

## BON USAGE DU MÉDICAMENT

# Quelle place pour l'association fixe amlodipine-atorvastatine (Caduet®) ?

Les patients hypertendus à haut risque cardio-vasculaire relèvent d'une prise en charge globale, justifiant la prescription d'un antihypertenseur et d'une statine. Chez les patients traités par 5 ou 10 mg d'amlodipine et 10 mg d'atorvastatine, la prescription de cette association à dose fixe peut être envisagée.

## L'ESSENTIEL

### Une cible spécifique : HTA + trois facteurs de risque

#### Pas d'ASMR par rapport à la prise séparée des deux principes actifs

- Caduet®, association fixe d'amlodipine 5 ou 10 mg/j et d'atorvastatine 10 mg/j, est indiqué dans la prévention des événements cardio-vasculaires chez des patients **hypertendus** ayant **trois facteurs de risque** cardio-vasculaire associés, avec un **cholestérol normal à modérément élevé**, **sans maladie coronarienne avérée** et chez qui la réponse aux mesures hygiéno-diététiques est inadéquate, si l'utilisation d'amlodipine et d'une faible dose d'atorvastatine est adaptée.
- Le SMR\* de Caduet® est important en raison de l'intérêt clinique de ses deux composants.
- Mais Caduet® n'apporte **pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR\*\* de niveau V) par rapport à la prise séparée de ses deux principes actifs dans la prise en charge des patients hypertendus à haut risque cardio-vasculaire. Il n'est pas établi que cette association à dose fixe améliore l'observance du traitement. La Commission de la Transparence considère que **Caduet® n'est destiné qu'à se substituer, chez les patients équilibrés par 5 ou 10 mg/j d'amlodipine et 10 mg/j d'atorvastatine, à la prise séparée de ces deux médicaments.**

#### Pas de supériorité démontrée sur une autre association antihypertenseur + statine

- Il n'est pas établi que l'association d'amlodipine et d'atorvastatine soit plus efficace que l'association d'un autre traitement antihypertenseur à une autre statine pour réduire le risque cardio-vasculaire chez l'hypertendu à haut risque. Selon les facteurs de risque, différents antihypertenseurs peuvent être prescrits en première intention (une association est d'ailleurs le plus souvent nécessaire, en deuxième intention, pour obtenir un bon contrôle tensionnel). De même, d'autres statines peuvent être prescrites (l'atorvastatine est cependant la seule indiquée chez les patients non diabétiques, quels que soient les autres facteurs de risque).

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt clinique en fonction de sa place dans la stratégie thérapeutique et de son apport en termes de santé publique. La Commission de la Transparence de la HAS évalue cet intérêt clinique, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour être pris en charge par la collectivité.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

## La prise en charge du risque cardio-vasculaire est globale

- Chez un patient hypertendu à risque cardio-vasculaire élevé, l'objectif est d'éviter ou de retarder la survenue des événements cardio-vasculaires.
- Le traitement comprend toujours des conseils hygiéno-diététiques. L'arrêt du tabac, un régime alimentaire adéquat (pauvre en lipides saturés et en cholestérol) et un exercice physique suffisant sont les principaux éléments du mode de vie à respecter.
- Le **traitement antihypertenseur** fait appel à l'une des cinq classes de médicaments indiqués en première intention : diurétiques, bêtabloquants, inhibiteurs calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou sartans. L'amlodipine, inhibiteur calcique dihydropyridine, fait partie de ces médicaments.
- En cas de **dyslipidémie** malgré un régime bien suivi, un traitement par une statine est indiqué.
- En l'absence de **dyslipidémie** :
  - Chez des patients diabétiques, les études HPS et CARDS ont démontré que le risque cardio-vasculaire était réduit par l'administration de simvastatine ou d'atorvastatine.
  - Chez des patients non diabétiques ayant une HTA avec trois autres facteurs de risque associés, l'étude ASCOT-LLA (voir ci-après) a montré qu'un traitement par atorvastatine 10 mg/j réduisait la survenue des événements coronariens et des AVC.

## Pas d'avantage thérapeutique démontré par rapport à une autre association antihypertenseur + statine

- La double étude ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiovascular Outcome Trial*), ASCOT-BPLA et ASCOT-LLA, a été réalisée chez près de 19 000 patients hypertendus. Son objectif était d'évaluer différentes stratégies de prévention de la maladie coronarienne chez le patient hypertendu ayant au moins trois autres facteurs de risque cardio-vasculaire.
- Ces études ont démontré l'intérêt de la prescription de l'atorvastatine chez les hypertendus à haut risque cardio-vasculaire et l'intérêt d'une stratégie antihypertensive reposant sur une association à base d'amlodipine. En revanche, elles n'ont pas permis d'apprécier l'intérêt de Caduet® comparé 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.

