



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
29 juin 2016

candésartan cilexétel / hydrochlorothiazide

HYTACAND 8 mg/12,5 mg, comprimé

B/30 (CIP : 34009 372 017 2 8)

B/90 (CIP : 34009 372 019 5 7)

HYTACAND 16 mg/12,5 mg, comprimé

B/30 (CIP : 34009 355 568 4 4)

B/90 (CIP : 34009 372 027 8 7)

Laboratoire ASTRAZENECA

Code ATC	C09DA06 (Association sartans et diurétiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« HYTACAND est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le candésartan cilexétel ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates des AMM initiales : (procédure de reconnaissance mutuelle) HYTACAND 16 mg/12,5 mg, comprimé : 22/11/2000 HYTACAND 8 mg/12,5 mg, comprimé : 28/03/2000 Rectificatifs de l'AMM en date du 28 avril 2011 et du 11 juin 2012 (Cf. paragraphe 4.2)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	C Système cardiovasculaire C09 Médicaments agissant sur le système rénine angiotensine C09D Antagonistes de l'angiotensine II en association C09DA Antagonistes de l'angiotensine II et diurétiques C09DA06 Candésartan et diurétiques

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite de reconduction à compter du 04/07/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 16/02/2011, la Commission a considéré que le service médical rendu de ces spécialités restait important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« HYTACAND est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le candésartan cilexetil ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR et PBRRR couvrant la période du 29 avril 2011 au 28 avril 2015 et un résumé des PSUR couvrant la période du 29 avril 2007 au 28 avril 2012). Au cours des 12 derniers mois, l'exposition des patients au traitement peut être estimée à 1,6 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 (rectificatifs du 11/06/2012 et du 28/04/2011) ; elles concernent notamment les rubriques :

- 4.2 « Posologie et mode d'administration » : ajout d'informations relatives à la recommandation d'une titration avant l'initiation du traitement par HYTACAND, ajout d'informations relatives à l'adaptation posologique en cas de passage de l'hydrochlorothiazide vers une monothérapie par HYTACAND et informations relatives à la posologie chez les populations particulières (patients présentant une déplétion du volume intravasculaire, patients présentant une insuffisance rénale et patients présentant une insuffisance hépatique)
- 4.3 « Contre-indications » : ajout des contre-indications « insuffisance hépatique sévère et/ou cholestase », « hypokaliémie réfractaire et hypercalcémie », « goutte » ;
- 4.4 « Mises et garde et précautions d'emploi » : ajout d'informations relatives aux patients présentant une sténose des artères rénales, de précision sur les troubles électrolytiques, sur les effets métaboliques et endocriniens, sur l'association entre les ARAll et le risque d'hypotension aiguë, d'azotémie, d'oligurie ou rarement une insuffisance rénale aiguë, sur le risque d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide, et ajout d'information sur la possibilité d'exacerbation ou d'activation de lupus érythémateux disséminée ;
- 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » ;
- 4.6 « Grossesse et allaitement » : ajout de précisions sur le fait que l'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'hypertension artérielle chez la femme enceinte et ajout d'information sur l'utilisation déconseillée pendant l'allaitement ;
- 4.8 « Effets indésirables » : ajout des effets indésirables « myopie aiguë », « glaucome aiguë à angle fermé », « infection respiratoire », « toux », « troubles du sommeil », « dépression », « agitation », « hypotension orthostatique », « détresse respiratoire », « ictère », « éruption », « urticaire », « spasme musculaire », « dysfonctionnement rénale et néphrite interstitielle », « faiblesse », « fièvre », « augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides » et « augmentation des taux d'urée et de créatinine » ;

Pour plus d'informations, se reporter au dernier RCP en vigueur.

► 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'HYTACAND (demande de modification de l'information soumise en mars 2015).

► 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 Hiver 2015), HYTACAND a fait l'objet de 489 244 prescriptions (136 968 prescriptions de HYTACAND 8 mg/12,5 mg et 352 276 prescriptions de HYTACAND 16 mg/12,5 mg). HYTACAND est majoritairement prescrit par des médecins généralistes (92%) dans l'hypertension artérielle essentielle (80,5% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'hypertension artérielle et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte¹²³.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 16/02/2011, la place d'HYTACAND dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

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 16/02/2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

► L'hypertension artérielle est une pathologie dont les complications peuvent engager le pronostic vital du patient.

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

► Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Les spécialités HYTACAND sont des médicaments de deuxième intention.

► Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment les autres associations fixes d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II à l'hydrochlorothiazide.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ces spécialités reste important dans l'indication 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 l'indication de l'AMM.

¹ SFHTA (Société Française d'HyperTension Artérielle). Blacher J et al. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. *Press Med.* 2013;42:819-25.

² 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;34:2159-219.

³ NICE (National Institution for Health and Care Excellence). Hypertension. Clinical management of primary hypertension in adults. NICE Clinical Guideline 34. Août 2011.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements**

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