

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

Rapport public d'évaluation

INTRODUCTION

Une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été octroyée en France le 07 juillet 2005 au laboratoire Pfizer, pour les spécialités CADUET 5/10mg et CADUET 10/10mg, comprimé pelliculé, dans l'indication suivante :

« CADUET est indiqué dans la prévention des évènements cardiovasculaires chez des patients hypertendus ayant 3 facteurs de risque cardiovasculaire associés (voir rubrique 5.1).

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

En date du 24 octobre 2005, à l'issue de la phase d'évaluation européenne (Procédure de Reconnaissance Mutuelle, France : état de référence) qui a suivi la phase d'évaluation nationale, l'Autorisation de Mise sur le Marché des deux dosages de CADUET a été reconnue par 14 autres pays européens (Chypre, Hongrie, Islande, Lituanie, Luxembourg, Lettonie, Malte, Slovénie, République Slovaquie, Autriche, République Tchèque, Pologne, Portugal et Espagne) avec une indication légèrement modifiée :

«CADUET est indiqué dans la prévention des évènements cardiovasculaires chez des patients hypertendus ayant 3 facteurs de risque cardiovasculaire associés avec un cholestérol normal à modérément élevé sans maladie coronaire avérée et, chez lesquels, selon les recommandations en vigueur, l'utilisation concomitante d'amlodipine et d'une faible dose d'atorvastatine est adaptée (voir rubrique 5.1).

CADUET doit être utilisé lorsque la réponse au régime et aux autres mesures non pharmacologiques est inadéquate ».

CADUET est une association fixe de deux principes actifs : l'amlodipine (inhibiteur calcique), dosé soit à 5 soit à 10mg et d'atorvastatine (inhibiteur de l'HMG CoA reductase ou statine), dosé à 10mg. Il s'agit de la première association fixe dont les 2 principes actifs différents ont des indications différentes.

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 spécifique à l'association fixe CADUET n'a été fournie dans le dossier, ce qui est acceptable. Le dossier toxicologique repose sur les dossiers toxicologiques de l'amlodipine et de l'atorvastatine, données très largement connues et déjà évaluées.

3 DONNEES PHARMACOLOGIQUES

Le programme de développement cinétique a comporté 11 études de phase I. Les études de bioéquivalence, d'influence de l'alimentation et d'interaction décrites ci-après ont été considérées comme les plus importantes pour l'évaluation de la pharmacocinétique de CADUET.

-Etudes de bioéquivalence (2). La bioéquivalence entre les associations fixes dosées à 5/10mg et 10/80 mg et les mêmes composants pris individuellement a été démontrée dans une étude de bioéquivalence; ces résultats pouvant être extrapolés au dosage 10/10mg.

-Etudes de l'influence de l'alimentation (1). L'effet de l'alimentation sur les paramètres cinétiques d'un comprimé de CADUET dosé 10/80 mg ou sur un comprimé d'atorvastatine est comparable, soit respectivement une diminution de 25% de la C_{max} et de 9% de l'ASC de l'atorvastatine (données issues du dossier d'enregistrement de TAHOR). Ces diminutions ne sont pas jugées cliniquement significatives.

-Etudes d'interaction (2). L'amlodipine et l'atorvastatine sont métabolisées par le cytochrome P450 3A4. Par conséquent, la légère augmentation de l'ASC de l'atorvastatine et la diminution du métabolite orthohydroxy- observées sont probablement liées à l'inhibition de la clairance de l'atorvastatine par l'amlodipine. Ces modifications ne sont pas jugées cliniquement significatives.

Au total, les données soumises ont permis de démontrer que :

- l'association fixe d'amlodipine et d'atorvastatine ne modifie pas les paramètres cinétiques de chacune des deux substances ;
- la biodisponibilité des 2 substances en association libre ou fixe est comparable ;
- les caractéristiques pharmacocinétiques de l'atorvastatine et de l'amlodipine ainsi que le moment des prises dans la journée sont compatibles.

Aucune étude n'a été réalisée avec l'association fixe dans des populations particulières telles que chez les sujets âgés, les insuffisants rénaux ou hépatiques. Cette absence d'étude dans ces populations a été considérée comme acceptable étant donné que chacune de ces deux molécules a été largement étudiée dans ces populations.

