

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

22 janvier 2014

*Le projet d'avis adopté par la Commission de la Transparence le 20 novembre 2013  
a fait l'objet d'une audition le 22 janvier 2014*

**LIPANTHYL 67 mg micronisé, gélule**

B/60 (CIP 335 271-6)

B/90 (CIP 335 272-2)

**LIPANTHYL 145 mg, comprimé pelliculé**

B/30 (CIP 369 641-0)

B/90 (CIP 369 642-7)

**LIPANTHYL 160 mg, comprimé pelliculé**

B/30 (CIP 355 373-9)

B/90 (CIP 371 780-4)

**LIPANTHYL 200 mg micronisé, gélule**

B/30 (CIP 332 635-7)

B/90 (CIP 371 785-6)

**FENOFIBRATE FOURNIER 100 mg, gélule**

B/30 (CIP 362 756-7)

**FENOFIBRATE FOURNIER 300 mg, gélule**

B/30 (CIP 361 735-6)

**SECALIP 100 mg, gélule**

B/48 (CIP 323 764-2)

**SECALIP 300 mg, gélule**

B/30 (CIP 330 030-0)

Laboratoires ABBOTT PRODUCTS SAS

DCI	fénofibrate
Code ATC (2010)	C10AB05 (hypocholestérolémiants et hypertriglycéridémiants - fibrates)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription Extension d'indication</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)

<p>Indication(s) concernée(s)</p>	<p><b><u>Renouvellement d'inscription :</u></b>  « LIPANTHYL, FENOFIBRATE FOURNIER, SECALIP sont indiqués en complément d'un régime alimentaire adapté et d'autres mesures non pharmacologiques (tels que exercice, perte de poids) dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- traitement d'une hypertriglycéridémie sévère associée ou non à un faible taux de HDL-cholestérol,</li> <li>- hyperlipidémie mixte lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée,</li> </ul> <p>« Chez l'enfant (LIPANTHYL 67 mg, FENOFIBRATE FOURNIER et SECALIP 100 mg seulement) : voir rubriques 4.2 et 4.4 du RCP »</p> <p><b><u>Extension d'indication :</u></b>  « LIPANTHYL, FENOFIBRATE FOURNIER, SECALIP sont indiqués en complément d'un régime alimentaire adapté et d'autres mesures non pharmacologiques (tels que exercice, perte de poids) dans les cas suivants :</p> <p>hyperlipidémie mixte chez des patients à risque cardiovasculaire élevé, en association à une statine lorsque les taux de triglycérides et de cholestérol-HDL ne sont pas contrôlés de façon adéquate ».</p>
---------------------------------------	---

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	<p><u>Date initiale (nationale) :</u> LIPANTHYL 67 mg : 25/11/1991 LIPANTHYL 145 mg : 19/09/2005 LIPANTHYL 160 mg : 09/10/2000 LIPANTHYL 200 mg : 20/03/1990 FENOFIBRATE FOURNIER 100 mg : 17/06/1987 FENOFIBRATE FOURNIER 300 mg : 28/03/2003 SECALIP 100 mg : 17/06/1987 SECALIP 300 mg : 20/11/1987</p> <p><u>Date de l'extension d'indication (patients à risque cardiovasculaire élevé) :</u> 27/02/2012 pour les spécialités enregistrées en procédure nationale 22/02/2012 pour les spécialités enregistrées en procédure de reconnaissance mutuelle</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Classement ATC	2011 C                    Système cardiovasculaire C10                Hypolipémiants C10A              Hypocholestérolémiants et hypotriglycéridémiants C10AB            Fibrates C10AB05        Fénofibrate

## 02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 22 juillet 2007 (JO du 20 novembre 2008).

Depuis le précédent renouvellement d'inscription en 2007, suite à une harmonisation des RCP des fibrates par l'EMA, une nouvelle indication chez les patients à risque cardiovasculaire élevé ayant une dyslipidémie mixte a été validée par l'AMM dans un rectificatif en date du 27 février 2012 ; cette indication fera également l'objet d'un examen dans cet avis.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indications thérapeutiques<sup>1</sup>

