, l'amyloïdose et la cirrhose
- **supra-hépatiques** : Syndrome de Budd-Chiari

En cas de Cirrhose hépatique : score Child-Turcotte-Pugh

Signes cliniques et échographiques de l'HTP :

- Présence d'une ascite clinique et /ou radiologique
- Présence d'une circulation veineuse collatérale,
- Mesure de l'élasticité en kPa,
- Présence de varices œsogastriques et/gastriques
- Gradient d'HTP en mmHg.
- Taux de plaquettes : par mm³.

Suivi de l'HTP sous traitement par carvedilol :

- Suivi Endoscopique : présence de varices œsophagiennes et/ou gastriques, présence de signes rouges
- Surveillance clinique et échographique : présence d'ascite et de la splénomégalie

Suivi du traitement bêta-bloquant par carvedilol :

- PAS et PAD en mmHg
- Fréquence cardiaque : battements/min.

3. Note d'information destinée aux professionnels de santé intervenant dans le CPC

Rôle du prescripteur

Les patients qui auraient débuté le traitement par carvédilol 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 du carvédilol 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 ans. Une fiche annuelle de suivi de traitement (annexe 1) est remplie. Selon l'état clinique du patient ou l'évolution de la pathologie, des suivis plus fréquents peuvent s'avérer nécessaires. Cette décision est laissée à l'appréciation du médecin prescripteur.

En cas de survenue d'effet(s) indésirable(s), le prescripteur le(s) déclare dès que possible (voir modalités de déclaration des effets indésirables en annexe 5) en mentionnant que le patient est traité au titre du CPC, que l'effet indésirable ait entraîné ou non un arrêt temporaire ou définitif de traitement.

En cas d'arrêt définitif de traitement une fiche d'arrêt définitif de traitement est également renseignée 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 de carvedilol, 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, de suivi et d'arrêt (annexe 1) et les adresser sur la plateforme électronique à destination des professionnels de santé : www.carvedilol.fr.

Les données collectées par le prescripteur dans le contexte du CPC sont recueillies et analysées par les laboratoires concernés et font l'objet de rapports périodiques et de leurs résumés transmis à l'ANSM tous les ans, 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

Les laboratoires concernés privilégieront une élaboration conjointe de ces rapports et de leurs résumés.

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](#) ».

Laboratoire	Coordonnées du Délégué à la Protection des Données
Arrow	dpo@aurobindo.com et dpr@laboratoire-arrow.com
Cheplapharm France	dpo@cheplapharm.fr
EG Labo	donneespersonnelles@eglabo.fr
Teva Santé	EUPrivacy@tevaEU.com
Viatis Santé	dataprivacy@viatis.com

4. ANNEXES

ANNEXE 1 : Fiches d'initiation, de suivi, d'arrêt de traitement des patients et de collecte de données *

Fiche d'initiation de traitement

Carvédilol

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) : ____

Indication :

- ☐ Prévention de la décompensation hépatique chez les patients adultes ayant une hypertension portale cliniquement significative
- ☐ Prophylaxie secondaire de la rupture de varice œsophagienne ou gastrique liée à l'hypertension portale chez les patients adultes.

Dans ces indications, traitement par carvédilol débuté :

- ☐ au titre du CPC
- ☐ avant la mise en place du CPC. Si oui :

Date d'initiation : ____/____/____(JJ/MM/AAAA)

- Etiologie de l'hypertension portale (Date de diagnostic : ____/____/____(JJ/MM/AAAA):

☐ Cirrhose hépatique :

- Score de Child-Turcotte-Pugh: ☐A ☐B ☐C
- Origine : ☐Intoxication alcoolique ☐VHB ☐VHC ☐Syndrome métabolique
☐Autre, merci de préciser : _____

☐ Mécanisme d'obstruction (thrombose)

☐ Fistule artérioveineuse

☐ Splénomégalie massive causée par un trouble hématologique primaire

☐ Hypertension portale idiopathique

☐ Autres troubles périportaux (p. ex., cholangite biliaire primitive, sarcoïdose, fibrose hépatique congénitale)

