

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
20 avril 2016

Date d'examen par la Commission : 6 avril 2016

*simvastatine, fénofibrate***CHOLIB 145 mg/20 mg, comprimé pelliculé**

Boîte de 30 (CIP : 34009 276 442 8 3)

Boîte de 90 (CIP : 34009 277 221 5 8)

CHOLIB 145 mg/40 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 30 (CIP : 34009 276 444 0 5)

Boîte de 90 (CIP : 34009 277 222 1 9)

Laboratoire MYLAN MEDICAL SAS

Code ATC	C10BA04 (statine en association à un autre hypolipémiant)
Motif de l'examen	Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Cholib est indiqué en complément d'un régime alimentaire et de la pratique d'une activité physique chez les patients adultes à haut risque cardiovasculaire présentant une dyslipidémie mixte afin de réduire le taux de triglycérides et d'augmenter le taux de HDL-c lorsque le taux de LDL-c est déjà contrôlé par la simvastatine en monothérapie à la même dose »

SMR	Important uniquement chez les patients stabilisés par une association libre de simvastatine et de fénofibrate aux mêmes doses. Insuffisant dans les autres cas.
ASMR	Les spécialités CHOLIB 145 mg/40 mg et 145 mg/20 mg, n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la prise séparée et concomitante des deux principes actifs aux mêmes doses, chez les patients stabilisés par une association libre de simvastatine et de fénofibrate aux mêmes doses.
Place dans la stratégie thérapeutique	Chez les patients à haut risque cardiovasculaire lorsque les taux de triglycérides et de cholestérol-HDL ne sont pas contrôlés de façon adéquate par la simvastatine en monothérapie, l'ajout du fénofibrate peut être proposé. Néanmoins, compte tenu du profil des patients traités (patients à haut risque cardiovasculaire) et des risques associés à la prise conjointe de statine et de fibrate (risque de toxicité musculaire augmenté), cette association doit être utilisée avec prudence et sous surveillance étroite de signes de toxicité musculaire. Dans ce contexte, il est recommandé d'instaurer le traitement en commençant par associer à la simvastatine les doses les plus faibles de fénofibrate (67 mg, dosage non disponible dans l'association fixe CHOLIB), afin de s'assurer d'une bonne tolérance. Pour ces raisons, la Commission est réservée quant à l'utilisation d'emblée de CHOLIB (association fixe) après échec d'une monothérapie par simvastatine et rappelle que les deux principes actifs contenus dans cette association sont disponibles en monothérapie. L'association fixe CHOLIB pourra être proposée aux patients stabilisés par une association libre de simvastatine et de fénofibrate aux mêmes doses et tolérants à celle-ci.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (centralisée) : 26/08/2013 Cette spécialité fait l'objet d'un PGR et la réalisation de deux études a été demandée (cf. paragraphe 5.3)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classement ATC	2013 C C10 C10B C10BA C10BA04	Système cardiovasculaire Hypolipémiants Hypolipémiants en association HMG-CoA réductase en association avec un autre hypolipémiant simvastatine et fénofibrate

02 CONTEXTE

Eu égard aux conclusions de la Commission de la transparence dans son avis du 5/11/2014, il est procédé à un nouvel examen de la demande d'inscription sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréés aux collectivités des spécialités CHOLIB, associations fixes de fénofibrate et de simvastatine, qui ont obtenu une AMM en date du 26 août 2013 accompagnée d'un PGR et de demandes d'études :

- Une étude clinique randomisée chez les femmes traitées par l'association statines + fibrates pour évaluer le risque d'événements cardiovasculaires,
- Une étude destinée à évaluer l'utilisation hors AMM de cette association, notamment chez les patients naïfs (non préalablement traités par simvastatine 20 ou 40 mg).

A l'appui de cette nouvelle demande, le laboratoire a fait état des études pivots initiales (501 et 502), des résultats de l'étude ACCORD et de nouvelles données issues de l'étude Foucher 2015, non déposées initialement.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Cholib est indiqué en complément d'un régime alimentaire et de la pratique d'une activité physique chez les patients adultes à haut risque cardiovasculaire présentant une dyslipidémie mixte afin de réduire le taux de triglycérides et d'augmenter le taux de HDL-c lorsque le taux de LDL-c est déjà contrôlé par la simvastatine en monothérapie à la même dose ».

04 POSOLOGIE

Cf. RCP

05 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

En ce qui concerne l'atteinte musculaire :

« Muscle

Une atteinte des muscles squelettiques, incluant de rares cas de rhabdomyolyse associés ou non à une insuffisance rénale, a été rapportée lors de l'administration d'hypolipémiants tels que les fibrates et les statines. Le risque de myopathie lié aux statines et aux fibrates est corrélé à la dose de chaque substance et au type de fibrate.

