

RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)

PROTOCOLE DE SUIVI DES PATIENTS traités par

EPLERENONE

dans le

**TRAITEMENT DE L'HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE
EN CAS D'INTOLERANCE A LA SPIRONOLACTONE**

Juin 2020

| | |
|---|--|
| <p>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</p> <p>143-147 bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</p> <p>Tél : 01 55 87 30 00</p> <p>E-mail : rtu@ansm.sante.fr</p> | <p>L'ensemble des laboratoires exploitant les spécialités à base d'éplérénone</p> |
|---|--|

La Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) est une procédure dérogatoire exceptionnelle qui permet de sécuriser une prescription d'un médicament non conforme à son autorisation de mise sur le marché (AMM), afin de répondre à un besoin thérapeutique, dès lors que le rapport bénéfice/risque de ce médicament est présumé favorable par l'ANSM (cf annexe VI : Dispositions législatives et réglementaires de la RTU).

1. L'EPLERENONE

Les médicaments concernés par cette RTU sont :

INSPRA 25 mg, comprimé pelliculé

INSPRA 50 mg, comprimé pelliculé

L'ensemble des spécialités identifiées comme génériques.

L'éplérénone, antagoniste de l'aldostérone, empêche la fixation de l'aldostérone, hormone essentielle du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) qui est impliquée dans la régulation de la tension artérielle et la physiopathologie des maladies cardiovasculaires.

L'éplérénone est indiquée dans le cadre de son AMM pour le traitement des patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque, à des doses allant jusqu'à 50 mg/jour.

Dans le cadre de son AMM, l'éplérénone peut être prescrite par tout médecin.

2. L'EPLERENONE DANS LE TRAITEMENT DE L'HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE EN CAS D'INTOLERANCE A LA SPIRONOLACTONE

L'ANSM a élaboré en concertation avec les laboratoires concernés une RTU visant à sécuriser, via la mise en place d'un suivi, l'utilisation de l'éplérénone pour le traitement de l'hyperaldostéronisme primaire en cas d'intolérance à la spironolactone. En effet, dans cette population non couverte par l'AMM et pour laquelle il existe un besoin thérapeutique, les données disponibles à ce jour sont en faveur d'une présomption d'efficacité de l'éplérénone (cf. argumentaire, Annexe III).

Outre le présent protocole, il est impératif que le médecin prescrivait de l'éplérénone dans le cadre de cette RTU:

- prenne connaissance du résumé des caractéristiques du produit (RCP) annexé à l'AMM (cf. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>)
- respecte les modalités pratiques de suivi des patients traités dans le cadre de la RTU prévues à l'ANNEXE I
- s'engage à lire et à remettre au patient avant toute prescription dans le cadre de la RTU d'Éplérénone la note d'information en ANNEXE IVa.

Indication de la RTU :

Traitement chez les adultes de l'hyperaldostéronisme primaire en cas d'intolérance à la spironolactone.

Posologie :

La posologie initiale recommandée est de 50 mg par jour, répartie en 2 prises par jour (matin et soir).

L'augmentation de dose se fait par palier de 50 mg, après au moins 1 mois de traitement puis avec au moins 1 mois entre 2 augmentations de dose. Elle est effectuée en fonction de l'effet du traitement sur la pression artérielle et la kaliémie.

La posologie maximum à ne pas dépasser est de 300 mg par jour.

Un traitement par éplérénone ne doit pas être débuté chez des patients présentant une kaliémie > 5,0 mmol/L.

Mises en garde :

Des doses élevées d'éplérénone peuvent exposer à un risque d'hyperkaliémie.

Aussi, la kaliémie doit être mesurée avant l'initiation du traitement par éplérénone (dosage de moins de 2 semaines), durant la première semaine de traitement, puis après un mois de traitement, ou après chaque ajustement de posologie (une semaine après chaque ajustement de posologie et un mois après chaque ajustement de posologie). Par la suite, après stabilisation du traitement, la kaliémie est évaluée au moins tous les 3 mois. Chez les patients pour lesquels on a prescrit des doses d'éplérénone supérieures à 100 mg ou tout traitement concomitant susceptible de modifier la kaliémie, une surveillance plus fréquente de la kaliémie est recommandée à la discrétion du médecin.

Ajustements posologiques en fonction de la kaliémie après le début du traitement :

- < 5,0 mmol/L: augmentation possible de la dose d'éplérénone par paliers de 50 mg/jour
- entre 5,0-5,4 mmol/L: maintien de la dose d'éplérénone
- entre 5,5-5,9 mmol/L: réduction de la dose d'éplérénone par paliers de 50 mg/jour
- ≥ 6,0 mmol/L: arrêt temporaire du traitement d'éplérénone jusqu'à stabilisation de la kaliémie <5,5 mmol/L, puis reprise au palier inférieur

Mesure de la Pression Artérielle : Au cours de la visite initiale et de chacune des visites de suivi.

Condition de prescription et de délivrance :

Dans le cadre de la RTU, la prescription initiale de l'éplérénone est réservée aux cardiologues, néphrologues, endocrinologues, internistes. Après stabilisation du patient, le renouvellement peut être effectué par tout médecin, sans limitation de durée.

ANNEXES

ANNEXE I : Modalités de suivi des patients traités et de recueil des données

ANNEXE II : Fiche d'initiation

Fiche de suivi du traitement

ANNEXE III : Argumentaire

ANNEXE IVa : Note d'information destinée au patient

ANNEXE IVb : Note d'information destinée aux professionnels de santé

ANNEXE V : Rappel des modalités de déclaration des effets indésirables

ANNEXE VI : Dispositions législatives et réglementaires relatives à la RTU

ANNEXE I

1. MODALITES PRATIQUES DE SUIVI DES PATIENTS TRAITES DANS LE CADRE DE LA RTU

Le médecin prescripteur doit compléter la fiche d'initiation (cf Annexe II). En effet, la saisie des données des patients est indispensable afin d'améliorer les connaissances relatives au traitement dans l'indication de la RTU et de garantir au mieux la sécurité des patients traités.

