

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

29 juin 2016

*candésartan cilexetil***KENZEN 4 mg, comprimé sécable**

B/30 (CIP : 34009 372 033 8 8)

**KENZEN 8 mg, comprimé sécable**

B/30 (CIP : 34009 372 037 3 9)

B/90 (CIP : 34009 372 040 4 0)

**KENZEN 16 mg, comprimé sécable**

B/30 (CIP : 34009 372 042 7 9)

B/90 (CIP : 34009 372 045 6 9)

**KENZEN 32 mg, comprimé sécable**

B/30 (CIP : 34009 369 510 3 7)

Laboratoire TAKEDA

Code ATC	<b>C09CA06 (antagoniste de l'angiotensine II, sartans)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription Extension d'indication chez l'enfant et l'adolescent de 6 à 18 ans dans l'hypertension artérielle</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indications concernées	<b>« 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 ≤ 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) ».</b>  <b>« KENZEN est indiqué dans le traitement de l'hypertension chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 18 ans. »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (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  Rectificatifs les 30/06/2011, le 03/04/2014, le 03/08/2015, et le 05/08/2015 (cf. 05.2.1)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2015 C Système cardiovasculaire C09 Médicaments agissant sur le système rénine angiotensine C09C Antagonistes de l'angiotensine II, non associés C09CA Antagonistes de l'angiotensine II, non associés C09CA06 candésartan

## 02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 18/08/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 14 septembre 2011, la Commission a considéré que le SMR de KENZEN était important dans les indications de l'AMM.

En parallèle, le laboratoire sollicite l'inscription sur les listes sécurité sociale et collectivités d'une extension d'indication dans l'hypertension artérielle chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 18 ans.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indications thérapeutiques

Renouvellement d'inscription :

« 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) »

Extension d'indication

« **KENZEN est indiqué dans le traitement de l'hypertension chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 18 ans.** »

### 03.2 Posologie

Cf. RCP

## 04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

### 04.1 Médicaments

Les comparateurs dans l'extension d'indication pédiatrique sont les antihypertenseurs indiqués dans le traitement de l'hypertension artérielle de l'enfant et l'adolescent (6 à 18 ans), à savoir :

- Antagonistes de l'angiotensine II : COZAAR (losartan – *laboratoire MSD*), valsartan (TAREG/NISIS – *laboratoires Novartis et IPSEN*),
- IEC : captopril (LOPRIL – *laboratoire BMS*), énalapril (RENITEC – *laboratoire MSD*) et lisinopril (PRINIVIL – *laboratoire MSD*),
- Bêtabloquants : acébutolol (SECTRAL – *laboratoire Sanofi-Aventis France*),
- Diurétiques : furosémide (LASILIX – *laboratoire Sanofi-Aventis France*), spironolactone (ALDACTONE, SPIROCTAN – *laboratoires Pfizer et Leurquin Mediolanum*)
- Inhibiteur calciques : amlodipine (AMLOR – *laboratoire Pfizer*)

Pour l'ensemble de ces spécialités, le SMR est important.

### 04.2 Autres technologies de santé

Sans objet

#### ► Conclusion

**Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.**

## 05 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

### 05.1 Efficacité

#### 5.1.1 Renouvellement d'inscription : hypertension artérielle chez l'adulte et insuffisance cardiaque

Le laboratoire a fait état de 4 méta-analyses dont l'objectif était d'évaluer dans le traitement de l'hypertension artérielle:

- l'efficacité : la méta-analyse de Chaturvedi 2014<sup>1</sup> qui a évalué l'effet doses de différents antihypertenseurs et la méta-analyse de Zhengfeng 2011<sup>2</sup> qui a comparé l'efficacité du candésartan par rapport à celle du losartan en termes de réduction de la pression artérielle,
- la tolérance, en termes d'impact sur le développement de cancer (ARB trialists Collaboration 2011<sup>3</sup> et Wang 2012<sup>4</sup>) qui a conclu à une absence de l'augmentation de l'incidence des cancers.

Aucune nouvelle étude n'a été déposée dans l'insuffisance cardiaque.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

#### 5.1.2 Extension d'indication pédiatrique : hypertension artérielle chez les enfants et adolescents de 6 à 18 ans

L'efficacité et la tolérance du candésartan chez l'enfant et l'adolescent de 6 à 18 ans repose sur 2 études :

- L'étude D2451C00261 (étude 261A)<sup>5</sup> de phase IV, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles, dont l'objectif était d'évaluer la relation effet-dose du candésartan en termes de variation de la pression artérielle systolique (PAS) entre la randomisation et la fin du traitement de 4 semaines. Cette étude a étudié 3 doses de candésartan (faible, intermédiaire et forte) chez des patients hypertendus âgés de 6 à < 17 ans.
- L'étude D2451C00001 (étude 261B) non comparative, destinée à évaluer l'efficacité antihypertensive du candésartan et à décrire cette efficacité en fonction des caractéristiques des patients, de la dose administrée et des traitements associés, chez des patients âgés de 6 à < 17 ans et traités pendant 1 an. La majorité des patients inclus dans l'étude avaient participé à l'étude 261A.

