



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

21 octobre 2009

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée limitée conformément au décret du 27 octobre 1999 (JO du 30 octobre 1999) et à l'arrêté du 15 décembre 2004 (JO du 24 décembre 2004)

FONLIPOL 400 mg, comprimés

B/50, CIP 313 202-1

B/360, CIP 371 795-1

Laboratoires SERP

TiadénoI

Liste II

Code ATC : C10AX03

Date de l'AMM : 11 juin 1987

Motif de la demande : Renouvellement d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Tiadénol

1.2. Indications

« Hypercholestérolémies :

- lorsqu'un REGIME ADAPTE ET ASSIDU s'est avéré insuffisant.
- lorsque la cholestérolémie après régime reste élevée et/ou qu'il existe des facteurs de risques associés.

- Chez l'enfant : les indications se limitent à l'hypercholestérolémie essentielle, lorsque le pronostic vital est péjoratif à court terme.

Remarque: l'efficacité dans la prévention primaire ou secondaire des complications de l'athérosclérose n'a pas été démontrée »

1.3. Posologie (cf RCP)

« Traitement d'attaque: 6 comprimés par 24 h en 2 prises.
Traitement d'entretien: 4 comprimés par 24 h en 2 prises. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

C : Système cardiovasculaire
C10 : Hypolipémiants
C10AX : Autres hypolipémiants
C10AX03 : Tiadénol

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Sans objet.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont tous les autres médicaments hypolipémiants :

- statines : TAHOR (atorvastatine), FRACTAL, LESCOL (fluvastatine), ELISOR, VASTEN et génériques (pravastatine), CRESTOR (rosuvastatine), LODALES, ZOCOR et génériques (simvastatine),
- fibrates : BEFIZAL (bézafibrate), LIPANOR (ciprofibrate), FEGENOR, LIPANTHYL et génériques (fénofibrate), LIPUR (gemfibrozil).

Et les autres spécialités indiquées dans le traitement des dyslipidémies non contrôlées par statines ou en cas d'intolérance à celles-ci :

- cholestyramine : QUESTRAN,
- acide nicotinique : NIASPAN,
- ézetimibe : EZETROL.

3. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis de la Commission du 24 novembre 1999 – Réévaluation

SMR : faible

Avis de la Commission du 1^{er} mars et 18 octobre 2006 - Inscription Boîte de 360

SMR : faible.

ASMR : Absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).

4. REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

A l'appui de sa demande, le laboratoire a déposé 10 références bibliographiques : 5 études publiées, 2 études non publiées et 3 abstracts de congrès.

Seules les études publiées sont présentées ci-dessous ; les travaux non publiés ainsi que les abstracts présentés à des congrès ne seront pas développés dans cet avis.

4.1. Efficacité

L'étude Rouffy 1975¹ ouverte non comparative, a évalué l'efficacité et la tolérance du tiadénol chez 30 patients avec hyperlipoprotéinémies essentielle de type IIa ou IIb (17 versus 13) pendant plus de 22 mois (23 à 55 mois).

Par rapport à l'état initial, après 11 mois de traitement une réduction moyenne de :

- 11% du cholestérol total (CT) a été observé ; cette réduction a été maintenue jusqu'à 43 mois,
- 19% du taux de triglycérides (TG). Cette réduction a été de 31% à 23 mois, 27% à 35 mois et 46% à 43 mois.

L'étude Gennes 1976² a évalué l'efficacité et la tolérance du tiadénol après 3 mois de traitement chez 14 patients avec hyperlipoprotéinémie essentielle de type IIa traitée préalablement par placebo pendant 3 mois. Seuls 11/14 patients ont terminé l'étude.

Après 3 mois de traitement, une réduction du taux de CT a été observé dans le groupe tiadénol par rapport au placebo : 2,91 g/l versus 3,51 g/l.

L'étude Crepaldi 1979³, ouverte non comparative, a évalué l'efficacité et la tolérance du tiadénol chez 8 patients avec hypercholestérolémie familiale suivis pendant 5 mois. Les auteurs précisent qu'une réduction significative du CT et du taux de LDL-c par rapport à l'état initial a été observé sans qu'aucune donnée chiffrée ne soit disponible.

L'étude Sirtori 1983⁴ a évalué l'efficacité et la tolérance du tiadénol et du clofibrate chez 27 patients avec hypercholestérolémie (type IIa, IIb et IV) au cours de deux périodes séquentielles (cross-over) de 4 semaines.

Patients hypercholestérolémiques de type IIa : une réduction du taux de CT a été observée sous tiadénol versus clofibrate : -15,4% versus -13%, p<0,01.

Patients hypercholestérolémiques de type IIb : une réduction significative du taux de TG a été observée sous clofibrate par rapport au tiadénol : -38% versus -12,5%, p<0,01.

L'étude Sabe 1980⁵, ouverte non comparative, a évalué l'efficacité et la tolérance du tiadénol chez 21 patients avec hypercholestérolémie suivis pendant 4 mois. Après 4 mois de

¹ Rouffy et al. « Effet du tiadénol en traitement prolongé sur les hyperlipoprotéinémies (type IIa et IIb) » *Thérapie* 1975,30 :815-23.

² Gennes et al. « Etude de l'effet du tiadénol sur les hyperlipidémies de type IIa » *Thérapie*, 1976 ;21 :4555-63.

³ Crepaldi et al. « The effect of tiadenol on serum lipoprotein concentration and composition in familial hypercholesterolemia » *Excerpta Medica Int Conf*, sept. 1979,469:278-80.

⁴ Sirtori et al. « Clofibrate and tiadénol treatment in hyperlipoproteinemias » *Artherosclerosis*, 49 (1983) 149-61.

traitement, une réduction significative du taux de LDL-c, des TG par rapport à l'état initial a été observée. Les données chiffrées ne sont pas disponibles.

