



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**Avis**

**02 novembre 2005**

**KENZEN 4 mg, comprimé sécable**

**B/28 ; B/98**

**KENZEN 8 mg, comprimé sécable**

**B/28 ; B/98**

**KENZEN 16 mg, comprimé sécable**

**B/28 ; B/98**

**KENZEN 32 mg, comprimé sécable**

**B/28 ; B/30 ; B/98**

**Laboratoires Takeda**

candésartan cilexetil

Liste I

Date de l'AMM pour l'indication : Kenzen 4-8-16 mg : 23 mai 2005  
Kenzen 32 mg : 26 septembre 2005

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'indication  
« Traitement de l'insuffisance cardiaque de classe II à III NYHA avec dysfonction systolique  
ventriculaire gauche (FEVG  $\leq$  40%) »

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

candésartan cilexetil

### 1.2. Indications

#### KENZEN 4 mg, 8 mg, 16 mg

- Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.
- Traitement de l'insuffisance cardiaque de classe II à III NYHA avec dysfonction systolique ventriculaire gauche (FEVG  $\leq$  40%) :
  - en cas d'intolérance aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ;
  - ou en association avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) chez les patients restant symptomatiques sous IEC.

Cette indication repose sur les résultats des études CHARM-Alternative et CHARM-Added.

#### KENZEN 32 mg

- Traitement de l'insuffisance cardiaque de classe II à III NYHA avec dysfonction systolique ventriculaire gauche (FEVG  $\leq$  40%) :
  - en cas d'intolérance aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ;
  - ou en association avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) chez les patients restant symptomatiques sous IEC.

Cette indication repose sur les résultats des études CHARM-Alternative et CHARM-Added

### 1.3. Posologie

La dose initiale habituellement recommandée est de 4 mg/jour en une prise. La posologie sera ensuite augmentée progressivement jusqu'à la dose cible de 32 mg/jour ou la plus forte dose tolérée, en doublant la posologie à intervalles d'au moins 2 semaines.

Toute prescription d'un médicament agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone est susceptible de provoquer une hyperkaliémie. Ce risque, potentiellement mortel, est majoré chez les sujets âgés, les insuffisants rénaux et les diabétiques.

Le candésartan peut être administré en association aux autres traitements de l'insuffisance cardiaque : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, bêta-bloquants, diurétiques, digitaliques, ou avec une association de ces produits. Néanmoins, ces associations ne seront envisagées qu'après (ré)évaluation du rapport bénéfice/risque.

La triple association de candésartan avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion et un diurétique hyperkaliémiant (par exemple la spironolactone ou l'éplérénone) est fortement déconseillée.

(Cf. RCP)

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC 2004 :

- C : Système cardio-vasculaire
- 09 : Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine
- C : Antagonistes de l'angiotensine II
- A : Antagonistes de l'angiotensine II non associés
- 06 : Candésartan

## 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il s'agit du premier antagoniste de l'angiotensine II (sartan) indiqué dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque.

## 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des médicaments indiqués dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque et notamment les diurétiques, les digitaliques, les IEC et les bêtabloquants.

# 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

## 3.1. Efficacité

Les données d'efficacité et de tolérance du candésartan dans l'insuffisance cardiaque sont issues des résultats de deux études de phase III, CHARM-Alternative et CHARM-Added (Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity)

### CHARM-Alternative

Objectif : évaluer l'efficacité et la tolérance du candésartan (n=1 013) par rapport au placebo (n=1 015) chez des patients avec insuffisance cardiaque symptomatique et une FEVG  $\leq$  40%, ayant une intolérance aux IEC.

Méthodologie :

- étude randomisée, contrôlée versus placebo, en double aveugle
- critères d'inclusion : patients de plus de 18 ans avec insuffisance cardiaque stades II à IV et une FEVG  $\leq$  40%, ayant une intolérance aux IEC.
- critères de non inclusion : créatinine sérique  $\geq$  265  $\mu$ mol/l, kaliémie  $\geq$  5,5 mmol/l, pression artérielle systolique  $>$  170 mm Hg, ou pression artérielle diastolique  $>$  100 mm Hg sous traitement, antécédent d'infarctus du myocarde ou d'AVC récent.
- critère de jugement principal : critère combiné comprenant la mortalité cardiovasculaire ou les hospitalisations pour insuffisance cardiaque.
- critères secondaires : mortalité cardiovasculaire, hospitalisations pour IC, mortalité totale et un critère combiné : mortalité totale ou hospitalisations pour IC
- le candésartan pouvait être instauré à la dose de 4 ou 8 mg en une prise par jour en fonction de l'état hémodynamique du patient. Cette dose était ensuite progressivement augmentée par paliers de 15 jours selon la tolérance au traitement.
- l'analyse des résultats a été faite en intention de traiter après un suivi moyen de 34 mois