Préambule : les patients qui auraient débuté le traitement par éplérénone pour l'indication visée par la RTU avant son entrée en vigueur, doivent également être suivis dans le cadre de la RTU.

Initiation :

Lors de cette visite, le médecin prescripteur :

- vérifie avant de prescrire de l'éplérénone : la kaliémie (dosage récent de moins de 2 semaines), la pression artérielle ; l'existence d'une intolérance à la spironolactone ;
- 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 le médicament, des conditions de prise en charge par l'assurance maladie 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 (cf. Annexe IV) et le formulaire de signalement-patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament (cf. Annexe V) ;
- informe le médecin traitant du patient du suivi à mettre en œuvre dans le cadre de cette RTU ;
- remplit la fiche d'initiation de traitement ;
- porte sur l'ordonnance la mention « Prescription sous RTU » ;
- motive sa prescription dans le dossier médical du patient.

Suivi :

A la suite d'une initiation du traitement ou de l'ajustement de la posologie, le patient fait l'objet d'une visite de suivi par le prescripteur initial dans un délai d'une semaine puis dans un délai d'un mois. Après obtention d'un traitement stabilisé, les visites de suivi ont lieu au moins tous les 3 mois par tout médecin. Le patient devra faire l'objet d'une visite de suivi annuelle au cours de laquelle le prescripteur remplit la fiche de suivi.

Au cours de chacune des visites de suivi, le médecin prescripteur initial ou tout médecin :

- vérifie la kaliémie ;
- mesure la pression artérielle ;
- recherche l'apparition d'une éventuelle contre-indication à la poursuite du traitement (se référer au RCP).

En cas de survenue d'un effet indésirable ou d'une grossesse, le prescripteur le déclare dès que possible directement sur le site signalement-sante.gouv.fr ou à l'aide de la « fiche de déclaration d'un effet indésirable » disponible sur le site de l'ANSM www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable), (cf. modalités de déclaration d'effet indésirable en Annexe V), en mentionnant que le patient est traité dans le cadre de la RTU.

En cas d'arrêt de traitement lié à la survenue d'un effet indésirable, une déclaration d'effet indésirable est également remplie par le prescripteur.

2. MODALITES DE RECUEIL ET EXPLOITATION DES DONNEES

Le médecin prescripteur initial complète en ligne les fiches d'initiation et de suivi annuel (voir Annexe II) via un portail eCRF dédié : www.rtu-eplerenone.com

Le médecin traitant du patient peut également compléter en ligne les fiches de suivi en accord avec le médecin prescripteur initial via un portail eCRF dédié : www.rtu-eplerenone.com

En cas de difficultés ou d'impossibilité de connexion au portail, les fiches d'initiation et de suivi de traitement peuvent être complétées exceptionnellement sous format papier (voir Annexe II) et adressées :

- par fax au 0 800 088 610

Les modalités de recueil et de traitement des données à caractère personnel dans le cadre de la présente RTU répondent aux conditions fixées par l'autorisation unique AU-041 de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

Les données collectées par les prescripteurs dans le cadre de la RTU sont recueillies et analysées par le prestataire des laboratoires concernés et font l'objet de rapports périodiques transmis à l'ANSM (annuellement, ainsi qu'à la fin de la RTU). Les résumés de ces rapports, validés par l'ANSM, sont diffusés sur son site Internet : www.ansm.sante.fr.

Tout patient peut exercer son droit d'accès, d'opposition et de rectification des données qui le concernent auprès de son médecin prescripteur. Si le patient exerce son droit d'opposition au traitement de ses données personnelles, la prescription ne s'inscrit pas dans le cadre de la RTU mais sous la responsabilité unique du médecin.

ANNEXE II

**RTU Eplérenone,
FICHE D'INITIATION**

Date de la visite : ___ / ___ / ___

| | |
|-------------------------|----------------------------|
| _ _ _ Numéro Centre | _ _ _ _ Numéro patient |
|-------------------------|----------------------------|

IDENTIFICATION DU PATIENT

Nom (2 premières lettres) : |_|_| Prénom (1 première lettre) : |_|

Mois et année de naissance : ___ / _____ Sexe : H F Poids :kg

PATHOLOGIE

Date du diagnostic : ___ / ___ / ___

Traitement préalable par spironolactone à la dose de :.... mg/ jour, depuis le/..../.... ..

Intolérance et à la spironolactone : Oui *

* Veuillez déclarer l'effet indésirable sur le site signalement-sante.gouv.fr ou à l'aide du formulaire de déclaration disponible sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable)

- Pression artérielle PAS/PAD (mmHg) :
- Kaliémie (mmol/L) :

TRAITEMENT PAR EPLERENONE

Posologie prescrite (mg/jour) :

Date d'initiation du traitement dans le cadre de la RTU : ___ / ___ / _____

- Traitement initié dans le contexte de la RTU : Oui Non
- Traitement initié avant l'entrée en vigueur de la RTU : Oui * Non

* Dans ce cas : date de la première administration d'éplérenone : -- / -- / ----

Traitements associés (à confronter aux traitements contre-indiqués en section 4.3 du RCP) :

| Dénomination de la spécialité | Posologie | Date du début du traitement | En cours ou date de fin du traitement |
|-------------------------------|-----------|-----------------------------|---------------------------------------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

Nom du Médecin :
Spécialité :
Hôpital :
Service :
Adresse :
Tel :
Email :

Date :
Signature du Médecin :

Cachet :

Copie à adresser à ICTA par Fax : 0 800 088 610

RTU Eplérénone
FICHE DE SUIVI DE TRAITEMENT

Date de la visite annuelle : ___ / ___ / ___

Une fiche annuelle est requise dans le cadre du suivi de la RTU (délai de 12 mois entre 2 fiches)

| | |
|---------------------------|------------------------------|
| _ _ _ _ Numéro Centre | _ _ _ _ _ Numéro patient |
|---------------------------|------------------------------|

