



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

14 décembre 2005

#### **CADUET 5 mg/10 mg, comprimé pelliculé**

**Boîte de 28 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées CIP : 369 304-4**

**Boîte de 30 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées CIP : 369 305-0**

**Flacon de 90 comprimés pelliculés CIP : 566 848-7**

**Boîte de 100 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées CIP : 566 846-4**

#### **CADUET 10 mg/10 mg, comprimé pelliculé**

**Boîte de 28 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées CIP : 369 297-8**

**Boîte de 30 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées CIP : 369 298-4**

**Flacon de 90 comprimés pelliculés CIP : 566 842-9**

**Boîte de 100 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées CIP : 566 840-6**

Laboratoire PFIZER

Amlodipine besilate + Atorvastatine calcique

Médicament soumis à prescription médicale. Liste I.

Date de l'AMM (nationale) : 7 juillet 2005

(procédure d'enregistrement européenne par reconnaissance mutuelle en cours)

Motif de la demande : inscription Sécurité sociale (B/28, B/30, B/90) et Collectivités (B/28, B/30, B/90 et B/100).

Direction de l'évaluation des actes et des produits de santé

# 1 CARATERISTIQUES DU MEDICAMENT

## 1.1. Principe actif

Amlodipine besilate + Atorvastatine calcique.

## 1.2. Originalité

La spécialité CADUET est une association fixe d'amlodipine, un antihypertenseur de la classe des inhibiteurs calciques et d'atorvastatine, un hypocholestérolémiant de la classe des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Elle est destinée à la prise en charge des patients hypertendus et à haut risque cardiovasculaire.

Note. Aucune modification de l'effet antihypertenseur de l'amlodipine sur la pression artérielle systolique n'a été observée lors de l'administration de CADUET, par rapport à l'administration de l'amlodipine seule.

De même, aucune modification de l'effet de l'atorvastatine sur le LDL-C n'a été observée lors de l'administration de CADUET, par rapport à l'administration de l'atorvastatine seule.

## 1.3. Indication

CADUET est indiqué dans la prévention des événements cardiovasculaires chez des patients hypertendus ayant trois facteurs de risque cardiovasculaire associés.

CADUET doit être utilisé en complément des mesures non pharmacologiques utilisées dans la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires : régime alimentaire pauvre en lipides saturés et en cholestérol, pratique d'une activité physique et arrêt du tabagisme, lorsque la réponse à ces mesures est inadéquate.

## 1.4. Posologie

La posologie initiale usuelle est de 5 mg/10 mg une fois par jour.

Si un contrôle plus strict de la pression artérielle est nécessaire, une posologie de 10 mg/10 mg une fois par jour peut être utilisée.

CADUET peut être utilisé seul ou en association avec d'autres antihypertenseurs.

Patients atteints d'insuffisance rénale: aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une altération de la fonction rénale.

Patients atteints d'insuffisance hépatique : CADUET est contre-indiqué chez les patients ayant une affection hépatique évolutive.

Enfants/Adolescents : la tolérance et l'efficacité de CADUET n'ont pas été établies chez l'enfant/adolescent. De ce fait, l'utilisation de CADUET n'est pas recommandée dans cette population.

Sujet âgé : il n'apparaît pas nécessaire d'ajuster la dose chez le sujet âgé.

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2005)

C : Système cardio-vasculaire  
C10 : Hypolipémiants  
C10B : Associations  
C10BX : Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, autres associations

C10BX03 : Atorvastatine et amlodipine

Note. Cette classification provisoire est en cours de validation.

### 2.2. Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des médicaments visant à réduire les facteurs de risque cardio-vasculaire et participant à la prévention coronaire : anti-hypertenseurs, hypolipémiants, anti-agrégants plaquettaires, antidiabétiques.

## 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a présenté les résultats d'études où l'amlodipine a été comparé à d'autres antihypertenseurs (études ALLHAT et VALUE) et où l'atorvastatine a été comparé au placebo chez des patients diabétiques (étude CARDS). Les résultats de ces études ne sont pas commentés dans la mesure où ils ne permettent pas d'évaluer l'intérêt de l'association amlodipine-atorvastatine dans la prise en charge des patients hypertendus à haut risque cardiovasculaire.

Dans la prévention des événements cardiovasculaires chez des patients hypertendus et à risque cardiovasculaire élevé, l'association à dose fixe [amlodipine 5 ou 10 mg/j + atorvastatine 10 mg/j] n'a pas été évaluée en comparaison à une autre stratégie médicamenteuse.

