



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

11 janvier 2017

candésartan cilexetil

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

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates des AMM initiales : (procédures de reconnaissance mutuelle) ATACAND 16 mg, comprimé sécable : 03/05/1999 ATACAND 32 mg, comprimé sécable : 26/09/2005 ATACAND 4 mg, comprimé sécable : 07/01/1998 ATACAND 8 mg, comprimé sécable : 07/01/1998 Date de l'extension d'indication pédiatrique : 5/07/2016
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 C09CA Antagonistes de l'angiotensine II, non associés C09CA06 candésartan

02 CONTEXTE

Le laboratoire sollicite l'inscription sur les listes sécurité sociale et collectivités d'une extension d'indication dans l'hypertension artérielle des enfants et adolescents de 6 à 18 ans.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

Indications préexistantes :

« 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 ($FEVG \leq 40\%$) 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

« ATACAND est indiqué dans le traitement de l'hypertension chez les enfants et 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 Pharma et Ipsen Pharma*), KENZEN (candésartan, *laboratoire Takeda*)
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion : captopril (LOPRIL – *laboratoire Bristol-Myers Squibb*), énalapril (RENITEC – *laboratoire MSD*) et lisinopril (PRINIVIL/ZESTRIL – *laboratoires MSD et ASTRA ZENECA*),
- 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

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

- L'étude D2451C00261 (étude 261A)¹ 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 comparé 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 afin de recevoir soit un placebo soit une faible, moyenne ou forte dose de candésartan cilexétel suivant le ratio 1 : 2 : 2 : 2. Chez les enfants dont le poids était inférieur à 50 kg, les doses de candésartan cilexétel étaient de 2, 8 ou 16 mg une fois par jour.

¹ Trachtman H, et al. Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Candesartan Cilexetil in Hypertensive Children Aged 6 to 17 Years. J Clin Hypertens 2008;10:743-50.

Chez les enfants dont le poids était supérieur à 50 kg, les doses de candésartan cilexétil étaient de 4, 16 ou 32 mg une fois par jour.

Le candésartan, dans l'ensemble des groupes, quelle que soit la dose, a réduit la PAS en position assise de 10,2 mmHg ($p < 0,0001$) et la PAD en position assise de 6,6 mmHg ($p = 0,0029$), à partir de la valeur initiale. Dans le groupe placebo, une réduction a également été notée, de 3,7 mmHg pour la PAS en position assise ($p = 0,0074$) et de 1,80 mmHg pour la PAD en position assise ($p = 0,0992$) à partir de la valeur initiale. Malgré l'effet placebo notable, l'effet observé avec les doses individuelles de candésartan, quelle que soit la dose (et toutes les doses regroupées) était significativement supérieur au placebo. La réponse maximale de réduction de la pression artérielle chez les enfants de moins et de plus de 50 kg a été atteinte avec des doses de 8 mg et 16 mg respectivement, et l'effet a atteint un plateau après celles-ci.

Parmi les enfants enrôlés dans l'étude, 47% étaient des patients noirs et 29% étaient de sexe féminin ; l'âge moyen $\pm$ écart-type était de 12,9 $\pm$ 2,6 ans. Chez les enfants âgés de 6 à < 17 ans, il y avait une tendance à un effet moindre sur la pression artérielle chez les patients noirs par rapport aux autres patients. »

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 pas indiqué chez l'enfant de moins de 6 ans, ces études ne seront pas détaillées.

Enfin, le laboratoire a fait référence à une revue Cochrane² dont l'objectif était d'évaluer la relation effet-dose de différentes classes d'antihypertenseurs, en monothérapie ou en association chez l'enfant. La qualité des études et la robustesse des analyses n'ont pas permis aux auteurs de dégager des recommandations sur le traitement de 1^{ère} intention chez les enfants ayant une hypertension artérielle.

05.2 Tolérance

■ Données issues du RCP

« La tolérance du candésartan cilexétil a été suivie chez 255 enfants et adolescents hypertendus, âgés de 6 à < 18 ans, au cours d'une étude clinique sur l'efficacité de 4 semaines et d'une étude en ouvert d'un an (voir rubrique 5.1). Dans presque toutes les différentes classes de systèmes d'organes, les fréquences des événements indésirables chez les enfants sont généralement « fréquentes » ou « peu fréquentes ». Bien que la nature et la sévérité des effets indésirables soient similaires à celles des adultes (voir tableau ci-dessus), la fréquence de tous les effets indésirables est plus élevée chez les enfants et les adolescents, en particulier :

- Les céphalées, les sensations vertigineuses et les infections des voies respiratoires supérieures sont « très fréquentes » ($\geq 1/10$) chez les enfants et « fréquentes » ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) chez les adultes.
- La toux est « très fréquente » ($\geq 1/10$) chez les enfants et « très rares » ($< 1/10\ 000$) chez les adultes.
- Les éruptions cutanées sont « fréquentes » ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) chez les enfants et « très rares » ($< 1/10\ 000$) chez les adultes.
- Les hyperkaliémies, les hyponatrémies et les anomalies de la fonction hépatique sont « peu fréquentes » ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) et « très rares » ($< 1/10\ 000$) chez les adultes.
- Des arythmies sinusales, des nasopharyngites et de la fièvre ont été rapportées de façon « fréquentes » ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) et des douleurs oropharyngées de façon « très fréquentes » ($\geq 1/10$) chez les enfants mais aucun de ces effets indésirables n'a été rapporté chez les adultes. Cependant, ces effets sont temporaires et correspondent à des maladies répandues chez les enfants.

² Chaturvedi et al. Pharmacological interventions for hypertension in children. Evid Based Child Health 2014;9(3):498-580.

Le profil général de tolérance du candésartan cilexétil chez les patients pédiatriques ne diffère pas de façon significative du profil de tolérance chez les adultes. »

05.3 Stratégie thérapeutique

Chez les enfants et les adolescents, il faut distinguer les HTA secondaires des HTA essentielles. Les HTA secondaires ont 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. Elles peuvent être extrêmement sévères 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 artérielle est rare 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 la mesure de la PA qui augmente avec l'âge, le sexe et le poids. Chez ces patients il est donc fait 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^{ème} percentile pour l'âge, le sexe et le poids.

Des mesures hygiéno-diététiques, associant l'exercice physique et la limitation de la consommation de sucre, d'acide gras saturé et de 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.

La décision de mise en place d'un traitement médicamenteux doit tenir compte du niveau de PA mais également considérer 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, une atteinte rénale ou un diabète.

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

- symptomatique,
- associée à une atteinte d'organe cible,
- secondaire,
- associée 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 plus récentes. En pratique, les bêtabloquants et les IEC sont, préférentiellement proposés en première intention.

Place dans la stratégie thérapeutique

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 donnée 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

- ▀ 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 l'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 (ATACAND) 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 ATACAND (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, ATACAND (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 Deschênes³, 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 de l'assurance maladie. 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 un maximum de 500 patients.

³ Deschênes G. Diagnostic de l'hypertension artérielle de l'enfant. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie, 4-078-G640, 2008.

07 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements :

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