IDENTIFICATION DU PATIENT

Nom (2 premières lettres) : |_|_|_|_| Prénom (1 première lettre) : |_|_|

Mois et année de naissance : ___ / _____ Sexe : H F Poids :kg

BILAN DURANT LE TRAITEMENT

- Pression artérielle PAS/PAD (mmHg) :

- Kaliémie (mmol/L) :

Adaptation posologique nécessaire (voir ci-dessous) Oui Non

Ajustement de posologie basée sur la kaliémie (voir les instructions de posologie):

- Kaliémie < 5,0 mmol/L: la dose peut être augmentée, si approprié/requis
- Kaliémie 5,0-5,4 mmol/L: maintenir la dose d'éplérénone
- Kaliémie 5,5-5,9 mmol/L: réduire la dose d'éplérénone
- Kaliémie ≥ 6,0 mmol/L: arrêt du traitement par l'éplérénone jusqu'à stabilisation de la kaliémie <5,5 mmol/L, puis reprise au palier inférieur

Patient stabilisé (PA cible atteinte) : Oui Non

Patient stabilisé (kaliémie < 5 mmol/l) : Oui Non

TRAITEMENT PAR EPLERENONE

Dénomination de la spécialité :

Posologie initiale prescrite (mg/jour) :

Y a-t-il eu une modification de la posologie depuis la dernière visite ? Oui Non

Si oui, raison du changement de posologie :

Nouvelle posologie (mg/jour) :

Date d'initiation de la nouvelle posologie : ___ / ___ / ___

Traitements associés (à confronter aux traitements contre-indiqués en section 4.3 du RCP) :

| Dénomination de la spécialité | Posologie | Date du début du traitement | En cours ou date de fin du traitement |
|-------------------------------|-----------|-----------------------------|---------------------------------------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

EFFETS INDESIRABLES

Oui * Non

* Si oui, merci de procéder à la déclaration des effets indésirables (cf modalités en annexe V)

* Si oui : ont-ils causé l'arrêt du traitement ? Oui Non

| | |
|--|---|
| Nom du Médecin : Spécialité : Hôpital : Service : Adresse : Tel : Email : | Date : Signature du Médecin : Cachet : |
| Copie à adresser à ICTA par Fax : 0 800 088 610 | |

Annexe III

ARGUMENTAIRE POUR L'UTILISATION D'EPLERENONE DANS L'HYPERALDOSTERONISME PRIMAIRE AVEC INTOLERANCE A LA SPIRONOLACTONE ET ETUDES BIBLIOGRAPHIQUES

L'hyperaldostéronisme primaire se définit par un syndrome caractérisé par une hypertension artérielle (HTA) associée ou non à une hypokaliémie, induit par une sécrétion autonome inappropriée d'aldostérone avec suppression du taux de rénine.

En condition physiologique, l'aldostérone régule la volémie plasmatique et la pression artérielle en se fixant sur les récepteurs minéralocorticoïdes situés au niveau des cellules épithéliales du tube contourné distal. Ces récepteurs stimulent l'excrétion du potassium et des ions H⁺ ainsi que la réabsorption du sodium.

La sécrétion excessive d'aldostérone est responsable d'une inhibition de la sécrétion de rénine et d'une suractivation de la réabsorption de sodium, générant une hypernatrémie modérée, une hypokaliémie et une alcalose métabolique. Le résultat des concentrations élevées en aldostérone est une surcharge hydro-sodée globale avec HTA. L'excès d'aldostérone induit également des dommages cardiovasculaires indépendants de la pression artérielle.

Au total, la morbidité cardiovasculaire est augmentée chez les patients souffrant d'hyperaldostéronisme par rapport aux patients présentant une HTA essentielle, avec une prévalence pour les événements cardiovasculaires plus importante (35% versus 11% chez les patients avec une HTA essentielle).

Les causes d'hyperaldostéronisme peuvent être un adénome (30%) uni ou bilatéral, une hyperplasie surrénalienne (70%) souvent bilatérale. D'autres causes plus rares peuvent entraîner une hypersécrétion d'aldostérone telles que l'hyperaldostéronisme familial, qui comprend trois variantes et qui est transmis par voie autosomale dominante (< 1%).

Il est important de définir l'étiologie de l'hyperaldostéronisme, car les atteintes unilatérales peuvent être traitées par chirurgie. En cas d'atteintes bilatérales ou lorsque la chirurgie n'est pas souhaitée, le traitement médicamenteux repose sur la spironolactone en 1^{ère} intention, en association ou non à l'amiloride, selon les recommandations internationales et dans le cadre de l'AMM de ces médicaments.

Dans l'hyperaldostéronisme primaire, la spironolactone nécessite de fortes doses (jusqu'à 300 mg par jour), entraînant cependant de nombreux effets indésirables consécutifs à son manque de sélectivité sur les récepteurs à l'aldostérone. Son activité progestative et anti-androgénique est responsable d'effets indésirables de type gynécomastie, impuissance sexuelle, saignements vaginaux, souvent mal tolérés par les patients.

L'alternative logique à la spironolactone est l'utilisation de l'éplérénone du fait de son action antagoniste des récepteurs à l'aldostérone plus spécifique que la spironolactone, permettant une meilleure tolérance sur le plan des effets oestrogéniques et anti-androgéniques, mais également moins puissante, nécessitant de fortes doses.

La Société Française d'Endocrinologie, la Société Française d'Hypertension Artérielle et l'Association Francophone de Chirurgie Endovasculaire^[18] ont publié un consensus sur l'hyperaldostéronisme primaire, avec pour recommandation de niveau forte et de faible niveau d'évidence, l'utilisation de l'éplérénone en cas d'intolérance à la spironolactone et d'inefficacité de l'amiloride.

Une autre recommandation^[19], l'« Endocrine Society Clinical Practice Guideline », considère l'éplérénone à la dose de 25 à 50 mg par jour comme une alternative à la spironolactone.

Ces recommandations se basent sur plusieurs études spécifiques dans l'hyperaldostéronisme primaire, et aussi certaines études dans l'hypertension artérielle.