4 DONNEES CLINIQUES

Cette demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est basée essentiellement sur les résultats de :

- deux études de pharmacodynamie (Etudes AVALON et RESPOND), études réalisées chez 1500 patients présentant une hypertension artérielle associée à une dyslipidémie et traités par l'association fixe.
- 4 études de prévention du risque cardio-vasculaire: études ALLHAT et VALUE pour l'amlodipine issues de la littérature et études ASCOT-LLA et CARDS pour l'atorvastatine.

4.1 RECHERCHE DE DOSE

Sur la base des résultats publiés dans les études cliniques d'intervention, les dosages retenus pour CADUET sont respectivement de 5 et 10mg pour l'amlodipine et de 10mg pour l'atorvastatine.

4.2 EFFICACITE CLINIQUE

4.2.1 Efficacité biologique

AVALON et RESPOND sont deux études multicentriques, randomisées contre placebo d'une durée de 8 semaines visant à évaluer l'efficacité de l'association amlodipine/atorvastatine sur la pression artérielle et sur la baisse du LDL-cholestérol chez des patients ayant une hypertension artérielle et une dyslipidémie associées. Ces deux études ont été prolongées, en simple aveugle puis en ouvert pour AVALON et en ouvert pour RESPOND.

L'étude **AVALON** avait pour objectif de démontrer la supériorité de l'association de 10mg d'atorvastatine et de 5mg d'amlodipine sur :i) 5mg d'amlodipine dans le traitement de l'hyperlipidémie ; ii) 10mg d'atorvastatine dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Après 8 semaines de traitement, l'objectif lipidique est atteint avec CADUET 5/10mg dans un pourcentage de cas identique à celui observé avec un traitement par 10 mg d'atorvastatine seule.

L'objectif tensionnel est également obtenu avec CADUET 5/10mg dans un pourcentage de cas identique à celui observé avec un traitement par amlodipine seule.

L'étude **RESPOND** avait pour objectif de démontrer si l'efficacité de l'association fixe amlodipine/atorvastatine sur le LDL-cholestérol et sur la pression artérielle est supérieure à l'atorvastatine et à l'amlodipine respectivement et à des doses comparables selon le schéma factoriel suivant :

Traitements	ATO 0mg	ATO 10mg	ATO 20mg	ATO 40mg	ATO 80mg
AML 0mg	0+0mg	0+10mg	0+20mg	0+40mg	0+80mg
AML 5mg	5+0mg	5+10mg	5+20mg	5+40mg	5+80mg
AML 10mg	10+0mg	10+10mg	10+20mg	10+40mg	10+80mg

0mg : placebo; AML : amlodipine et ATO : atorvastatine

Après 8 semaines de traitement, les résultats de cette étude montrent que :

- l'effet de l'atorvastatine sur le cholestérol reste dose-dépendant et n'est pas modifié par l'amlodipine à une seule exception : l'association d'amlodipine 5mg et d'atorvastatine 10mg a déterminé une diminution significative du LDL-C par rapport à l'atorvastatine seule mais ce résultat n'est pas cliniquement significatif

Au total, ces études montrent que l'efficacité biologique de l'amlodipine et de l'atorvastatine est maintenue quand ces deux principes actifs sont associés au sein d'un même comprimé comme proposé avec CADUET 5/10 mg et CADUET 10/10 mg.

4.2.2 Efficacité clinique

L'efficacité de CADUET dans l'indication octroyée repose sur quatre études de morbi-mortalité cardiovasculaire publiées dans la littérature, dont la méthodologie et les principaux résultats sont décrits ci-après;

- Etudes VALUE et ALLHAT; études réalisées avec l'amlodipine, à raison de 5 ou 10mg par jour;
- Etudes ASCOT-LLA et CARDS; études réalisées avec l'atorvastatine, à raison de 10mg par jour.

Concernant l'amlodipine:

Chez des patients hypertendus ayant un niveau de risque cardiovasculaire élevé en raison de l'existence d'autres facteurs de risques associés, le bénéfice de 5 et 10mg d'amlodipine sur les critères d'évaluation cardiovasculaires a été démontré dans les études ALLHAT et VALUE.

➤ **Etude VALUE** (Valsartan Antihypertensive Long term Use Evaluation)

L'objectif de cette étude était de vérifier si pour une efficacité antihypertensive comparable, un traitement à base de valsartan était supérieur à un traitement à base d'amlodipine (inhibiteur calcique) pour réduire la morbi-mortalité attendue (évaluée par la fréquence des infarctus du myocarde, des insuffisances cardiaques et des décès cardiaques) dans une population d'hypertendus à risque cardiovasculaire élevé.