Fonction réduite des protéines de transport

L'exposition systémique à la simvastatine peut être augmentée en cas de fonction réduite des protéines de transport hépatiques OATP et par conséquent le risque de myopathie et de rhabdomyolyse est augmenté. Une fonction réduite peut être due à une inhibition liée à une interaction médicamenteuse (p. ex. ciclosporine) ou survenir chez des patients porteurs du génotype SLCO1B1 c.521T>C.

Les patients porteurs de l'allèle du gène SLCO1B1 (c.521T>C) codant une protéine OATP1B1 moins active présentent une exposition systémique accrue à la simvastatine et un plus grand risque de myopathie. Le risque de myopathie liée à une forte dose (80 mg) de simvastatine est d'environ 1 % en général, sans test génétique. Selon les résultats de l'essai SEARCH, les porteurs homozygotes de l'allèle C (également appelés CC) traités avec une dose de 80 mg présentent un risque de myopathie de 15 % sur un an, contre un risque de 1,5 % chez les porteurs hétérozygotes de l'allèle C (CT). Le risque correspondant est de 0,3 % chez les patients présentant le génotype le plus courant (TT) (voir rubrique 5.2).

Myopathie nécrosante à médiation immune (IMNM)

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.

Mesures permettant de réduire le risque de myopathie due à des interactions médicamenteuses

Le risque de toxicité musculaire peut être augmenté si Cholib est administré en association avec un autre fibrate, une statine, l'acide nicotinique, l'acide fusidique ou avec d'autres substances spécifiques (pour les interactions spécifiques, voir la rubrique 4.5). Si un traitement associant Cholib et l'acide nicotinique (niacine) ou des médicaments contenant de l'acide nicotinique à des doses susceptibles d'influer sur le taux des lipides (≥ 1 g/jour) est envisagé, le rapport bénéfice-risque doit être soigneusement évalué. Il convient également d'assurer une surveillance étroite de tout signe ou symptôme de douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire, notamment au cours des premiers mois du traitement et à chaque augmentation de la posologie de l'un des médicaments.

Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse augmente de façon significative si la simvastatine est utilisée en association avec des puissants inhibiteurs du (CYP) 3A4 (voir rubrique 4.5).

Cholib et l'acide fusidique ne doivent pas être administrés de manière concomitante. Des cas de rhabdomyolyse (à l'issue parfois fatale) ont été rapportés chez les patients recevant une statine en association avec de l'acide fusidique (voir rubrique 4.5). Chez les patients nécessitant absolument un traitement systémique par acide fusidique, l'administration de statine doit être interrompue pendant toute la durée du traitement par acide fusidique. Le patient doit être averti de consulter immédiatement un médecin en cas de symptômes de sensibilité, de douleur ou de faiblesse musculaire.

Le traitement par statine peut être repris sept jours après la dernière dose d'acide fusidique. Dans les cas exceptionnels nécessitant un traitement systémique prolongé par acide fusidique, par exemple pour le traitement d'infections graves, la nécessité d'une administration concomitante de

Cholib et d'acide fusidique doit être évaluée au cas par cas et effectuée sous étroite surveillance médicale.

Mesure de la créatine-phosphokinase

La créatine-phosphokinase ne doit pas être mesurée à la suite d'une activité physique intense ou dans une situation susceptible d'entraîner son augmentation, car cela rend l'interprétation des résultats plus difficile. Si le taux initial de créatine kinase présente une élévation significative ($> 5 \times$ LSN), il doit à nouveau être mesuré dans les 5 à 7 jours suivants pour confirmer le résultat. ».

06 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Croatie	oui	« en complément d'un régime alimentaire et de la pratique d'une activité physique chez les patients adultes à haut risque cardiovasculaire [antécédent d'infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique, Accident ischémique transitoire (ou AIT), plaque athéromateuse carotidienne visible à l'échocardiographie ou occlusion artérielle périphérique visible à l'échographie ou maladie coronarienne documentée par angiographie coronaire ou avec échocardiographie de stress, et patients présentant un diabète de type 2] présentant une dyslipidémie mixte afin de réduire le taux de triglycérides en dessous de 2,0 mmol/l et d'augmenter le taux de HDL-C au-dessus de 1,0 mmol/l pour les hommes et 1,2 mmol/l chez les femmes, lorsque le taux de cholestérol LDL-C est déjà contrôlé. »
Slovaquie	oui	Population AMM
Portugal	oui	Population AMM
Grèce	oui	Population AMM
Malte	non	Pas de système de prise en charge dans ce pays
Bulgarie	non	Demande de cours
Slovénie	oui	Population AMM
Autriche	oui	Population AMM
Chypre	non	Pas de système de prise en charge dans ce pays
République Tchèque	oui	Population AMM
Hongrie	non	Demande en cours
Suisse	oui	Uniquement chez les patients ayant bénéficié d'un traitement par simvastatine seule

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'efficacité et la tolérance de l'association fénofibrate + simvastatine (CHOLIB) reposent sur 4 études pivots réalisées chez les patients à haut risque cardiovasculaire présentant une dyslipidémie mixte sans antécédents de pathologie musculaire et insuffisamment contrôlés par la simvastatine, la pravastatine ou l'atorvastatine et suivis pendant 24 semaines :

- Les études 501 et 502 qui ont comparé l'association fénofibrate + simvastatine 20 et 40 mg à la simvastatine 40 mg en monothérapie,

- Les études 503 et 504 qui ont comparé l'association fénofibrate + simvastatine 20 et 40 mg respectivement à l'atorvastatine et la pravastatine en monothérapie chez des patients non contrôlés par ces monothérapies. Dans la mesure où elles ne sont pas conformes à l'indication validée par l'AMM, ces études ne seront pas développées dans cet avis.

