

KENZEN 32 mg, comprimé sécable

Rapport public d'évaluation (avril 2006)

INTRODUCTION

Le 26 septembre 2005, sur la base des résultats des études CHARM-Alternative et CHARM-Added, une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été octroyée au laboratoire Takeda pour la spécialité KENZEN 32 mg, comprimé sécable dans l'indication « *Traitement de l'insuffisance cardiaque de classe II à III NYHA avec dysfonction systolique ventriculaire gauche (FEVG \leq 40%)* » :

- *en cas d'intolérance aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ;*
- *ou en association avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) chez les patients restant symptomatiques sous IEC. »*

Afin de pouvoir respecter le schéma posologique recommandé, cette indication a été également octroyée, le 23 mai 2005, pour les dosages plus faibles de la spécialité KENZEN ayant déjà obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché dans l'indication « *Traitement de l'hypertension artérielle essentielle* », le 7 janvier 1998 pour les spécialités KENZEN 4 mg et 8 mg, comprimé sécable et le 3 mai 1999 pour la spécialité KENZEN 16 mg, comprimé sécable. Le principe actif de ces spécialités est le candésartan, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II.

1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

Les données pharmaceutiques n'indiquent pas de risque particulier sur la base des études de reproductibilité et de stabilité.

2. DONNEES TOXICOLOGIQUES

Aucune donnée toxicologique propre à ce dosage n'est fournie dans le dossier, ce qui est acceptable. Le dossier toxicologique repose sur le dossier toxicologique des dosages faibles 4 mg, 8 mg et 16 mg, données déjà évaluées.

3. DONNEES CLINIQUES

Cette extension d'indication est basée principalement sur les résultats des études CHARM-Alternative et CHARM-Added faisant partie du programme CHARM (Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity).

3.1 RECHERCHE DE DOSE

Dans les études du programme CHARM, la dose initiale recommandée de candésartan était de 4 mg par jour en une prise. La posologie était ensuite augmentée progressivement jusqu'à la dose cible de 32 mg par jour ou la plus forte dose tolérée, en doublant la posologie à intervalles d'au moins 2 semaines.

3.2 Efficacité

Le programme CHARM repose essentiellement sur 3 études internationales, indépendantes, effectuées en double insu contre placebo chez des patients présentant une insuffisance cardiaque de stade II à IV selon la classification NYHA :

- CHARM-Alternative (SH-AHS-0003), étude réalisée chez 2028 patients ayant une Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche (ou FEVG) $\leq 40\%$, intolérants aux IEC et donc non-traités par IEC ;
- CHARM-Added (SH-AHS-0006), étude réalisée chez 2548 patients ayant une FEVG $\leq 40\%$ et traités par IEC ;
- CHARM-Preserved (SH-AHS-0007), étude réalisée chez 3023 patients ayant une FEVG $> 40\%$.

Caractéristiques de la population des trois principales études du programme CHARM

L'ensemble de la population incluse dans ces études reflète en grande partie une population de patients insuffisants cardiaques ; en effet, ces études ont inclus des patients d'âge moyen 65 ans avec 23% de patients âgés de plus de 75 ans. Les 2/3 des patients présentaient une étiologie ischémique de leur insuffisance cardiaque.

Les traitements concomitants prescrits reflètent la pratique courante dans cette population, en particulier en ce qui concerne les diurétiques et les bêta-bloquants. A noter cependant que dans ces études l'utilisation des digitaliques est plus faible que dans les essais réalisés avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC). A noter également, seuls 3% des patients inclus présentaient une insuffisance de stade IV selon la classification NYHA.

En ce qui concerne la population de l'étude CHARM-Alternative, les patients devaient présenter une fonction systolique ventriculaire gauche altérée (FEVG $\leq 40\%$) et une intolérance aux IEC, la toux était le motif le plus fréquent d'intolérance aux IEC (74,0% versus 69,5 % dans les groupes candésartan et placebo respectivement).

Pour être inclus dans l'étude CHARM-Added, les patients devaient présenter une FEVG altérée, $\leq 40\%$ et être traités par un IEC à une dose stabilisée depuis au moins 30 jours avant la randomisation (99.9% des patients recevaient un IEC). Le traitement devait avoir été optimisé préalablement à l'inclusion dans l'étude. À l'inclusion dans l'étude, 56% des patients étaient traités par un bêta-bloquant, 90% recevaient des diurétiques, 58% recevaient des digitaliques et 17% recevaient de la spironolactone.