« LIPANTHYL, FENOFIBRATE FOURNIER, SECALIP sont indiqués en complément d'un régime alimentaire adapté et d'autres mesures non pharmacologiques (tels que exercice, perte de poids) dans les cas suivants :

- traitement d'une hypertriglycéridémie sévère associée ou non à un faible taux de HDL-cholestérol,
- hyperlipidémie mixte lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée,
- **hyperlipidémie mixte chez des patients à risque cardiovasculaire élevé, en association à une statine lorsque les taux de triglycérides et de cholestérol-HDL ne sont pas contrôlés de façon adéquate** ».

« Chez l'enfant (LIPANTHYL 67 mg, FENOFIBRATE FOURNIER et SECALIP 100 mg seulement) : voir rubriques 4,2 et 4.4 du RCP »

<sup>1</sup> Le libellé des indications a fait l'objet d'une harmonisation européenne et a été validé par un rectificatif d'AMM en date du 27/02/2012.

## 03.2 Posologie (LIPANTHYL 160 mg)

« Chez l'adulte: la dose recommandée est d'un comprimé contenant 160 mg de fénofibrate par jour. Les patients recevant une gélule de LIPANTHYL 200 mg micronisé peuvent changer avec un comprimé de LIPANTHYL 160 mg comprimé pelliculé sans ajustement posologique.

Sujet âgé: la dose usuelle pour adulte est recommandée.

Insuffisance rénale: une diminution de la posologie est recommandée chez les insuffisants rénaux. L'utilisation d'autres formes contenant une moindre dose de principe actif (67 mg de fénofibrate micronisé en gélule ou 100 mg de fénofibrate standard en gélule) est recommandée chez ces patients.

Chez l'enfant: l'utilisation de la forme dosée à 160 mg est contre-indiquée.

Insuffisance hépatique: cette pathologie n'a pas fait l'objet d'étude clinique.

Les mesures diététiques instaurées avant le traitement doivent être continuées.

Si après plusieurs mois (p.ex. 3 mois) d'administration de fénofibrate les taux sériques de lipides n'ont pas baissé suffisamment, d'autres mesures thérapeutiques ou des thérapies complémentaires doivent être envisagées».

***Pour les autres spécialités et les autres dosages, se reporter à leur RCP.***

## 03.3 Contre-indications (LIPANTHYL 160 mg)

- « Insuffisance hépatique (y compris la cirrhose biliaire et les anomalies persistantes et inexplicables de la fonction hépatique, par exemple élévations persistantes des transaminases sériques).
- Insuffisance rénale.
- Chez l'enfant (moins de 18 ans).
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Réaction connue de photoallergie ou de phototoxicité durant un traitement par les fibrates ou le kétoprofène.
- Affection de la vésicule biliaire.
- Pancréatite chronique ou aiguë à l'exception d'une pancréatite aiguë due à une hypertriglycéridémie sévère.

LIPANTHYL 160 mg comprimé pelliculé ne doit pas être prescrit aux patients allergiques à la cacahuète, à l'huile d'arachide, à la lécithine de soja ou à l'un de leurs dérivés, du fait de risque d'hypersensibilité. »

***Pour les autres spécialités et les autres dosages, se reporter à leur RCP.***

## 03.4 Mises en garde et précautions d'emploi (LIPANTHYL 160 mg)

« Avant tout démarrage d'un traitement par fénofibrate, les causes secondaires d'hypercholestérolémie, telles que diabète de type 2 non équilibré, l'hypothyroïdie, le syndrome néphrotique, la dysprotéïnémie, la cholestase hépatique, un traitement pharmacologique, l'alcoolisme, doivent être traités de manière adéquate.

Pour les patients hyperlipidémiques sous œstrogènes ou sous contraceptifs contenant des œstrogènes, il convient de s'assurer si l'hyperlipidémie est de nature primaire ou secondaire (augmentation possible des taux de lipides provoquée par l'administration orale d'œstrogènes)...