Sur la base de ces études, le RCP mentionne : « Chez les enfants âgés de 6 à 17 ans, 240 patients ont été randomisés pour recevoir un placebo, des doses faibles, moyennes ou élevées de candésartan cilexetil dans un ratio 1 :2 :2 :2. Chez les patients de moins de 50 kg, les doses de candésartan cilexetil étaient de 2, 8 ou 16 mg une fois par jour. Chez les enfants de plus de 50 kg, les doses de candésartan cilexetil étaient de 4, 16 ou 32 mg une fois par jour. Candésartan à des doses poolées a réduit la PAS à 10,2mmHg ( $p < 0,0001$ ) et la PAD ( $p = 0,0029$ ) à 6,6 mmHg. Dans

<sup>1</sup> Chaturvedi S et al. R. Pharmacological interventions for hypertension in children. Evid Based Child Health 2014;9(3):498-580.

<sup>2</sup> Zhengfeng Zheng, et al. A systematic review and meta-analysis of candésartan and losartan in the management of essential hypertension. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2011;12(3):365-74.

<sup>3</sup> The ARB Trialists Collaboration. Effects of telmisartan, irbesartan, valsartan, candésartan, and losartan on cancers in 15 trials enrolling 138 769 individuals. J Hypertens 2011;29(4):623-635

<sup>4</sup> Wang L et al. Antihypertensive effects of olmesartan compared with other angiotensin receptor blocker : a meta-analysis. Am J Cardiovasc Drugs 2012;12:335-44.

<sup>5</sup> Trachtman H, Hainer JW, Sugg J et col. Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Candésartan Cilexetil in Hypertensive Children Aged 6 to 17 Years. J Clin Hypertens 2008;10:743-50.

le groupe placebo, il y avait aussi une réduction de 3,7 mmHg de la PAS ( $p=0,0074$ ) et de 1,80 mmHg de la PAD ( $p=0,0992$ ). Malgré un important effet placebo, toutes les doses individuelles de candésartan (et toutes les doses poolées) ont été significativement supérieures au placebo. La réponse maximum de réduction de la pression artérielle chez l'enfant de moins et de plus de 50 kg a été atteinte à une dose de 8 mg et de 16 mg respectivement et a atteint un plateau ensuite. Parmi les patients recrutés, 47% étaient noirs et 29% étaient des femmes ; la moyenne d'âge +/- l'écart-type était de 12,9+/-2,6 ans.

Chez les enfants âgés de 6 à 17 ans, il y avait une tendance à effet moindre sur la pression sanguine chez les patients noirs comparés aux patients non noirs. »

Le laboratoire a également fait état des études D2451C00002 (étude 328) réalisées chez des patients hypertendus âgés de 1 à < 6 ans traités pendant 4 semaines et de sa phase de suivi à long terme, l'étude D2451C00006 (étude HIP). Le candésartan n'étant indiqué que chez l'enfant de moins de 6 ans, ces études ne seront pas détaillées.

## 05.2 Tolérance

### 5.2.1 Renouvellement d'inscription : hypertension artérielle chez l'adulte et insuffisance cardiaque

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 29 avril 2011 au 28 avril 2013 et PBRER du 29 avril 2013 au 28 avril 2015). A la date du 28 avril 2015, l'exposition des patients au traitement est estimée à 68,4 millions patients-années. Au cours de cette période aucun nouveau signal n'a été identifié.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant notamment les rubriques :

- « Effets indésirables » : ajout de l'effet indésirable « toux » selon une fréquence très fréquente de survenue.
- « mises en garde » : Renforcement de la mise en garde sur l'utilisation pendant la grossesse dans la notice grâce à l'ajout d'un encadrement noir.
- « Contre-indications » :
  - *une contre-indication de l'utilisation concomitante de l'aliskiren avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II en cas d'insuffisance rénale ou de diabète,*
  - *une forte recommandation de ne pas utiliser l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II chez des patients atteints de néphropathie diabétique,*
  - *une utilisation déconseillée du double blocage chez tous les autres patients.*