Le dossier d'AMM repose également sur deux études de bioéquivalence qui ont comparé l'association fixe (CHOLIB) à la prise séparée de ses constituants sur des paramètres pharmacocinétiques, non fournies au dossier.

Le laboratoire a également fait mention des résultats d'une étude dont l'objectif était d'évaluer l'intérêt de l'association de fénofibrate à une statine (en prise séparée) en termes de morbi-mortalité (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 qui a été reprise dans le paragraphe 5.1. du RCP de CHOLIB.

Enfin, le laboratoire a fait état d'une nouvelle étude (Foucher 2015³) qui a évalué l'efficacité sur les paramètres lipidiques de l'association fixe simvastatine + fénofibrate (CHOLIB) par rapport aux monothérapies correspondantes (simvastatine ou fénofibrate) à 12 semaines.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude 501

L'étude 0501 de non-infériorité, comparative, en double-aveugle, a évalué l'efficacité à doses constantes de l'association libre de fénofibrate 145 mg et de simvastatine 20 mg par rapport à la simvastatine 40 mg en monothérapie en termes de réduction des taux de TG et de LDL-c et d'augmentation du HDL-c chez 998 patients insuffisamment contrôlés par simvastatine 40 mg seule (après 6 semaines) à 12 semaines (critère principal) et 24 semaines (critère secondaire) après augmentation de la dose de simvastatine à 40 mg dans l'association avec le fénofibrate.

À 12 et 24 semaines, une réduction significativement plus importante des TG a été observée avec respectivement l'association libre de fénofibrate 145 mg et de simvastatine 20 puis 40 mg et la simvastatine 40 mg en monothérapie :

- A 12 semaines : réduction de -35,26% versus -11,96%, différence – 26,47%, IC 95% [-30,0 ; -22,78], p<0,001.
- A 24 semaines : réduction de -37,63% versus -10,02, différence – 30,68%, IC 95% [-34,44 ; -26,70], p<0,001.

De même, des augmentations significativement supérieures des taux de HDL-c ont été observées :

- A 12 semaines : augmentation de 8,26% (DS⁴ 0,88) versus 2,5% (DS 0,85), différence 5,76%, IC 95% [3,88; -7,65], p<0,001.
- A 24 semaines : augmentation de 7,97% (DS 1,04) versus 0,73 (DS 1,01), différence 7,24%, IC 95% [5,025 ; 9,46], p<0,001.

Par contre, aucune différence significative n'a été observée en termes de réduction du LDL-c à 12 semaines : réduction -5,62% (DS 1,28) versus -10,37% (DS 1,25), différence 4,75 [2,00 ; 7,51], NS.

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 dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. Clin.Lipidol 2011;9-20

³ Foucher C. et al. New fixed-dose combinations of fenofibrate/simvastatin therapy significantly improve the lipid profile of high-risk patients with mixed dyslipidemia versus monotherapies. Cardiovascular therapeutics.2015;33:329-37.

⁴ DS= déviation standard

L'association F145/S40 n'a démontré sa supériorité par rapport à la simvastatine 40 mg en monothérapie en termes de réduction du LDL-c qu'au bout de 24 semaines (critère secondaire) : -9,71% (DS 1,48) versus -9,61% (DS 1,43), différence -0,097, IC 95% [-3,23 ; 3,03], NS.

7.1.2 Etude 502

L'étude 0502, comparative, en double-aveugle, a évalué l'efficacité à doses constantes de l'association libre de fénofibrate 145 mg et de simvastatine 40 mg par rapport à la simvastatine 40 mg en termes de réduction des taux de TG et de LDL-c et d'augmentation du HDL-c chez 440 patients insuffisamment contrôlés par simvastatine 40 mg seule (après 6 semaines) à 12 semaines (critère principal) et 24 semaines (critère secondaire).

À 12 et 24 semaines, une réduction significativement plus importante des TG a été observée avec respectivement l'association libre de fénofibrate 145 mg et de simvastatine 40 mg et de la simvastatine 40 mg en monothérapie :

- A 12 semaines : réduction de -35,06% versus -9,57, différence -28,19%, IC 95% [-32,91 ; -23,13], $p < 0,001$.
- A 24 semaines : réduction de -31,81% versus -5,86, différence -27,56%, IC 95% [-32,90 ; -21,80], $p < 0,001$.