On dispose de 3 études de non infériorité dans l'hyperaldostéronisme primaire, résumées dans le tableau ci-dessous.

| Auteurs | Type d'étude | Posologie | Critères d'évaluation | Résultats |
|---|---|--|--|--|
| HK Parthasarathy ^[1] 2011 | Non infériorité, multicentrique, randomisé, double aveugle, vs spironolactone N=141 HTA et hyperaldostéronisme primaire | Eplérénone 100-200-300mg /j OU Spironolactone 75-125-225mg/j 16 semaines | Diminution PA | Diminution PA supérieure dans groupe Spiro à 8 semaines (-6,9mmHg p<0,001) et à 16 semaines (-17,1mmHg p<0,001) <i>Tolérance</i> : gynécomasties chez hommes et douleurs mammaires chez femmes augmentés significativement dans groupe Spironolactone, (p<0,05) |
| Karashima S ^[2] 2016 | Non infériorité, ouvert, vs spironolactone N=54 HTA et hyperaldostéronisme primaire | Eplérénone 50-100mg/j OU Spironolactone 25-100 mg/j ± anticalcique 12 mois | Diminution PA | Diminution PA similaire dans les 2 groupes traités (p<0,001) <i>Tolérance</i> : pas d'effet indésirable de type gynécomastie dans groupe éplérénone vs 4% dans groupe spironolactone |
| Karagiannis A ^[3] 2008 | Non infériorité, multicentrique, randomisé, simple aveugle, vs spironolactone N=34 HTA et hyperaldostéronisme primaire | Eplérénone 50-100-150-200mg/j OU Spironolactone 50-100-200-400mg/j ± HCTZ 25-50mg/J 24 semaines | Diminution PA Taux de réponse (PA<140/90mmHg) | Taux de patients répondeurs similaire entre les 2 groupes (76,5% groupe spironolactone vs 82,4% groupe éplérénone ; p=1) Diminution de la PAS similaire dans les 2 groupes (p<0,001) à la 16ème semaine mais plus rapide avec éplérénone <i>Tolérance</i> : même incidence des hyperkaliémies, 2 cas de gynécomastie importante avec spironolactone 400mg/J → switch vers eplerenone, avec disparition des symptômes |

Par ailleurs, de nombreuses études^[4-17] réalisées dans l'hypertension essentielle, l'hypertension résistante et l'hypertension artérielle avec des doses élevées d'éplérénone (de 50 à 300 mg/jour) ont montré une bonne efficacité, ainsi qu'une bonne tolérance, permettant de démontrer le rapport bénéfice/risque favorable de l'éplérénone dans le traitement de l'HTA. L'éplérénone possède notamment une AMM dans l'hypertension artérielle en dehors de l'Union européenne (Etats-Unis, Canada). Cependant seules les doses de 50 à 100mg/j ont été autorisées en raison d'un effet plateau au-delà de 100 mg dans cette indication.

L'ANSM estime que les données scientifiques disponibles à ce jour constituent un faisceau d'arguments permettant d'établir que le rapport bénéfice/risque de l'éplérénone est présumé favorable dans le traitement de l'hyperaldostéronisme primaire en cas d'intolérance à la spironolactone aux doses de 50 à 300 mg par jour (en 2 prises par jour).

Références bibliographiques :

1. HK. Parthasarathy, J Ménard, WF Young Jr, GH Williams, B, Williams, LM Ruilope, GT McInnes, JM Connell, TM MacDonald - A double blind randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism." Journal of hypertension 2011, 29:980-990
2. Karashima, Shigehiro, Takashi Yoneda, Mitsuhiro Kometani, Masashi Ohe, Shunsuke Mori, Toshitaka Sawamura, Kenji Furukawa, Takashi Seta, Masakazu Yamagishi, and Yoshiyu Takeda. "Comparison of Eplerenone and Spironolactone for the Treatment of Primary Aldosteronism." Hypertension Research, 2015.
3. A Karagiannis, K Tziomalos, A Papageorgiou, AI Kakafika, ED Pagourelas, P Anagnostis, VG Athyros & DP Mikhailidis - Spironolactone vs Eplerenone for the treatment of idiopathic hyperaldosteronism – Expert Opin. Pharmacother (2008) 9(4):509-515
4. Weinberger, Myron H., William B. White, Luis-Miguel Ruilope, Thomas M. MacDonald, Robert C. Davidson, Barbara Roniker, Jeffrey L. Patrick, and Scott L. Krause. "Effects of Eplerenone versus

Losartan in Patients with Low-Renin Hypertension.” American Heart Journal 150, no. 3 (September 2005): 426–33.

5. E Burgess, J Niegowska, K-W Tan, MS Kipnes, B Roniker, JL Patrick, S Krause, Antihypertensive effects of eplerenone and enalapril in patient with essential hypertension – The American Journal of Hypertension, Ltd. April 2002 – vol 15, n°4, part 2

6. E Burgess, MD, I Yves Lacourciere, MD, Luis M. Ruilope-Urioste, MD, Suzanne Oparil, MD, Jay H. Kleiman, MD, Scott Krause, BSN, Barbara Roniker, MD, MPA, and Clement Maurath, MS - Long-term safety and efficacy of the selective aldosterone blocker eplerenone in patient with essential hypertension - (Chin Ther: 2003;25:2388-2404) 2003 Excerpta Medica, Inc.

7. Pitt, B. “Effects of Eplerenone, Enalapril, and Eplerenone/Enalapril in Patients With Essential Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy: The 4E-Left Ventricular Hypertrophy Study.” Circulation 108, no. 15 (October 14, 2003): 1831–38.

8. David A. Calhoun, MD and William B. White, MD Effectiveness of the selective aldosterone blocker, eplerenone, in patients with resistant hypertension - Journal of the American Society of Hypertension 2(6) (2008) 462–468

9. JA Costa, E Rodilla, F Pérez-Lahiguera, JM Pascual – Eplerenone in resistant hypertension with previous spironolactone intolerance – Cartas científica Medicina Clinica 2009 ; 132 (19) 756-759

10. White, W. B., D. Duprez, R. St Hillaire, S. Krause, B. Roniker, J. Kuse-Hamilton, and M. A. Weber. “Effects of the Selective Aldosterone Blocker Eplerenone Versus the Calcium Antagonist Amlodipine in Systolic Hypertension.” Hypertension 41, no. 5 (May 1, 2003): 1021–26.