**Muscle** : Une toxicité musculaire, incluant de très rares cas de rhabdomyolyse, a été rapportée lors de l'administration de fibrates ou d'autres hypolipidémiants. L'incidence de ces troubles augmente en cas d'hypoalbuminémie et d'insuffisance rénale pré-existante. La toxicité musculaire devrait être suspectée chez les patients présentant une myalgie diffuse, myosite, crampes et faiblesses musculaires et/ou des élévations importantes des CPK (> 5 fois la limite supérieure de la normale). Dans ces cas, le traitement par le fénofibrate devra être arrêté. Le risque de toxicité musculaire peut être augmenté si le médicament est administré avec un autre fibrate ou un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, en particulier en cas de maladie musculaire préexistante. En conséquence, la co-prescription de fénofibrate avec une statine devrait être réservée aux patients avec une dyslipidémie combinée sévère et un risque cardio-vasculaire élevé sans antécédent de maladie musculaire. Cette association doit être utilisée avec prudence, sous surveillance étroite de signes de toxicité musculaire... »

**Pour les autres spécialités et les autres dosages, se reporter à leur RCP.**

## 04 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	26/09/2007 Renouvellement d'inscription
<b>Indication</b>	Hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie isolée ou combinée (dyslipidémies de types II a, II b, IV de même que les dyslipidémies de types III et V) des patients ne répondant pas à un régime adapté et d'autres mesures thérapeutiques non médicamenteuses (par ex. diminution du poids corporel ou augmentation de l'activité physique) en particulier lorsqu'il existe des facteurs de risque associés. Le traitement des hyperlipoprotéïnémies secondaires est indiqué lorsque l'hyperlipoprotéïnémie persiste même en cas de traitement efficace d'une maladie sous-jacente (par ex. dyslipidémie chez le diabétique). La poursuite du régime est toujours indispensable.
<b>SMR</b>	Important

## 05 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

### 05.1 Efficacité

#### 5.1.1. Hypertriglycéridémie sévère

Le laboratoire a fait état de deux références bibliographiques :

- une analyse des données de l'étude FIELD<sup>2</sup> dans un sous-groupe de patients, défini a posteriori, qui ne sera pas développée dans cet avis compte-tenu de sa méthodologie ;
- un suivi prospectif d'une cohorte de patients (PRIME)<sup>3</sup>, dont l'objectif était de comparer la survenue de décès toutes causes à 10 ans en fonction du statut lipidique des patients et de leur exposition ou non à des traitements hypocholestérolémiants (statines, fibrates). Compte-tenu des biais méthodologiques (absence de schéma expérimental, groupes non comparables à l'inclusion, évolution des facteurs de risque et des traitements au cours du temps non pris en compte dans l'analyse...), cette étude de suivi ne sera pas développée dans cet avis.

<sup>2</sup> Scott et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9 795 individuals with type 2 diabetes and various components of metabolic syndrome : the fenofibrate Intervention and event lowering in diabetes (FIELD) study. Diabetes Care.2009 ;32 :493-8.

<sup>3</sup> Gardette et al. Ten-year all-cause mortality in presumably healthy subjects on lipid-lowering drugs (from epidemiological study of myocardial infarction [PRIME] prospective cohorte. Am J Cardiol 2009;103:381-6.

### 5.1.2. Hyperlipidémie mixte lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée

Le laboratoire n'a déposé aucune donnée clinique dans cette indication.

### 5.1.3. Hyperlipidémie mixte chez des patients à risque cardiovasculaire élevé

Suite à une harmonisation des RCP des fibrates par l'EMA, une extension d'indication a été entérinée par l'AMM par des rectificatifs en date du 22 et 27 février 2012 avec le libellé suivant : « Hyperlipidémie mixte chez les patients à risque cardiovasculaire élevé, en association à une statine lorsque les taux de triglycérides et de cholestérol-HDL ne sont pas contrôlés de façon adéquate ».