☐ Schistosomiase (bilharziose)

☐ Syndrome d'obstruction sinusoïdale hépatique (maladie veino-occlusive hépatique)

☐ Résistance au remplissage du cœur droit (Péricardite constrictive ou cardiomyopathie restrictive)

- Hypertension portale cliniquement significative avec :

☐ Gradient porto-cave ≥ 10 mmHg

☐ Ascite (y compris uniquement radiologique)

☐ Splénomégalie

☐ présence de varices œsophagiennes quel que soit le grade et le score de Child-Turcotte-Pugh

☐ présence de varices gastriques quel que soit le grade et le score de Child-Turcotte-Pugh

☐ présence de dérivations porto-systémiques

☐ mesure d'une élasticité ≥ 25 kPa (hors obésité)

Le patient a-t-il présenté un ou plusieurs signes de décompensation hépatique :

☐ Oui, si oui à préciser

☐ Albumine ascite > 11 g/L

☐ Albumine sérique > 11 g/L

☐ Encéphalopathie grade ≥ 2 selon West-Haven

☐ Hémorragie par rupture de varices oeso-gastriques

☐ Autre, préciser : _____

☐ Non

Précédents traitements de l'hypertension portale :

☐ Régime pauvre en sel

☐ Prise de diurétique

☐ Prise de bêtabloquants

☐ Anastomose/ TIPS (shunt porto-systémiques)

☐ Ligature de varice œsophagienne

☐ Ponction d'ascite : paracentèse

☐ Autre, préciser : _____

Paramètres à l'initiation du traitement :

- Pression artérielle systolique (mmHg) : ou ☐ valeur inconnue
- Pression artérielle diastolique (mmHg) : ou ☐ valeur inconnue
- Fréquence cardiaque (bpm) : ou ☐ valeur inconnue

- Bilan enzymatique hépatique :
 - ASAT (nombre de fois la norme) : N ou ☐ valeur inconnue
 - ALAT (nombre de fois la norme) : N ou ☐ valeur inconnue
- γGT (nombre de fois la norme) : N ou ☐ valeur inconnue
- Albumine sérique (g/L) : ou ☐ valeur inconnue
- Clairance de la créatinine (mL/min) : ou ☐ valeur inconnue
- Bilan hématologique :
 - TP (%) : ou ☐ valeur inconnue
 - Plaquettes (mm3) : ou ☐ valeur inconnue

Traitement par carvedilol :

Posologie : Dosage prescrit (mg/jour) :

Le premier jour, une première dose de 3,125 mg (un demi-comprimé de 6,25 mg) doit être instaurée sous surveillance médicale particulière pendant au moins 3 heures.

Si cette première administration s'est révélée être bien tolérée (fréquence cardiaque > 50 batt./min., pression artérielle systolique > 85 mmHg et absence de signes cliniques d'intolérance), la posologie sera augmentée le lendemain de la première administration à 3,125 mg deux fois par jour. Cette posologie sera maintenue pendant au moins deux semaines.

Si la posologie de 3,125 mg deux fois par jour est bien tolérée, elle sera progressivement augmentée à intervalles d'au moins deux semaines à 6,25 mg deux fois par jour.

La dose maximale est de 12,5 mg par jour.

Si le traitement par carvedilol est arrêté pendant plus de deux semaines, la dose de reprise devra être de 3,125 mg deux fois par jour.

Identification du prescripteur

Nom/Prénom :

Spécialité :

N° RPPS :

Hôpital :

☐ CHU ☐ CHG ☐ CLCC ☐ centre privé ☐ cabinet ville

Numéro FINESS :

Tél :

E-mail :

Date :

Cachet et signature du médecin :

Fiche annuelle de suivi de traitement

A remplir par le prescripteur

Date de la visite : ____/____/____

Visite de suivi Annuelle : ☐ M12 ; ☐ M24 ; ☐ M36 ; ☐ M...