Résultats :

- les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient les suivantes : prépondérance masculine (68%), âge moyen 66 ans, 47,6% en stade II et 48,8% en stade III de NYHA. Un patient sur deux avait une HTA et 27% un diabète. Ces caractéristiques étaient comparables entre les deux groupes.
- les motifs d'intolérance aux IEC ont été la toux (72%), l'hypotension (13%), la dysfonction rénale (12%) et l'angioedème/anaphylaxie (4%).
- les principaux traitements en cours lors de l'inclusion étaient les diurétiques (85% des patients), les bêtabloquants (55%), les digitaliques (45%), la spironolactone (24%) et les antagonistes calciques (16%).
- Six mois après le début de l'étude, la dose moyenne de candésartan prise était de 23 mg/j. Parmi les patients, 59% avaient atteint la dose cible de 32 mg/j (73% dans le groupe placebo) et 30% avaient arrêté le traitement (29% dans le groupe placebo)
- le tableau suivant synthétise les principaux résultats observés :

	Placebo (n=1015)	Candesartan (n=1013)	Réduction du risque relatif Réduction du risque absolu NNT	p
Mortalité CV ou hospitalisations pour IC	406 (40%)	334 (32,9%)	23% 7,1% 14	S
Mortalité totale ou hospitalisations pour IC	433 (42,6%)	371 (36,6%)	20% 6% 17	S
Hospitalisations pour IC	286 (28,1%)	207 (20,4%)	32% 7,7% 13	S
Mortalité cardiovasculaire	252 (24,8%)	219 (21,6%)	15% 3,2%	NS
Mortalité totale	296 (29,1%)	265 (26,1%)	13% 3%	NS

Après 34 mois de traitement, le risque de mortalité cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour IC a diminué de 23% dans le groupe candesartan par rapport au groupe placebo. La réduction du risque absolu a été de 7,1% et le nombre de patients à traiter pour éviter ces événements de 14.

### CHARM-Added

**Objectif :** évaluer l'efficacité et la tolérance du candésartan (n=1 276) par rapport au placebo (n=1 272) chez des patients avec insuffisance cardiaque symptomatique et une FEVG  $\leq$  40% et traités par IEC.

#### Méthodologie :

- étude randomisée, contrôlée versus placebo, en double aveugle
- critères d'inclusion : patients de plus de 18 ans avec insuffisance cardiaque stades II à IV et une FEVG  $\leq$  40%, traités par des IEC.
- critères de non inclusion : créatinine sérique  $\geq$  265  $\mu$ mol/l, kaliémie  $\geq$  5,5 mmol/l, pression artérielle systolique  $>$  170 mm Hg, ou pression artérielle diastolique  $>$  100 mm Hg sous traitement, antécédent d'infarctus du myocarde ou d'AVC récent.
- critère de jugement principal : critère combiné comprenant la mortalité cardiovasculaire ou les hospitalisations pour insuffisance cardiaque.
- critères secondaires : mortalité cardiovasculaire, hospitalisations pour IC, mortalité totale et un critère combine : mortalité totale ou hospitalisations pour IC
- le candésartan pouvait être instauré à la dose de 4 ou 8 mg en une prise par jour en fonction de l'état hémodynamique du patients. Cette dose était ensuite progressivement augmentée par paliers de 14 jours selon la tolérance au traitement
- l'analyse des résultats a été faite en intention de traiter après un suivi moyen de 41 mois

#### Résultats :

- Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient les suivantes : prépondérance masculine (79%), âge moyen 64 ans, 24,1% en stade II et 72,8% en stade III de NYHA. Un patient sur deux avait une HTA et 30% un diabète. Ces caractéristiques étaient comparables dans les deux groupes.
- Les principaux traitements en cours à l'inclusion, en plus des IEC, étaient les diurétiques (90%), les digitaliques (58%), les bêtabloquants (55%) et la spironolactone (17%)
- Les IEC pris étaient l'enalapril (dose moyenne de 17 mg/j), le lisinopril (17,5 mg/j), le captopril (82 mg/j) ou le ramipril (7 mg/j)
- le tableau suivant synthétise les principaux résultats observés :

	Placebo (n=1272)	Candesartan (n=1276)	Réduction du risque relatif Réduction du risque absolu NNT	p
Mortalité CV ou hospitalisations pour IC	538 (42,3%)	483 (37,8%)	15% 4,4% 23	S
Mortalité totale ou hospitalisations pour IC	587 (46,1%)	539 (42,3%)	13% 3,9% 26	S
Hospitalisations pour IC	356 (28,9%)	309 (24,2%)	17% 3,8% 27	S
Mortalité cardiovasculaire	347 (27,3%)	302 (23,7%)	16% 3,6% 28	S
Mortalité totale	412 (32,4%)	377 (29,5 %)	11% 2,8%	NS

Après 41 mois de traitement, le risque de mortalité cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour IC a diminué de 15% dans le groupe candésartan par rapport au groupe placebo. La réduction du risque absolu a été de 4,4% et le nombre de patients à traiter pour éviter ces événements de 23.