Pour justifier de l'intérêt de disposer de cette association, le laboratoire s'appuie sur les résultats d'une étude clinique (ASCOT) où les patients ont reçu plusieurs médicaments dont l'amlodipine et l'atorvastatine.

### 3.1. Efficacité

L'étude ASCOT<sup>1</sup> a été réalisée chez près de 19 000 patients hypertendus. Son objectif était d'évaluer différentes stratégies de prévention de la maladie coronaire chez le patient hypertendu et ayant au moins trois autres facteurs de risque cardiovasculaire.

Deux types d'intervention pharmacologique ont été conduites simultanément : la prescription d'un traitement antihypertenseur avec pour objectifs tensionnels < 140/90 mmHg pour les patients non diabétiques et <130/80 mmHg pour les diabétiques (ASCOT-BPLA) et la prescription d'un hypocholestérolémiant à dose fixe chez les patients ayant lors de l'inclusion un cholestérol total < 2,5 g/l (ASCOT-LLA).

<sup>1</sup> ASCOT : Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial.

L'étude ASCOT a ainsi comparé, sous forme de plan factoriel, d'une part l'effet préventif de l'atorvastatine 10 mg/j au placebo, et d'autre part l'effet préventif de l'aténolol 50 à 100 mg/j associé si besoin au bendrofluméthiazide 1,25 à 2,5 mg/j à l'amlodipine 5 à 10 mg/j associé si besoin au périndopril 4 à 8 mg/j.

Les résultats de l'étude ASCOT-LLA ont été précédemment<sup>2</sup> examinés par la Commission de transparence.

L'étude ASCOT-BPLA a été interrompue prématurément, suite à une analyse intermédiaire ayant montré un avantage significatif en termes de mortalité totale et cardiovasculaire chez les patients du groupe amlodipine ± périndopril.

Après un suivi médian de 5,5 ans, il n'a pas été mis en évidence de différence entre les deux stratégies thérapeutiques sur l'incidence de survenue du critère principal (infarctus du myocarde non mortels et coronaropathies mortelles) : 429 dans le groupe comprenant l'amlodipine contre 474 dans le groupe comprenant l'aténolol,  $p = 0,1052^3$ .

En revanche, en comparaison au groupe comprenant l'aténolol,

- la mortalité toutes causes a été réduite de 11% dans le groupe comprenant l'amlodipine (RR : 0,89, IC 95 % : 0,81-0,99,  $p=0,0247$ ).
- la mortalité cardiovasculaire a été réduite de 24% dans le groupe comprenant l'amlodipine (RR : 0,76, IC 95% : 0,65-0,90,  $p=0,0010$ ).
- la survenue des accidents vasculaires cérébraux mortels et non mortels a été réduite de 23% dans le groupe comprenant l'amlodipine (RR : 0,77, IC 95% : 0,66-0,89,  $p=0,0003$ ).

On ne dispose pas des résultats cliniques des patients ayant reçu l'association amlodipine + atorvastatine.

Le contrôle tensionnel a été meilleur dans le groupe amlodipine + périndopril que dans le groupe aténolol + bendrofluméthiazide.

Le nombre moyen d'antihypertenseurs utilisés a été de 2,2 (les combinaisons les plus fréquentes ayant été amlodipine/périndopril et aténolol/bendrofluméthiazide). A la fin de l'étude, 78% des patients avaient reçu au moins deux antihypertenseurs et 15% de l'amlodipine seule. Près de 8% des patients de l'étude ont reçu plus de 4 antihypertenseurs et près de 40% ont utilisé d'autres antihypertenseurs que ceux prévus au protocole.

En conclusion, les résultats de l'étude ASCOT-BPLA montrent que l'association antihypertensive amlodipine/périndopril a été plus efficace que l'association aténolol/bendrofluméthiazide dans la prévention des complications cardiovasculaires chez des patients hypertendus à risque cardiovasculaire augmenté.

Mais le bénéfice observé peut s'expliquer, notamment, par le meilleur contrôle tensionnel obtenu dans le bras amlodipine/périndopril que dans le bras aténolol/bendrofluméthiazide et/ou être dû à la nature des antihypertenseurs reçus.

Il n'est donc pas possible de déterminer la contribution de l'amlodipine dans le résultat clinique observé, tout comme celui des autres antihypertenseurs reçus dans cette étude. Par ailleurs, on ne dispose pas de donnée ayant comparé l'impact sur la morbidité de l'association amlodipine 5 ou 10 mg/j + atorvastatine 10 mg/j à d'autres associations.