Identification du patient

Nom du patient (3 premières lettres) : [][][] Prénom (2 premières lettres) : [][]

N° patient (n° centre – ordre de création patient) [][][]-[][][]

Poids (kg) : [][][][]

Le patient a-t-il présenté un ou plusieurs signes de décompensation hépatique au cours de son traitement avec carvedilol :

☐ Oui, si oui préciser :

- ☐ Albumine ascitique > 11 g/L
- ☐ Albumine sérique > 11 g/L
- ☐ Encéphalopathie grade ≥ 2 selon West-Haven
- ☐ Hémorragie par rupture de varices oeso-gastriques
- ☐ Autre, préciser : _____

☐ Non

Paramètres évalués :

- Pression artérielle systolique (mmHg) : [][][] ou ☐ valeur inconnue
- Pression artérielle diastolique (mmHg) : [][][] ou ☐ valeur inconnue
- Fréquence cardiaque (bpm) : [][][] ou " valeur inconnue
- Bilan enzymatique hépatique :
 - ASAT (nombre de fois la norme) : [][][], [][] N ou " valeur inconnue
 - ALAT (nombre de fois la norme) : [][][], [][] N ou " valeur inconnue
- γ GT (nombre de fois la norme) : [][][], [][] N ou " valeur inconnue
- Albumine sérique (g/L) : [][][] ou " valeur inconnue
- Clairance de la créatinine (mL/min) : [][][] ou " valeur inconnue
- Bilan hématologique :
 - TP (%) : [][][] ou " valeur inconnue
 - Plaquettes (mm3) : [][][][][] ou " valeur inconnue

Le patient a-t-il présenté un effet indésirable ou une situation particulière au cours de son traitement ?

☐ Oui ☐ Non

Si oui, avez-vous déclaré cet effet indésirable/situation particulière (cf modalités en annexe 5) :

☐ Oui ☐ Non

Pour rappel, les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, pharmaciens et infirmiers ont l'obligation de déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament, dont ils ont connaissance, au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent ou sur le portail de signalement signalement.social-sante.gouv.fr.

Traitement par Carvédilol :

Dose administrée (mg/jour) : | | | | . | | | |

Une adaptation de la posologie est-elle nécessaire ?

☐ Non

☐ Oui :

Date de l'adaptation posologique : _ _ / _ _ / _ _ _ _ (JJ/MM/AAAA)

Posologie prescrite (mg/jour) : | | | | . | | | |

Veillez remplir le formulaire Arrêt définitif du traitement si le traitement a été arrêté.

Identification du prescripteur

Nom/Prénom : _____

Spécialité : _____

N° RPPS :

Hôpital :

☐ CHU ☐ CHG ☐ CLCC ☐ centre privé ☐ cabinet ville

Numéro FINESS :

Tél :

E-mail :

Date : _ _ / _ _ / _ _ _ _

Cachet et signature du médecin :

Fiche d'arrêt définitif de traitement

A remplir par le prescripteur

Date de la visite : _ / _ / _

Identification du patient

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

N° patient (n° centre – ordre de création patient) _ _ _ - _ _ _

Poids (kg) : _ _ _

Le patient a-t-il présenté un ou plusieurs signes de décompensation hépatique au cours de son traitement avec carvedilol :

☐ Oui, si oui préciser :

- ☐ Albumine ascite > 11 g/L
- ☐ Albumine sérique > 11 g/L
- ☐ Encéphalopathie grade ≥ 2 selon West-Haven
- ☐ Hémorragie par rupture de varices oeso-gastriques
- ☐ Autre, préciser : _ _ _ _ _

☐ Non

Paramètres évalués :

- Pression artérielle systolique (mmHg) : _ _ _ ou " valeur inconnue
- Pression artérielle diastolique (mmHg) : _ _ _ ou " valeur inconnue
- Fréquence cardiaque (bpm) : _ _ _ ou " valeur inconnue
- Bilan enzymatique hépatique :
 - ASAT (nombre de fois la norme) : _ _ _ , _ N ou " valeur inconnue
 - ALAT (nombre de fois la norme) : _ _ _ , _ N ou " valeur inconnue
- γ GT (nombre de fois la norme) : _ _ _ , _ N ou " valeur inconnue
- Albumine sérique (g/L) : _ _ _ ou " valeur inconnue
- Clairance de la créatinine (mL/min) : _ _ _ ou " valeur inconnue
- Bilan hématologique :
 - TP (%) : _ _ _ ou " valeur inconnue
 - Plaquettes (mm3) : _ _ _ _ _ ou " valeur inconnue

Le patient a-t-il présenté un effet indésirable ou une situation particulière au cours de son traitement ?