Les résultats de cette étude :

- confirment qu'il n'y a pas de différence significative en terme de morbi-mortalité cardiaque (délai de survenue du premier événement cardiaque) entre le valsartan et l'amlodipine;
- seuls les « *Infarctus du myocarde (IDM)* » sont de manière statistiquement significative moins élevés dans le groupe amlodipine que dans le groupe de patients traités par valsartan (p=0.02) ;
- enfin, la différence de pression artérielle entre les deux groupes était significativement en faveur de l'amlodipine en tout point d'évaluation de l'étude.

L'étude VALUE permet de souligner l'importance d'un contrôle adéquat de la pression artérielle chez des patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaires associés à une hypertension artérielle. Un

meilleur contrôle de la pression artérielle en faveur du groupe amlodipine a été mis en évidence au cours des premiers mois de traitement.

A noter que seule la publication a été soumise par Pfizer, cette étude n'ayant pas été à l'initiative de cette firme. Aucun accès aux documents source de l'étude (rapport d'étude, protocole...) n'a donc été possible.

- **Etude ALLHAT** (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)

Il s'agit d'une étude institutionnelle, le promoteur étant le NHLBI (US National Heart, Lung and Blood Institute).

L'objectif de cette étude randomisée, en double aveugle était de comparer les effets sur les décès d'origine coronaire et les infarctus du myocarde non fatals d'un diurétique (la chlortalidone) avec trois médicaments plus récents (amlodipine, lisinopril et doxazosin^e (arrêtée prématurément)) en traitement de première intention chez des patients présentant une hypertension artérielle légère à modérée et au moins un autre facteur de risque de coronopathie.

Dans cet essai de morbi-mortalité, l'objectif qui nous a intéressé dans le cadre de l'évaluation de l'association fixe CADUET était la supériorité d'une stratégie débutant par de l'amlodipine par rapport à une stratégie débutant par de la chlortalidone.

Les résultats n'ont pas mis en évidence de supériorité de l'amlodipine par rapport à la chlortalidone sur le critère principal (critère composite : « *décès d'origine coronaire ou infarctus du myocarde non fatal* »).

Sur les conseils de la FDA (Food and Drug Association), la firme a revu les résultats d'efficacité de cette étude et réalisé une analyse de non-infériorité a posteriori. Le critère principal composite de cette nouvelle analyse comportait : les « décès d'origine coronaire » ou « infarctus du myocarde (IDM) non mortels ». Cette analyse a montré :

- i) une diminution équivalente du nombre d'IDM non mortels et de la morbidité coronarienne dans les groupes amlodipine, lisinopril et chlortalidone ;
- ii) que les résultats sur la « mortalité toutes causes » ainsi que sur les « accidents vasculaires cérébraux (AVC) » sont en faveur de l'amlodipine ;
- iii) que le bénéfice de l'amlodipine reste homogène dans les différents sous-groupes démographiques (age, sexe, race, diabète).

Au total, l'étude ALLHAT n'a pas permis de montrer la supériorité d'un des traitements étudiés sur le critère composite principal associant « *décès d'origine coronaire* » ou « *infarctus du myocarde non fatal* » ; cependant, l'analyse des résultats de l'étude de non-infériorité réalisée a posteriori suggère que l'amlodipine réduit les décès d'origine coronaire ou d'infarctus du myocarde non mortels ainsi que la mortalité toutes causes d'une manière comparable à celle de la chlortalidone. Compte tenu de la taille de la population étudiée soit 33357 patients, et de l'indépendance de l'institution ayant mené cet essai, les résultats de cette étude de stratégie médicamenteuse comparant diverses modalités de prise en charge de l'hypertension artérielle, et en particulier ceux observés avec l'amlodipine ont été considérés comme importants par la communauté scientifique internationale dont les experts français.

En conclusion, ces deux études confirment que l'amlodipine est non seulement efficace (à des doses de 5 et 10mg) pour diminuer la pression artérielle chez un patient hypertendu mais est également d'une efficacité comparable à celle du lisinopril, du valsartan et de la chlortalidone sur la réduction des évènements cardiovasculaires et sur les AVC.