Pour cette indication, le laboratoire a fait état de 6 références bibliographiques :

- 1 étude dont l'objectif était d'évaluer l'intérêt de l'association de fénofibrate à une statine en termes de morbi-mortalité : l'étude ACCORD<sup>4,5</sup>, qui a comparé l'intérêt de l'ajout du fénofibrate à la simvastatine par rapport à la simvastatine seule en termes de survenue d'événements cardiovasculaires chez 5 518 patients diabétiques de type 2 ; les résultats de cette étude ont été repris dans le RCP de LIPANTHYL.
- 5 études dont l'objectif était d'évaluer l'intérêt de l'association de fénofibrate à une statine sur les paramètres lipidiques :
  - o L'étude Athyros 2002<sup>6</sup>, qui a comparé l'intérêt de l'ajout d'un traitement de fénofibrate 200 mg à l'atorvastatine 20 mg par rapport à l'atorvastatine 20 mg seule en termes de paramètres lipidiques chez 120 patients diabétiques de type 2,
  - o L'étude Farnier 2010<sup>7</sup> et sa phase de suivi ouverte 2011<sup>8</sup>, qui a comparé un traitement par une association fixe fénofibrate 160 mg/pravastatine 40 mg par rapport à la pravastatine 40 mg seule sur les paramètres lipidiques chez 211 patients à haut risque cardiovasculaire non contrôlés par pravastatine 40 mg seule,
  - o L'étude Farnier 2011<sup>9</sup>, qui a comparé un traitement par une association fixe fénofibrate 160 mg/pravastatine 40 mg par rapport à la simvastatine 20 mg seule sur les paramètres lipidiques chez 291 patients diabétiques de type 2 non contrôlés par simvastatine 20 mg seule,
  - o L'étude Derosa 2002<sup>10</sup>, qui a comparé l'intérêt de l'ajout d'un traitement de fénofibrate 200 mg à l'atorvastatine 20 mg par rapport à l'atorvastatine 20 mg seule en termes de paramètres lipidiques chez 120 patients diabétiques de type 2.

Les études Athyros 2002 et Derosa 2002, réalisées chez des patients non préalablement traités par un hypocholestérolémiant, ne seront pas développées dans cet avis dans la mesure où la population incluse n'est pas conforme à l'AMM qui précise « hyperlipidémie mixte chez des patients à risque cardiovasculaire élevé, **en association à une statine lorsque les taux de triglycérides et de cholestérol-HDL ne sont pas contrôlés de façon adéquate** ».

De même, les études présentées uniquement sous forme d'abstracts ne seront pas détaillées.

#### **Etude de morbi-mortalité : ACCORD**

Cette étude comparative fénofibrate + simvastatine versus simvastatine seule (simvastatine administrée en ouvert associée au fénofibrate ou un placebo), randomisée, a évalué l'efficacité de ces traitements chez 5 518 patients diabétiques de type 2 suivis en moyenne pendant 4,7 ans.

<sup>4</sup> The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. NEJM 2010 ;362 :1563-74.

<sup>5</sup> The ACCORD lipid study ; implications for treatment of dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. Clin.Lipidol 2011;9-20

<sup>6</sup> Athyros et al. Atorvastatine and micronized fenofibrate alone and combination in type 2 diabetes with combined hyperlipidemia. Diabete care 2002 ;25 :1198-1202.

<sup>7</sup> Farnier M. et al. Efficacy and safety of adding fenofibrate 160 mg in high-risk patients with mixed hyperlipidemia not controlled by pravastatin 40 mg monotherapy. Am J Cardiol 2010;106:787-92.

<sup>8</sup> Farnier M. et al. Long-term safety and efficacy of fenofibrate/pravastatin combination therapy in high risk patients with mixed hyperlipidemia not controlled by pravastatin therapy. Current Medical Research & opinion 2011 ;27 :2165-73.

<sup>9</sup> Farnier M. et al. Fixed dose combination fenofibrate/pravastatin 160/40 mg versus simvastatin 20 mg monotherapy in adults with type 2 diabetes and mixed hypercholesterolemia uncontrolled with statin 20 mg : a double-blind, randomized comparative study. Clinical therapeutics 2011;33.