☐ Oui ☐ Non

Si oui, avez-vous déclaré cet effet indésirable/situation particulière (cf modalités en annexe 5) ☐ Oui ☐ Non

Pour rappel, les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, pharmaciens et infirmiers ont l'obligation de déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament, dont ils ont connaissance, au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent ou sur le portail de signalement signalement.social-sante.gouv.fr.

Traitement par carvedilol :

Dose administrée (mg/jour) :

Date d'arrêt définitif du traitement :

Cause de l'arrêt :

- ☐ Arrêt du CPC
- ☐ Effet Indésirable lié au traitement
- ☐ Effet thérapeutique non satisfaisant
- ☐ Progression de la maladie
- ☐ Patient perdu de vue, préciser la date de dernier contact : / /
JJ/MM/AAAA
- ☐ Autre, à préciser :

Identification du prescripteur

Nom/Prénom :

Spécialité :

N° RPPS :

Hôpital :

☐ CHU ☐ CHG ☐ CLCC ☐ centre privé ☐ cabinet ville

Numéro FINESS :

Tél :

E-mail :

Date : / /

Cachet et signature du médecin :

ANNEXE 2 : Argumentaire et Références bibliographiques

L'hypertension portale est un syndrome caractérisé par une augmentation de la pression dans le système porte. Elle se développe en cas de résistance au flux sanguin portal et elle est aggravée par une augmentation du flux sanguin collatéral portal (1). Elle résulte de l'augmentation de la résistance intra-hépatique au flux portal en lien avec des modifications architecturales (fibrose hépatique, distorsion vasculaire par les nodules de régénération et micro-thromboses) et une augmentation du tonus vasculaire intra-hépatique lié à une dysfonction endothéliale sinusoidale associée à une biodisponibilité diminuée du monoxyde d'azote.

Lorsque l'hypertension portale s'aggrave, le flux sanguin splanchnique augmente en raison de la libération locale du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, de l'oxyde nitrique et d'autres vasodilatateurs splanchniques qui provoquent une vasodilatation artériolaire splanchnique et l'angiogenèse. Outre l'aggravation de l'hypertension portale, ces changements entraînent également une hypotension systémique, un remplissage vasculaire insuffisant, une stimulation des systèmes vasoactifs endogènes, une augmentation du volume plasmatique et une augmentation de la pression sanguine.

L'hypertension portale est responsable de la formation de dérivations collatérales (varices œsophagiennes ou gastriques) à travers lesquels le sang porte atteint la circulation systémique sans passer par le foie. Ces dérivations connectent le système porte et le système cave supérieur ou inférieur. Les varices sont les collatérales qui sont responsables de la principale complication de l'hypertension portale chez le patient cirrhotique, l'hémorragie digestive par rupture de varices.

L'administration de bêtabloquants non sélectifs entraîne une vasoconstriction splanchnique engendrée par un blocage des récepteurs β_2 vasodilatateurs dans la circulation splanchnique et par une diminution de la fréquence cardiaque et du débit cardiaque par blocage des récepteurs β_1 ce qui diminue la pression porte et les événements hémorragiques en lien avec l'hypertension portale (2) (3). Le carvedilol permet, par son activité α_1 -bloquante adrénergique, d'ajouter à son effet Beta une diminution de la résistance vasculaire intra-hépatique, et par conséquence, permet de diminuer de façon plus marquée le gradient de pression veineux hépatique (4).

