



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

8 juin 2011

14 septembre 2011

Cet avis adopté le 8 juin 2011 a fait l'objet d'un ré-examen devant le groupe Intérêt de Santé Publique et Etudes Post-inscription le 14 septembre 2011

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 18 août 2006 (JO du 23 décembre 2006).

KENZEN 4 mg, comprimé sécable

B/30 (CIP : 372 033-8)

KENZEN 8 mg, comprimé sécable

B/30 (CIP : 372 037-3)

B/90 (CIP : 372 040-4)

KENZEN 16 mg, comprimé sécable

B/30 (CIP : 372 042-7)

B/90 (CIP : 372 045-6)

KENZEN 32 mg, comprimé sécable

B/30 (CIP : 369 510-3)

Laboratoire TAKEDA

candésartan cilexetil

Code ATC : C09CA06 (antagoniste de l'angiotensine II, sartans)

Liste I

Date des AMM (reconnaissance mutuelle, pays rapporteur : UK) :

KENZEN 4 mg et 8 mg : 7/01/1998

KENZEN 16 mg : 3/05/1999

KENZEN 32 mg : 26/09/2005

Motif de la demande : Renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Indications thérapeutiques :

« KENZEN est indiqué dans :

- Le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte*.
- Le traitement chez l'adulte de l'insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique ventriculaire gauche ($FEVG \leq 40\%$) en association avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou en cas d'intolérance aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) »

* indication rajoutée pour le dosage 32 mg dans le cadre de la procédure européenne d'harmonisation: article 30 de la Directive 2001/83/CE (décembre 2010). L'efficacité de KENZEN 32 mg dans cette indication n'a pas été évaluée par la commission de la Transparence.

Posologie : Cf. RCP

Données de prescription :

Selon les données IMS (cumul mobile annuel février 2011), KENZEN a fait l'objet de 865 000 prescriptions (109 000 prescriptions pour KENZEN 4 mg, 372 000 prescriptions pour KENZEN 8 mg, 362 000 prescriptions pour KENZEN 16 mg et 22 000 prescriptions pour KENZEN 32 mg). La posologie moyenne observée, 1 comprimé/jour, est conforme au RCP.

Le faible nombre de prescription de KENZEN 32 mg, ne permet pas l'analyse qualitative des données pour ce dosage.

Pour les autres dosages, KENZEN est majoritairement prescrit dans l'hypertension artérielle (81,9 à 97,3% des prescriptions en fonction des dosages et des présentations). Le traitement de l'insuffisance cardiaque a représenté 3,6 à 7,3% prescriptions en fonction des dosages et des présentations.

Analyse des conditions d'utilisation : étude post-inscription

Suite à la demande d'étude de la Commission de la Transparence du 2 novembre 2005, les laboratoires Astra-Zeneca et Takeda ont mené une étude épidémiologique (étude SISTOLA) chez les patients traités par candésartan pour insuffisance cardiaque dont le protocole a été validé par le groupe ISP en 2007 pour la Commission.

Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective, nationale, réalisée auprès de 760 cardiologues [libéraux, hospitaliers ou mixtes] avec un suivi de un an de patients, débutant un traitement par candésartan ou l'ayant débuté depuis moins de 30 jours, pour insuffisance cardiaque (IC).

Les objectifs de cette étude étaient de :

- Décrire les conditions d'utilisation du candésartan dans la prise en charge de l'IC en situation réelle [modalités d'instauration et de surveillance]
- Plus spécifiquement, décrire notamment le profil des patients traités et le pourcentage de patients respectant les conditions d'utilisation de l'AMM [indication, contre-indications, conditions d'augmentation des doses, surveillance biologique],
- Décrire l'évolution clinique des patients sous traitement; la fréquence des décès de cause cardio-vasculaire et la fréquence des arrêts de traitement et leur motifs,
- D'évaluer le pourcentage d'hospitalisations liées à l'IC

L'étude SISTOLA a été proposée à l'ensemble des 6 434 cardiologues français identifiés dans la base CEGEDIM recensant l'ensemble des cardiologues en France. Après plusieurs mailings et relances téléphoniques, 760 (11,8 %) d'entre eux ont accepté de participer. Puis 143 des 760 cardiologues (18,8 %, soit 2,2% des 6434 cardiologues) ont inclus au moins un patient.

L'inclusion des patients (consécutif) par les cardiologues a eu lieu du 30/1/2008 au 31/5/2009. Sa durée initialement prévue de 3 mois a été prolongée de 12 mois en raison d'un rythme de recrutement de patients sous candésartan insuffisant. Seuls 452 patients sur les 1000 prévus initialement ont été inclus dont 450 retenus pour l'analyse statistique. La durée de suivi était de un an. Le nombre de patients suivis un an a été de 295 [soit 65,6% des 450 patients]. Il faut noter parmi les 155 autres patients : 54 perdus de vue (12% des 450), 4 refus de participation du patient, 97 sorties d'étude avant la fin de suivi dont 21 décès (4,6% des 450) et 76 arrêts de traitement par candésartan (16,88% des 450).