De même, des augmentations significativement supérieures des taux de HDL-c ont été observées :

- A 12 semaines : augmentation de 7,30% (DS 1,06) versus 0,83 (DS 1,09), différence 6,46%, IC 95% [3,83 ; 9,09], $p < 0,001$.
- A 24 semaines : augmentation de 5,35% (DS 1,10) versus 0,71 (DS 1,17), différence 4,65%, IC 95% [1,88 ; 7,42], $p < 0,001$.

Par contre, aucune différence significative n'a été observée en termes de réduction du LDL-c à 12 semaines: réduction -7,73% (DS 1,59) versus -6,49% (DS 1,64), différence -1,24 [-5,22 ; 2,7], NS. L'association F145/S40 n'a démontré sa supériorité par rapport à la simvastatine 40 mg en monothérapie en termes de réduction du LDL-C qu'au bout de 24 semaines (critère secondaire) : -4,85% (DS 1,97) versus 2,36% (DS 2,10), différence -7,21, IC 95% [-12,20 ; -2,21], $p = 0,005$.

7.1.3 Etude ACCORD^{1,2}

L'étude ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) est un essai randomisé contrôlé contre placebo impliquant 5 518 patients atteints de diabète de type 2 et traités par l'administration concomitante de fénofibrate et de simvastatine. Dans cette étude, la dose de fénofibrate testée était de 160 mg.

Il n'y a pas eu de différence entre le traitement associant fénofibrate et simvastatine et l'administration de simvastatine en monothérapie sur le critère principal de jugement, critère composite comprenant les infarctus du myocarde non mortels, les AVC non mortels, et la mortalité cardiovasculaire (rapport de risque [HR] 0,92 ; 95 % IC 0,79-1,08, $p = 0,32$; réduction du risque absolu : 0,74 %).

Dans le sous-groupe des patients atteints de dyslipidémie, prévu a priori et défini par les personnes présentant le tertile le plus bas de HDL-C (≤ 34 mg/dl ou 0,88 mmol/l) et le tertile le plus élevé de TG (≥ 204 mg/dl ou 2,3 mmol/l) au début de l'étude, l'association de fénofibrate et de simvastatine a démontré une réduction relative de 31 % par rapport au traitement par simvastatine en monothérapie pour le critère principal composite d'évaluation (rapport de risque [HR] 0,69 ; 95 % IC 0,49-0,97, $p = 0,03$; réduction du risque absolu : 4,95 %).

L'analyse d'un autre sous-groupe défini a priori a permis d'identifier une interaction statistiquement significative entre les effets du traitement et le sexe des patients ($p = 0,01$), qui révélait un bénéfice possible en cas de traitement par administration concomitante chez les hommes ($p = 0,037$), mais avec un risque potentiellement plus élevé pour le critère principal chez les femmes traitées par administration concomitante de fénofibrate et simvastatine par rapport à l'administration de

simvastatine en monothérapie ($p=0,069$). Cela n'a pas été observé dans le sous-groupe susmentionné de patients atteints de dyslipidémie, mais il n'y avait là pas non plus de preuve évidente de bénéfice chez les femmes traitées par administration concomitante de fénofibrate et simvastatine, et un effet potentiellement délétère dans ce sous-groupe ne doit pas être exclu.

7.1.4 Etude FOUCHER 2015³

Cette étude, comparative, en double-aveugle, a évalué l'efficacité à doses constantes des associations fixes CHOLIB (fénofibrate 145 mg et simvastatine 20 mg, et fénofibrate 145 mg et simvastatine 40 mg) par rapport à la simvastatine 20 et 40 mg et au fénofibrate 145 mg (2 : 2 : 1) en termes de réduction des taux de TG, de LDL-c, de cholestérol total de non-HDL-c d'apolipoprotéine A et B, CRP et d'augmentation du HDL-c (non hiérarchisés) chez 556 patients à haut risque cardiovasculaire insuffisamment contrôlés par statine seule (après 3 mois) à 12 semaines.

Les patients pouvaient être prétraités par différentes statines, ce qui n'est pas conforme à l'AMM de CHOLIB qui précise que cette spécialité doit être réservée aux patients adultes à haut risque cardiovasculaire présentant une dyslipidémie mixte afin de réduire le taux de triglycérides et d'augmenter le taux de HDL-c lorsque le taux de LDL-c est déjà contrôlé par la simvastatine en monothérapie à la même dose.

Les critères d'inclusion des patients étaient les suivants : patients de 18 à 80 ans à haut ou très haut risque cardiovasculaire selon le score ESC/EAS et une dyslipidémie mixte définie par des TG ≥ 150 mg/dL et un LDL-c ≥ 70 mg/dL et ≤ 130 mg/dL après 3 mois sous statine en monothérapie (sauf simvastatine 80 mg, atorvastatine 40 et 80 mg, rosuvastatine 20 et 40 mg).