Une étude (5) prospective randomisée en double aveugle évaluant l'efficacité et la sécurité des bêtabloquants (propranolol et carvedilol) chez 201 sujets cirrhotiques avec hypertension portale cliniquement significative. L'incidence des décompensations/décès était statistiquement moins élevée dans le bras bêtabloquant par rapport au placebo (HR 0.51, 95% CI 0.26–0.97; $p=0.041$). Le bénéfice était légèrement supérieur dans le bras carvedilol par rapport au propranolol concernant l'apparition d'ascite et la compliance au traitement.

Dans une méta analyse réalisée en 2018 (6), 10 essais cliniques randomisés ont été retenus et 810 sujets avec cirrhose et varice œsophagienne analysés. Les auteurs n'ont pas mis en évidence d'effets bénéfiques ou nocifs clairs du carvedilol par rapport aux bêtabloquants traditionnels non sélectifs sur la mortalité, les saignements gastro-intestinaux supérieurs, les événements indésirables graves ou non graves, bien que le carvedilol ait été plus efficace pour réduire le gradient de pression veineuse hépatique. Cependant, les données probantes étaient de faible ou de très faible qualité.

Une étude rétrospective comparant l'efficacité et la sécurité du carvedilol versus propranolol dans la prévention secondaire de la rupture de varices chez les malades avec cirrhose (7) menée chez 87 sujets a montré une réduction du gradient significativement plus élevé dans le bras carvedilol par rapport au bras propranolol (20% vs 11% $p=0.027$) et était associé à une réduction du risque de saignement (1 an, 2,4 % vs 8,9 % ; 3 ans, 5,2 % vs 19,0 % ; 5 ans 10,4%vs 29,3% ; test de Gray, $P=0.027$) et les décès liés au foie (1 an, 4,8% vs 6,2% ; 3 ans, 7,4 % vs 19,6 % ; 5 ans, 7,4 % vs 27,3 %), par rapport à l'utilisation du propranolol.

Dans une méta-analyse à données individuelles réalisée pour l'atelier de consensus Baveno-VII (8) visant à évaluer l'effet à long terme du carvedilol sur le risque de décompensation et la survie patients ayant une cirrhose compensée et une hypertension portale cliniquement significative, 4 études ont été

sélectionnées et 352 sujets ont été analysés. L'étude a montré que le risque de décompensation de la cirrhose et de décès étaient moins élevés chez les sujets traités par carvedilol par rapport au groupe témoins (HR = 0,506, IC 95 % = 0,289–0,887, P = 0,017) et (HR = 0,417, IC à 95 % = 0,194–0,896, p = 0,025) respectivement.

Lors de la réunion de consensus international de BAVENO (8) les recommandations suivantes ont été émises concernant la prévention du risque de décompensation chez les patients cirrhotiques avec hypertension portale cliniquement significative :

