

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

5 décembre 2012

**LIPANOR 100 mg, gélule**

Boîte de 30 (CIP : 326 968-8)

Boîte de 90 (CIP : 372 391-1)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS France

DCI	ciprofibrate
Code ATC (année)	C10AB08 (fibrates)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indications concernées	« <b>LIPANOR est indiqué en complément d'un régime alimentaire adapté et d'autres mesures non pharmacologiques (tels que l'exercice, perte de poids) dans les cas suivants :</b> <b>Traitement d'une hypertriglycéridémie sévère associée ou non à un faible taux de HDL-cholestérol,</b> <b>Hyperlipidémie mixte lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée. »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (nationale)	<u>Date de l'AMM initiale</u> : 09/12/1983 <u>Dernier rectificatif d'AMM (modification du libellé de l'indication)</u> : 29/06/2012
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II

Classification ATC	2011 C                    Système cardiovasculaire C10                Hypolipémiants C10A              Hypolipémiants seuls C10AB            Fibrates C08DA01        Ciprofibrate
--------------------	--

## 02 CONTEXTE

---

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2007 (JO du 29/04/2009).

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

« LIPANOR est indiqué en complément d'un régime alimentaire adapté et d'autres mesures non pharmacologiques (tels que l'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. »

## 04 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

---

### **Avis de réévaluation : 24 novembre 1999**

Cette spécialité est un médicament de deuxième intention  
Service médical rendu pour cette spécialité : important

### **Avis de renouvellement d'inscription : 24 octobre 2007**

Le service médical rendu par cette spécialité reste important dans les indications de l'AMM.  
Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'A.M.M.

## 05.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni une nouvelle étude clinique qui a évalué l'efficacité de l'ajout de ciprofibrate à des mesures hygiéno-diététiques (Bermudez-Pirela<sup>1</sup>) qui n'est pas de nature à modifier les conclusions des précédents avis de la Commission.

## 05.2 Tolérance/Effets indésirables

L'analyse des derniers rapports périodique de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 1<sup>er</sup> janvier 2008 au 31 décembre 2011 permet d'estimer l'exposition des patients à 325 millions de jours de traitement. Au total, au cours de cette période, 280 événements indésirables ont été notifiés dont 11 graves non listés : agranulocytose, arythmie, fibrillation ventriculaire, pancréatites (2), hypothermie, malaise, œdème, cholélithiase, atteinte hépatique, jaunisse.

Par ailleurs, certains effets ont fait l'objet d'une analyse cumulative ou d'un suivi dans le PSUR n°12 : éosinophilie, thrombocytopenie, pancréatite aiguë, rhabdomyolyse, nécrose musculaire, pneumopathie interstitielle, eczéma, interaction possible entre le ciprofibrate et le valproate et interaction entre le ciprofibrate et l'ibuprofène ; ces effets continuent à être suivis.

Le PSUR n° 9 (janvier à décembre 2008) a permis d'identifier un signal clinique potentiel de « lithiase biliaire » ; ainsi, une Demande de Modification de l'Information (DMI) a été déposée le 21/10/2010 pour implémenter le libellé suivant approuvé lors du processus de PSUR-Worksharing: « Quelques cas de lithiase biliaire ont été rapportés ». Cette DMI est en cours d'évaluation par l'ANSM.

Les autres PSUR n°10, 11 et 12 n'ont pas mis en évidence d'éléments nouveaux susceptibles d'entraîner une demande de modification du RCP.

## 05.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel aout 2012), LIPANOR a fait l'objet de 145 000 prescriptions. La posologie moyenne, de 1 comprimé par jour, est conforme au RCP. LIPANOR est majoritairement prescrit dans les anomalies lipidiques (81,5% des prescriptions) et l'hypertension artérielle (7,8% des prescriptions, hors AMM).

## 05.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les dyslipidémies<sup>2,3,4</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 et oméga 3) sont envisagés uniquement en association aux statines, en cas d'intolérance à celles-ci ou bien en présence d'une anomalie lipidique particulière (hypertriglycéridémie, hypo-HDLémie,...).

<sup>1</sup> Bermudez-Pirela et al. Ciprofibrate treatment decrease non-high density lipoprotein cholesterol and triglycerides and increases high density lipoprotein cholesterol in patients with Frederickson type IV dyslipidemia phenotype. Am J Ther 2007 : 213-20.

<sup>2</sup> Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique », Afssaps, mars 2005.

<sup>3</sup> Guidelines for the management of dyslipidaemias. ESC/EAS 2011, European Heart Journal; 32: 1769–818.

<sup>4</sup> « Efficacité et efficacité des hypolipémiants : Une analyse centrée sur les statines »

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 24 octobre 2007 n'ont pas à être modifiées.**

### 06.1 Service Médical Rendu

Les affections cardiovasculaires favorisées par les dyslipidémies peuvent engager le pronostic vital.

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. LIPANOR entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Considérant que l'efficacité du ciprofibrate n'a pas été démontrée sur la morbidité ou la mortalité mais uniquement en termes de réduction des paramètres lipidiques et considérant les données de tolérance, son rapport efficacité / effets indésirables est moyen.

Dans les hypertriglycéridémies, LIPANOR représente un traitement 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 un contexte de prévention cardio-vasculaire, chez les patients avec hypertriglycéridémie, notamment associée à un faible taux de HDL-cholestérol, LIPANOR est un médicament de deuxième intention après ou en association aux statines qui ont fait la preuve de leur efficacité en morbidité-mortalité cardiovasculaire chez ces patients.

Dans les hyperlipidémies mixtes, LIPANOR doit être prescrit en deuxième intention, uniquement chez les patients chez lesquels les statines sont contre-indiquées ou mal tolérées.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission estime que le service médical rendu par LIPANOR reste important :**

- **chez les patients avec hypertriglycéridémie sévère associée ou non à un faible taux de HDL-c.**
- **chez les patients avec hyperlipidémie mixte chez lesquels les statines sont contre-indiquées ou mal tolérées.**

### 06.2 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.