Deux interventions pharmacologiques ont été conduites simultanément : d'une part, la prescription d'un traitement antihypertenseur destiné à réduire la pression artérielle à moins de 140/90 mmHg pour les patients non diabétiques et à moins de 130/80 mmHg pour les diabétiques (ASCOT-BPLA), d'autre part, 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). ASCOT a ainsi comparé, sous forme de plan factoriel, d'une 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 celui de l'amlodipine 5 à 10 mg/j (associée si besoin au périndopril 4 à 8 mg/j), d'autre part l'effet préventif de l'atorvastatine 10 mg/j (n = 5 168 patients) à celui d'un placebo (n = 5 137 patients).

Dans ASCOT-BPLA, la stratégie antihypertensive amlodipine +/- périndopril a été plus efficace que la stratégie aténolol +/- bendrofluméthiazide dans la prévention des accidents cardio-vasculaires chez des hypertendus à risque cardio-vasculaire augmenté (réduction de 24 % de la mortalité cardio-vasculaire, p = 0,001). Le bénéfice observé peut s'expliquer par le meilleur contrôle tensionnel obtenu dans le bras amlodipine/périndopril par rapport au bras aténolol/bendrofluméthiazide, et/ou être dû à la nature des antihypertenseurs reçus. Il n'est donc pas possible de déterminer le rôle de l'amlodipine ou des autres antihypertenseurs dans le résultat clinique observé (*Lancet* 2005 ; 366 : 895-906).

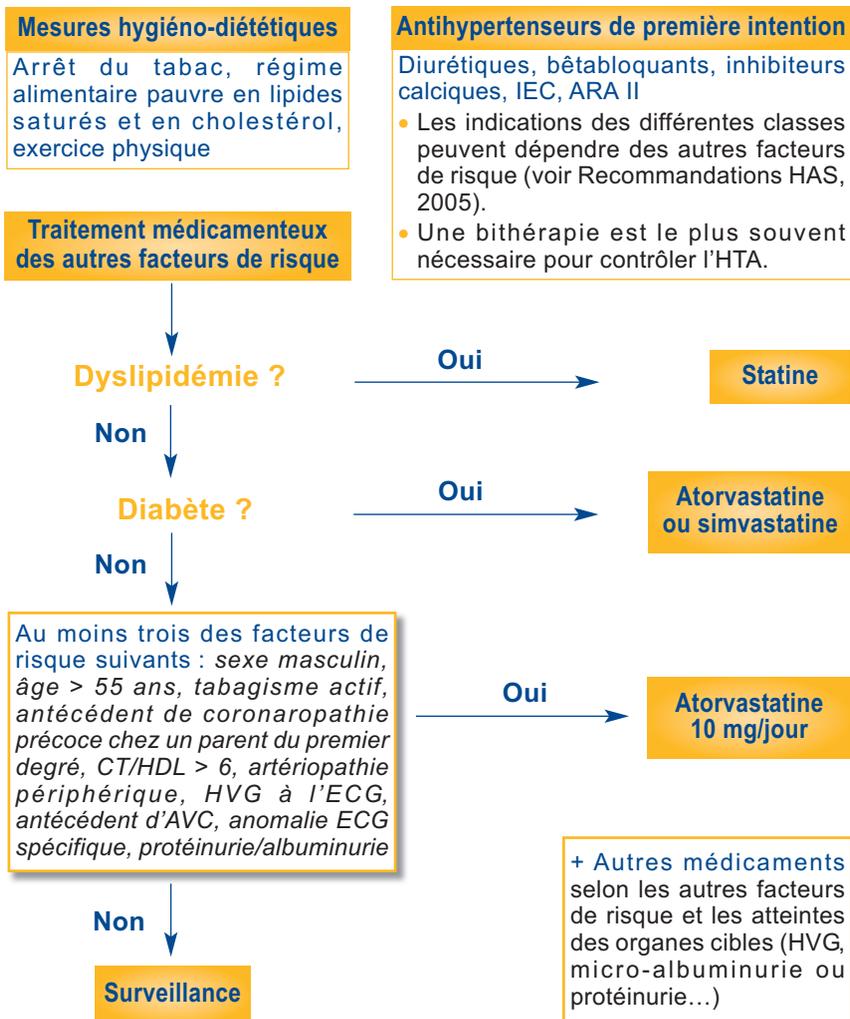
ASCOT-LLA a évalué l'effet sur les accidents coronariens mortels et les infarctus du myocarde non mortels de l'ajout à un traitement antihypertenseur de 10 mg/j d'atorvastatine ou d'un placebo, dans une population de patients hypertendus traités présentant plusieurs autres facteurs de risque. L'administration de 10 mg/j d'atorvastatine a diminué le risque absolu de survenue des décès de cause coronarienne et des infarctus du myocarde non mortels de 1,1 % par rapport au placebo (1,9 % contre 3,0 %, RR = 0,64, IC 95 % = 0,50-0,83, p = 0,0005). Le traitement de 91 patients pendant 3,3 ans peut éviter un accident coronarien.

