

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

5 octobre 2005

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans par arrêté du
22 août 2000 (JO du 30 août 2000)

COKENZEN, 8 mg/12,5 mg comprimé
plaquettes thermoformées aluminium-aluminium de 28 comprimés : 353 932-0

Laboratoire TAKEDA

Candesartan cilexetil
Hydrochlorothiazide

Liste I

Date de l'AMM : 28 mars 2000

Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments
remboursables aux assurés sociaux

Renouvellement conjoint :
COKENZEN, 16 mg/12,5 mg comprimé
plaquettes thermoformées aluminium -aluminium de 28 comprimés : 355 572-1

Date de l'AMM: 16 novembre 2000

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

candésartan cilexetil / hydrochlorothiazide

1.2. Indication(s)

COKENZEN 8 mg/12,5 mg, comprimé :

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

Cette association à dose fixe est indiquée chez les patients dont la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par l'hydrochlorothiazide seul ou par le candésartan seul.

COKENZEN 16 mg/12,5 mg, comprimé :

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle : COKENZEN 16 mg /12,5 mg est indiqué chez les patients dont la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par l'association candésartan 8 mg / hydrochlorothiazide ou par 16 mg de candésartan administré en monothérapie.

1.3. Posologie

COKENZEN 8 mg/12,5 mg, comprimé :

La posologie est de 1 comprimé par jour en une seule prise.

COKENZEN 8 mg/12,5 mg est réservé aux patients dont la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par l'hydrochlorothiazide seul ou par 8 mg de candésartan administré en monothérapie.

COKENZEN 16 mg/12,5 mg, comprimé :

Un comprimé par jour en une seule prise. COKENZEN 16 mg/12,5 mg est réservé aux patients dont la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par l'association candésartan 8 mg/ hydrochlorothiazide ou par 16 mg de candésartan administré en monothérapie. Une titration des doses de candésartan en monothérapie est nécessaire avant la prescription de COKENZEN 16 mg/12,5 mg.

2. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis du 24 mai 2000 (COKENZEN 8 mg/12,5 mg) :
Inscription Sécurité Sociale et Collectivités (B/28)
Inscription Collectivités (B/98)

COKENZEN 8 mg/12,5 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux antihypertenseurs de 2^{ème} intention.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM.

Avis du 24 janvier 2001 (COKENZEN 16 mg/12,5 mg) :
Inscription Sécurité Sociale et Collectivités (B/28)
Inscription Collectivités (B/98)

COKENZEN 16 mg/12,5 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux antihypertenseurs de 2^{ème} intention.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux pour la boîte de 28 comprimés ainsi que sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM pour la boîte de 28 comprimés et de 98 comprimés.

3. MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

C	: SYSTEME CARDIOVASCULAIRE
C09	: MEDICAMENTS AGISSANT SUR LE SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE
C09D	: ANTAGONISTES DE L'ANGIOTENSINE II EN ASSOCIATION
C09DA	: ANTAGONISTES DE L'ANGIOTENSINE II ET DIURETIQUES
C09DA06	: Candesartan et diurétiques

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1 Médicaments de comparaison

Ce sont les associations comportant antagonistes de l'angiotensine II et diurétiques indiquées en traitement de 2^{ème} intention de l'hypertension artérielle :

Candésartan + Hydrochlorothiazide :

- HYTACAND 8 mg/12,5 mg, comprimé
- HYTACAND 16 mg/12,5 mg, comprimé

Irbésartan + Hydrochlorothiazide :

- COAPROVEL 150/12,5 mg, comprimé et COAPROVEL 150/12,5 mg, comprimé pelliculé
- COAPROVEL 300/12,5 mg, comprimé et COAPROVEL 300/12,5 mg, comprimé pelliculé

Losartan + Hydrochlorothiazide :

- FORTZAAR 100 mg/25 mg, comprimé pelliculé
- HYZAAR 50 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé

Telmisartan + Hydrochlorothiazide :

- MICARDISPLUS 40/12,5 mg, comprimé
- MICARDISPLUS 80/12,5 mg, comprimé
- PRITORPLUS 40/12,5 mg, comprimé
- PRITORPLUS 80/12,5 mg, comprimé

Valsartan + Hydrochlorothiazide :

- COTAREG 80 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé
- COTAREG 160 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé
- COTAREG 160 mg/25 mg, comprimé pelliculé
- NISISCO 80 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé
- NISISCO 160 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé
- NISISCO 160 mg/25 mg, comprimé pelliculé

3.2.2 Evaluation concurrentielle

Les premiers en nombre de journées de traitement :

- Faible dosage : HYZAAR 50 mg/12,5 mg
- Fort dosage : COAPROVEL 300/12,5 mg, comprimé

Les plus économiques en coût de traitement :

- Faible dosage : MICARDISPLUS 40/12,5 mg et PRITORPLUS 40/12,5 mg
- Fort dosage : HYTACAND 16/12,5 mg et COKENZEN 16/12,5mg

Les derniers inscrits :

- Faible dosage : MICARDISPLUS 40mg/12,5mg et PRITORPLUS 40mg/12,5mg
- Fort dosage : COTAREG 160 mg/25 mg, NISISCO 160 mg/25 mg (13/05/04)
-

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit de l'ensemble des médicaments indiqués dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

4. REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Deux nouvelles études cliniques comparatives randomisées en double aveugle ont été présentées par le laboratoire.