11. MH Weinberger, B Roniker, SL Krause, RJ Weiss – Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild-to-moderate Hypertension – the American Journal of Hypertension Ltd, 2002; 15:709-716

12. Flack, John M, Suzanne Oparil, J.Howard Pratt, Barbara Roniker, Susan Garthwaite, Jay H Kleiman, Yonghong Yang, Scott L Krause, Diane Workman, and Elijah Saunders. “Efficacy and Tolerability of Eplerenone and Losartan in Hypertensive Black and White Patients.” Journal of the American College of Cardiology 41, no. 7 (April 2003): 1148–55.

13. White, William B, Albert A Carr, Scott Krause, Rosanne Jordan, Barbara Roniker, and Wille Oigman. “Assessment of the Novel Selective Aldosterone Blocker Eplerenone Using Ambulatory and Clinical Blood Pressure in Patients with Systemic Hypertension.” The American Journal of Cardiology 92, no. 1 (July 2003): 38–42..

14. Williams, Gordon H, Ellen Burgess, Rainer E Kolloch, Luis Miguel Ruilope, Joanna Niegowska, Mark S Kipnes, Barbara Roniker, Jeffrey L Patrick, and Scott L Krause. “Efficacy of Eplerenone versus Enalapril as Monotherapy in Systemic Hypertension.” The American Journal of Cardiology 93, no. 8 (April 2004): 990–96.

15. Saruta, Takao, Shigeru Kageyama, Toshio Ogihara, Kunio Hiwada, Masayo Ogawa, Kazuji Tawara, Marjorie Gatlin, Susan Garthwaite, Richard Bittman, and Jeffrey Patrick. “Efficacy and Safety of the Selective Aldosterone Blocker Eplerenone in Japanese Patients With Hypertension: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study.” The Journal of Clinical Hypertension 6, no. 4 (2004): 175–185.

16. Levy, D. G., R. Rocha, and J. W. Funder. “Distinguishing the Antihypertensive and Electrolyte Effects of Eplerenone.” The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 89, no. 6 (June 2004): 2736–40.

17. Krum, H., H. Nolly, D. Workman, W. He, B. Roniker, S. Krause, and K. Fakouhi. “Efficacy of Eplerenone Added to Renin-Angiotensin Blockade in Hypertensive Patients.” Hypertension 40, no. 2 (August 1, 2002): 117

Recommandations internationales :

18. SFE/SFHTA/AFCE primary aldosteronism consensus - Ann Endocrinol juin 2016,

19. An Endocrine Society Clinical Practice Guideline - J Clin Endocrinol Metab 2016.

Annexe IVa
Note d'information destinée au patient

A remettre au patient avant toute prescription dans le cadre de la

RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)
INSPRA (éplérénone) ou ses génériques

Dans le cas où le patient est dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci est donnée 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 INSPRA (éplérénone) ou ses génériques dans le cadre d'une RTU.

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

- des informations générales sur les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU)
- des informations sur le médicament (notice destinée au patient)
- les modalités de signalement des effets indésirables par le patient.

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.

1) Informations générales sur les RTU

La RTU est un dispositif dérogatoire qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament en dehors du cadre de son autorisation de mise sur le marché (AMM), lorsqu'il existe un besoin thérapeutique et que le rapport entre les bénéfices et les risques du médicament est présumé favorable.

Dans ce cadre, INSPRA (éplérénone) ou l'un de ses génériques est disponible pour le traitement de l'hyperaldostéronisme primaire en cas d'intolérance à la spironolactone. L'hyperaldostéronisme primaire est une forme d'hypertension artérielle associée à des dosages sanguins anormaux.

L'utilisation de ce médicament et la surveillance de tous les patients traités se font en conformité avec le protocole de suivi validé par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Les données concernant les patients traités dans ce contexte seront collectées et feront l'objet de rapports périodiques à l'ANSM, qui assure une surveillance nationale de l'utilisation des médicaments à base d'éplérénone (INSPRA ou ses génériques) en collaboration avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Brest. Un résumé de ces rapports sera périodiquement publié par l'ANSM sur son site internet (www.ansm.sante.fr).

Confidentialité

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 ; vous ne serez identifié(e) que par les 2 premières lettres de votre nom et par la première lettre de votre prénom ainsi que par votre mois et année de naissance, conformément aux recommandations de la CNIL (AU-041).

Ces données confidentielles seront transmises à ICTA (CRO, société de services spécialisée dans le domaine de la recherche clinique agissant en qualité de responsable du traitement) et feront l'objet d'un traitement informatisé.

Les informations seront régulièrement transmises à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation de INSPRA (éplérénone) ou ses génériques.

En application avec le RGPD et la loi « Informatique et Libertés » modifiée par la loi n°2018-493 du 20 juin 2018, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification auprès du médecin, qui reste à votre disposition pour tout complément d'information.

Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par INSPRA (éplérénone) ou ses génériques est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

2) Informations sur INSPRA (éplérénone) ou ses génériques

Vous trouverez dans chaque boîte de médicament, la notice destinée au patient. Elle est également consultable au sein de la base de données publique des médicaments : (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>) ainsi que sur le site de l'ANSM (www.ansm.sante.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(e) à consulter.

Les spécialités à base d'éplérénone (INSPRA ou ses génériques) disposent d'une AMM pour le traitement des patients atteints d'insuffisance cardiaque.

Il est important de noter que, contrairement à une utilisation conforme à l'AMM, la sécurité et l'efficacité d'INSPRA (éplérénone) ou de ses génériques dans la situation de la RTU (l'hyperaldostéronisme primaire) sont seulement présumées à ce jour mais ne sont pas démontrées.