<sup>10</sup> Derosa G. et al. Fenofibrate, simvastatin and their combination in the management of dyslipidemia in type 2 diabetic patients. Current medical research and opinions;25:1973-83.

Le critère principal de jugement était un critère combiné incluant les infarctus du myocarde non fatals, les accidents vasculaires cérébraux non fatals et les décès d'origine cardiovasculaire.

Après un suivi moyen de 4,7 ans, aucune différence significative n'a été observée pour le critère principal combiné incluant les infarctus du myocarde non fatals, les accidents vasculaires cérébraux non fatals et les décès d'origine cardiaque, entre l'association fénofibrate plus simvastatine et la simvastatine en monothérapie : 291 événements dans le groupe fénofibrate + simvastatine versus 310 dans le groupe simvastatine seule, RR 0,92 [0,79-1,08], NS.

Une réduction significative a été observée uniquement dans le sous-groupe de patients dyslipidémiques (définis comme ceux situés dans le tertile le plus faible pour le HDL-C [ $\leq 34$  mg/dl ou 0,88 mmol/l] et le tertile le plus élevé pour les TG [ $\geq 204$  mg/dl ou 2,3 mmol/l]) défini a priori : RR 0,69 [0,49-0,97],  $p = 0,03$  ; réduction du risque absolu : 4,95%. Ce sous-groupe correspondait à 17% de la population totale de l'étude.

Sur la base des résultats de cette étude, le CHMP<sup>11</sup> en date du 28/02/2011, a donné un avis favorable à l'extension d'indication au fénofibrate en association aux statines chez des patients à risque cardiovasculaire élevé, lorsque les taux de triglycérides et de cholestérol-HDL ne sont pas contrôlés de façon adéquate.

### Etudes sur les paramètres lipidiques

Etudes	Type d'étude	Effectifs N	Critères d'inclusion	Résultats : Critère principal d'évaluation
Farnier 2010 <sup>7</sup>	Etude comparative Association fixe Pravastatine 40 mg + fénofibrate 160 mg vs pravastatine 40 mg Randomisée en double aveugle Durée : 12 semaines	N=248  Pravastatine + fénofibrate : 123  Pravastatine : 125	Adultes à haut risque cardiovasculaire <sup>12</sup>  Dyslipidémie mixte <b>non contrôlée</b> par pravastatine 40 mg  LDL $\geq 1$ g/l 1,5 $\leq$ TG > 4 g/l	<u>Variation du non-HDL cholestérol par rapport à l'état initial</u> : pravastatine + fénofibrate versus pravastatine à 12 semaines :  <b>-14,1% versus -6,1%, différence -8%, p&lt;0,002</b>
		N=211		
Farnier 2011 <sup>9</sup>	Etude comparative Association fixe pravastatine 40 mg + fénofibrate 160 mg vs simvastatine 20 mg Randomisée en double aveugle  Durée : 12 semaines  Suivi ouvert de 12 semaines (tous les patients ayant terminé les 12 semaines d'études ont été inclus dans le suivi et traités par l'association)	N=289  Pravastatine + fénofibrate : 144  Simvastatine : 145  N=281	Adultes diabétiques de type 2  Dyslipidémie mixte <b>non contrôlée</b> par simvastatine 20 mg  Non-HDL > 1,3 g/l ou  LDL $\geq 1$ g/l et 1,5 $\leq$ TG > 6 g/l	<u>Variation du non-HDL cholestérol par rapport à l'état initial</u> : pravastatine + fénofibrate versus simvastatine à 12 semaines :  <b>-12,9 (1,8)% versus -6,8 (1,8)%, différence -6,1%, p=0,008</b>  <u>Suivi ouvert à 12 semaines</u> : Réduction significative du non-HDL par rapport à l'inclusion, $p<0,0001$

<sup>11</sup> Assessment report for fenofibrate, bezafibrate, ciprofibrate and gemfibrozil containing products. EMA, 28 february 2011.