Concernant l'atorvastatine

Le bénéfice clinique en terme de réduction des évènements cardiovasculaires de 10mg d'atorvastatine chez des patients hypertendus est basé sur deux études cliniques de morbi-mortalité cardiovasculaire publiées dans la littérature: Etudes ASCOT-LLA et CARDS.

Seule une dose de 10mg d'atorvastatine est proposée en association avec à des doses de 5 ou 10mg d'amlodipine. La pertinence de cette dose unique d'atorvastatine a été largement démontrée par de nombreux résultats disponibles. De plus, cette dose est en adéquation avec le concept de l'indication proposée pour ces deux associations fixes CADUET. En effet, il s'agit de la première demande d'indication pour une association fixe ne revendiquant pas une efficacité de chaque composant sur des marqueurs biologiques tel que le LDL-cholestérol (pour l'atorvastatine) ou la pression artérielle (pour l'amlodipine) mais une efficacité dans la « prévention des évènements cardiovasculaires ».

➤ Etude ASCOT-LLA

L'étude ASCOT-LLA est l'étude principale sur laquelle repose l'indication proposée par la France.

Cette étude de prévention primaire, randomisée en double aveugle, multicentrique, contrôlée versus placebo, a été menée chez 10305 patients hypertendus (5168 dans le groupe atorvastatine ; 5137 dans le groupe placebo), présentant au moins trois facteurs de risque (sexe masculin, âge (\geq 55 ans chez l'homme et 65 ans chez la femme), tabagisme, diabète, antécédent de coronaropathie chez un parent du premier degré, rapport cholestérol total/HDL cholestérol > 6 , artériopathie périphérique, hypertrophie ventriculaire gauche, antécédent d'accident vasculaire cérébral, anomalie électrocardiographique spécifique, protéinurie/albuminurie) et avec un cholestérol normal à modérément élevé. ASCOT a étudié l'effet de l'association amlodipine 5-10mg/atorvastatine 10mg (en prise non combinée) sur les évènements coronaires mortels et non mortels. A noter, dans cette étude, les patients recrutés étaient principalement des hommes de plus de 60 ans.

L'étude ASCOT a montré une réduction significative du critère principal de jugement composite associant « infarctus du myocarde non mortels » et « mortalité coronaire », avec une faible dose d'atorvastatine (10mg) chez des patients hypertendus ayant 3 facteurs de risque associés et traités par anti-hypertenseur. Cette étude a confirmé l'importance d'une prise en charge globale du risque cardiovasculaire.

➤ Etude CARDS

L'étude CARDS est une étude de prévention primaire des évènements cardiovasculaires réalisée chez des patients diabétiques de type 2 ayant au moins un autre facteur de risque : hypertension artérielle, micro ou macroalbuminurie, rétinopathie, tabagisme, avec un cholestérol total normal ou modérément élevé. Dans cette étude randomisée, en double aveugle, multicentrique, contrôlée versus placebo, les patients recevaient soit de l'atorvastatine à la dose de 10mg/jour (n=1428), soit un placebo (n=1410) pendant une période moyenne de 3.9 ans.

Les résultats de cette étude montrent que 10mg d'atorvastatine réduit de manière statistiquement significative le risque relatif d'évènement cardiovasculaire évalué selon un critère principal de jugement composite associant les infarctus du myocarde mortel ou non, les décès coronariens aigus, l'angor instable, la revascularisation coronaire et les accidents vasculaires cérébraux (fatal et non fatal).

En conclusion, les études ASCOT-LLA et CARDS confirment qu'en plus de son effet biologique, une dose de 10mg/j d'atorvastatine entraîne une réduction significative des évènements cardiovasculaires chez les patients hypertendus et chez les patients diabétiques à haut risque cardiovasculaire.

Conclusion sur l'efficacité de Caduet 5/10mg et 10/10mg, comprimé pelliculé

Les populations incluses dans ces études justifient pleinement le choix de la population cible revendiquée dans l'indication de CADUET, à savoir des patients hypertendus ayant 3 facteurs de risque associés. En effet, les études pivots ALLHAT et ASCOT-LLA incluent des patients hypertendus avec des facteurs de risque associés : i) au moins deux dont l'hypertension artérielle dans l'étude ALLHAT ; ii) et au moins trois des principaux facteurs de risque reconnus : tabac, atteinte vasculaire périphérique, TC/HDL >6 , etc. dans l'étude ASCOT-LLA. L'importance des résultats des études ASCOT et ALLHAT et surtout leur impact sur la prévention des évènements cardiovasculaires ont déjà été reconnus mondialement par les experts et ont été pris en compte par les recommandations pour la prévention et le traitement des atteintes cardiovasculaires de la Société Européenne d'Hypertension et de la Société Française de Cardiologie.