À 12 semaines, une réduction significativement plus importante des taux de TG a été observée avec respectivement les associations fixes (données groupées) par rapport à la simvastatine (données groupées) en monothérapie : -32,2% [-38,6 ; -25,8], $p<0,001$,
De même, des augmentations significativement supérieures des taux de HDL-c ont été observées : +7,5% [4,7 ; 10,2%], $p<0,001$.

En ce qui concerne les taux de LDL-c, une réduction significativement plus importante a été observée avec respectivement les associations fixes (données groupées) par rapport au fénofibrate (données groupées) en monothérapie : -34,7% [-40,8 ; -28,5], $p<0,001$.

07.2 Tolérance

7.2.1 Données issues du RCP

Selon le RCP : « Les effets indésirables les plus fréquemment signalés au cours d'un traitement par Cholib sont les suivants : augmentation de la créatininémie, infection des voies respiratoires supérieures, augmentation de la numération plaquettaire, gastro-entérite et augmentation du taux d'alanine-aminotransférase. »

7.2.2 Données post-commercialisation

Depuis l'octroi de l'AMM par procédure centralisée, trois PSUR couvrant la période du 26 août 2013 au 26 Février 2015 sont disponibles.

Dans le 1^{er} PSUR (26/08/2013 au 26/02/2014) aucun nouveau signal n'a été identifié. Concernant les actions de minimisation des risques, l'étude américaine du sur-risque d'événements cardiovasculaires majeurs chez des patientes traitées par association d'hypocholestérolémiants n'avait pas débuté et le protocole d'évaluation du mésusage de l'utilisation de l'association fénofibrate + simvastatine était en cours de discussion avec le PRAC.

Dans le 2ème PSUR (27/02/2014 au 26/08/2014) aucun nouveau signal n'a été identifié. Au cours de cette période, l'exposition des patients au traitement a été estimée à environ 1400 patients-traitement-années.

Deux effets indésirables graves spontanés de spasmes musculaires ont été notifiés.

Le Core Company Data Sheet a été actualisé (rubrique 4.8) pour tenir compte du signal validé par le PRAC du sur-risque de myopathie (rhabdomyolyse) chez des patients porteurs d'allèles déficitaires du gène *SLCO1B1* responsable du codage du transporteur d'anions organiques et traités par de fortes doses de simvastatine (substrat).

Concernant les actions de minimisation des risques, l'étude conduite aux Etats-Unis du sur-risque d'événements cardio-vasculaires majeurs chez des patientes traitées par association d'hypocholestérolémiants n'avait pas débuté et une nouvelle version du protocole d'évaluation du mésusage de l'utilisation de l'association fénofibrate + simvastatine a été soumise au PRAC.

Dans le 3ème PSUR (27/08/2014 au 26/02/2015) aucun nouveau signal n'a été identifié. Au cours de cette période, l'exposition des patients au traitement a été estimée à environ 5000 patients-traitement-années.

Dix-sept effets indésirables (2 graves et 15 non graves) ont été reçus via la notification spontanée.

Les effets indésirables les plus nombreux (sept) appartiennent au Système Organe Classe « troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif (arthralgies, spasmes musculaires et douleurs dans les extrémités apparue 4 fois chez le même patient), les troubles gastro-intestinaux étant cependant les plus fréquents (douleurs abdominales et diarrhée).

Concernant le fénofibrate seul, les signaux suivants après analyse ont été clos : arthralgies, constipation et dyspepsie.

Le Core Company Data Sheet a été actualisé pour tenir compte des recommandations du PRAC (abandon du paragraphe de la rubrique 4.4 sur le génotypage systématique des patients à sur-risque de myopathie (rhabdomyolyse) chez des patients traités par de fortes doses (80 mg) de simvastatine (substrat) et ajout dans les rubriques 4.4 et 4.8 d'une information relative à la myopathie nécrosante immuno-médiée.

Une nouvelle version du plan de gestion des risques (PGR 2.1 en date du 5 décembre 2013) a été élaborée.

Concernant les actions de minimisation des risques, l'étude prévue en Amérique du sur-risque d'événements cardio-vasculaires majeurs chez des patientes traitées par association d'hypocholestérolémiants n'avait pas encore débuté et le protocole d'évaluation du mésusage de l'utilisation de l'association fénofibrate + simvastatine a été approuvé par le PRAC le 02 décembre 2014.

07.3 Résumé & discussion

L'étude 501, réalisée chez les patients à haut risque cardiovasculaire avec une dyslipidémie mixte sans antécédent de pathologie musculaire et insuffisamment contrôlés par la simvastatine a comparé l'association fénofibrate + simvastatine 20 et 40 mg à la simvastatine 40 mg en monothérapie. A 12 et 24 semaines, une réduction plus importante des TG a été observée avec l'association libre de fénofibrate 145 mg et de simvastatine 20 puis 40 mg qu'avec la simvastatine 40 mg en monothérapie. La réduction des TG à 12 semaines a été, respectivement de 35,26% versus 11,96% (différence 26,47%, IC 95% [-30,0 ; -22,78], $p < 0,001$) et à 24 semaines, de 37,63% versus 10,02 (différence 30,68%, IC 95% [-34,44 ; -26,70], $p < 0,001$).

