

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 avril 2016

*candésartan cilexétel***ATACAND 4 mg, comprimé sécable**

B/30 (CIP : 34009 372 029 0 9)

B/90 (CIP : 34009 372 031 5 9)

ATACAND 8 mg, comprimé sécable

B/30 (CIP : 34009 371 532 0 1)

B/90 (CIP : 34009 371 534 3 0)

ATACAND 16 mg, comprimé sécable

B/30 (CIP : 34009 371 527 7 8)

B/90 (CIP : 34009 371 530 8 9)

ATACAND 32 mg, comprimé sécable

B/30 (CIP : 34009 372 056 8 9)

Laboratoire ASTRAZENECA

Code ATC	C09CA06 (Antagonistes de l'angiotensine II, non associés)
Motifs de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« 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 ≤ 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). »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates des AMM initiales : (procédures de reconnaissance mutuelle) ATACAND 4 mg, comprimé sécable : 07/01/1998 ATACAND 8 mg, comprimé sécable : 07/01/1998 ATACAND 16 mg, comprimé sécable : 03/05/1999 ATACAND 32 mg, comprimé sécable : 26/09/2005 Rectificatifs les 07/07/2011, 11/08/2011 et 27/09/2012 (Cf. paragraphe 4.2)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2016 C Système cardiovasculaire C09 Médicaments agissant sur le système rénine angiotensine C09C Antagonistes de l'angiotensine II 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 14/09/2011, la Commission a considéré que le SMR de ces spécialités était important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« ATACAND 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 (fraction d'éjection ventriculaire gauche ≤ 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). »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fait état de 3 méta-analyses dont l'objectif était d'évaluer :

- l'efficacité (Chaturvedi 2014¹ et Zhengfeng 2011²),
- la tolérance, en termes d'impact sur le développement de cancer (ARB trialists Collaboration 2011³)

des traitements antihypertenseurs, dans le traitement de l'hypertension artérielle.

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.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR et PBRRR couvrant la période du 29/04/2011 au 28/04/2015). Au cours des 12 derniers mois, l'exposition des patients au traitement peut être estimée à 4,3 millions patients-années. Au cours de cette période, aucun nouveau signal n'a été identifié ; le profil de tolérance de la molécule est conforme à celui déjà connu.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées ; elles concernent notamment les paragraphes :

- « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : modification de la phrase relative à la présence de lactose dans la formulation d'ATACAND.
- « Effets indésirables » : ajout de l'effet indésirable « toux : très fréquent ».

► Réévaluation par le « Pharmacovigilance Risk Assessment Committee » (PRAC) en 2014 du rapport efficacité/effets indésirables du double blocage du système rénine-angiotensine. Les conclusions sont les suivantes :

- 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.

L'avis du PRAC a été entériné par le CHMP lors de sa réunion du 19 au 22 Mai 2014. Ces recommandations ont donné lieu à une mise à jour du *Core Data Sheet* et du RCP d'ATACAND (demande de modification de l'information soumise en novembre 2014).

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

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

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

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

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2015), ATACAND a fait l'objet de 738 171 prescriptions (308 665 prescriptions de ATACAND 16 mg, 39 782 prescriptions de ATACAND 32 mg, 88 204 prescriptions de ATACAND 4 mg et 301 521 prescriptions de ATACAND 8 mg).

ATACAND est majoritairement prescrit dans les hypertensions essentielles (67% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science l'hypertension artérielle^{4,5,6}, l'insuffisance cardiaque^{7,8,9} et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission en date du 14/09/2011, la place des spécialités ATACAND dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

⁴ 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.

⁵ 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.

⁶ NICE (National Institution for Health and Care Excellence). Hypertension. Clinical management of primary hypertension in adults. NICE Clinical Guideline 34. August 2011.

⁷ 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.

⁸ 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.

⁹ 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.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 14/09/2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Dans l'hypertension artérielle chez l'adulte

- ▀ 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, notamment parmi les autres sartans.

5.1.2 Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque

- ▀ L'insuffisance cardiaque stable, légère à modérée, est une affection qui peut évoluer vers des stades plus avancés et graves. Elle peut, par ses complications, engager le pronostic vital.
- ▀ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif de la cause de l'insuffisance cardiaque.
- ▀ Leur rapport efficacité / effets indésirables est important
- ▀ Ces spécialités sont des médicaments de deuxième intention qui doivent être utilisés en association aux IEC, chez des patients non contrôlés par IEC seuls ou en cas d'intolérance à ceux-ci.
- ▀ 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 ATACAND reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

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

▀ Taux de remboursement proposé : 65 %

▀ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon les indications, les posologies et les durées de traitement.