4.2. Tolérance

Dans les études précitées, la tolérance a été qualifiée de « bonne » par les auteurs mais aucune donnée plus précise n'est disponible.

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquents sont des manifestations allergiques rares de type urticaire ou œdème de Quincke.

4.3. Conclusion

Compte-tenu des insuffisances méthodologiques des études disponibles (faibles effectifs, faible puissance, absence de comparateur, absence de données chiffrées, absence de critère de jugement en morbi-mortalité,...), la pertinence clinique des résultats observés est difficilement appréciable. Ainsi, l'efficacité de FONLIPOL sur la réduction des paramètres lipidiques ainsi que sur la morbi-mortalité ne peut être clairement établie.

5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données DOREMA (IMS-EPPM, cumul mobile août 2008), FONLIPOL a fait l'objet de 3 000 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du Service Médical Rendu

Les affections cardio-vasculaires favorisées par l'hypercholestérolémie peuvent engager le pronostic vital.

En raison de données disponibles limitées, des insuffisances méthodologiques des études fournies par le laboratoire, et de la faible quantité d'effet observée le rapport efficacité/effets indésirables de FONLIPOL est mal établi.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Pour la majorité des patients présentant une hypercholestérolémie, les besoins thérapeutiques sont majoritairement couverts par l'utilisation des statines. Pour les autres, il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques : fibrates, acide nicotinique, cholestyramine, ézétimibe.

Intérêt de santé publique :

Le fardeau induit par les affections cardio-vasculaires favorisées par l'hypercholestérolémie est majeur.

Pour la majorité des patients présentant une hypercholestérolémie, les besoins thérapeutiques sont couverts par les autres hypolipémiants disponibles.

La spécialité FONLIPOL n'a pas démontré d'impact sur la morbidité ni sur la mortalité. La quantité d'effet du médicament est mal établie et de pertinence clinique

⁵ Saba et al. « Clinical investigation of tiadenol as a lipid-lowering compound in hypelipiproteinemia » Current therapeutic research 1980 ;27 :677-83.

discutable. En l'état actuel des connaissances, il n'est pas démontré d'intérêt de santé publique pour la spécialité FONLIPOL.

Au regard de l'insuffisance méthodologique des études fournies par le laboratoire, ne permettant pas d'apprécier l'effet de cette spécialité et des nombreuses alternatives disponibles, la Commission considère que le service médical rendu par FONLIPOL est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique ⁶

Stratégie thérapeutique de référence

La prise en charge de l'hypercholestérolémie vise à prévenir les maladies cardiovasculaires ischémiques. Elle doit débuter par des mesures hygiéno-diététiques (diminution de la consommation de graisses, exercice physique) et par la prise en charge des autres facteurs de risque cardiovasculaire (tabac, HTA, diabète, obésité, sédentarité...).

Lorsque ces mesures sont insuffisantes, un traitement hypolipémiant peut être proposé.

Selon les dernières recommandations en vigueur (AFSSAPS, 2005), la conduite thérapeutique est guidée par le risque cardio-vasculaire global du patient, plusieurs niveaux de LDL-c étant proposés comme objectifs du traitement :

- Chez les patients en prévention secondaire ou considérés comme à haut risque, l'objectif thérapeutique est de diminuer le LDL-c sous le seuil de 1 g/l. Dans ce cas, un traitement par statines à dose minimale peut être débuté en privilégiant celles qui ont démontré leur efficacité sur des preuves cliniques. Lorsque cette posologie s'avère insuffisante, une augmentation sera nécessaire afin d'atteindre cet objectif.
- En prévention primaire, l'objectif dépend du nombre de facteurs de risque (Cf. AFSSAPS) et du profil des patients (Hypertendus, diabétiques...). Le patient peut recevoir le dosage de 10 mg/j en début de traitement. Lorsque cette posologie s'avère insuffisante, une augmentation sera nécessaire afin d'atteindre les objectifs thérapeutiques.

Chez les patients dyslipidémiques non contrôlés par une statine seule, la poursuite et le renforcement des mesures hygiéno-diététiques (diminution de la consommation de graisses, exercice physique) et la prise en charge des autres facteurs de risque, en particulier le tabagisme, sont la première stratégie à mettre en œuvre.

Lorsque le traitement par statine est pris régulièrement à une posologie appropriée et lorsque la dyslipidémie n'est pas contrôlée, le prescripteur peut associer la statine à d'autres hypolipémiants le choix dépendant de l'anomalie lipidique résiduelle sous monothérapie :

- pour abaisser le LDL-c, les associations statine+ézétimibe et statine+cholestyramine sont possibles ;
- pour agir sur les triglycérides et le HDL-c, l'association statine+acide nicotinique est possible.

Chez les patients dyslipidémiques et chez lesquels un traitement par statine est mal toléré, le prescripteur a actuellement le choix entre trois médicaments : les fibrates, la cholestyramine, l'ézétimibe. Les fibrates sont utilisés de préférence dans les dyslipidémies mixtes avec élévation des LDL-c et des triglycérides et diminution du HDL-c, alors que la cholestyramine et l'ézétimibe seraient utilisés de préférence dans l'hypercholestérolémie pure.

Place de FONLIPOL

Compte-tenu des insuffisances méthodologiques des études fournies par le laboratoire, l'effet de FONLIPOL est difficilement appréciable.

Ainsi, les recommandations de l'Afssaps 2005 précitées précisent que « les données actuellement disponibles sont insuffisantes et ne satisfont pas aux exigences méthodologiques actuelles ».

⁶ « Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique » Recommandations Afssaps, mars 2005.

6.3. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis défavorable au renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.