Une augmentation plus importante des taux de HDL-c a été observée avec les associations par comparaison à la monothérapie. Cette augmentation du HDL-c a été, à 12 semaines de 8,26% (DS⁵ 0,88) versus 2,5% (DS 0,85) (différence de 5,76%, IC 95% [3,88 ; -7,65], $p < 0,001$) et à 24 semaines de 7,97% (DS 1,04) versus 0,73% (DS 1,01) (différence de 7,24%, IC 95% [5,025 ; 9,46], $p < 0,001$).

⁵ DS= déviation standard

Aucune différence n'a été observée en termes de réduction du LDL-c à 12 semaines avec une réduction de 5,62% (DS 1,28) versus 10,37% (DS 1,25) (différence 4,75 [2,00 ; 7,51], NS).

L'association F145/S40 n'a démontré sa supériorité par rapport à la S40 en termes de réduction du LDL-c qu'après 24 semaines (critère de jugement secondaire), avec une réduction de 9,71% (DS 1,48) versus 9,61% (DS 1,43) (différence de -0,097, IC 95% [-3,23 ; 3,03], NS).

Dans l'étude 502, réalisée chez les patients à haut risque cardiovasculaire avec une dyslipidémie mixte sans antécédent de pathologie musculaire et insuffisamment contrôlés par la simvastatine a comparé l'association fénofibrate + simvastatine 40 mg à la simvastatine 40 mg en monothérapie.

A 12 et 24 semaines, une réduction plus importante des TG a été observée avec l'association libre de fénofibrate 145 mg et de simvastatine 40 mg qu'avec la simvastatine 40 mg en monothérapie. La réduction des TG à 12 semaines a été respectivement de 35,06% versus -9,57% (différence 28,19%, IC 95% [-32,91 ; -23,13], $p < 0,001$) et à 24 semaine de 31,81% versus -5,86% (différence de 27,56%, IC 95% [-32,90 ; -21,80], $p < 0,001$).

Une augmentation plus importante des taux de HDL-c a été observée avec l'association par comparaison à la monothérapie. Cette augmentation du HDL-c a été, à 12 semaines de 7,30% (DS 1,06) versus 0,83% (DS 1,09) (différence de 6,46%, IC 95% [3,83 ; 9,09], $p < 0,001$) et à 24 semaines de 5,35% (DS 1,10) versus 0,71% (DS 1,17) (différence de 4,65%, IC 95% [1,88 ; -7,42], $p < 0,001$).

Aucune différence n'a été observée en termes de réduction du LDL-c à 12 semaines avec une réduction de 7,73% (DS 1,59) versus 6,49% (DS 1,64) (différence 1,24 [-5,22 ; 2,7], NS).

L'association F145/S40 n'a démontré sa supériorité par rapport à la S40 en monothérapie en termes de réduction du LDL-C qu'après 24 semaines (critère de jugement secondaire), avec une réduction de 4,85% (DS 1,97) versus 2,36% (DS 2,10) (différence de 7,21, IC 95% [-12,20 ; -2,21], $p = 0,005$).

Le laboratoire a également fait mention des résultats de l'étude étude ACCORD^{6,7} 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. Dans cette étude, l'efficacité de l'association de fénofibrate à une statine en termes de morbi-mortalité, n'a été démontrée que dans un sous-groupe de patients diabétiques ayant des taux de HDL-C $\leq 0,34$ g/l et des TG $\geq 2,04$ g/l.

L'étude Foucher, a évalué l'efficacité sur les paramètres lipidiques de l'association fixe simvastatine + fénofibrate (CHOLIB) par rapport aux monothérapies correspondantes (simvastatine ou fénofibrate). A 12 semaines, une réduction significativement plus importante des taux de TG a été observée avec respectivement les associations fixes (données groupées) par rapport à la simvastatine (données groupées) en monothérapie : -32,2% [-38,6 ; -25,8], $p < 0,001$,

De même, des augmentations significativement supérieures des taux de HDL-c ont été observées : +7,5% [4,7 ; 10,2%], $p < 0,001$.

En ce qui concerne les taux de LDL-c, une réduction significativement plus importante a été observée avec respectivement les associations fixes (données groupées) par rapport au fénofibrate (données groupées) en monothérapie : -34,7% [-40,8 ; -28,5], $p < 0,001$.

Si l'ensemble de ces études montrent l'intérêt d'ajouter du fénofibrate à une statine chez des patients à haut risque cardiovasculaire présentant une dyslipidémie mixte afin de réduire le taux de triglycérides et d'augmenter le taux de HDL-c, elles ne montrent pas l'intérêt de l'utilisation d'une association fixe.

En termes de tolérance, selon le RCP : « Les effets indésirables les plus fréquemment signalés au cours d'un traitement par CHOLIB sont les suivants : augmentation de la créatininémie, infection

⁶ The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. NEJM 2010 ;362 :1563-74.