Pour être inclus dans l'étude CHARM-Preserved, les patients devaient présenter une FEVG préservée (fraction d'éjection $> 40\%$). La fraction d'éjection moyenne était de 54%. Toutefois, un tiers des patients avaient une FE entre 40 et 50% et deux tiers au dessus de 50%. Les patients étaient moins symptomatiques que dans les deux études précédentes : 60% avaient une insuffisance cardiaque de stade II (NYHA). Les patients recevant un IEC devaient avoir présenté une insuffisance cardiaque de classe III-IV (NYHA) dans les 6 derniers mois. Ainsi, 19.1% des patients recevaient un IEC. D'autre part, à l'inclusion dans l'étude, 55.7% des patients étaient traités par un bêta-bloquant, 74.7% recevaient des diurétiques, 27.9% recevaient des digitaliques et 11.6% recevaient de la spironolactone. Le fait que 25% des patients ne recevaient pas de diurétiques laisse penser que ces patients avaient eu une poussée aiguë d'insuffisance cardiaque mais ne présentaient pas de symptômes chroniques. D'autre part, la population de CHARM-Preserved comprenait près de 50% de patients ayant eu un infarctus du myocarde et ayant une dysfonction systolique modérée.

Critères de jugement

Pour chaque étude prise isolément, le critère de jugement principal était un critère composite associant « *mortalité cardiovasculaire et hospitalisation pour insuffisance cardiaque* ». Par contre, le critère « *mortalité totale* » était considéré pour l'analyse des résultats des trois études réunies et l'analyse combinée des études CHARM-Alternative et Charmed-Added (analyse préspecifiée) réalisées chez des patients présentant une insuffisance cardiaque systolique (FEVG # 40 %).

Résultats d'efficacité

Seuls les résultats des études CHARM-Alternative et CHARM-Added ont été retenus ; les résultats de l'étude CHARM-preserved n'étant pas concluants, cette étude n'a pas été prise en compte au niveau de l'AMM.

CHARM-Alternative. Chez des patients présentant une fraction d'éjection $\leq 40\%$ et intolérants aux IEC, l'étude CHARM-Alternative montre l'intérêt du candésartan pour réduire le risque associé à la « *mortalité cardio-vasculaire et aux hospitalisations motivées par l'insuffisance cardiaque* » ; la réduction relative du risque sur ce critère primaire composite d'efficacité était de 23% par rapport au placebo ($p < 0,001$). Pour éviter la survenue d'un décès d'origine cardiovasculaire ou d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque, 14 patients ont dû être traités pendant la durée de l'étude.

Les résultats obtenus sur les critères secondaires suivants : 1. mortalité toutes causes plus hospitalisations liées à l'insuffisance cardiaque, 2. mortalité cardio-vasculaire plus hospitalisations liées à insuffisance cardiaque plus infarctus du myocarde, renforcent les conclusions observés sur le critère de jugement principal. A noter cependant l'absence de différence significative ($p = 0,072$) pour le critère « *mortalité cardio-vasculaire* », la significativité étant démontrée par contre pour le critère « *hospitalisations dues à l'insuffisance cardiaque* » ($p < 0,001$). L'efficacité sur la mortalité cardio-vasculaire contribue néanmoins au bénéfice global estimé sur le critère composite. En ce qui concerne le critère « *mortalité totale* », la réduction relative du risque est de 13% ($p = 0,11$).

CHARM-Added. Chez des patients présentant une fraction d'éjection $\leq 40\%$ et recevant des IEC, l'étude CHARM-Added montre l'intérêt du candésartan en association à un IEC, pour réduire le risque associé à la « *mortalité cardio-vasculaire et aux hospitalisations motivées par l'insuffisance cardiaque* » ; la réduction relative du risque sur ce critère primaire composite d'efficacité étant de 15% et significativement différente du placebo ($p = 0,011$). Pour éviter la survenue d'un décès d'origine cardiovasculaire ou d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque, 23 patients devaient être traités pendant la durée de l'étude.

Les résultats obtenus sur les critères secondaires et l'ensemble des autres analyses soutiennent la conclusion de l'analyse principale. Les deux composantes du critère principal d'efficacité : « *mortalité cardio-vasculaire* » et « *hospitalisation due à l'insuffisance cardiaque* » atteignent la signification statistique ($p = 0,029$ et $p = 0,013$). Le critère « *mortalité toutes causes* » est orienté dans le sens d'un effet favorable du candésartan dans cette étude (comme dans l'étude CHARM-Alternative) mais n'atteint pas la significativité statistique, $p = 0,086$. Il est à noter que l'effet bénéfique se maintient également chez les patients traités ou non par bêta-bloquants.