Parmi les caractéristiques des patients, on souligne que :

L'ancienneté moyenne du diagnostic d'IC était de 2,3 ans; Pour la moitié des patients l'ancienneté du diagnostic était inférieure à 1 an.

La répartition des patients selon le niveau de sévérité de l'IC était la suivante : 6% de classe IV, 33,5% de classe III, 53% de classe II, 7,4% de classe I.

En termes de co-morbidité et facteurs de risque: 65,2 % des patients avaient une HTA, 47,4 % une hypercholestérolémie, 23,9 % un diabète, 13,7 % une hypertriglycéridémie, 46,3 % étaient actuellement ou anciennement tabagiques, 27,5 % avait un IDM, 12% une AOMI, 12% une BPCO, 8% un antécédent d'AIT/AVC, 4,5% un asthme.

L'étiologie de l'IC était une cardiopathie ischémique, une cardiopathie hypertensive, une cardiopathie primitive dans respectivement 39%, 34% et 25% des cas.

La réalisation d'un échodoppler a été rapportée pour 440 patients (son ancienneté moyenne étant de 25j; le jour de l'inclusion dans 28% des cas): La dernière FEVG disponible était en moyenne de 43% et 47,6% des patients avaient une FEVG \leq 40%.

En termes de respect de l'AMM :

Concernant le respect de l'indication de l'AMM du candesartan dans l'IC, 34,5% des patients (n=153) respectent les trois critères de l'indication. En effet,

- les patients dont l'IC est de stade I et IV représentent respectivement 7,4% et 6% des cas.
- une intolérance ou une efficacité insuffisante d'un IEC est rapportée pour 81,4% des patients.
- 47,6% des patients ont une FEVG \leq 40%. Il convient de noter que 28,6% ont une FEVG entre 40% et 50% et environ 24% une FEVG $>$ 50%.

La posologie initiale (4mg/j habituellement recommandée) a été respectée dans 30,8% des cas. Une explication pourrait être que 65% des patients étaient aussi hypertendus; indication (HTA) pour laquelle la posologie initiale recommandée de candesartan est plus élevée (8mg). Dans l'étude SISTOLA, il est constaté qu'elle est plus élevée en cas d'HTA associée que chez les patients non hypertendus.

Lors du suivi, la posologie est respectée puisqu'une posologie $>$ 32mg/j n'est retrouvée que pour 1,1% des patients. Le délai minimum de 14j avant augmentation des doses est respecté dans 90% des cas.

Concernant le respect des contre-indications: à l'instauration du traitement par candesartan, les dosages de kaliémie, natrémie et créatininémie (ou clairance de la créatinine) ont été réalisés pour 81% des patients. Lors du suivi, les ionogrammes de contrôle sont plus rares (notamment dans 24% des cas à un mois de la mise sous candesartan).

A l'instauration du traitement, 4,5% des patients (n=17) avaient une kaliémie $>$ 5 mmol/l et 0,8% (n=3) une créatininémie $>$ 265 μ mol/l (ou clairance créatinine $<$ 30 ml/mn).

Le rapport d'étude souligne que lors du suivi, le taux de maintien du candesartan à un an est d'environ 80% parmi les patients non perdus de vue et non décédés [299 sur 375], soit 66% de l'ensemble de la cohorte [299 sur 450].

Lors du suivi, 21 patients sont décédés [4,6% sur 450] dont la moitié de cause cardiovasculaire et 179 hospitalisations ont été relevées (dont 35% pour une IC); 28,2% des patients ont été hospitalisés au moins une fois [127 sur 450].

Parmi les motifs des 76 arrêts de traitement (motif renseigné dans 60% des cas), 3 cas d'hyperkaliémie, 5 cas d'insuffisance rénale, 3 cas d'insuffisance rénale ou majoration de dyspnée ont été relevés.

En termes d'évolution clinique des patients traités : Les résultats présentés sur les 295 sujets évalués à 12 mois, [montrant une augmentation (à un an et dès 6 mois) de la proportion de patients présentant une IC de stade I, une diminution des proportions de patients ayant une IC de stade III et de stade IV, une diminution des proportions de sujets présentant des signes cliniques d'IC, une stabilité au cours du temps de la PAS, PAD et de la fréquence cardiaque et une amélioration de la FEVG] ne sont pas acceptables et ne peuvent être retenus. En effet, 35% des patients ont été exclus de ces analyses [sujets décédés, perdus de vue, ayant arrêté prématurément le traitement] et aucune analyse (notamment en hypothèse de biais maximum..) n'est présentée.

