

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
19 février 2014

FEGENOR 140 mg, gélule

B/30 (CIP : 34009 357 601 9 7)

B/90 (CIP : 34009 373 027 1 5)

Laboratoire LEXPHAR

DCI	fénofibrate
Code ATC (année)	C10AB05 (hypocholestérolémiants et hypertriglycéridémiants - fibrates)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription. Extension d'indication.
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	<u>Renouvellement d'inscription :</u> « FEGENOR 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 ». <u>Extension d'indication :</u> « FEGENOR 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 : 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 ».

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date de l'AMM : 13/09/2001 (procédure nationale) ; <u>Date de l'extension d'indication (patients à risque cardiovasculaire élevé) :</u> 16/05/2013	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II	
Classement ATC	2012 C C10 C10A C10AB C10AB05	Système cardiovasculaire Agents modifiant lipides Agents modifiant lipides non associés Fibrates Fénofibrate

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité FEGENOR 140 mg réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 20 mars 2007 par arrêté du 05/03/2007 (JO du 20/03/2007).

Depuis le précédent renouvellement d'inscription en 2005 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 16 mai 2013 ; cette indication fera également l'objet d'un examen dans cet avis.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« FEGENOR 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

« En association avec le régime, ce médicament constitue un traitement symptomatique à long terme dont l'efficacité doit être surveillée périodiquement.

Chez l'adulte

Ce dosage est exclusivement réservé au traitement d'entretien, lorsque le taux de cholestérol est stabilisé. On peut alors conseiller une posologie de 1 gélule par jour de FEGENOR 140 mg ou de

2 gélules par jour de FEGENOR 67 mg, à condition de contrôler la cholestérolémie tous les 3 mois.

Revenir à une posologie de 3 gélules de FEGENOR 67 mg par jour en cas de nouvelle augmentation du taux des paramètres lipidiques.

Chez l'enfant

Aucune expérience pédiatrique exhaustive du fénofibrate n'est encore disponible. La nature précise de l'hyperlipidémie doit être établie par l'étude génétique et biologique du trouble dont la nature héréditaire (hyperlipidémie familiale) justifie seule une attitude thérapeutique précoce. Il est recommandé de commencer le traitement par un régime strictement contrôlé pendant une période d'au moins 3 mois.

Si le traitement médicamenteux s'avère indispensable, par exemple dans les formes sévères accompagnées de signes cliniques d'athérosclérose et/ou de dépôts xanthomateux et/ou dans les cas où les parents sont atteints de manifestations cardiovasculaires athéromateuses avant l'âge de 40 ans, la prescription de fénofibrate est alors réservée au spécialiste.

La posologie maximale conseillée est de 67 mg de fénofibrate micronisé par 20 kg et par jour à partir de 10 ans, soit une gélule de FEGENOR 140 mg pour un enfant de plus de 40 kg ».

03.3 Contre-indications

- « Insuffisance hépatique ;
- Insuffisance rénale ;
- Chez l'enfant pesant moins de 40 kg ;
- Réactions connues de phototoxicité ou de photo-allergie pendant un traitement par le fénofibrate ou une substance de structure apparentée et en particulier, le kétoprofène ;
- En association avec un autre fibrate

Ce médicament est généralement déconseillé en association avec les inhibiteurs de l'HMGCoA réductase, ainsi que pendant l'allaitement ».

03.4 Mises en garde et précautions d'emploi

- « Des atteintes musculaires, y compris d'exceptionnels cas de rhabdomyolyse, ont été rapportés avec les fibrates. Elles peuvent survenir avec une plus grande fréquence en cas d'hypoalbuminémie. Une atteinte musculaire doit être évoquée chez tout patient présentant des myalgies diffuses, une sensibilité musculaire douloureuse et/ou une élévation importante de la CPK d'origine musculaire (taux supérieur à 5 fois la normale) : dans ces conditions, le traitement doit être arrêté. En outre, le risque d'atteinte musculaire peut être majoré en cas d'association avec un autre fibrate ou avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase.
- En raison de présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.
- Chez l'enfant, l'innocuité à long terme n'étant pas démontrée et les effets propres sur le développement d'un organisme en croissance n'étant pas connus, l'utilisation ne doit s'envisager que devant des troubles lipidiques sévères et sensibles au traitement.
- Si après une période d'administration de quelques mois (3 à 6 mois), une réduction satisfaisante des concentrations sériques de lipides n'est pas obtenue, des moyens thérapeutiques complémentaires ou différents doivent être envisagés.
- Des augmentations des transaminases ont été observées de manière généralement transitoire chez certains malades. Dans l'état actuel des connaissances, elles paraissent justifier : un contrôle systématique des transaminases tous les 3 mois pendant les 12 premiers mois de traitement et un arrêt de traitement en cas d'augmentation des ASAT et des ALAT à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale.
- En cas de traitement conjoint par les anti-coagulants oraux, une surveillance accrue du taux de prothrombine, exprimé par l'INR, s'impose ».