Dans une étude (KOENIG), l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'association fixe candésartan cilexetil / hydrochlorothiazide 16/12,5 mg ont été comparées à celles de l'association losartan / hydrochlorothiazide 50/12,5 mg chez 168 patients ayant une hypertension modérée à sévère non contrôlée ou non traitée.

Dans l'autre étude (MANCIA), l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'association fixe candésartan cilexetil / hydrochlorothiazide 16/12,5 mg ont été comparées à celles de différentes classes d'antihypertenseurs (bêta-bloquants, IEC, antagonistes calciques) associés à l'hydrochlorothiazide 12,5 mg chez 409 patients hypertendus légers à modérés non contrôlés par leur monothérapie anti-hypertensive.

4.1. Efficacité

Le critère principal de jugement a été dans l'étude KOENIG la différence de variation de la pression artérielle diastolique (PAD) après 6 semaines de traitement. Dans l'étude MANCIA, le critère principal de jugement a été la différence de variation de la pression artérielle diastolique (PAD) après 8 semaines de traitement.

Dans l'étude KOENIG, la diminution de la pression artérielle diastolique a été de 16,4 mm Hg dans le groupe Candésartan cilexetil / hydrochlorothiazide ($p < 0,001$) et de 4,2 mm Hg dans le groupe losartan / hydrochlorothiazide.

Dans l'étude MANCIA, la pression artérielle diastolique a diminué dans les deux groupes à 8 semaines mais sans différence significative. Le taux de patients normalisés est statistiquement supérieur dans le groupe Candésartan cilexetil / hydrochlorothiazide : 82% versus 72,6% sous Monothérapie/ hydrochlorothiazide ($p < 0,05$).

4.2. Effets indésirables

Il n'a pas été retrouvé de différence dans le profil des effets indésirables entre l'association Candésartan cilexetil/hydrochlorothiazide et Losartan/ hydrochlorothiazide dans l'étude KOENIG ni entre l'association candésartan cilexetil/hydrochlorothiazide et la monothérapie/hydrochlorothiazide dans l'étude MANCIA.

Les données de pharmacovigilance n'ont pas entraîné de modification du RCP de COKENZEN concernant la rubrique des effets indésirables.

4.3. Conclusion

Les deux études KOENIG et MANCIA ont montré que l'association candésartan cilexetil/hydrochlorothiazide 16/12,5 mg a permis d'obtenir une réduction de la pression artérielle diastolique plus importante qu'avec d'autres associations combinant l'hydrochlorothiazide à différentes classes d'antihypertenseurs, après une période de traitement de 6 ou 8 semaines.

Il ne semble pas exister de réaction indésirable sous cette association.

5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données EPPM de l'IMS entre mai 2004 et mai 2005, la posologie prescrite a été conforme à celle de l'AMM (1 comprimé par jour dans 100% des cas pour la forme COKENZEN 16mg / 12,5mg et dans 99% des cas pour COKENZEN 8mg / 12,5mg, le 1% restant correspondant à une prescription à 1/2 comprimé par jour).

Selon cette même source de données, COKENZEN (sous ses 2 présentations) a fait l'objet de 454 000 prescriptions dans 94% des cas dans le cadre de l'hypertension artérielle primitive.

6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

L'hypertension artérielle est susceptible d'entraîner des complications graves lorsqu'elle n'est pas contrôlée.

Le rapport efficacité/effets indésirables de l'association candésartan cilexetil / hydrochlorothiazide est important.

Il s'agit d'un traitement préventif.

Les alternatives thérapeutiques sont nombreuses.

Il s'agit d'un traitement de deuxième intention dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Le service médical rendu de COKENZEN est important.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement antihypertenseur vise à prévenir les complications cardio-vasculaires et rénales de l'HTA.

La normalisation de la pression artérielle doit être recherchée (<140/90). Les diurétiques, les bêtabloquants, les IEC, les antagonistes des canaux calciques et les antagonistes de l'angiotensine II ont démontré leur capacité à réduire la survenue des complications cardio-vasculaires. Pour ces raisons, les recommandations nationales et internationales proposent de commencer un traitement antihypertenseur par l'un de ces médicaments.

COKENZEN est un médicament de deuxième intention dans le traitement médicamenteux de l'hypertension artérielle, prescrit après échec d'au moins une monothérapie.

6.3. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux

6.3.1 Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription

6.3.2 Taux de remboursement : 65%