L'analyse combinée des études « CHARM-Alternative » et « CHARM-Added » montre une réduction statistiquement significative de la mortalité totale de 12 % (RR 0,88, IC95 % [0,79-0,98], $p = 0,018$), de la mortalité cardiovasculaire (RR 0,84, IC95% [0,75-0,95], $p = 0,005$) et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (RR 0,76 , IC95% [0,68-0,85], $p < 0,001$).

CHARM-Preserved. Cette 3ème étude, réalisée chez des patients présentant une fraction systolique ventriculaire gauche préservée (FEVG > 40%) ne démontre pas l'existence d'un bénéfice du candésartan par rapport à un placebo, ni sur le critère primaire, ni sur aucune de ses 2 composantes prises séparément, ni sur aucun des deux critères secondaires. A noter qu'en ce qui concerne le critère « *mortalité totale* », il y a plus de décès dans le groupe candésartan que dans le groupe placebo (244 contre 237, respectivement).

3.3 TOLERANCE

Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés sous candésartan ont été les troubles de la fonction rénale, l'hypotension et l'hyperkaliémie. Ils ont été le plus souvent le motif d'un arrêt de traitement ou d'une réduction de la dose. La dose moyenne de candésartan utilisée dans ces études a été de 23 mg. Après 6 mois de traitement, 60% des patients traités par candésartan recevaient la dose cible de 32 mg.

Dans les études CHARM-Alternative et CHARM-Added, le risque de survenue d'une altération de la fonction rénale, d'une hypotension ou d'une hyperkaliémie augmente avec l'âge, ce risque pouvant être multiplié jusqu'à 4 fois notamment chez les patients de plus de 70 ans. Ces événements indésirables graves sont également rapportés à une fréquence encore plus élevée chez les patients diabétiques.

D'autre part, les patients de l'étude CHARM-Alternative intolérants aux IEC ont plus de risques de faire une récurrence d'un événement indésirable de type « hypotension » ou « altération de la fonction rénale » si cet événement a motivé l'arrêt de l'IEC.

L'association d'un IEC et du candésartan (médicaments agissant tous deux sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)) augmente de manière importante le risque de survenue d'une altération de la fonction rénale, d'une hypotension et d'une hyperkaliémie (potentiellement mortelle). Ce risque devient majeur si l'on rajoute de la spironolactone. En effet, dans CHARM-Added, on observe que l'incidence des hyperkaliémies s'élève à 15,3% en cas de traitement par la triple association « candésartan + IEC + spironolactone ». En parallèle, l'incidence des hypotensions s'élève à 29,3% et celle des altérations de la fonction rénale à 22,5%. Aussi, La triple association de candésartan avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion et un diurétique hyperkaliémiant (par exemple la spironolactone ou l'éplérénone) est fortement déconseillée (voir libellé du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)).

4. RAPPORT BENEFICE/RISQUE

En l'état actuel du dossier et des résultats des études CHARM-Alternative et CHARM-Added, le rapport bénéfice/risque du produit a été jugé favorable pour l'octroi d'une indication. Toutefois, compte-tenu des risques encourus par les patients notamment en termes d'hyperkaliémie en cas de prescription de l'association « IEC + candésartan », risque majoré dans le cas de la triple association « candésartan + IEC + spironolactone », l'information scientifique a été renforcée au sein des rubriques 4.2 Posologie et mode d'administration, 4.4. Mises en Garde et Précautions Particulières d'emploi, 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions et 4.8. Effets indésirables du RCP.

D'autre part, une lettre d'information concernant les médicaments bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone a été envoyée par l'Afssaps aux prescripteurs le 28 septembre 2005 pour alerter ceux-ci sur le « Risque d'hyperkaliémie sévère lié aux médicaments bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone dans l'insuffisance cardiaque ». Dans ce contexte, le RCP du candésartan reprend également l'ensemble de cette information et notamment la description des facteurs de risque et les recommandations du suivi de ces patients.

CONCLUSION

Le candésartan est désormais indiqué dans le « *traitement de l'insuffisance cardiaque de classe II à III NYHA avec dysfonction systolique ventriculaire gauche ($FEVG \leq 40\%$), en cas d'intolérance aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou en association avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) chez les patients restant symptomatiques sous IEC* ».

La rubrique 5.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) reprend les principaux résultats des études CHARM-Alternative et CHARM-Added. Sur la base des données de sécurité d'emploi de ces deux études, les risques encourus par les patients, notamment les risques d'hyperkaliémie en cas d'association de deux ou plusieurs médicaments bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone, ainsi que la conduite à tenir en termes de surveillance, ont été renforcés au sein des rubriques 4.2, 4.4, 4.5 et 4.8 du Résumé des Caractéristiques du Produit de KENZEN 32 mg, comprimé sécable.