



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

21 septembre 2016

*amlodipine besilate / atorvastatine calcique*

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

Boîte de 30, code CIP : 34009 369 305 0 6

Boîte de 90, code CIP : 34009 375 754 8 5

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

Boîte de 30, code CIP : 34009 369 298 4 5

Boîte de 90, code CIP : 34009 375 755 4 6

Laboratoire PFIZER PFE France

Code ATC	<b>C10BX03 (association inhibiteur calcique / statine)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<p>« 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 du RCP).</p> <p>CADUET doit être utilisé lorsque la réponse au régime et aux autres mesures non pharmacologiques est inadéquate. »</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (reconnaissance mutuelle, pays rapporteur France) : 7 juillet 2005 Rectificatifs du 24/08/2012, 07/05/2013, 25/11/2013, 18/04/2014, 24/03/2015, 16/04/2015, 16/06/2015, 26/02/2016 et 07/06/2016 (cf. paragraphe 4.2)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2015 C Système cardio-vasculaire C10 Hypolipémants C10B Associations C10BX Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, autres associations C10BX03 Atorvastatine et amlopidine

## 02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 21/12/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 21 septembre 2011, la Commission a considéré que le SMR de CADUET était important dans l'indication de l'AMM.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indication thérapeutique

« 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 du RCP).

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

### 03.2 Posologie

Cf. RCP

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

### 04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/02/2010 au 31/01/2016). Au cours de la période du 1<sup>er</sup> février 2010 au 31 janvier 2013, l'exposition des patients au traitement est estimée à environ 2 100 000 patients-années. Puis, au cours de la période du 1<sup>er</sup> février 2013 au 31 janvier 2016, l'exposition des patients au traitement est estimée à environ 2 100 000 patients-années.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées concernant les rubriques « effets indésirables », « mises en garde et précautions d'emploi », et « contre-indications » (cf. RCP actualisé en date du 7 juin 2016).

► Concernant le PGR, les risques importants pour l'association amlodipine-atorvastatine comprennent l'œdème pulmonaire, la rhabdomyolyse et les événements potentiellement en lien avec la rhabdomyolyse, la colère, l'agressivité et l'irritabilité, les arythmies cardiaques, les événements liés à la pneumopathie interstitielle et à la pneumonie, les événements auto-immuns sélectionnés et les événements en lien avec l'insuffisance hépatique. La myopathie nécrosante immuno-médiée a été ajoutée en février 2013 et l'hyperglycémie en décembre 2014.

Dans le cadre de la mise à jour des PGR, le titulaire de l'AMM a inclus la pancréatite en tant que risque important identifié dans le PGR initial de l'amlodipine (datant du 3 janvier 2015) et l'hypotension (y compris la syncope), l'infarctus du myocarde, l'hépatite (y compris la jaunisse et l'augmentation des enzymes hépatiques), et l'arythmie cardiaque, ont également été ajoutés en tant que risques importants identifiés pour l'amlodipine à la demande spécifique de la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency.

► Selon un point d'information de l'ANSM, « statines et risque de diabète : le bénéfice/risque reste toujours positif » en date de décembre 2014, en 2012, un effet diabétogène des statines a été mis en évidence dans plusieurs méta-analyses. Une étude génétique récente met en évidence que cet effet est directement relié au mode d'action hypocholestérolémiant des statines.

En 2012, l'EMA et l'Agence américaine FDA ont initié une actualisation des résumés des caractéristiques des produits (RCP) et des notices des médicaments contenant une statine, en raison d'une augmentation du risque de survenue de diabète sous ce traitement mise en évidence dans plusieurs méta-analyses.

Pour l'EMA, comme pour la FDA, cette augmentation du risque de survenue de diabète de 9 à 15% n'est pas de nature à remettre en question le rapport bénéfice/risque de cette classe thérapeutique qui reste positif dans la prévention cardiovasculaire selon les indications définies pour chacune de ces statines.

En dehors de la survenue d'un diabète, une augmentation modérée de la glycémie et de l'HbA1c peut aussi être observée.

Conformément aux recommandations du PRAC de 22 janvier 2015, les titulaires d'AMM des produits contenant de l'atorvastatine, la simvastatine, la pravastatine, la fluvastatine, la pitavastatine ou la lovastatine ont dû déposer une modification du RCP des spécialités concernées modifiant les rubriques suivantes :

- « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi » : De très rares cas de myopathies nécrosantes à médiation auto-immune (IMNM) ont été signalés pendant ou après le traitement par certaines statines. La myopathie nécrosante à médiation auto-immune (IMNM) est caractérisée cliniquement par une faiblesse musculaire proximale et

une élévation de la créatine kinase sérique, qui persistent malgré l'arrêt du traitement par la statine.

- « Effets indésirables: troubles musculosquelettiques » : Fréquence indéterminée: myopathie nécrosante à médiation auto-immune.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

### 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel printemps 2016), CADUET a fait l'objet de 87.197 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données

### 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'hypertension artérielle<sup>1,2,3</sup> et les hypocholestérolémiants<sup>4,5,6</sup> et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 21 septembre 2011, la place de CADUET dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

---

<sup>1</sup> HAS 2010 - Evaluation des médicaments hypertenseurs et place dans la stratégie thérapeutique.

<sup>2</sup> Société Française d'Hypertension Artérielle Janvier 2013 - Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte

<sup>3</sup> ESH/ESC 2013 - Guidelines for the management of arterial hypertension (version électronique)

<sup>4</sup> « Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique », Afssaps, mars 2005.

<sup>5</sup> Guidelines for the management of dyslipidaemias. ESC/EAS 2011, European Heart Journal; 32: 1769–818.

<sup>6</sup> Perk J et al- European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) - Eup heart J, 2012, 33, 1635-1701.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 21 septembre 2011 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

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

► CADUET entre dans le cadre d'un traitement préventif des événements cardiovasculaires chez les patients hypertendus avec trois facteurs de risque associés et, chez lesquels l'utilisation concomitante d'amlodipine et d'une faible dose d'atorvastatine est adaptée.

► Les spécialités CADUET sont destinées 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.

► Le rapport efficacité /effets indésirables de ces spécialités est important.

► Il existe des alternatives médicamenteuses.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CADUET reste important dans l'indication de l'AMM.**

### 05.2 Recommandations de la Commission

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.**

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

#### ► **Conditionnements**

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