- Le traitement par bêtabloquants non sélectifs (propranolol, nadolol ou carvedilol) doit être envisagé pour la prévention de la décompensation chez les patients atteints d'hypertension portale cliniquement significative. **Contrairement aux BNS traditionnels (propranolol et nadolol), le carvedilol a des effets vasodilatateurs anti-alpha adrénergiques intrinsèques qui ont un effet de réduction de la pression portale.*
 - Le carvedilol est le bêtabloquant non sélectif préférentiel dans la cirrhose compensée, car il est plus efficace pour réduire le gradient de pression veineuse hépatique, tend à être plus bénéfique dans la prévention de la décompensation et à être mieux toléré que les bêtabloquants non sélectifs traditionnels, et il a été démontré qu'il améliore la survie par rapport à l'absence de traitement actif chez les patients compensés atteints d'hypertension portale cliniquement significative.
1. García-Pagán JC, Gracia-Sancho J, Bosch J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. J Hepatol 2012; 57:458.
 2. Lebrech D, Nouel O, Corbic M, Benhamou JP. Propranolol--a medical treatment for portal hypertension? Lancet Lond Engl. 1980 Jul 26;2(8187):180–2.
 3. Bosch J, Masti R, Kravetz D, Bruix J, Gaya J, Rigau J, et al. Effects of propranolol on azygos venous blood flow and hepatic and systemic hemodynamics in cirrhosis. Hepatol Baltim Md. 1984;4(6):1200–5.
 4. Villanueva C, Torres F, Sarin SK, Shah HA, Tripathi D, Brujats A, et al. Carvedilol reduces the risk of decompensation and mortality in patients with compensated cirrhosis in a competing-risk meta-analysis. J Hepatol. 2022 Oct;77(4):1014–25.
 5. Villanueva C, Albillos A, Genescà J, Garcia-Pagan JC, Calleja JL, Aracil C, et al. β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. The Lancet. 2019 Apr;393(10181):1597–608
 6. Zacharias AP, Jeyaraj R, Hobolth L, Bendtsen F, Gluud LL, Morgan MY. Carvedilol versus traditional, non-selective beta-blockers for adults with cirrhosis and gastroesophageal varices. Cochrane Hepato-Biliary Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2018 Oct 29 [cited 2023 Mar 18];2018(10).
 7. Jachs M, Hartl L, Simbrunner B, Bauer D, Paternostro R, Balcar L, et al. Carvedilol Achieves Higher Hemodynamic Response and Lower Rebleeding Rates Than Propranolol in Secondary Prophylaxis. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2023;21:2318–2326.
 8. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension Roberto de Franchis, Jaime Bosch², Guadalupe Garcia-Tsao, Thomas Reiberger, Cristina Ripoll 8 J Hepatol . 2022 Apr;76(4):959-974

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 de

Carvédilol 6,25 mg, comprimé sécable

Carvédilol 12.5 mg, comprimé sécable

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 carvédilol 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, le carvédilol est disponible pour la prévention de la décompensation hépatique chez les patients adultes cirrhotiques avec hypertension portale cliniquement significative et pour la prophylaxie secondaire de la rupture de varice œsophagienne ou gastrique liée l'hypertension portale chez les patients adultes.

L'utilisation de carvédilol 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 de carvédilol en collaboration avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Paris Fernand Widal en charge du suivi national. Un résumé de ces rapports sera périodiquement publié par l'ANSM sur son site internet (www.ansm.sante.fr). Celui-ci ne comporte aucune donnée personnelle.

Informations sur le carvédilol

Les spécialités composées de carvédilol disposent d'une AMM pour le traitement de l'insuffisance cardiaque.

Il est important de noter que, contrairement à une utilisation conforme à son AMM, la sécurité et l'efficacité du carvedilol 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.

Posologie

La posologie est adaptée à chaque patient.

Le traitement est instauré, sous surveillance médicale particulière pendant au moins 3 heures, par une dose initiale de 3,125 mg (un demi-comprimé de 6,25 mg).

Si cette première administration est bien tolérée, la posologie est augmentée, le lendemain de la première administration, à 3,125 mg 2 fois par jour sur au moins 2 semaines.

Si la posologie de 3,125 mg deux fois par jour est bien tolérée, elle sera progressivement augmentée à intervalles d'au moins deux semaines à 6,25 mg deux fois par jour.

La posologie maximale recommandée est de 12,5 mg par jour.

Si le traitement par carvedilol est arrêté pendant plus de deux semaines, la dose de reprise devra être de 3,125 mg deux fois par jour.

Les comprimés doivent être avalés avec une quantité suffisante d'eau.

Contre-indications

Il est à souligner que bien que dans le cadre de son AMM, le carvedilol soit contre-indiqué en cas de signes cliniques de dysfonctionnement hépatique, le rapport bénéfice/risque de ce médicament est présumé favorable dans l'indication du CPC.

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-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

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 carvedilol 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](#) ».

Laboratoire	Coordonnées du Délégué à la Protection des Données
Arrow	dpo@aurobindo.com et dpr@laboratoire-arrow.com
Cheplapharm France	dpo@cheplapharm.fr
EG Labo	donneespersonnelles@eglabo.fr
Teva Santé	EUPrivacy@tevaEU.com
Viatis Santé	dataprivacy@viatis.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 un protocole 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. Les responsables du traitement des données sont Arrow Generiques Teva Santé, Viatriis Santé, EG Labo et Cheplapharm France en tant que laboratoires titulaires/ 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 aux laboratoires Arrow Generiques Teva Santé, Viatriis Santé, EG Labo et Cheplapharm France et feront l'objet d'un traitement informatisé par la société Euraxi.

