

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°4

Période couverte : du 09/01/2024 au 08/01/2025

Période cumulée : du 09/01/2021 au 08/01/2025

1. INTRODUCTION

Inspira 25 mg, comprimé pelliculé

Inspira 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 4^{ème} rapport de synthèse annuel couvre la période du 9 janvier 2024 au 8 janvier 2025.

2. DONNEES RECUEILLIES

2.1 Caractéristiques générales des patients/prescripteurs

Suivi des patients

Entre le 9 juin 2024 et le 8 janvier 2025, aucun nouveau patient n'a été inclus dans le CPC éplérénone. Le nombre total de patients inclus dans le CPC reste de 25 patients.

Une fiche d'initiation a été recueillie pour chacun des 25 patients. Sur une fiche, il manquait des données : date de diagnostic, PAS, PAD, kaliémie, traitement initié avant l'entrée en vigueur du CPC.

Seules 2 fiches de suivi à M12 ont été recueillies. Aucune donnée n'est manquante sur ces 2 fiches.

A la fin de la période du rapport, la durée moyenne d'exposition au traitement par éplérénone est de 4,09 ± 2,60 ans avec une médiane de 2,97 ans (1,6 ; 11,7 ans).

La durée d'exposition est calculée en considérant qu'en l'absence de fiche de suivi reçue, le patient est traité jusqu'à la DLP, cette information est donc à prendre avec précaution compte tenu du peu de données de suivi disponibles.

Caractéristiques générales des patients

Les caractéristiques des patients inclus en cumulé depuis le début du CPC (25 patients) sont synthétisées dans la table ci-dessous :

		Sur la période (N=0)	En cumulé (N = 25)
Sexe	N		25
	Femme		2 (8.0%)
	Homme		23 (92.0%)
Âge à l'initiation du CPC (année s) [a]	N		25
	Moyenne ± ET		57.3 ± 12.8
	Médiane		56.0
	Min ; Max		20.0 ; 75.0
Âge à l'initiation du CPC (année s)	N		25
	< 18		0 (0.0%)
	[18 ; 40[		2 (8.0%)
	[40 ; 50[		3 (12.0%)
	[50 ; 60[		9 (36.0%)
	[60 ; 70[		7 (28.0%)
	≥ 70		4 (16.0%)
Poids (kg)	N		25
	Moyenne ± ET		95.59 ± 15.76
	Médiane		93.60
	Min ; Max		68.0 ; 139.0

Caractéristiques de la maladie

L'antériorité du diagnostic d'hyperaldostérionisme primaire, l'âge des patients au moment du diagnostic et le traitement par spironolactone avant l'instauration d'éplérénone sont présentés dans la table ci-dessous.

		Sur la période (N=0)	En cumulé (N = 25)
Antériorité du diagnostic de l'hyperaldostérionisme primaire à l'initiation du CPC (années)	N		24
	Données manquantes		1
	Moyenne $\pm$ ET		5.08 $\pm$ 6.56
	Médiane		1.81
	Min ; Max		0.0 ; 22.7
Âge au diagnostic de l'hyperaldostérionisme primaire (années)	N		24
	Données manquantes		1
	Moyenne $\pm$ ET		51.83 $\pm$ 13.57
	Médiane		51.00
	Min ; Max		12.0 ; 71.0
Posologie du traitement préalable par spironolactone (mg/jour)	N		21
	Données manquantes		4
	Moyenne $\pm$ ET		46.43 $\pm$ 32.87
	Médiane		50.00
	Min ; Max		0.0 ; 150.0
Posologie du traitement préalable par spironolactone seulement pour les posologies > 0 (mg/jour)	N		20
	Moyenne $\pm$ ET		48.75 $\pm$ 31.91
	Médiane		50.00
	Min ; Max		25.0 ; 150.0
Antériorité du traitement préalable à la spironolactone à l'initiation du CPC (années) [a] [b]	N		22
	Données manquantes		3
	Moyenne $\pm$ ET		3.43 $\pm$ 4.31
	Médiane		1.82
	Min ; Max		0.1 ; 17.5
Intolérance à la spironolactone	N		25
	Non précisé		4 (16.0%)
	Oui		21 (84.0%)

[a] Antériorité du traitement préalable à la spironolactone à l'initiation du CPC (années) : (Date de la visite d'initiation du CPC – Date de début du traitement à la spironolactone) / 365.25

[b] Les dates de spironolactone ayant le jour et le mois manquant sont imputées au 01JUL de l'année renseignée

Les données biologiques à l'inclusion étaient les suivantes :

		Sur la période (N=0)	En cumulé (N = 25)
Pression artérielle systolique à l'initiation (mmHg)	N		24
	Données manquantes		1
	Moyenne $\pm$ ET		142.83 $\pm$ 21.95
	Médiane		139.00
	Min ; Max		112.0 ; 191.0
Pression artérielle diastolique à l'initiation (mmHg)	N		24
	Données manquantes		1

Moyenne $\pm$ ET



85.63 $\pm$ 11.39

		Sur la période (N=0)	En cumulé (N = 25)
Kaliémie (mmol/L)	Médiane		81.50
	Min ; Max		66.0 ; 109.0
	N		24
	Données manquantes		1
	Moyenne ± ET		3.78 ± 0.46
	Médiane		3.70
	Min ; Max		2.9 ; 4.9

Caractéristiques des prescripteurs

En cumulé, depuis le 9 janvier 2021, il y a eu 3 centres actifs. Cinq médecins (4 endocrinologues et 1 cardiologue), issus de 2 centres hospitaliers en région Ile-de-France et 1 centre en région Nouvelle-Aquitaine ont inclus au moins un patient dans le CPC.