*Dans les situations exceptionnelles où le double blocage doit être réalisé, il est nécessaire qu'il soit mis en place par un spécialiste et nécessaire de renforcer la surveillance biologique (kaliémie et créatininémie) et clinique (tension artérielle). Enfin, des libellés spécifiques ont été proposés pour candésartan et valsartan dans le contexte de leur utilisation dans l'insuffisance cardiaque.*

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

## 5.2.2 Extension d'indication pédiatrique : hypertension artérielle chez les enfants et adolescents de 6 à 18 ans

### ► Données issues du RCP

« La tolérance du candesartan cilexetil a été suivie chez 255 enfants et adolescents hypertensifs, âgés de 6 à 18 ans, durant 4 semaines pour l'étude d'efficacité clinique, et 1 an pour l'étude clinique ouverte (voir rubrique 5.1). Dans la plupart des différentes classes de systèmes d'organes, la fréquence d'événements indésirables chez l'enfant est fréquente à peu fréquente. Tandis que la nature et la sévérité des événements indésirables sont similaires à celles de l'adulte (voir le tableau ci-dessus), la fréquence de tous les événements indésirables est plus élevée chez les enfants et les adolescents, particulièrement :

- Céphalées, étourdissement et infection des voies respiratoires supérieures « très fréquents » (à savoir,  $\geq 1/10$ ) chez les enfants et « fréquents » ( $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ ) chez les adultes.
- Toux « très fréquente » (à savoir,  $> 1/10$ ) chez les enfants et « très rare » ( $< 1/10\ 000$ ) chez les adultes.
- Eruption cutanée « fréquente » (à savoir  $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) chez les enfants et « très rare » ( $< 1/10\ 000$ ) chez les adultes.
- Hyperkaliémie, hyponatrémie et anomalie de la fonction hépatique « peu fréquentes » ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) chez les enfants et « très rares » ( $< 1/10\ 000$ ) chez les adultes.
- Arythmie sinusale, rhinopharyngite, fièvre « fréquentes » (à savoir,  $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) chez les enfants, mais aucun cas rapporté chez les adultes. Cependant, ce sont des maladies infantiles répandues et temporaires.

Le profil global de tolérance de candesartan cilexetil chez les patients pédiatriques ne diffère pas significativement du profil de tolérance des adultes. »

## 05.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2015), KENZEN a fait l'objet de 545 719 prescriptions.

KENZEN est majoritairement prescrit dans les hypertensionns essentielles (primitive) (73% des prescriptions).

## 05.4 Stratégie thérapeutique

### 5.4.1 Hypertension artérielle adulte et insuffisance cardiaque

Les données acquises de la science l'hypertension artérielle<sup>6,7,8</sup>, l'insuffisance cardiaque<sup>9,10,11</sup> et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis les dernières évaluations par la Commission du date du 08/06/2011 et du 14/09/2011, la place des spécialités KENZEN dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

### 5.4.2 Hypertension artérielle pédiatrique<sup>12,13</sup>

Chez les enfants et les adolescents, il faut distinguer les HTA secondaires des HTA essentielles. L'HTA secondaire a des étiologies diverses : endocriniennes, en particulier surrénaliennes, rénales dues à une anomalie parenchymateuse ou à une sténose de l'artère rénale ou enfin, cardiovasculaires dues à une coarctation de l'aorte ou à des maladies constitutionnelles des vaisseaux. Elle peut être extrêmement sévère et éventuellement maligne. Son traitement est avant tout le traitement étiologique lorsque celui-ci peut être réalisé et le traitement antihypertenseur n'a de place, que pour stabiliser les malades avant le traitement étiologique, ou corriger une hypertension résiduelle sur un traitement incomplètement efficace, ou encore remplacer le traitement étiologique quand celui-ci est impossible.

L'hypertension essentielle n'est pas très fréquente chez l'enfant et l'adolescent. Comme celle de l'adulte, l'HTA est en général supportée et n'expose à des complications, en particulier cardiovasculaires, qu'à long terme.

Son diagnostic repose sur le principe que la pression artérielle augmente avec l'âge, le sexe et le poids. La mesure de la PA chez ces patients fait donc appel à un algorithme prenant en compte ces critères. Ainsi, l'hypertension artérielle de l'enfant et l'adolescent est définie par une PAS supérieure au 95<sup>ème</sup> percentile pour l'âge, le sexe et le poids.

Des mesures hygiéno-diététiques, associant l'exercice physique et la limitation de la consommation en sucre, en acide gras saturé et en sel, sont recommandées en première intention chez tous les enfants et adolescents hypertendus quel que soit le niveau tensionnel, avec ou sans traitement pharmacologique associé.

---

6 SFHTA (Société Française d'HyperTension Artérielle). Blacher J, et al. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. *Press Med.* 2013;42(5):819-25.