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. Pour plus d'informations sur ces recherches, nous vous invitons à consulter les pages web pour les laboratoires disposant d'un portail de transparence (cf tableau ci-après).

Laboratoire	Données personnelles
Arrow	https://www.laboratoire-arrow.com/donnees-personnelles
Cheplapharm France	Le laboratoire ne dispose pas d'un portail de transparence, Vous serez individuellement informé de la mise en œuvre d'une recherche portant sur vos données personnelles.
EG Labo	Le laboratoire ne dispose pas d'un portail de transparence, Vous serez individuellement informé de la mise en œuvre d'une recherche portant sur vos données personnelles.
Teva Santé	https://www.teva-sante.fr/registre_snds/
Viatriis Santé	https://www.viatriis.fr/fr-fr/politique-de-confidentialite-viatriis

Cette recherche se fera dans les conditions prévues par la réglementation en vigueur applicable en matière de protection des données personnelles et, en particulier, (i) la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, (ii) la directive 2002/58/CE du Parlement européen et du Conseil du 12 juillet 2002, (iii) le règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 applicable à compter du 25 mai 2018 (« le règlement européen sur la protection des données » ou le « RGPD ») et (iv) toute autre législation applicable future qui viendrait les compléter ou les remplacer, 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](#)), telle que prévue à l'[article L. 5121-12-1 du code de la santé publique](#) 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](#)).

Quelles sont les données collectées ?

Votre médecin qui vous a prescrit le médicament sera amené 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 : maux de tête, vertiges, fatigue, insuffisance cardiaque, hypotension, douleur, nausées, diarrhées, etc. ; pour plus d'informations, voir la notice) ;
- les motifs des éventuels arrêts de traitement.

Qui est destinataire des données ?

Toutes ces informations confidentielles seront transmises aux personnels habilités de Arrow Generiques Teva Santé, Viatrix Santé, EG Labo et Cheplapharm France et leur sous-traitant Euraxi sous une forme pseudonymisées. 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 auquel appartiennent Arrow Generiques Teva Santé, Viatris Santé, EG Labo et Cheplapharm France.

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 Cheplapharm France 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 feront l'objet d'un transfert vers des organismes établis en dehors de l'Union européenne lorsque le transfert est strictement nécessaire à la mise en œuvre du CPC et du suivi des patients traités par un médicament faisant l'objet d'un CPC.

À cette fin, les laboratoires concernés mettront en place les garanties nécessaires pour assurer la protection de vos droits en matière de protection des données personnelles, quel que soit le pays où vos données personnelles sont transférées.

Laboratoire	Pays de transfert (Hors UE)	Données transférées	Garanties mises en place	Contact (Droit de demander une copie de ces garanties en adressant votre demande à) :
Arrow Génériques	Inde	Données pseudonymisées transférées à Aurobindo, filiale à laquelle appartient Arrow Génériques, dans le cadre du traitement des cas de pharmacovigilance	Conventions intra-groupes	dpr@laboratoire-arrow.com
Cheplapharm France	Inde ou sur demande des autorités locales d'autres pays	Données pseudonymisées dans le cadre du traitement des cas de Pharmacovigilance	Contrats de partenariat	info@cheplapharm.fr
EG Labo	NA	NA	NA	NA
Teva Santé	Inde et Etats-Unis	Données pseudonymisées dans le cadre du traitement des cas/données de Pharmacovigilance	Contrats du Groupe intégrant Teva Santé	EUpriacy@tevaeu.com
Viatris Santé	NA	NA	NA	NA

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 résumé du dernier rapport de synthèse pour une utilisation active. Les données seront ensuite archivées en base intermédiaire pendant la durée de l'autorisation de mise sur le marché de la

spécialité pharmaceutique concernée et jusqu'à dix ans après l'expiration de cette autorisation. 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) des laboratoires aux adresses rapportées dans le tableau ci-dessous pour exercer ces droits, ce qui implique la transmission de votre identité aux laboratoires.

