

CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE (CPC)

Suivi des patients traités par

EPLERENONE

dans le « traitement de l'hyperaldostérionisme primaire en cas d'intolérance à la spironolactone ».

RESUME RAPPORT DE SYNTHESE ANNUEL N°3

Période couverte : du 09/01/2023 au 08/01/2024

Période cumulée : du 09/01/2021 au 08/01/2024

1. INTRODUCTION

Inspra 25 mg, comprimé pelliculé

Inspra 50 mg, comprimé pelliculé

et l'ensemble des spécialités identifiées comme génériques

bénéficient d'un Cadre de Prescription Compassionnelle (CPC), anciennement Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) dans le « traitement de l'hyperaldostérionisme primaire en cas d'intolérance à la spironolactone ».

Ce CPC a été établi le 18 juin 2018 et a débuté le 9 janvier 2021. A noter que le CPC a été renouvelé pour une durée de trois ans à compter du 9 janvier 2024 par décision de l'ANSM.

Ce résumé du 3^{ème} rapport de synthèse annuel couvre la période du 9 janvier 2023 au 8 janvier 2024.

2. DONNEES COLLECTEES

Au 8 janvier 2024, 25 patients ont été inclus par 5 médecins prescripteurs dans le CPC dont 5 nouveaux patients inclus par 2 médecins sur la période du rapport n°3.

Parmi ces 25 patients, 9 patients avaient déjà reçu un traitement par éplérénone avant l'initiation du CPC.

2.1 Caractéristiques des patients inclus dans le CPC

Période du rapport n°3 :

Les 5 patients inclus sur la période du rapport étaient tous des hommes. A l'initiation du CPC, la tranche d'âge des patients allait de 38 à 73 ans pour un âge moyen de $58,4 \pm 14,3$ ans et une médiane de 63,0 ans. L'antériorité du diagnostic de l'hyperaldostérionisme primaire à l'inclusion du patient dans le CPC était en moyenne de $1,78 \pm 2,83$ ans (médiane à 0,47 ans [0,0 ; 6,7 ans]). Au moment du diagnostic, les patients étaient âgés en moyenne de $56,40 \pm 13,18$ ans (médiane à 61,0 ans [37,0 ; 71,0 ans]).

La posologie du traitement préalable par spironolactone était en moyenne de $43,75 \pm 23,94$ mg/jour (médiane à 37,50 mg/jour [25,0 ; 75,0 mg/jour]) avec une antériorité du traitement par spironolactone moyenne de $3,14 \pm 5,20$ ans (médiane à 0,74 ans [0,2 ; 10,9 ans]) avant l'inclusion du patient dans le CPC.

A l'initiation du CPC, la pression artérielle systolique des patients était en moyenne de $138,20 \pm 18,90$ mmHg (médiane à 130,00 mmHg [122,0 ; 170,00 mmHg]). La pression artérielle diastolique était en moyenne de $84,40 \pm 7,64$ mmHg (médiane à 81,0 mmHg [80,0 ; 98,0 mmHg]). La kaliémie moyenne était de $4,02 \pm 0,53$ mmol/L (médiane à 3,80 mmol/L [3,6 ; 4,9 mmol/L]).

Cumul :

En cumulé, parmi les 25 patients inclus dans le CPC, on retrouve une majorité d'hommes (23 ; 92,0%). L'âge moyen des patients au moment de leur inclusion dans le CPC était de $57,3 \pm 12,8$ ans avec un âge médian de 56,0 ans (20 ; 75 ans). L'antériorité du diagnostic de l'hyperaldostérionisme primaire calculée pour les 24 patients pour lesquels l'information était disponible était en moyenne de $5,08 \pm 6,56$ ans (médiane à 1,81 ans [0,0 ; 22,7 ans]) avant l'inclusion du patient dans le CPC. L'âge des patients au moment du diagnostic de l'hyperaldostérionisme primaire était en moyenne de $51,83 \pm 13,57$ ans (médiane à 51,0 ans [12,0 ; 71,0 ans]).

Pour les patients pour lesquels l'information était disponible, la posologie du traitement préalable par spironolactone était en moyenne de $48,75 \pm 31,91$ mg/jour (médiane à 50,0 mg/jour [25,0 ; 150,0 mg/jour]) avec une antériorité du traitement par spironolactone moyenne de $3,43 \pm 4,31$ ans (médiane à 1,82 ans [0,1 ; 17,5 ans]) avant l'inclusion du patient dans le CPC.

A l'initiation du CPC, la pression artérielle systolique à l'initiation du CPC était en moyenne de $142,83 \pm 21,95$ mmHg (médiane à 139,0 mmHg [112,0 ; 191,0 mmHg]) et la pression artérielle diastolique était en moyenne de $85,63 \pm 11,39$ mmHg (médiane à 81,50 mmHg [66,0 ; 109,0 mmHg]). La kaliémie était en moyenne de $3,78 \pm 0,46$ mmol/L (médiane à 3,70 mmol/L [2,9 ; 4,9 mmol/L]).

2.2 Traitement par éplérénone

Période du rapport n°3 :

Sur la période du rapport, la posologie initiale d'éplérénone était de 50 mg/jour pour 3 patients et de 100 mg/jour pour 2 patients.

Cumul :

En cumulé, la posologie initiale d'éplérénone prescrite était en moyenne de $84,00 \pm 48,88$ mg/jour (médiane à 50,0 mg/jour [25,0 ; 200,0 mg/jour]). Neuf patients (36,0%) avaient déjà reçu un traitement par éplérénone avant l'initiation du CPC. Ces patients étaient traités par éplérénone en moyenne depuis $53,45 \pm 31,88$ mois avant leur inclusion dans le CPC (médiane à 41,07 mois [17,0 ; 110,5 mois]).

