

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

22 juillet 2015

FENOFIBRATE BIOGARAN 100 mg, gélule

B/30 (CIP : 356 526-3)

FENOFIBRATE BIOGARAN 300 mg, gélule

B/30 (CIP : 360 892-0)

Laboratoire BIOGARAN

DCI	fénofibrate
Code ATC (2012)	C10AB05 (fibrate)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription Extension d'indication.
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p><u>Renouvellement d'inscription :</u> « FENOFIBRATE BIOGARAN est indiqué 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"> • 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 ». <p><u>Extension d'indication :</u> « 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 ».</p> <p>Réservé à l'adulte (fénofibrate 300 mg) / Indications chez l'adulte (fénofibrate 100 mg). Chez l'enfant: voir rubriques 4.2 et 4.4</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure nationale)	Date initiale : 100 mg : 17/06/1987 300 mg : 04/12/2002 Rectificatifs le 02/12/2010, le 18/03/2011, le 30/04/2012, le 23/07/2012, le 24/04/2013 et le 09/02/2015
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Classement ATC	C : Système cardiovasculaire C10 : Hypolipémiants C10A : Hypolipémiants seuls 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 25/11/2010.

Dans son dernier avis de renouvellement du 21 juillet 2010, la Commission a considéré que le SMR de FENOFIBRATE BIOGARAN était important dans les indications.

Depuis le précédent renouvellement d'inscription en 2010 et suite à une harmonisation des RCP des fibrates par l'EMA, une nouvelle indication chez les patients à risque cardiovasculaire élevé avec hyperlipidémie mixte a été validée par l'AMM dans un rectificatif en date du 30 avril 2012 sur la base des résultats de l'étude ACCORD (cf. RCP) ; cette indication fera également l'objet d'un examen dans cet avis, comme pour les autres fénofibrates déjà examinés (FENOFIBRATE TEVA et MYLAN).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

Pour FENOFIBRATE BIOGARAN 100 mg, gélule :

« Chez l'adulte.

FENOFIBRATE BIOGARAN 100 mg, gélule est indiqué 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 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.

Chez l'enfant: voir rubriques 4.2 et 4.4. »

Pour FENOFIBRATE BIOGARAN 300 mg, gélule :

« Réservé à l'adulte.

FENOFIBRATE BIOGARAN 300 mg, gélule est indiqué 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 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. »

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.

Suite à une harmonisation des RCP des fibrates par l'EMA, une extension d'indication a été entérinée dans l'AMM nationale par un rectificatif en date du 30 avril 2012 avec le libellé suivant : « 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 ». Cette extension d'indication repose notamment sur l'étude ACCORD^{1,2} 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 et dont les résultats ont été repris dans le RCP des spécialités FENOFIBRATE BIOGARAN.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/08/2010 au 31/07/2014).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques « effets indésirables », « mises et garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications ».

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

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2014), FENOFIBRATE BIOGARAN a fait l'objet de 25 000 prescriptions.

¹ The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. NEJM 2010 ;362 :1563-74.

² The ACCORD lipid study ; implications for treatment of dyslipidaemia in type 2 diabetes mellitus. Clin Lipidol 2011;9-20

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 les dyslipidémies^{3,4,5} 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.

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 juillet 2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 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 (FENOFIBRATE BIOGARAN 100 et 300 mg) entrent 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).

³ Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique, Afssaps, mars 2005.

⁴ Guidelines for the management of dyslipidaemia. ESC/EAS. European Heart Journal 2011; 32: 1769–818.

⁵ Efficacité et efficience des hypolipémiants : Une analyse centrée sur les statines. HAS juillet 2010.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission estime que le service médical rendu par FENOFIBRATE BIOGARAN 100 et 300 mg, 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 FENOFIBRATE BIOGARAN 100 et 300 mg 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 ».

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 les indications 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.