⁷ The ACCORD lipid study ; implications for treatment of dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. Clin.Lipidol 2011;9-20

des voies respiratoires supérieures, augmentation de la numération plaquettaire, gastro-entérite et augmentation du taux d'alanine-aminotransférase ».

07.4 Programme d'études

Deux études sont actuellement en cours :

- Une étude clinique randomisée chez les femmes traitées par l'association statines + fibrates pour évaluer le risque d'événements cardiovasculaires, demandée par la FDA.
- Une étude destinée à évaluer l'utilisation hors AMM de cette association, notamment chez les patients naïfs (non préalablement traités par simvastatine 20 ou 40 mg), demandées par le PRAC.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les données acquises de la science sur les dyslipidémies⁸ et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte. Elles confirment notamment que le fénofibrate peut être utilisé en association avec une statine, chez les patients à haut risque cardiovasculaire, ayant une hyperlipidémie mixte, lorsque les taux de triglycérides et de cholestérol-HDL ne sont pas contrôlés de façon adéquate.

Dans cette situation et du fait des risques d'effet indésirable musculaire de l'association fibrate/statine, l'introduction d'un fibrate doit être réalisée en commençant par la plus petite dose et augmentée progressivement en cas de nécessité, sous réserve d'une bonne tolérance.

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

Place de CHOLIB dans la stratégie thérapeutique :

Chez les patients à haut risque cardiovasculaire lorsque les taux de triglycérides et de cholestérol-HDL ne sont pas contrôlés de façon adéquate par la simvastatine en monothérapie, l'ajout du fénofibrate peut être proposé.

Néanmoins, compte tenu du profil des patients traités (patients à haut risque cardiovasculaire) et des risques associés à la prise conjointe de statine et de fibrate (risque de toxicité musculaire augmenté), cette association doit être utilisée avec prudence et sous surveillance étroite de signe de toxicité musculaire. Dans ce contexte, il est recommandé d'instaurer le traitement en commençant par associer à la simvastatine les doses les plus faibles de fénofibrate (dosage non disponible dans l'association fixe CHOLIB), afin de s'assurer d'une bonne tolérance.

Pour ces raisons, la Commission est réservée quant à l'utilisation d'emblée de CHOLIB (association fixe) après échec d'une monothérapie par simvastatine et rappelle que les deux principes actifs contenus dans cette association sont disponibles en monothérapie. L'association fixe CHOLIB pourra être proposée aux patients stabilisés par une association libre de simvastatine et de fénofibrate aux mêmes doses et tolérants à celle-ci.

⁸ Guidelines for the management of dyslipidaemias. ESC/EAS 2011, European Heart Journal; 32: 1769–818.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 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 CHOLIB, associations fixes à base de fénofibrate et de simvastatine entrent dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▮ Leur rapport efficacité / effets indésirables est moyen.
- ▮ Chez les patients à haut risque cardiovasculaire lorsque les taux de triglycérides et de cholestérol-HDL ne sont pas contrôlés de façon adéquate, l'association fixe (CHOLIB) peut être proposée en 3^{ème} intention, chez les patients stabilisés par une association libre de simvastatine et de fénofibrate aux mêmes doses.

▮ Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le poids des dyslipidémies dans la sous-population susceptible de bénéficier de cette spécialité est important.

Il n'est pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité par rapport à l'association libre des deux principes actifs (simvastatine et fénofibrate) en raison notamment de l'absence de donnée démontrant une amélioration de l'observance avec CHOLIB versus l'association libre. La spécialité CHOLIB n'apporte donc pas de réponse à un besoin de santé publique.

En conclusion, compte tenu des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité CHOLIB.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par CHOLIB 145 mg / 20 mg et CHOLIB 145 mg / 40 mg est :

- Important uniquement chez les patients stabilisés par une association libre de simvastatine et de fénofibrate aux mêmes doses.
- Insuffisant dans les autres cas.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement chez les patients adultes à haut risque cardiovasculaire présentant une dyslipidémie mixte afin de réduire le taux de triglycérides et d'augmenter le taux de HDL-c lorsque le taux de LDL-c stabilisés par une association libre de simvastatine et de fénofibrate aux mêmes doses.

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

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Les spécialités CHOLIB 145 mg/40 mg et 145 mg/20 mg, n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la prise séparée et concomitante des deux principes actifs aux mêmes doses, chez les patients stabilisés par une association libre de simvastatine et de fénofibrate aux mêmes doses.