#### **Analyse des données regroupées des études CHARM-Alternative et CHARM-Added**

Une analyse des données regroupées des deux études était prévue dans le programme CHARM. Cette analyse a montré une réduction statistiquement significative de la mortalité totale, de la mortalité cardiovasculaire et des hospitalisations pour IC.

Le tableau présente les résultats de cette analyse groupée :

	Placebo (n=2287)	Candesartan (n=2289)	Réduction du risque relatif Réduction du risque absolu NNT	p
Mortalité totale	708 (31%)	642 (28%)	12% 2,9% 34	S
Mortalité cardiovasculaire	599 (26,2%)	521 (22,8%)	16% 3,4% 29	S
Hospitalisations pour IC	642 (28,1%)	516 (22,5%)	24% 5,5% 18	S
Mortalité totale ou hospitalisations pour IC	1020 (44,6%)	910 (39,8%)	16% 4,8% 21	S
Mortalité cardiovasculaire ou hospitalisations pour IC	944 (41,3%)	817 (35,7%)	18% 5,6% 18	S

Les effets bénéfiques du candésartan sur la mortalité cardiovasculaire et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque ont été observés quels que soient l'âge, le sexe et la nature des traitements associés.

### 3.2. Effets indésirables

Les événements indésirables les plus fréquemment observés dans les deux études ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ont été :

- altération de la fonction rénale : augmentation de la créatinine et/ou de l'urée sanguine,
- hyperkaliémie,
- hypotension artérielle.

Ces événements ont été plus fréquents chez les patients de plus de 70 ans, diabétiques, ou ayant reçu d'autres traitements agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone.

#### Etude CHARM-Alternative :

21,7% des patients du groupe candésartan (220/1013) ont interrompu le traitement en raison d'événements indésirables, contre 19,4% dans le groupe placebo (197/1015).

Les principales causes d'arrêt de traitement dans le groupe candésartan et leur fréquence par rapport au groupe placebo ont été :

- altération de la fonction rénale : 6,4% contre 2,5%
- hypotension artérielle : 4,5% contre 1,4%
- hyperkaliémie : 2,1% contre 0,3%

#### Etude CHARM-Added:

24,3% des patients du groupe candésartan (310/1276) ont interrompu le traitement en raison d'événements indésirables, contre 17,6% dans le groupe placebo (224/1272).

Les principales causes d'arrêt de traitement dans le groupe candésartan et leur fréquence par rapport au groupe placebo ont été :

- altération de la fonction rénale : 8,2% contre 4,2%
- hypotension artérielle : 5,4% contre 3,5%
- hyperkaliémie : 3,8% contre 0,9%

### 3.3. Conclusion

Deux études comparatives candésartan versus placebo ayant inclus des patients en insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique ventriculaire gauche, intolérants aux IEC ou recevant des IEC en association, ont montré que l'ajout de candésartan au traitement conventionnel permettait d'obtenir une réduction supplémentaire de la morbidité. L'analyse globale des deux études a montré une réduction du risque relatif de mortalité totale de 12% et une réduction du risque absolu de 2,9% après une moyenne de 3 ans de traitement.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été l'altération de la fonction rénale, l'hyperkaliémie et l'hypotension artérielle. Le risque d'hyperkaliémie a été important surtout en cas de triple association candésartan - IEC - diurétique hyperkaliémiant.

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

L'insuffisance cardiaque classe II à III NYHA avec dysfonction systolique ventriculaire gauche est une affection qui peut mettre en jeu le pronostic vital.

Ces spécialités sont un traitement curatif.

La prise en charge de l'insuffisance cardiaque fait appel à plusieurs classes de médicaments et notamment aux diurétiques, aux IEC, aux bêtabloquants. Le candésartan a démontré un bénéfice en cas d'intolérance aux IEC ou en association aux IEC chez les patients restant symptomatiques sous IEC.

Ces spécialités sont un traitement de deuxième intention.