Laboratoire	Adresse postale	Coordonnées du Délégué à la Protection des Données
Arrow	<u>NA</u>	<u>dpo@aurobindo.com</u> et <u>dpr@laboratoire-arrow.com</u>
Cheplapharm France	<u>68 rue Marjolin</u> <u>92300 Levallois-Perret</u> <u>France</u>	<u>dpo@cheplapharm.fr</u>
EG Labo	<u>Central Park</u> <u>9-15 rue Maurice Mallet</u> <u>92130 Issy-les-Moulineaux</u>	<u>donneespersonnelles@eglabo.fr</u>
Teva Santé	Data protection officer Office building SOM1, Gustav Mahlerlaan 42 Amsterdam 1082 MC The Netherlands	<u>EUPrivacy@tevaEU.com</u>
Viatrix Santé	<u>Data Protection Officer</u> <u>Data Privacy Office</u> <u>1000 Mylan Boulevard</u> <u>PA, 15317 United States</u>	<u>dataprivacy@viatrix.com</u>

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 cependant 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 aux laboratoires pharmaceutiques, responsables 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 le délégué à la protection des données (DPO) des laboratoires aux adresses rapportées dans le tableau ci-dessous :

Laboratoire	Coordonnées du Délégué à la Protection des Données
Arrow	dpo@aurobindo.com et dpr@laboratoire-arrow.com
Cheplapharm France	dpo@cheplapharm.fr
EG Labo	donneespersonnelles@eglabo.fr
Teva Santé	EUPrivacy@tevaEU.com
Viatriis Santé	dataprivacy@viatriis.com

Le responsable du traitement des données 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 du traitement (article 6.1.c du [RGPD](#)), telle que prévue aux articles [L. 5121-12 et suivants du Code de la santé publique](#) 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 carvedilol, Arrow Generiques, Teva Santé, Viatriis Santé, EG Labo, Cheplapharm France collecteront 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 des laboratoires Arrow Generiques, Teva Santé, Viatris Santé, EG Labo et Cheplapharm France responsables de traitement et ses éventuels sous-traitants.

Vos données pourront également être transmises au personnel habilité des autres sociétés des groupes Arrow Generiques, Teva Santé, Viatris Santé, EG Labo et Cheplapharm France.

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 Cheplapharm France 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.

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 résumé du dernier rapport de synthèse pour une utilisation active. Les données seront ensuite archivées en base intermédiaire pendant la durée de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité pharmaceutique concernée et jusqu'à dix ans après l'expiration de cette autorisation. 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 dix 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 à l'adresse ci-dessous, ce qui implique la transmission de votre identité au laboratoire.

Laboratoire	Adresse postale	Coordonnées du Délégué à la Protection des Données
Arrow	NA	dpo@aurobindo.com et dpr@laboratoire-arrow.com
Cheplapharm France	68 rue Marjolin 92300 Levallois-Perret France	dpo@cheplapharm.fr
EG Labo	Central Park 9-15 rue Maurice Mallet 92130 Issy-les-Moulineaux	donneespersonnelles@eglabo.fr
Teva Santé	Data protection officer Office building SOM1, Gustav Mahlerlaan 42 Amsterdam 1082 MC The Netherlands	EUPrivacy@tevaEU.com
Viatriis Santé	Data Protection Officer Data Privacy Office 1000 Mylan Boulevard PA, 15317 United States	dataprivacy@viatriis.com

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/>.

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 du carvedilol 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 boîtes 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](#)). 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 du carvédilol 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 les laboratoires concernés et des rapports de synthèse sont transmis à l'ANSM annuellement.

L'ANSM assure une surveillance nationale de l'utilisation de carvédilol en collaboration, le cas échéant avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) Paris Fernand Widal en charge du suivi de carvédilol. 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.