<sup>12</sup> Défini par au moins un des critères suivants : antécédents de maladie coronaire, antécédents de maladie artérioscléreuse, risque de maladie coronaire > 20% selon Framingham, diabète.

## 05.2 Tolérance

### 5.2.1. Données issues des études cliniques

Dans l'étude ACCORD, aucune différence significative n'a été observée entre l'association fénofibrate + simvastatine versus placebo + simvastatine en termes de :

- douleurs musculaires : 40,1% versus 40,5%,
- myosites/rhabdomyolyses : 0,1% dans chacun des groupes.
- élévations des CPK 10 fois supérieure à la limite : 10 patients du groupe fénofibrate (0,4%) et 9 patients du groupe simvastatine (0,3%).

Dans l'étude Farnier<sup>9</sup>, des effets indésirables ont été observés chez 25/145 patients du groupe fénofibrate + pravastatine (17,2%) versus 22/146 patients du groupe simvastatine (15,1%). Deux patients dans chaque groupe ont arrêté leur traitement en raison d'événements indésirables.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés (>1%) ont été :

- céphalées : 3 patients versus 2 patients,
- troubles gastro-intestinaux : 2 versus 6,
- atteintes musculo-squelettique : 2 versus 1,
- atteintes cutanées : 0 versus 4.

Dans la phase de suivi ouverte de 12 semaines, 27/281 (9,6%) des patients ont présenté des événements indésirables dont 6 liés au traitement. Un événement indésirable grave a été rapporté (Insuffisance cardiaque).

### 5.2.2. Données issues des PSUR

L'analyse du dernier rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 1<sup>er</sup> août 2011 au 31 janvier 2013, permet d'estimer l'exposition des patients au traitement à 5 500 000 patients-année. Au cours de cette période, 1 567 effets indésirables ont été observés dont 244 graves. Les plus fréquents (N>20) ont été des : anomalies des enzymes hépatiques, augmentation des CPK, rash cutané, prurit.

Le Core Company Safety Information a été modifié en mars 2013 suite à la validation d'un signal (réactions cutanées sévères telles qu'érythème polymorphe, syndromes de Lyell ou de STEVENS-JOHNSON). Cette mise à jour a déjà fait l'objet d'un dépôt de variation le 17 avril 2013 pour les spécialités à base de fénofibrate enregistrées selon une procédure d'enregistrement par reconnaissance mutuelle, à savoir les dosages 145 mg et 160 mg. La soumission de ces mêmes variations pour les autres dosages enregistrés selon une procédure nationale était prévue pour fin août 2013.

L'analyse des précédents rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 4 novembre 2006 au 31 août 2011, permettait d'estimer l'exposition des patients au traitement à 21 440 000 patients-année. Au cours de cette période, 2 895 effets indésirables ont été observés. Les plus fréquents ont été des :

- troubles musculo-squelettiques (myalgie, arthralgie, fatigue musculaire et rhabdomyolyse) : 341,
- troubles de l'état général (malaise, fatigue, asthénie, diminution de l'efficacité) : 333,
- affections de la peau et du tissu sous-cutané (éruption cutanée, rash prurit) : 221,
- troubles gastro-intestinaux (douleur abdominale, pancréatite, dyspepsie) : 220.

### 5.2.3. Plan de gestion des risques

Les laboratoires Abbott ont soumis en juin 2013 aux Autorités de Santé de l'Union Européenne un Plan de Gestion de Risques commun à l'ensemble des spécialités à base de fénofibrate seul ou en association avec la simvastatine ou d'acide fénofibrique commercialisées.