Intérêt en termes de santé publique :

L'insuffisance cardiaque est une situation pathologique fréquente et grave. Dans le cadre de cette nouvelle indication, la population susceptible de bénéficier de ce traitement étant assez restreinte, son poids en termes de santé publique peut être considéré comme modéré.

On peut considérer que le besoin thérapeutique correspondant à l'insuffisance cardiaque est encore insuffisamment couvert par les thérapeutiques existantes, notamment dans la population des patients intolérants aux IEC et dans celle de sujets encore symptomatiques sous IEC.

Compte tenu des résultats des essais CHARM, un impact modéré est attendu sur la morbidité et la mortalité de la population traitée. Cependant, la transposabilité de ces résultats à la pratique clinique n'est pas assurée, en particulier en ce qui concerne le risque d'hyperkaliémie.

En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour candésartan. Cet intérêt est faible.

Le rapport efficacité/effets indésirables du candésartan est important.

Le service médical rendu par le candésartan dans cette indication est important

#### **4.2. Amélioration du service médical rendu :**

En cas d'intolérance aux IEC, le candésartan a montré une réduction de la morbimortalité cardiovasculaire chez les patients avec insuffisance cardiaque de classe II à III NYHA et dysfonction systolique ventriculaire gauche. Le candésartan apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prise en charge de ces patients.

En association avec un IEC chez les patients restant symptomatiques sous IEC, le candésartan a montré une réduction de la morbimortalité cardiovasculaire en cas d'insuffisance cardiaque de classe II à III NYHA et dysfonction systolique ventriculaire gauche. Chez ces patients, le risque d'hyperkaliémie est augmenté. Le candésartan apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge de ces patients.

#### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

La prise en charge thérapeutique de l'insuffisance cardiaque a pour objectif de réduire les symptômes et le risque de morbimortalité cardiovasculaire. Des médicaments comme les IEC, les diurétiques et les bêtabloquants ont fait la preuve de leur efficacité dans ces situations.

Le candésartan peut être proposé chez les patients en classe II à III NYHA avec dysfonction systolique ventriculaire gauche en cas d'intolérance aux IEC ou en association avec un IEC chez les patients restant symptomatiques sous IEC.

Le candésartan peut être administré en association aux autres traitements de l'insuffisance cardiaque : IEC, bêtabloquants, diurétiques, digitaliques, ou avec une association de ces produits. Néanmoins, ces associations ne seront envisagées qu'après (ré)évaluation du rapport bénéfice/risque. La triple association candésartan – IEC – diurétique hyperkaliémiant est fortement déconseillée.

#### 4.4. Population cible

Dans cette indication, la population cible du candésartan est celle des patients avec insuffisance cardiaque de classe II à III NYHA et FEVG  $\leq$  40%, présentant une intolérance aux IEC ou restant symptomatiques sous IEC.

Elle peut être estimée à partir des données suivantes :

##### a) intolérance aux IEC

- La prévalence de l'insuffisance cardiaque est d'environ 500 000 à 600 000 en France (GTNDO, 2003)
- parmi eux, environ 50% seraient en classe II à III NYHA avec une FEVG  $\leq$  40% (Béguin, 2004), soit 250 000 à 300 000 personnes.
- Dans cette population, la proportion de patients intolérants aux IEC serait de 5% à 10% (Bart, 1999 – Flather, 2000), soit 12 500 à 30 000 patients

##### b) symptomatiques sous IEC.

- Entre 60% et 80% des patients en classe II à III NYHA seraient traités par IEC, soit entre 150 000 et 240 000 patients.
- Aucune donnée n'est disponible sur la proportion de patients restant symptomatiques sous IEC. En faisant l'hypothèse qu'ils représentent la moitié des patients (avis d'expert), on peut estimer cette population entre 75 000 et 120 000 patients.

N.B. La triple association candésartan - IEC - diurétique hyperkaliémiant est fortement déconseillée. Les patients déjà sous IEC et spironolactone (environ 20% dans l'étude CHARM Added) ne devraient pas être traités par candésartan.

La population cible totale du candésartan dans cette indication serait ainsi comprise entre 90 000 et 150 000 patients.

#### 4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La Commission de Transparence demande la mise en place d'une étude auprès des patients traités par candésartan pour insuffisance cardiaque. Elle aura pour objectif de décrire en situation réelle de traitement :

- les conditions d'utilisation de ces spécialités (profil des patients traités y compris âge, respect de l'indication AMM, traitements antérieurs et associés, modalités de surveillance de la kaliémie...),
- fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs
- et l'évolution clinique des patients.

4.5.1 Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

4.5.2 Taux de remboursement : 65%