4.3 TOLERANCE

La tolérance de CADUET est basée sur les résultats des études de pharmacocinétique et de pharmacodynamie (soit 11 études de phase I ainsi que sur les études AVALON et RESPOND), sur les résultats des études de prévention ALLHAT, ASCOT-LLA, CARDS, et sur les effets indésirables rapportés chez des patients recevant de l'amlodipine et de l'atorvastatine en association libre depuis la mise sur le marché des deux substances. Cette approche est jugée acceptable car la bioéquivalence est démontrée entre CADUET et les formes actuellement commercialisées disponibles d'amlodipine et d'atorvastatine. De plus, le profil de sécurité des 2 composants est maintenant bien connu.

Il a été toutefois noté une augmentation statistiquement significative de l'incidence des cas d'insuffisances cardiaques conduisant à une hospitalisation dans le groupe amlodipine de l'étude ALLHAT et apparaissant dans les premiers mois de traitement. Une tendance similaire a été observée dans l'étude VALUE. Toutefois, la mortalité totale ainsi que l'incidence totale des insuffisances cardiaques aggravées restent inchangées. Une information est insérée dans le descriptif de l'étude ALLHAT au sein de la rubrique 5.1 « Propriétés pharmacodynamiques » du RCP de CADUET.

5 RAPPORT BENEFICE/RISQUE

Le rationnel conduisant à associer dans un même comprimé 2 principes actifs différents à des doses différentes est parfaitement acceptable et démontré :

- L'importance des résultats des études ALLHAT et ASCOT-LLA et leur impact sur la prévention des événements cardiovasculaires ont été confirmés par la communauté scientifique internationale. Ils ont aussi été pris en compte dans les recommandations sur la prévention et le traitement des pathologies cardiovasculaires de la Société Européenne de Cardiologie et la Société Européenne d'Hypertension. Si une adaptation posologique de l'atorvastatine est nécessaire en raison du taux de cholestérol, il conviendra de prescrire de l'amlodipine et de l'atorvastatine séparément et aux doses appropriées .

D'autre part, en terme de sécurité d'emploi, aucun élément nouveau lié à l'association fixe n'a été rapporté ; la tolérance des deux molécules est en effet bien connue, basée sur une large utilisation thérapeutique.

- En terme d'amélioration de l'observance (prise en charge globale cardiovasculaire), l'avantage de l'association fixe d'amlodipine et d'atorvastatine par rapport à une association libre de 2 comprimés n'a pas été étudiée (absence d'étude démontrant une meilleure observance). Toutefois, l'utilisation d'un seul comprimé au lieu de deux chez des patients recevant souvent de multiples traitements (diabétiques de type 2 par exemple) peut théoriquement améliorer l'observance et constituer objectivement un élément de confort. De récentes observations ont par ailleurs également mis en évidence que les patients qui débutaient leurs deux traitements de manière concomitante avaient une meilleure observance que les patients qui débutaient leurs deux traitements séparément.

CONCLUSION

Une Autorisation de Mise sur le Marché a été accordée à CADUET 5/10mg, comprimé pelliculé et CADUET 10/10mg, comprimé pelliculé dans l'indication clinique suivante :

«CADUET est indiqué dans la prévention des événements cardiovasculaires chez des patients hypertendus ayant 3 facteurs de risque cardiovasculaire associés avec un cholestérol normal à modérément élevé sans maladie coronaire avérée et, chez lesquels, selon les recommandations en vigueur, l'utilisation concomitante d'amlodipine et d'une faible dose d'atorvastatine est adaptée (voir rubrique 5.1).

CADUET doit être utilisé lorsque la réponse au régime et aux autres mesures non pharmacologiques est inadéquate ».

Ainsi, CADUET a pour objectif une prise en charge combinée de certains facteurs de risque cardiovasculaire. Les dosages proposés dans CADUET, soit 10 mg d'atorvastatine et 5 ou 10 mg d'amlodipine sont ceux qui ont permis de démontrer cette efficacité sur les événements cardiovasculaires dans quatre essais de morbi-mortalité.