a) **Facteur ayant motivé la rédaction du PGR** : sur risque potentiel d'événement cardiovasculaire détecté lors de l'étude ACCORD chez les femmes traitées par des associations

d'hypocholestérolémiants. Concernant les produits Abbott l'analyse a été étendue à d'autres risques (hypercholestérolémie, lithiase biliaire, pancréatite, myopathie/rhabdomyolyse, hépatite médicamenteuse, élévation de la CPK, photosensibilité, maladie thromboembolique veineuse, risque de survenu d'un diabète et d'une hyperglycémie avec les statines, sur risque *potentiel* d'événements cardiovasculaires majeurs chez des femmes traitées par association d'hypocholestérolémiants et élévation de l'homocystéinémie) qui sont tous *identifiés à l'exception de deux d'entre eux qui sont des risques potentiels : hypercholestérolémie et mésusage lors de l'association fénofibrate/simvastatine (prescription hors AMM)* .

b) **Nature des données** : la grande majorité des données présentées dans le document concerne le fénofibrate, en raison de sa longue expérience de commercialisation, de développement ou d'études post-AMM.

c) **Plan de Pharmacovigilance** : consiste en une surveillance de routine pour tous les risques (identifiés) d'EI mentionnés dans le RCP des produits concernés.

Toutefois pour deux risques potentiels, une proposition de réaliser une étude adaptée au type de risque à été proposée :

- *sur risque potentiel d'évènement cardiovasculaire détecté lors de l'étude ACCORD chez les femmes traitées par des associations d'hypocholestérolémiants* - étude aux USA en double aveugle versus placebo. Soumission version finale du protocole (fin décembre 2013 – collaboration entre AbbVie, l'administration américaine des vétérans qui réalisera l'étude et la FDA). Fin d'étude prévue (fin janvier 2020). Rapport d'étude un an plus tard.
- *risque potentiel de mésusage de l'association fénofibrate/simvastatine (prescription hors AMM)*
- étude épidémiologique d'utilisation pendant les deux premières années de commercialisation dans chaque pays (protocole en cours de discussion en collaboration avec le Pharmacovigilance Risk Assessment Committee).

#### 5.2.4. Données issues du RCP

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés durant le traitement par fénofibrate sont des troubles digestifs, gastriques et intestinaux (douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée et flatulences) et les affections hépatobiliaires (élévations des transaminases).

### 05.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel novembre 2012), LIPANTHYL a fait l'objet de 1 531 000 prescriptions (91 000 prescriptions de LIPANTHYL 67 mg, 1 091 000 prescriptions de LIPANTHYL 145 mg, 209 000 prescriptions de LIPANTHYL 160 mg et 179 000 prescriptions de LIPANTHYL 200 mg).

Les spécialités LIPANTHYL 145, 160 et 200 mg sont majoritairement prescrites dans le traitement des anomalies lipidiques (65,8 à 80,8% des prescriptions en fonction des dosages et des présentations) à une posologie moyenne de 1 comprimé par jour.

Le faible nombre de prescription de LIPANTHYL 67 mg, ne permet pas l'analyse qualitative des données.

FENOFIBRATE FOURNIER a fait l'objet de 6 000 prescriptions ; le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

SECALIP a fait l'objet de 77 000 prescriptions ; le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

## 05.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les dyslipidémies<sup>13,14,15</sup> et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte. Elles confirment notamment que les hypolipémiants, autres que les statines (ézétimibe, fibrates, acide nicotinique, colestyramine...), peuvent être utilisés en présence d'une anomalie lipidique particulière (hypertriglycéridémie, hypo-HDLémie,...) notamment en cas d'intolérance ou de contre-indication aux statines.

Le fénofibrate également peut être utilisé en association avec une statine, chez les patients à haut risque cardiovasculaire présentant une hyperlipidémie mixte lorsque les taux de triglycérides et de cholestérol-HDL ne sont pas contrôlés de façon adéquate.

Dans les autres situations, l'association statines-fibrates doit être évitée compte tenu du risque d'atteinte musculaire qui peut être majoré et en particulier en cas de maladie musculaire préexistante.

## 06 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 26 septembre 2007 n'ont pas à être modifiées.**

### 06.1 Service Médical Rendu

▀ Les affections cardiovasculaires favorisées par les dyslipidémies peuvent engager le pronostic vital par suite de complications.