---

<sup>2</sup> Cf. Avis de la Commission de transparence du 29 octobre -2004 TAHOR 10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg en comprimé.

<sup>3</sup> Dahlöf B., Sever P., Poulter N et col. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial-blood pressure lowering arm (ASCOTT-BPLA) : a multicentre randomized controlled trial. [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com) Vol. 366 September 10, 2005.

### **3.2. Effets indésirables**

Au vue des données cliniques disponibles, l'association amlodipine/atorvastatine n'a pas modifié le profil de tolérance de chaque composant.

Les effets indésirables de cette association semblent être ceux antérieurement rapportés pour l'amlodipine et/ou l'atorvastatine.

### **3.3. Conclusion**

Les résultats de l'étude ASCOT-BPLA ne permettent pas d'apprécier l'intérêt d'une association fixe d'amlodipine 5-10 mg/j et d'atorvastatine 10 mg/j (CADUET) en comparaison à un traitement associant un autre antihypertenseur majeur et une autre statine. Il est donc difficile de situer l'apport de cette association dans la stratégie thérapeutique.

Par ailleurs, il n'est pas établi que :

- l'association à dose fixe d'amlodipine et d'atorvastatine (CADUET) soit plus efficace pour atteindre l'objectif du traitement de ces patients que la prise séparée des deux médicaments,
- la prise de cette association permette d'améliorer l'observance au traitement.

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

L'hypertension artérielle accompagnée de plusieurs autres facteurs de risque cardio-vasculaires est une affection qui peut engager le pronostic vital.

Le rapport efficacité/effets indésirables de l'association fixe amlodipine 5 ou 10 mg/atorvastatine 10 mg est important.

CADUET entre dans le cadre d'un traitement préventif des événements cardiovasculaires chez les patients hypertendus avec trois facteurs de risque associés.

La Commission considère que CADUET est destiné à se substituer, chez les patients dont le traitement comprend l'amlodipine à la posologie de 5 ou de 10 mg/j et l'atorvastatine à la posologie de 10 mg/j, à la prise séparée de ces deux médicaments.

#### Intérêt en termes de santé publique

Du fait de la prévalence élevée de l'hypertension artérielle et des facteurs de risque cardiovasculaire souvent associés, le fardeau induit par l'HTA dans la sous-population restreinte susceptible de bénéficier de cette spécialité (patients ayant trois facteurs de risque) est important en termes de santé publique.

Il n'est pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité de CADUET (amlodipine et atorvastatine) par rapport à celui d'une autre association d'un anti-hypertenseur et d'une statine (absence de comparaison) ainsi que par rapport à l'association libre de ces deux principes actifs (notamment en l'absence de données démontrant une amélioration de l'observance). Cette spécialité n'apporte pas de réponse à un besoin de santé publique en termes d'observance.

En conclusion, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour cette spécialité.

Le service médical rendu de la spécialité CADUET 5 mg/10 mg et CADUET 10 mg/10 mg en comprimés est important.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

La spécialité CADUET, association fixe d'amlodipine 5 ou 10 mg/comprimé et d'atorvastatine 10mg/comprimé n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) par rapport à la prise séparée de ces deux principes actifs dans la prise en charge des patients hypertendus et à haut risque cardiovasculaire.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Chez les personnes ayant un risque cardio-vasculaire élevé (estimé soit par la sommation de différents facteurs de risque, soit à l'aide des modèles de risque), les mesures de prévention primaire visent à éviter ou à retarder la survenue des événements coronariens et cardio-vasculaires.

La prise en charge des patients à risque doit débuter par des conseils hygiéno-diététiques. L'arrêt du tabac, un régime alimentaire adéquat, l'exercice physique en sont les principaux composants.

Le traitement par atorvastatine 10 mg/j chez des patients traités pour une hypertension artérielle, ayant trois facteurs de risque associés, sans hyperlipidémie, a montré une réduction de la survenue des événements coronariens. L'étude ASCOT-LLA a ainsi confirmé l'importance d'une prise en charge globale du risque cardiovasculaire. Dans ce cadre, les patients diabétiques peuvent recevoir indifféremment l'atorvastatine ou la simvastatine. Lorsque les patients ne sont pas diabétiques et quels que soient les autres facteurs de risque, seule l'atorvastatine est indiquée.