Les mortalités globale et cardio-vasculaire n'ont pas été réduites de façon significative. Le risque absolu d'AVC mortels et non mortels a été réduit de 0,6 % (atorvastatine 1,7 %, placebo 2,3 %, RR = 0,74, IC 95 % = 0,56-0,96, p = 0,02) et le risque absolu des événements coronariens de tous types de 1,3 % (placebo 4,8 %, atorvastatine 3,5 %, RR = 0,71, IC 95 % = 0,59-0,86, p = 0,0005).

Cependant, il n'est pas certain que les résultats de cette étude effectuée en Europe du Nord (comme la plupart des autres études sur les statines : 4S, WOSCOPS, HPS...) soient forcément transposables à la population française, dont le risque cardio-vasculaire est moindre.

Enfin, l'impact de l'association amlodipine 5 ou 10 mg/j + atorvastatine 10 mg/j sur la morbi-mortalité n'a pas été comparé à celui d'autres associations antihypertenseur + statine (*Lancet* 2003 ; 361 : 1149-58).

## Stratégie de prise en charge d'une hypertension à haut risque



## Une alternative à la prise séparée des deux médicaments

- Chez les hypertendus avec trois facteurs de risque cardio-vasculaire 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, Caduet<sup>®</sup>, association fixe d'amlodipine (5 ou 10 mg) et d'atorvastatine (10 mg), peut représenter une alternative à la prise séparée de ces deux médicaments. Cependant, il n'est pas établi que cette association améliore l'observance.

De plus, l'atteinte et/ou le maintien des objectifs tensionnel et lipidique (en termes de LDL-cholestérol) peuvent justifier de modifier les posologies des deux principes actifs ou de changer de principe actif, ce qui conduit à délaisser l'association à dose fixe.

- Il n'est pas établi que l'association à dose fixe d'amlodipine et d'atorvastatine soit plus efficace sur l'HTA et le taux de LDL-C que la prise séparée des deux médicaments. Aucune modification de l'effet antihypertenseur de l'amlodipine sur la pression artérielle systolique n'a été observée lors de l'administration de Caduet<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, par rapport à l'administration de l'atorvastatine seule.

## AUTRES CARACTÉRISTIQUES À RETENIR

### ■ Posologie

La posologie usuelle correspond au traitement antérieur (amlodipine et atorvastatine administrées séparément) : 5 mg/10 mg ou 10 mg/10 mg, une fois par jour.

Caduet<sup>®</sup> peut être utilisé seul ou en association à d'autres antihypertenseurs.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une altération de la fonction rénale, ni chez le sujet âgé.

Caduet<sup>®</sup> est contre-indiqué chez les patients ayant une affection hépatique évolutive.

Voir RCP (résumé des caractéristiques produit).

### ■ Contre-indications, précautions d'emploi, interactions, effets indésirables

Au vu des données cliniques disponibles, ce sont ceux de ses composants. Voir RCP.

#### **Tout nouveau médicament invite à une vigilance accrue sur les effets indésirables.**

Pour déclarer un effet indésirable, utilisez la fiche de signalement de pharmacovigilance disponible sur <http://afssaps.sante.fr>. Le résumé des caractéristiques produit (RCP) est également disponible sur le site de l'Afssaps.

### ■ Prix

Dosage Caduet <sup>®</sup> (30 cp)	Prix	Coût du traitement journalier	Taux de remboursement
5 mg/10 mg ou 10 mg/10 mg	33,38 €	1,11 €	65 %

HAS