De même, les résultats sur la fréquence annuelle des décès (d'origine cardiovasculaire notamment) et des hospitalisations (notamment pour une IC) ainsi que la mise en parallèle présentée de ces fréquences avec les résultats des 3 essais cliniques CHARM (alternative, added, preserved), ne peuvent être retenus en raison d'une forte incertitude sur l'existence de biais, notamment de biais liés aux perdus de vue et de biais de recrutement des cardiologues (et des patients) qui ne peut être exclu malgré l'argumentaire présenté sur la représentativité des cardiologues et des patients inclus.

Conclusion :

Cette étude en vie réelle ne permet de répondre que partiellement à la demande de la CT. En revanche, bien qu'elle présente probablement des biais et limites non négligeables, l'étude Sistola met en évidence que les recommandations de l'AMM sur les conditions de mise sous candesartan et surtout de suivi biologique des sujets traités ne sont qu'insuffisamment respectées et que l'on peut s'étonner de la mise sous candesartan de patients en dehors de l'indication de l'AMM.

Par ailleurs, le groupe ISPEP s'interroge, surtout au regard de la taille élevée de la population cible retenue, sur les difficultés de recrutement des patients sous candesartan en 2008 alors qu'il était le seul sartan à bénéficier de ce libellé d'AMM. Les éléments de réponse présentés, à savoir les données de prescriptions de la base Thalès en 2007 faisant état de prescriptions dans l'IC, plus fréquentes d'autres sartans (pouvant être considérées comme hors AMM) et de seulement 29% de prescription de candesartan, auraient du être plus développés.

Le groupe ISPEP tient toutefois à souligner que les spécialités ayant pour principe actif le candesartan (Atacand et Kenzen) sont les seules pour lesquelles une étude post-inscription a été demandée par la Commission dans l'IC. Et, qu'en conséquence, il ne peut être exclu que les recommandations de l'AMM [conditions de mise sous traitement et suivi biologique] ne soient aussi insuffisamment respectées lors de la prescription des autres sartans qui serait a priori fréquente.

Analyse des données disponibles

Le laboratoire a fourni une nouvelle étude clinique dans l'indication hypertension artérielle (étude Ogihara¹) qui confirme l'efficacité du candesartan en termes de réduction de la pression artérielle.

Aucune nouvelle donnée clinique n'a été déposée dans l'indication « insuffisance cardiaque ».

L'analyse des derniers rapports périodique de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 29 octobre 2009 au 28 octobre 2010 n'a fait apparaître aucun nouveau signal, ni d'augmentation de fréquence des effets attendus. Aucune modification du paragraphe « effets indésirables » du RCP n'a été nécessaire au cours de cette période.

Les données acquises de la science sur l'hypertension artérielle^{2,3} et l'insuffisance cardiaque^{4,5,6,7} et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte. Elles ne sont

¹ Ogihara et al. Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risk. Hypertension. 2008;51:393-8.

² « Prise en charge des patients adultes atteints d'HTA » Recommandations HAS, juillet 2005.

³ Groupe de travail pour la prise en charge de l'hypertension de la Société Européenne d'Hypertension (ESH) et de la Société européenne de Cardiologie (ESC). Journal of hypertension 2007 ;25 :1013-85.

⁴ Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 : the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Eur Heart J, 2008 ; 29 : 2388-442

⁵ Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults. J Am Coll Cardiol, 2009 ; 53 : 1-90

⁶ Chronic Heart Failure, National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care, NICE August 2010

pas susceptibles de modifier le service médical rendu par rapport à celui mentionné dans le précédent avis de la Commission de la Transparence du 19 juillet 2006.

Réévaluation du Service Médical Rendu :

Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est susceptible d'engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.

Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Les alternatives thérapeutiques sont très nombreuses.

Insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque symptomatique est une affection grave qui peut, par ses complications, engager le pronostic vital.

Ces spécialités sont des traitements curatifs.

Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.

Ces spécialités sont des traitements de deuxième intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Intérêt de Santé publique :

L'insuffisance cardiaque symptomatique est une situation pathologique fréquente et grave. La population susceptible de bénéficier de ce traitement représente un fardeau de santé publique modéré.

L'amélioration de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque constitue encore un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (Loi de Santé Publique 2004*).

Au vu des données disponibles en vie réelle (résultats de l'étude Sistola), l'impact de candesartan sur la morbi-mortalité et la qualité de vie *par rapport aux thérapeutiques existantes* n'est pas quantifiable.

De plus, les résultats de cette étude n'ont pas permis de conclure à la transposabilité des résultats des essais cliniques à la pratique clinique en raison de (la persistance de) doutes sur un mésusage du candesartan ni, par conséquent d'estimer le risque d'hyperkaliémie en vie réelle.

En conséquence, le candesartan ne présente pas d'intérêt de santé publique dans cette indication.

Le service médical rendu par ces spécialités **reste important** dans les indications de l'AMM.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

⁷ Groupe de travail pour le diagnostic et le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique, Société Européenne de Cardiologie. « Recommandations pour le diagnostic et le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive ». Arch Mal Cœur Vaisseaux, 2006, 99 (Suppl 2).