L'objet de cette RTU est de vous permettre de bénéficier de ce traitement en faisant l'objet d'un suivi particulier au cours duquel des données personnelles concernant votre santé, le traitement et ses effets sur vous seront collectés. L'ensemble des données sera analysé. 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.

Ce médicament ne doit pas être pris :

- Si vous êtes allergique à INSPRA (éplérénone) ou ses génériques ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6 de la notice,
- Si vous avez un taux sanguin élevé de potassium (hyperkaliémie),
- Si vous prenez des médicaments utilisés pour vous aider à éliminer l'excès d'eau de votre corps (diurétiques épargneurs de potassium) ou des « comprimés de sels de potassium » (suppléments potassiques),
- Si vous avez une maladie du rein sévère,
- Si vous avez une maladie du foie sévère,
- Si vous prenez des médicaments utilisés dans le traitement d'infections dues à un champignon (kétoconazole ou itraconazole),
- Si vous prenez des médicaments antiviraux traitant une infection VIH (nelfinavir ou ritonavir),
- Si vous prenez des antibiotiques utilisés dans le traitement d'infections bactériennes (clarithromycine ou tétracycline),
- Si vous prenez de la néfazodone, utilisée dans le traitement de la dépression,
- Si vous prenez ensemble des médicaments utilisés pour traiter certaines maladies cardiaques ou l'hypertension appelés inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II).

Posologie

La dose maximale autorisée dans le cadre de l'AMM est de 50 mg/jour.

Dans le cadre de la RTU, la dose initiale recommandée est de 50 à 150 mg par jour, répartie en 2 prises par jour (matin et soir). Sauf si vous êtes déjà traité(e) par INSPRA (éplérénone) ou ses génériques, votre traitement doit débuter à cette dose, avant d'être augmentée (si nécessaire) par paliers de 50 mg/jour après au moins 1 mois de traitement. Si vous êtes déjà traité(e) par INSPRA (éplérénone) ou ses génériques avant d'entrer dans la RTU, votre médecin peut souhaiter continuer à la dose déjà prescrite.

Après au moins 1 mois de traitement et en fonction des résultats de votre suivi, votre médecin peut augmenter la dose INSPRA (éplérénone) ou ses génériques par paliers de 50 mg. Il doit ensuite attendre au moins 1 mois entre chaque augmentation de dose (si nécessaire).

La dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 300 mg par jour en fonction des résultats de pression artérielle et du dosage de potassium dans le sang. Votre médecin peut également choisir de maintenir ou diminuer la dose en fonction de votre pression artérielle, du dosage de potassium dans le sang ou de certains effets indésirables qui peuvent apparaître durant la RTU.

3) Information relative au traitement de vos données à caractère personnel (information destinée au patient)

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi de INSPRA (éplérénone) ou ses génériques lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises à ICTA (société de services spécialisée dans le domaine de la recherche clinique en sa qualité de représentant du responsable du traitement), via une plateforme électronique de recueil des informations dédiée. Cette plateforme électronique est sécurisée. A cette occasion, vos données seront collectées et traitées par ICTA, et feront l'objet d'un traitement informatisé.

ICTA traite vos données en conformité avec le RGPD et la loi « Informatique et Libertés » modifiée par la loi n°2018-493 du 20 juin 2018. Dans ce cadre, ICTA a désigné un délégué à la protection des données personnelles que vous pouvez contacter à l'adresse suivante : protection@icta-group.com.

Finalité

Le traitement de vos données à caractère personnel a pour finalité la collecte, l'enregistrement, l'analyse, le suivi, la documentation, la transmission et la conservation des données relatives à l'accès, à l'initiation, au suivi et à l'arrêt des prescriptions d'INSPRA (éplérénone) ou ses génériques dans le cadre de la présente RTU.

Il est justifié par l'intérêt public qui s'attache pour ICTA à assurer la sécurité des médicaments et sur le respect de ses obligations légales au titre des articles L5121-12-1 et suivants du code de la santé publique.

Quelles sont les données collectées ?

Votre médecin prescripteur devra compléter des informations vous concernant, relatives à votre état de santé lors de la demande d'accès au traitement, comme vos données démographiques, l'histoire de la maladie et son diagnostic, la posologie d'INSPRA (éplérénone) ou ses génériques et les traitements associés, l'existence ou non des effets indésirables nécessitant ou non l'arrêt du traitement.

Sur tout courrier vous concernant, vous ne serez identifié(e) que par les deux premières lettres de votre nom et la première lettre de votre prénom, ainsi que par votre mois et année de naissance. Seul votre médecin prescripteur conservera une liste de correspondance permettant de relier ce code à votre identité.

Les destinataires

Ont accès aux données traitées les services suivants d'ICTA :

- le pharmacien responsable ou son représentant ainsi que toute personne dûment habilitée et placée sous sa responsabilité, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- le responsable de la pharmacovigilance ainsi que les collaborateurs placés sous sa responsabilité, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- les membres des services en charge des affaires médicales, de la recherche et du développement, des affaires réglementaires, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- les membres du service des audits peuvent, de façon ponctuelle et motivée, avoir accès à ces données pour vérifier le respect des exigences réglementaires et des procédures internes, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne.

Peuvent également être destinataires des données :

- les prestataires de services intervenant dans la mise en œuvre de la RTU, dans le cadre et la limite de leurs fonctions et dans les conditions définies par le contrat les liant au responsable de traitement de vos données ;

- les organismes publics communautaires, nationaux ou locaux en charge de la surveillance des médicaments sous RTU, dans le cadre de l'exercice de leurs missions telles que définies par les textes, notamment l'ANSM, les centres régionaux de pharmacovigilance et les centres anti-poison.

Les données de la RTU sont susceptibles d'être analysées et faire l'objet de publications scientifiques. Toutefois, ces publications ne comportent en aucun cas des données identifiantes.