▀ Chez la majorité des patients présentant une dyslipidémie, les besoins thérapeutiques sont couverts par l'utilisation des statines (atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, rosuvastatine et simvastatine), qui ont démontré un bénéfice sur la prévention des événements de morbi-mortalité.

▀ Les spécialités à base de fénofibrate (LIPANTHYL, SECALIP, FENOFIBRATE FOURNIER) entre dans le cadre d'un traitement préventif.

▀ Leur rapport efficacité / effets indésirables est moyen.

L'efficacité de l'association de fénofibrate à une statine en termes de morbi-mortalité, n'a été démontrée que chez des patients diabétiques dans un sous-groupe de patients avec des taux de HDL-C  $\leq 0,34$  g/l et des TG  $\geq 2,04$  g/l (étude ACCORD).

▀ Dans les hypertriglycéridémies, ces spécialités représentent des traitements de première intention uniquement chez les patients avec hypertriglycéridémie sévère insensible aux mesures hygiéno-diététiques, notamment dans le but de prévenir des risques de pancréatites.

Dans les hyperlipidémies mixtes, ces spécialités doivent être prescrites en deuxième intention, uniquement chez les patients chez lesquels les statines sont contre-indiquées ou mal tolérées.

Chez les patients à risque cardiovasculaire élevé en association à une statine lorsque les taux de triglycérides et de cholestérol-HDL ne sont pas contrôlés de façon adéquate, ces spécialités représentent des médicaments de deuxième intention. La commission rappelle que l'efficacité en termes de morbi-mortalité n'a été démontrée que chez les patients diabétiques (étude ACCORD).

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

<sup>13</sup> Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique », Afssaps, mars 2005.

<sup>14</sup> Guidelines for the management of dyslipidaemias. ESC/EAS 2011, European Heart Journal; 32: 1769–818.

<sup>15</sup> « Efficacité et efficacité des hypolipémiants : Une analyse centrée sur les statines »

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission estime que le service médical rendu par LIPANTHYL, SECALIP et FENOFIBRATE FOURNIER, en complément d'un régime alimentaire adapté et d'autres mesures non pharmacologiques (tels que exercice, perte de poids) reste important dans les cas suivants :

- hypertriglycéridémie sévère associée ou non à un faible taux de HDL-cholestérol,
- hyperlipidémie mixte lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission estime que le service médical rendu par LIPANTHYL, SECALIP et FENOFIBRATE FOURNIER est important dans l'extension d'indication « en complément d'un régime alimentaire adapté et d'autres mesures non pharmacologiques (tels que exercice, perte de poids) en cas d'hyperlipidémie mixte chez des patients à risque cardiovasculaire élevé, en association à une statine lorsque les taux de triglycérides et de cholestérol-HDL ne sont pas contrôlés de façon adéquate ».

## 07 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 les indications :

- « - traitement d'une hypertriglycéridémie sévère associée ou non à un faible taux de HDL-cholestérol,
- hyperlipidémie mixte lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée,
- chez l'enfant (LIPANTHYL 67 mg, FENOFIBRATE FOURNIER et SECALIP 100 mg seulement) »

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication « hyperlipidémie mixte chez des patients à risque cardiovasculaire élevé, en association à une statine lorsque les taux de triglycérides et de cholestérol-HDL ne sont pas contrôlés de façon adéquate ».

### ► Taux de remboursement proposé : 65 %

### ► Conditionnements :

B/30 : adaptées pour un traitement de 1 mois. B/90 : adaptées pour un traitement de 3 mois.

### ► Demandes particulières :

La Commission recommande une limitation de la prescription initiale dans l'extension d'indication « en complément d'un régime alimentaire adapté et d'autres mesures non pharmacologiques (tels que exercice, perte de poids) en cas d'hyperlipidémie mixte chez des patients à risque cardiovasculaire élevé, en association à une statine lorsque les taux de triglycérides et de cholestérol-HDL ne sont pas contrôlés de façon adéquate » aux spécialistes (cardiologues, endocrinologues et lipidologues).