2.3 Données de suivi

Le Protocole de suivi prévoit un recueil annuel de fiche de suivi. A ce jour, deux fiches de suivi M12 ont été recueillies depuis l'initiation du CPC pour deux patients. Pour un des patients, la visite de suivi a été réalisée 3 mois après l'initiation du traitement.

Les fiches de suivi ont montré, pour les 2 patients, une baisse de la pression artérielle systolique (-8 mmHg pour l'un et -15 mmHg pour l'autre) et une baisse de la kaliémie (-0,40 mmol/L pour les 2 patients).

La pression artérielle diastolique a également baissé de 15 mmHg pour un des patients, mais a augmenté de 6 mmHg pour le deuxième patient.

2.4 Données de tolérance

Sur la période décrite, allant du 9 janvier 2023 au 8 janvier 2024, une fiche de suivi pour un patient inclus dans la CPC a été reçue mentionnant la survenue d'effet indésirable (EI) (diarrhées non graves et attendues selon le Résumé des Caractéristiques du produit (RCP) d'éplérénone).

Une requête a en parallèle été effectuée sur la période du rapport à partir de la base de données de pharmacovigilance interne de chacun des laboratoires exploitant l'éplérénone.

Un cas non grave de douleurs mammaires (inattendu selon le RCP) a ainsi été identifié, rapporté chez un homme traité par éplérénone pour un hyperaldostéronisme primaire (mais non clairement identifié comme étant inclus dans le CPC).

Par mesure conservatoire, cinq autres cas reçus sur la période pour lesquels l'indication de prise de l'éplérénone était inconnue ou non renseignée, et pour lesquels l'historique médical du patient ne permettait pas de penser que le patient avait été traité par l'éplérénone dans le cadre de son AMM ont été inclus dans ce rapport. Il s'agit essentiellement de situations particulières de pharmacovigilance (erreur de prescription, dose supplémentaire administrée accompagnée d'asthénie, utilisation hors-AMM).

Au total, 7 cas ont donc été identifiés sur la période, correspondant à 9 EIs (tous non-graves).

Les EIs rapportés ont principalement été associés à la SOC « Lésions, intoxications et complications d'interventions » (6 EIs non graves, 66,6 % du total des EIs rapportés sur la période) et concernent tous des situations particulières de pharmacovigilance (utilisation hors AMM, dose supplémentaire administrée, erreur de prescription). Les trois autres EIs rapportés concernent une asthénie ainsi que l'épisode de diarrhée connus selon le RCP d'éplérénone et les douleurs mammaires précédemment décrites. Les douleurs mammaires n'étaient pas attendues (il est à noter que la gynécomastie est un effet connu selon le RCP).

L'analyse des cas rapportés sur la période n'a pas mis en évidence de nouveau signal de sécurité ni suggéré de modifications du profil de sécurité tel que décrit dans le RCP.

3. CONCLUSION

Les données recueillies dans ce rapport de synthèse ont permis d'établir une description de la population des patients inclus et suivis dans le cadre du CPC EPLERENONE pour le traitement de l'hyperaldostéronisme primaire en cas d'intolérance à la spironolactone.

Depuis la mise en place de ce CPC le 9 janvier 2021, 25 patients correspondant aux critères du CPC ont été inclus par 5 médecins prescripteurs, donc 5 nouveaux patients inclus par 2 médecins sur la période de ce rapport.

A ce jour, 2 fiches de suivi ont été complétées montrant, pour les 2 patients, une baisse de la pression artérielle systolique (-8 mmHg pour l'un et -15 mmHg pour l'autre) et une baisse de la kaliémie (-0,40 mmol/L pour les 2 patients).

Sur la période de suivi, un EI a été reporté pour un patient inclus dans le CPC, il s'agit d'un cas de diarrhée (non-grave et attendu selon le RCP d'éplérénone). Un autre cas non grave de douleurs mammaires (inattendu selon le RCP) a été rapporté chez un homme traité par éplérénone pour un hyperaldostéronisme primaire (mais non clairement identifié comme étant inclus dans le CPC).

Par mesure conservatoire, cinq autres cas reçus sur la période pour lesquels l'indication de prise de l'éplérénone était inconnue ou non renseignée, et pour lesquels l'historique médical du patient ne permettait pas de penser que le patient avait été traité par l'éplérénone dans le cadre de son AMM ont été inclus dans ce

rapport. Il s'agit essentiellement de situations particulières de pharmacovigilance (erreur de prescription, dose supplémentaire administrée accompagnée d'asthénie, utilisation hors-AMM).

Depuis le début du CPC et avec les critères d'inclusion cités précédemment, 14 cas de pharmacovigilance dont 1 cas grave (neutropénie) comportant au moins un EI/situation particulière considéré comme relié à l'éplérénone ont été déclarés spontanément à l'Agence Européenne des médicaments (EMA). Un seul de ces cas concernait un patient inclus dans le CPC (diarrhée) et pour lequel la mention « Le patient est inclus dans le cadre d'une RTU/CPC » était présente dans le narratif. Les EI non graves rapportés étaient les suivants : diarrhée (attendu), asthénie (attendu), douleur mammaire (inattendu).

Le CPC étant renouvelé pour 3 années, le prochain rapport intermédiaire portera sur les données de la période allant jusqu'au 8 janvier 2025.