2.2 Conditions d'utilisation du médicament

En cumulé, chez les 25 patients inclus, la posologie initiale d'éplérénone prescrite était en moyenne de 84,00 ± 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 ± 31,88 mois avant leur inclusion dans le CPC (médiane à 41,07 mois [17,0 ; 110,5 mois]).

2.3 Données d'efficacité

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 nationales de pharmacovigilance

Sur la période décrite, allant du 9 janvier 2024 au 8 janvier 2025, aucune fiche de suivi n'a été reçue et aucune déclaration d'effet indésirable n'a été recueillie. Lors de la période précédente, une fiche de suivi pour un patient inclus dans la CPC a été reçue mentionnant la survenue d'effet indésirable (EI) (diarrhées non graves attendues selon le Résumé des Caractéristiques du produit (RCP) d'éplérénone).

Indépendamment de ces informations, une requête, réalisée à partir de la base de données de pharmacovigilance internationale par chacun des laboratoires exploitant l'éplérénone sur la totalité de la période du CPC, recherchant les événements indésirables rapportés en France chez des patients traités par éplérénone pour un hyperaldostéronisme primaire ou une indication inconnue, a permis d'identifier au total 23 cas de pharmacovigilance (32 événements indésirables (EIs)/situations particulières de pharmacovigilance).

Au cours de la période, un total de 3 nouveaux cas de pharmacovigilance (comportant 5 situations particulières

de pharmacovigilance) et un follow-up de cas (comportant 2 Els) ont été rapportés :

- 1 cas de pharmacovigilance (FU de cas) comportant 2 événements indésirables (EI) non graves : épisode de diarrhée attendu selon le RCP d'éplérénone associé à une intolérance au traitement inattendue selon le RCP
- 3 cas de situations particulières de pharmacovigilance comportant 5 situations particulières (3 utilisations hors AMM, 1 problème d'omission d'administration et 1 erreur de prescription).

Depuis le début du CPC, un total de 23 cas comportant 32 événements indésirables (EI)/situation particulières de pharmacovigilance (dont 1 EI grave) ont été rapportés :

- 5 cas de pharmacovigilance avec EIs (dont 1 grave),
- 18 cas de situations particulière de pharmacovigilance (sans EI associé),

Aucun EI d'évolution fatale ou avec mise en jeu du pronostic vital n'a été rapporté ni sur la période ni en cumulé.

Les éléments de pharmacovigilance sont synthétisés dans les tables suivantes.

	Période			Cumul		
	Grave	Non grave	Total	Grave	Non grave	Total
Nombre de cas	0	4 (3 initiaux + 1 Fup)	4	1	22	23
Nombre d'effets indésirables/situations particulières	0	7	7	1	31	32
- Attendus	0	1	1	0	4	4
- Inattendus	0	6	6	1	27	28
Nombre d'effets indésirables d'issue fatale	0	-	0	0	-	0
Nombre d'effets indésirables avec mise en jeu du pronostic vital	0	-	0	0	-	0

La synthèse des SOC/PT des effets inattendus par critère de gravité est présentée ci-dessous. Les effets rapportés sur la période sont listés en [bleu](#).

System Organ Class Preferred Term	Nombre d'Effets indésirables graves		Nombre d'Effets indésirables non-graves		Nombre Total d'Effets indésirables	
	Attendu N=0	Inattendu N=1	Attendu N=4	Inattendu N=27	Attendu N=4	Inattendu N=28

Injury, poisoning and procedural complications		25 (92,6 %)	25 (89,3 %)
Off label use*		9 (33,3 % (5 sur la période))	9 (32,1 %)
Product prescribing error*		5 (18,5 %)	5 (17,9 %)
Product prescribing issue*		3 (11,1 % (1 sur la période))	3 (10,7 %)
Intercepted product prescribing error*		2 (7,4 %)	2 (7,1 %)
Extra dose administered*		1 (3,7 %)	1 (3,6 %)
Overdose*		1 (3,7 %)	1 (3,6 %)
Prescribed overdose*		1 (3,7 %)	1 (3,6 %)