L'amlodipine est un médicament antihypertenseur de 1<sup>ère</sup> intention. D'autres médicaments antihypertenseurs de 1<sup>ère</sup> intention sont disponibles : diurétiques, bêta-bloquants, inhibiteurs calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou sartans notamment.

CADUET est destinée à la prise en charge des patients hypertendus avec trois facteurs de risque cardiovasculaire associés, en prévention primaire des événements cardiovasculaires. Chez les patients dont le traitement comprend, comme antihypertenseur, l'amlodipine à la posologie de 5 ou de 10 mg/j et l'atorvastatine à la posologie de 10 mg/j, CADUET peut représenter une alternative à la prise séparée de ces deux médicaments.

L'atteinte et/ou le maintien des objectifs tensionnel et lipidique (en termes de LDL-cholestérol) justifient de modifier les posologies des deux principes actifs ou de les changer. CADUET n'a pas d'avantage démontré par rapport aux autres associations d'un antihypertenseur avec une statine.

#### 4.4. Population cible

La prévalence de l'HTA diagnostiquée et/ou traitée serait de l'ordre de 6,5 à 7,4 millions de patients (données HCSP 2002 et CREDES 1999 extrapolées à la population française en 2003, THALES/CEMKA 2001). D'après des données plus récentes, la prévalence de l'HTA traitée serait de l'ordre de 8 millions de patients en France (données THALES 2003, étude FLASH 2003).

L'étude du réseau Sentinelles de l'INSERM<sup>4</sup> a estimé chez des hypertendus de plus de 40 ans la proportion de sujets normo-cholestérolémiques non coronariens et la distribution des facteurs de risque cardiovasculaires dans ce sous-groupe de patients hypertendus.

Les résultats ont montré qu'environ 19,9 % [IC à 95 % : 18,3 % à 21,5 %] d'entre eux avaient 3 facteurs de risque ou plus tels que définis dans l'étude ASCOT, soit environ 1 600 000 patients.

D'après une étude du panel THALES réalisée en 2004, l'association de trois facteurs de risque est retrouvée chez 11% des patients hypertendus traités sans antécédents de coronaropathies.

Tableau 13: Prévalence des hypertendus selon le nombre de facteurs de risques associés en France

	Année 2004	
Total patients souffrant d'HTA	10 262 242	
Patients hypertendus avec antécédents de coronaropathie	944 126	9,2 %
Patients hypertendus en prévention primaire	9 318 116	90,8 %
Patients sans autre facteur de risque	1 067 273	10,4 %
Patients avec 1 facteur de risque	4 094 635	39,9 %
Patients avec 2 facteurs de risque	3 037 623	29,6 %
Patients avec 3 facteurs de risque et +	1 128 847	11,0 %

Thalès/Etude 12640, 12184

(\*) facteurs de risque pris en compte : homme, âge ≥ 55 ans, tabac, diabète, antécédents familiaux cardiovasculaires, rapport CT /HDL ≥ 6 g/l, artérite, hypertrophie ventriculaire gauche, AVC-AIT

<sup>4</sup> Le Menach A, Martinez L, Ferrières J, Mourad J.J, Chapman J., Vicaut E, Flahault A. Evaluation de la prévalence et de la prise en charge des hypertendus normo-cholestérolémiques en non coronariens en France. Arch Mal Cœur, 2005; 98(3) : 205-211.

D'après ces différentes données, et en estimant que la population d'hypertendus traités en France est de l'ordre de 8 millions, le nombre total des patients hypertendus présentant 3 facteurs de risque serait de l'ordre de 2 000 000.

La prévalence réelle de l'hypertension pourrait être supérieure à celle de l'HTA diagnostiquée et/ou traitée. Elle serait de l'ordre de 12,5 à 14,2 millions d'individus.

Note. La Commission considère que CADUET est destiné à se substituer, chez les patients dont le traitement comprend l'amlodipine à la posologie de 5 ou de 10 mg/j et l'atorvastatine à la posologie de 10 mg/j, à la prise séparée de ces deux médicaments. La Commission ne dispose pas de donnée permettant d'estimer le nombre de patients traités par 5 ou 10 mg/j d'amlodipine et par 10 mg/j d'atorvastatine.

Le nombre total des patients hypertendus présentant 3 facteurs de risque est donc une surestimation de la population cible de CADUET.

#### **4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (B/28, B/30 et B/90) et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (B/28, B/30, B/90 et B/100)..

1.1.1 Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription.

1.1.2 Taux de remboursement : 65%