09.3 Population cible

La population cible de CHOLIB correspond aux patients adultes à haut risque cardiovasculaire présentant une dyslipidémie mixte afin de réduire le taux de triglycérides et d'augmenter le taux de HDL-c lorsque le taux de LDL-c, stabilisés par une association libre de simvastatine et de fénofibrate aux mêmes doses. Elle peut être estimée à partir des données suivantes :

- Estimation de la prévalence des patients à haut risque cardiovasculaire présentant une dyslipidémie mixte avec LDL-c contrôlé [< 1 g/l], taux de triglycérides élevé [$> 1,5$ g/l] et taux de HDL-c bas [$< 0,4$ g/l] malgré un traitement par statine :
 - o Dans une étude transversale de Ferrières *et al.*, 2010⁹ (4 335 patients traités par statine depuis au moins 3 mois), près de 62 % des patients traités par statine étaient à haut risque cardiovasculaire. Parmi eux, 6,5 % avaient un LDL-c < 1 g/l et étaient insuffisamment contrôlés au regard du niveau de triglycérides et du HDL-c ;
 - o Dans une étude transversale de Laforest *et al.*, 2012¹⁰ (2 544 patients traités par statines depuis au moins 6 mois), près de 47 % des patients étaient à haut risque cardiovasculaire. Parmi eux, 4,3 % avaient un LDL-c < 1 g/l et étaient insuffisamment contrôlés au regard du niveau de triglycérides et du HDL-c ;
 - o D'après une enquête CEGEDIM fournie par le laboratoire chez des patients traités par simvastatine en monothérapie (environ 890 000 patients ont été traités au moins une fois par simvastatine 20 ou 40 mg en monothérapie entre juillet 2011 et juin 2012), 40% étaient considérés à haut risque cardiovasculaire. Parmi eux, 6,5 % avaient un LDL-c < 1 g/l et étaient insuffisamment contrôlés au regard du niveau de triglycérides et du HDL-c.
- Estimation du nombre de personnes exposées à la simvastatine en monothérapie : d'après l'enquête CEGEDIM du laboratoire, environ 890 000 patients ont été traités au moins une fois par simvastatine 20 ou 40 mg en monothérapie entre juillet 2011 et juin 2012.

Sur la base de ces données, la population cible de CHOLIB dans l'indication « en complément d'un régime alimentaire et de la pratique d'une activité physique chez les patients à haut risque cardiovasculaire présentant une dyslipidémie mixte afin de réduire le taux de triglycérides et d'augmenter le taux de HDL-c lorsque le taux de LDL-c est déjà contrôlé par la simvastatine en monothérapie à la même dose » et stabilisés par une association libre de simvastatine et de fénofibrate aux mêmes doses et tolérants à celle-ci, est estimée entre 18 000 et 36 000 patients.

A noter que la Commission recommande de ne proposer CHOLIB qu'aux patients à haut risque cardiovasculaire présentant une dyslipidémie mixte déjà stabilisés par la prise séparée et concomitante des deux principes actifs aux mêmes doses.

Entre le 31 août 2013 et le 01 septembre 2014, selon les données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires extrapolées à la population française¹¹, le nombre de sujets ayant eu une co-délivrance de simvastatine et de fénofibrate entre le 31 août 2013 et le 01 septembre 2014 est estimé à 3 443 (intervalle de confiance à 95 % : 2 250 à 4 636) ; cette estimation est susceptible

⁹ Ferrières *et al.* Residual dyslipidemia after statin treatment in France: Prevalence and risk distribution. Archives of Cardiovascular Disease 2010; 103: 302 - 309

¹⁰ Laforest L. *et al.* Mixed dyslipidemias in primary care patients in France. Vascular Health and Risk Management 2012;8 247–254.

¹¹ L'EGB est un échantillon représentatif des assurés sociaux en France. Il contient des informations anonymes sur les prestations remboursées, les caractéristiques démographiques des bénéficiaires et les ALD depuis 2003. L'extrapolation des données de l'EGB à la population française a été effectuée en calculant un coefficient d'extrapolation. Ce coefficient d'extrapolation a été obtenu à partir du nombre de bénéficiaires présents dans l'EGB au 01/01/2013 (n = 609 159) rapporté à la population française au 01/01/2013 (n = 65 542 916). Le coefficient d'extrapolation obtenu est de 1/107,6. La co-délivrance a été définie comme la délivrance un même jour d'une spécialité à base de fénofibrate (code ATC : C10AB05) et d'une spécialité à base de simvastatine (code ATC : C10AA01 et C10BA02).

d'être modifiée en raison du caractère récent (au moment de l'estimation) de la modification de l'indication de l'utilisation du fénofibrate en association aux statines ainsi qu'avec l'évolution des conditions de prescriptions des hypocholestérolémiants.

En 2015, cette évolution a été mise en évidence à travers une étude réalisée à la demande des laboratoires Mylan Medical par la Société IMS Health. L'étude a été réalisée sur la base de données IMS Lifelink™ Treatments Dynamics (LTD) initiée en 2012 et s'appuyant sur des cohortes longitudinales de patients suivis au travers de leurs délivrances en pharmacies de ville. Le comptage des patients ayant reçu l'association fénofibrate + simvastatine, avec renouvellement de la même bithérapie, a montré une progression persistante et régulière entre les CMA août 2014 (n = 5 004) et novembre 2015 atteignant 6102 sujets sur la dernière période soit une augmentation de 22%.

010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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