7 ESH (European Society of Hypertension) & ESC (European Society of Cardiology). Mancia G, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159-219.

8 NICE (National Institution for Health and Care Excellence). Hypertension. Clinical management of primary hypertension in adults. NICE Clinical Guideline 34. August 2011.

9 ESC (European Society of Cardiology). Dickstein K, et al. ESC 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. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J.* 2008;29(19):2388-442.

10 ACCF (American College of Cardiology Foundation) & AHA (American Heart Association). Hunt S, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(15):e1-e90.

11 NICE (National Institution for Health and Care Excellence) & RCP (Royal College of Physicians). Chronic Heart Failure. National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. NICE Clinical Guideline 108. August 2010.

<sup>12</sup> Management of high blood pressure in children and adolescents : recommendations of the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension* 2009;27:1719-42.

<sup>13</sup> The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004;555-576

La décision de mise en place d'un traitement médicamenteux doit tenir compte du niveau de PA mais également considéré l'existence ou non d'une atteinte des organes cibles, la présence d'autres facteurs de risque cardiovasculaires, et de co-morbidités associées telles que l'obésité, les atteintes rénales et le diabète.

Ainsi, un traitement médicamenteux est recommandé chez les patients avec :

- hypertension artérielle symptomatique,
- hypertension et atteinte d'organe cible,
- hypertension secondaire,
- hypertension associé à un diabète de type 1 ou 2.

Les bêtabloquants et les IEC possèdent une efficacité anti hypertensive bien établie chez les enfants et adolescents alors que les données cliniques disponibles pour les inhibiteurs calciques sont limitées et que les données relatives aux ARA II sont relativement récentes. A ce titre, les bêtabloquants et les IEC sont, en pratique, préférentiellement proposés en première intention.

L'efficacité du candésartan a été démontrée sur un critère intermédiaire, la réduction de la PAS, chez des enfants et adolescents de 6 à 18 ans avec hypertension artérielle essentielle. Au regard des données d'efficacité disponibles et compte-tenu de l'absence de données de tolérance à long terme, le candésartan pourra être proposé en deuxième intention.

## 06 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 06.1 Service Médical Rendu

#### 6.1.1 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.

#### 6.1.2 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.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KENZEN reste important dans les indications de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications :**

- Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte,
- Traitement chez l'adulte de l'insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche  $\leq 40$  %) en association avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou en cas d'intolérance aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) (voir rubrique 5.1).

#### 6.1.3 Dans l'hypertension artérielle chez l'enfant et l'adolescent de 6 à 18 ans

- ▶ 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.
- ▶ Dans cette extension d'indication aux enfants et adolescents avec hypertension artérielle essentielle, l'efficacité du candésartan a été démontrée sur un critère intermédiaire : la réduction de la PAS. Aucune donnée de morbi-mortalité n'est disponible dans cette population. Le rapport efficacité/effets indésirables du candésartan (KENZEN) est important.
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments de deuxième intention.
- ▶ Les alternatives thérapeutiques sont très nombreuses, notamment parmi les autres sartans.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KENZEN (candésartan) est important dans l'extension d'indication dans le traitement de l'hypertension artérielle de l'enfant et l'adolescent de 6 à 18 ans.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans cette indication et aux posologies de l'AMM.**

## 06.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Dans le traitement de l'hypertension artérielle de l'enfant et l'adolescent de 6 à 18 ans, KENZEN (candésartan) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique comprenant notamment les autres sartans (losartan, valsartan).

## 06.3 Population cible

Dans cette extension d'indication, la population cible du candésartan est celle des enfants et adolescents de 6 à 18 ans avec hypertension artérielle essentielle. Elle peut être estimée à partir des éléments suivants :

Selon Deschênes<sup>14</sup>, la prévalence de l'hypertension artérielle en pédiatrie n'a jamais été étudiée précisément mais ne concerne probablement que quelques centaines de malades.

Au 31/12/2013, il y avait 360 enfants et adolescents de 5 à 19 ans pris en charge au titre d'une ALD 12 (hypertension artérielle sévère) pour le régime général. En considérant que le régime général représente près de 80 % des assurés sociaux, on estime à environ 450 le nombre d'enfants et adolescents pris en charge au titre d'une ALD 12 en France.

**Ainsi, la population cible du candésartan chez les enfants et adolescents de 6 à 18 ans avec hypertension artérielle peut être estimée à environ 500 patients.**

## 07 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

---

<sup>14</sup> Deschênes G. Diagnostic de l'hypertension artérielle de l'enfant. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie, 4-078-G640, 2008.