System Organ Class Preferred Term	Nombre d'Effets indésirables graves		Nombre d'Effets indésirables non-graves		Nombre Total d'Effets indésirables	
	Attendu N=0	Inattendu N=1	Attendu N=4	Inattendu N=27	Attendu N=4	Inattendu N=28
Product dose omission issue*				1 (3,7 %)		1 (3,6 %)
Product use issue*				1 (3,7 %)		1 (3,6 %)
Wrong technique in product usage process*				1 (3,7 %)		1 (3,6 %)
General disorders and administration site conditions			1 (25,0 %)	1 (3,7 %)	1 (25,0 %)	1 (3,6 %)
Asthenia*			1 (25,0%)		1 (25,0 %)	
Drug intolerance				1 (3,7%) (FUP sur la période)		1 (3,6 %)
Reproductive system and breast disorders			1 (25,0%)	1 (3,7 %)	1 (25,0%)	1 (3,6%)
Breast pain*				1 (3,7%)		1 (3,6 %)
Gynaecomastia*			1 (25,0%)		1 (25,0 %)	
Blood and lymphatic system disorders		1 (100 %)				1 (3,6 %)
Neutropenia*		1 (100 %)				1 (3,6 %)
Gastrointestinal disorders			1 (25,0%)		1 (25,0%)	
Diarrhoea			1 (25,0 %) (FUP sur la période)		1 (25,0 %)	
Musculoskeletal and connective tissue disorders			1 (25,0 %)		1 (25,0%)	
Back pain*			1 (25,0 %)		1 (25,0 %)	

Effets indésirables ayant conduit à une modification/interruption/arrêt de traitement

Sur la période et en cumulé, seul le cas de diarrhée associée à une intolérance au traitement a conduit à une diminution de dose. Pour les autres cas qui concernent des situations particulières de pharmacovigilance, l'action prise avec le traitement était non applicable.

Situations particulières de pharmacovigilance

Sur la période du rapport, 3 cas comportant des situations particulières de pharmacovigilance ont été rapportés portant le total depuis le début du CPC à 18 cas comportant des situations particulières de pharmacovigilance (les cas de la période sont identifiés **en bleu**):

- 1 cas avec EI associé :
 - o 1 cas **d'administration supplémentaire** associée à une asthénie (cas AUR-APL-2023-014201/FR-AFSSAPS-ST2023000386)
- 17 cas sans EI associé :

- 9 cas d'**utilisation non conforme au document de référence** dont :
 - 5 cas d'**utilisations non conformes au document de référence** uniquement (cas 2021243481, 202200782375, 2023M1131497, [2024M1015030](#) et [2024M1077081](#))
 - 2 cas d'**utilisation non conforme au document de référence** associée à une **erreur de prescription** (cas 2021411211 et B23000091)
 - 1 cas d'**utilisation non conforme au document de référence** associée à une **erreur de méthode d'utilisation du produit** (cas 202201032717)
 - 1 cas d'**utilisation non conforme au document de référence** associée à une **erreur de prescription** et à un **problème d'omission d'administration** (cas [2024M1014335](#))
- 8 cas d'**erreur de prescription** (+ 3 cas mentionnés ci-dessus) :
 - 4 cas d'**erreur de prescription** (cas 202100963004, 202101505525, 202200676913, et 2023M1051016)
 - 2 cas d'**erreur de prescription interceptée** (cas 202200916108 et 2023M1109231)
 - 1 cas d'**erreur de prescription** associée à un **surdosage** et un **problème d'utilisation du produit** (cas 202201084403)
 - 1 cas de **surdosage prescrit** (cas 202101174932)

A noter que ces cas sont présentés par mesure conservatoire. Ils concernent des patients pour lesquels ni l'indication ni l'historique médical n'ont été précisés ce qui ne permet pas de les relier formellement à un patient traité dans le cadre du CPC.

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'hyperaldostérionisme 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 (aucun nouveau patient inclus 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, 3 nouveaux cas de situations spéciales de pharmacovigilance et un follow-up de cas (cas de diarrhée non grave et attendu pour un patient inclus dans le CPC) ont été rapportés.

Depuis le début du CPC et avec les critères d'inclusion cités précédemment, 23 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 étaient les suivants : asthénie (attendu), intolérance médicamenteuse (inattendu), douleur mammaire (inattendu), gynécomastie (attendu), diarrhée (attendu), douleur de dos (attendu).

Le faible nombre d'inclusion de patients dans ce CPC depuis 3 ans et l'absence d'inclusion sur la période de ce

rapport ne permettent pas de collecter suffisamment de données cliniques pour mesurer l'efficacité d'éplérénone dans le « traitement de l'hyperaldostéronisme primaire en cas d'intolérance à la spironolactone ». Au vu également du faible nombre de médecin prescripteur (5 depuis le début du CPC), l'éplérénone ne semble pas réellement être utilisée dans l'indication du CPC. Les laboratoires s'interrogent quant à la nécessité d'encadrer cet usage hors-AMM, qui semble en pratique être très limité.

Le CPC étant renouvelé pour 3 années, le prochain rapport intermédiaire portera sur les données de la période allant jusqu'au 8 janvier 2026.