L'exercice de vos droits individuels

Vous bénéficiez d'un droit d'accès, de rectification, d'opposition et de suppression des données vous concernant et pouvez les exercer auprès de votre médecin prescripteur. Vous bénéficiez également d'un droit d'opposition pour des raisons tenant à votre situation particulière et d'un droit à la limitation du traitement de vos données. Vous pouvez également définir des directives sur le sort de vos données après votre décès. Toutefois, veuillez noter que certains de ces droits, notamment le droit à l'effacement, pourront être limités par certaines obligations légales auxquelles est tenue ICTA dans le cadre de la gestion de cette recommandation temporaire d'utilisation.

Si vous souhaitez exercer l'un des droits décrits ci-dessus, il convient de vous rapprocher de votre médecin prescripteur. En effet, ICTA ne dispose pas de votre identité.

Enfin, vous disposez également du droit d'introduire une réclamation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) en ligne (<https://www.cnil.fr/>) ou par courrier postal au 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 - 75334 PARIS CEDEX 07.

Durée de conservation

Nous conserverons vos données dans la limite de deux ans suivant l'approbation par l'ANSM du résumé du dernier rapport de synthèse que doit lui envoyer ICTA. Ces données seront ensuite archivées en base intermédiaire pendant 10 ans après l'expiration de l'autorisation de mise sur le marché d'INSPRA (éplérénone) ou ses génériques.

Transferts hors de l'Union Européenne

Par dérogation aux règles régissant les transferts, ICTA peut être amené à transférer vos données à des autorités publiques sanitaires situées hors de l'Union Européenne seulement si ce transfert est justifié par un motif important d'intérêt public reconnu par le droit de l'Union.

4) 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. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice. Vous avez également la possibilité de signaler directement tout effet indésirable susceptible d'être lié à ce médicament (en précisant que vous êtes pris(e) en charge dans le cadre de la RTU) directement sur le site signalement-sante.gouv.fr ou au CRPV dont vous dépendez géographiquement et dont les coordonnées sont citées à la fin du formulaire et également disponibles sur le site internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

Annexe IVb

Note d'information destinée aux professionnels de santé intervenant dans le cadre de la RTU INSPRA (éplérénone) ou ses génériques

1) Information relative au traitement des données à caractère personnel

Dans le cadre de la prescription ou de la dispensation de INSPRA (éplérénone) ou ses génériques, vous êtes amené à recueillir des informations sur les patients dont vous assurez le suivi et en particulier sur la sécurité d'emploi du médicament.

Les données de suivi de vos patients devront être transmises à ICTA (société de services spécialisée dans le domaine de la recherche clinique en sa qualité de représentant du responsable du traitement), via une plateforme électronique de recueil des informations dédiée. A cette occasion, vos données seront collectées et traitées par ICTA, et feront l'objet d'un traitement informatisé.

ICTA traite vos données en conformité avec le RGPD et la loi « Informatique et Libertés » modifiée par la loi n°2018-493 du 20 juin 2018. Dans ce cadre, ICTA a désigné un délégué à la protection des données personnelles que vous pouvez contacter à l'adresse suivante : protection@icta-group.com.

Finalité

Le traitement de vos données à caractère personnel a pour finalité la collecte, l'enregistrement, l'analyse, le suivi, la documentation, la transmission et la conservation des données relatives à l'accès, à l'initiation, au suivi et à l'arrêt des prescriptions d'INSPRA (éplérénone) ou de ses génériques dans le cadre de la présente RTU.

Quelles sont les données collectées

ICTA collectera des données permettant de vous identifier comprenant : nom, prénom, spécialité, numéro d'inscription au répertoire partagé des professionnels de santé (RPPS), et coordonnées professionnelles.

ICTA collecte également votre adresse électronique afin de permettre l'envoi d'un courriel contenant un lien permettant d'activer votre compte professionnel de santé sur la plateforme dédiée et de vérifier que l'adresse saisie est valide.

En outre, ICTA collecte les données des patients dans la limite du protocole autorisé par l'ANSM. Ces données sont celles transmises par vos soins ainsi que par les différents professionnels de santé impliqués via la plateforme dédiée. ICTA n'accède en aucun cas à des données permettant d'identifier directement vos patients. Les patients pour lesquels INSPRA (éplérénone) ou ses génériques a été prescrit recevront une information adaptée à leur prise en charge et délivrée par le professionnel de santé. Une copie de cette note d'information aux patients (Annexe IVa) est également disponible dans le protocole d'utilisation.

Les destinataires

Les données sont partagées entre les professionnels de santé qui sont impliqués dans la prescription et la délivrance d'INSPRA (éplérénone) ou ses génériques dans le cadre de la présente RTU.

Ont accès aux données traitées les services suivants de ICTA :

- le pharmacien responsable ou son représentant ainsi que toute personne dûment habilitée et placée sous sa responsabilité, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- le responsable de la pharmacovigilance ainsi que les collaborateurs placés sous sa responsabilité, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- les membres des services en charge des affaires médicales, de la recherche et du développement, des affaires réglementaires, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- les membres du service des audits peuvent, de façon ponctuelle et motivée, avoir accès à ces données pour vérifier le respect des exigences réglementaires et des procédures internes, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne.

Peuvent également être destinataires des données :

- les prestataires de services intervenant dans la mise en œuvre de la RTU, dans le cadre et la limite de leurs fonctions et dans les conditions définies par le contrat les liant au responsable de traitement ;
- les organismes publics communautaires, nationaux ou locaux en charge de la surveillance des médicaments sous RTU, dans le cadre de l'exercice de leurs missions telles que définies par les textes, notamment l'ANSM, les centres régionaux de pharmacovigilance et les centres anti-poison.

Les données de la RTU sont susceptibles d'être analysées et faire l'objet de publications scientifiques. Toutefois, ces publications ne comportent en aucun cas des données identifiantes.

L'exercice de vos droits individuels

Vous bénéficiez d'un droit d'accès, de rectification, d'opposition et de suppression des données qui vous concernent et qui font l'objet d'un traitement par ICTA. Vous bénéficiez également d'un droit d'opposition pour des raisons tenant à votre situation particulière. Toutefois, veuillez noter que certains de ces droits, notamment le droit à l'effacement, pourront être limités par certaines obligations légales auxquelles est tenue ICTA dans le cadre de la gestion de cette autorisation temporaire d'utilisation.