04 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	5/10/2005 Renouvellement d'inscription
Indication	« - Chez l'adulte : Hypercholestérolémies (type IIa) et hypertriglycéridémies endogènes de l'adulte, isolées (type IV) ou associées (types IIb et III) : • lorsqu'un régime adapté et assidu s'est avéré insuffisant, • d'autant plus que la cholestérolémie après régime reste élevée et/ou qu'il existe des facteurs de risque associés. La poursuite du régime est toujours indispensable. A l'heure actuelle, on ne dispose pas d'essais contrôlés à long terme démontrant l'efficacité du fénofibrate dans la prévention primaire ou secondaire des complications de l'athérosclérose. - Chez l'enfant : cf. RCP ».
SMR	Important

05 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

05.1 Efficacité

5.1.1 Hypertriglycéridémie sévère

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée d'efficacité dans cette indication.

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

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée d'efficacité 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 nationale par un rectificatif en date du 16 mai 2013 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 ».

Pour cette indication, 6 références bibliographiques sont disponibles :

- 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^{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 ; 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 2002³, 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 2010⁴ et sa phase de suivi ouverte 2011⁵, 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 2011⁶, 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 2002⁷, 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 hypocholestérolémiants, 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

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 Athyros et al. Atorvastatin and micronized fenofibrate alone and combination in type 2 diabetes with combined hyperlipidemia. Diabetes care 2002 ;25 :1198-1202.

⁴ 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.

⁵ 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.

⁶ 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.

⁷ 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.

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.

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 [≤ 34 mg/dl ou 0,88 mmol/l] et le tertile le plus élevé pour les TG [≥ 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 CHMP⁸ 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 2010⁴	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 ⁹ Dyslipidémie mixte non contrôlée par pravastatine 40 mg LDL ≥ 1 g/l 1,5 $\leq$ TG > 4 g/l	Variation du non-HDL cholestérol par rapport à l'état initial : pravastatine + fénofibrate versus pravastatine à 12 semaines : -14,1% versus -6,1%, différence -8%, $p < 0,002$
2011⁵	Suivi ouvert 52 semaines (tous les patients ayant terminé les 12 semaines d'études ont été inclus dans le suivi et traités par l'association)	N=211		Suivi ouvert à 52 semaines : Réduction significative du non-HDL par rapport à l'inclusion, $p < 0,0001$.
Farnier 2011⁶	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 non contrôlée par simvastatine 20 mg Non-HDL $> 1,3$ g/l ou LDL ≥ 1 g/l et 1,5 $\leq$ TG > 6 g/l	Variation du non-HDL cholestérol par rapport à l'état initial : pravastatine + fénofibrate versus simvastatine à 12 semaines : -12,9 (1,8)% versus -6,8 (1,8)%, différence -6,1%, $p = 0,008$ Suivi ouvert à 12 semaines : Réduction significative du non-HDL par rapport à l'inclusion, $p < 0,0001$

⁸ Assessment report for fenofibrate, bezafibrate, ciprofibrate and gemfibrozil containing products. EMA, 28 february 2011.

⁹ Défini par au moins un des critères suivants : antécédents de maladie coronaire, antécédents de maladie artériocléreuse, risque de maladie coronaire $> 20\%$ selon Framingham, diabète.

05.2 Tolérance

■ Données issues de 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 : 0,4% et 9 patients du groupe simvastatine (0,3%).

■ Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR) couvrant la période du 13 avril 2006 au 13 janvier 2011. L'analyse du dernier rapport périodique de pharmacovigilance ne permet pas d'estimer l'exposition totale des patients au traitement (non renseigné par le laboratoire). Au cours de cette période, un cas d'évènement indésirable grave a été rapporté (suspicion de DRESS syndrome).

■ Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP concernant les rubriques indications et propriété pharmacodynamique (rajout des données relatives à l'extension d'indication).

05.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel été 2013), FEGENOR 140 mg a fait l'objet de 8 484 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^{10,11,12} 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.

¹⁰ Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique », Afssaps, mars 2005.

¹¹ Guidelines for the management of dyslipidaemias. ESC/EAS 2011, European Heart Journal; 32: 1769–818.

¹² « 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 05 octobre 2005 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 (FEGENOR) 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).

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission estime que le service médical rendu par FEGENOR, 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 FEGENOR 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»

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).