Vous pourrez exercer vos droits auprès de ICTA par email à l'adresse suivante : protection@icta-group.com ou par courrier à l'adresse suivante :

ICTA PM

11, rue du bocage

21121 Fontaine-Les-Dijon, France

Enfin, vous disposez également du droit d'introduire une réclamation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) en ligne (<https://www.cnil.fr/>) ou par courrier postal au 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 - 75334 PARIS CEDEX 07.

Concernant les droits dont bénéficient les patients, ceux-ci devront les exercer par votre intermédiaire dans la mesure où ICTA ne détient aucune donnée permettant de les identifier.

Durée de conservation

Nous conserverons vos données dans la limite de deux ans suivant l'approbation par l'ANSM du résumé du dernier rapport de synthèse que doit lui envoyer ICTA. Ces données sont ensuite archivées en base intermédiaire pendant 10 ans après l'expiration de l'autorisation de mise sur le marché d'INSPRA (éplérénone) ou de ses génériques.

Transferts hors de l'Union Européenne

Par dérogation aux règles régissant les transferts, ICTA peut être amené à transférer vos données à des autorités publiques sanitaires situées hors de l'Union européenne seulement si ce transfert est justifié par un motif important d'intérêt public reconnu par le droit de l'Union.

Annexe V

Rappel sur les modalités de recueil des effets indésirables et de déclaration d'exposition au cours de la grossesse

Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme 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.

Le patient ou son représentant mandaté (personne de confiance qu'il a désignée, associations agréées sollicitées par le patient) peuvent déclarer les effets indésirables qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation du médicament.

Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, et d'exposition professionnelle.

Il est en outre vivement recommandé de déclarer au CRPV toute exposition au cours de la grossesse même sans effet indésirable.

Quand déclarer ?

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

Comment déclarer ?

Pour les professionnels de santé :

La déclaration se fait directement sur le site signalement-sante.gouv.fr ou à l'aide de la « fiche de déclaration d'effet indésirable » disponible sur le site de l'ANSM www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable). La déclaration doit clairement indiquer que la prescription a été faite dans le cadre de la RTU.

Pour les patients :

La déclaration se fait directement sur le site signalement-sante.gouv.fr ou à l'aide du formulaire de signalement patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament disponible sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable)

La prescription de l'éplérénone dans le cadre de la RTU doit être précisée.

A qui déclarer ?

Tout effet indésirable est rapporté au Centre Régional de Pharmacovigilance dont dépend géographiquement le prescripteur ou le patient en utilisant le formulaire d'effet indésirable correspondant. Les coordonnées des centres régionaux de Pharmacovigilance sont accessibles sur le site Internet de l'ANSM (rubrique Déclarer un effet indésirable).

En cas d'exposition au cours de la grossesse même sans effet indésirable, contacter le CRPV dont vous dépendez géographiquement pour la déclaration.

ANNEXE VI

Dispositions législatives et réglementaires relatives à la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)

Généralités

L'article L.5121-12-1 du code de la santé publique permet à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) d'élaborer une RTU autorisant la prescription d'une spécialité pharmaceutique disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, dans une indication ou des conditions d'utilisation non conformes à son AMM.

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

La RTU 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 dans le cadre d'une RTU 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 Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées, sous réserve que le prescripteur juge indispensable le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient. Le prescripteur peut en effet recourir au médicament dans le cadre de la RTU 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.

Elle s'accompagne obligatoirement d'un suivi des patients traités dans l'indication considérée.

La RTU peut être modifiée, suspendue ou retirée par l'ANSM si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

Engagement des médecins

Les médecins qui décident de prescrire de l'éplérénone dans le cadre de la RTU s'engagent à respecter le protocole de suivi associé à cette RTU et notamment :

- à informer le patient de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices potentiels, en lui remettant la note d'information (cf. Annexe IV),
- à informer le patient des conditions de prise en charge du traitement par l'assurance maladie et à mentionner sur l'ordonnance « prescription sous RTU »,
- à collecter et transmettre les données nécessaires au suivi de leurs patients conformément au protocole de suivi.

Protocole de suivi

Le protocole de suivi définit les critères de prescription, de dispensation et d'administration du médicament ainsi que les modalités de surveillance des patients traités (Annexe I).

Il décrit également les modalités de recueil des données issues de ce suivi et les conditions réelles d'utilisation du médicament (Annexe I)

Le protocole de suivi comporte les documents suivants :

- Une fiche d'initiation du traitement et une fiche de suivi de traitement dans le cadre de la RTU (cf Annexe II).
- Un argumentaire sur les données relatives à l'efficacité et à la sécurité de l'éplérénone dans le cadre de la RTU (cf Annexe III).
- Une note d'information à destination des patients sur les conditions d'utilisation du médicament dans le cadre de la RTU (cf. Annexe IV). Le patient peut également consulter la notice annexée à l'AMM, présente dans les boîtes et également consultable sur le site internet suivant : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>

- Un rappel des modalités de déclaration des effets indésirables, (cf. Annexe V).

Le protocole de suivi et ses annexes sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr - rubrique activités, RTU) Il est également mis à la disposition des professionnels de santé concernés par le laboratoire.

Exploitation des données :

L'ensemble des données collectées par les prescripteurs dans le cadre de la RTU seront recueillies et analysées par ICTA (CRO, société de services spécialisée dans le domaine de la recherche clinique en sa qualité de représentant du responsable du traitement) et des rapports de synthèse sont transmis annuellement à l'ANSM, qui assure une surveillance nationale de l'utilisation des médicaments à base d'éplérénone en collaboration avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Brest. Ces données concernent notamment :

- les caractéristiques des patients traités ;
- les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
- les données 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 de la RTU en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.

Les résumés des rapports correspondants, validés par l'ANSM, seront publiés sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr).