

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
8 janvier 2014

LIPUR 450 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 60 (CIP : 34009 326 063 5 1)

Laboratoire PFIZER

DCI	Gemfibrozil
Code ATC (2013)	C10AB04 (Fibrate)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	« LIPUR 450 mg, comprimé pelliculé 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 hypertriglycémie sévère associée ou non à un faible taux de HDL-cholestérol. • Hyperlipidémie mixte lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée. • Hypercholestérolémie primaire lorsque une statine est contre-indiquée ou non tolérée. Prévention primaire : Réduction de la morbidité cardiovasculaire chez les hommes ayant un taux élevé de non-HDL cholestérol et étant à haut risque de survenue d'un premier évènement cardiovasculaire lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée ».

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (reconnaissance mutuelle) ; 21 juillet 1982	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II	
Classement ATC	2012 C C10 C10A C10AB C10AB04	Système cardiovasculaire Hypolipémiants Hypolipémiants seuls Fibrates Gemfibrozil

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité LIPUR 450 mg (gemfibrozil) réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2007 (JO du 06/02/2009).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« LIPUR 450 mg, comprimé pelliculé 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 hypertriglycémie sévère associée ou non à un faible taux de HDL-cholestérol.
- Hyperlipidémie mixte lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée.
- Hypercholestérolémie primaire lorsque une statine est contre-indiquée ou non tolérée.

Prévention primaire : Réduction de la morbidité cardiovasculaire chez les hommes ayant un taux élevé de non-HDL cholestérol et étant à haut risque de survenue d'un premier évènement cardiovasculaire lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni une méta-analyse qui a comparé l'efficacité et la tolérance des fibrates (clofibrate, gemfibrozil, fénofibrate, bezafibrate, etifibrate) par rapport au placebo chez 45 058 patients.

Ces données ne sont pas de nature à modifier les évaluations précédentes.

04.2 Tolérance

► L'analyse du dernier rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 1^{er} janvier 2009 au 30 juin 2012, permet d'estimer l'exposition totale des patients au traitement à 382 816 patients-année. Au cours de cette période, 117 cas de pharmacovigilance correspondant à 268 événements indésirables ont été rapportés dont 62 graves. Les événements indésirables les plus fréquents ont été :

- Rhabdomyolyses : 10,3%,
- Myalgie : 9,4%,
- Suicide : 5,1% (6 patients),
- Malaise : 5,1%.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (cf. annexe) et des effets indésirables (rares : >1/10000, <1/1000) ont été ajoutés :

- Œdème laryngé,
- Angio-œdème, dermatite exfoliante, urticaire, dermatite, alopecie, réaction de photosensibilité, prurit
- Rhabdomyolyse, myopathie, myosite, faiblesse musculaire, synovite, myalgie, arthralgie, douleur aux extrémités.
- Dysfonction érectile.

04.3 Données d'utilisation

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel été 2013), LIPUR a fait l'objet de 51 463 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les dyslipidémies^{1,2,3} 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 (hypertriglycémie, hypo-HDLémie,...) notamment en cas d'intolérance ou de contre-indication aux statines.

Le gemfibrozil (LIPUR) peut également être utilisé chez les hommes ayant un taux élevé de non-HDL cholestérol et étant à haut risque de survenue d'un premier événement cardiovasculaire lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée.

¹ Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique », Afssaps, mars 2005.

² Guidelines for the management of dyslipidaemias. ESC/EAS 2011, European Heart Journal; 32: 1769–818.

³ « Efficacité et efficacité des hypolipémiants : Une analyse centrée sur les statines »

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 24 octobre 2007 n'ont pas à être modifiées.

05.1 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.
 - ▀ LIPUR (gemfibrozil) entre dans le cadre d'un traitement préventif.
 - ▀ Son rapport efficacité / effets indésirables est moyen.
 - ▀ Dans les hypertriglycéridémies, cette spécialité 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 les hypercholestérolémies primaires ou les hyperlipidémies mixtes, cette spécialité doit être prescrite en deuxième intention, uniquement chez les patients chez lesquels les statines sont contre-indiquées ou mal tolérées.
- Dans un contexte de prévention cardio-vasculaire, cette spécialité doit être prescrite en deuxième intention, uniquement chez les hommes ayant un taux élevé de non-HDL cholestérol et étant à haut risque de survenue d'un premier événement cardiovasculaire lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par LIPUR reste important dans les indications de l'AMM.

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 %

▀ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Annexe : Principales modifications du RCP depuis le précédent avis de la Commission

RCP en vigueur lors de la réinscription en Septembre 2006	RCP du 15/03/2012
4.1. Indications thérapeutiques LIPUR est indiqué en complément du régime et d'autres mesures non pharmacologiques (par exemple exercice, perte de poids) dans les cas suivants: <u>Traitement des dyslipidémies</u> Dyslipidémie mixte caractérisée par une hypertriglycémie et/ou un taux faible de HDL-cholestérol. Hypercholestérolémie primaire, notamment lorsqu'une statine est considérée comme inadéquate ou mal tolérée. <u>Prévention primaire</u> Réduction de la morbidité cardiovasculaire chez les hommes présentant une élévation du cholestérol non-HDL et à haut risque d'un premier événement cardiovasculaire, notamment lorsqu'une statine est considérée comme inadéquate ou mal tolérée (voir rubrique 5.1).	4.1. Indications thérapeutiques LIPUR 450 mg, comprimé pelliculé 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 hypertriglycémie sévère associée ou non à un faible taux de HDL-cholestérol. • Hyperlipidémie mixte lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée. • Hypercholestérolémie primaire lorsque une statine est contre-indiquée ou non tolérée. Prévention primaire • Réduction de la morbidité cardiovasculaire chez les hommes ayant un taux élevé de non-HDL cholestérol et étant à haut risque de survenue d'un premier événement cardiovasculaire lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée (voir rubrique 5.1).

4.8. Effets indésirables

Les réactions indésirables les plus fréquents sont de type digestif et elles sont observées chez approximativement 7 % des patients. En général, ces réactions indésirables ne nécessitent pas l'arrêt du traitement.

Les effets indésirables sont classés selon leur fréquence, en utilisant la convention qui suit: Très fréquent (>1/10), Fréquent (>1/100, <1/10), Peu fréquent (>1/1000, <1/100), Rare (>1/10000, <1/1000), Très rare (<1/10000), en incluant les notifications isolées:

Plaquettes, saignement et coagulation

Rare : thrombocytopénie.

Globules rouges

Rare : anémie sévère. Une baisse modérée, spontanément résolutive, de l'hémoglobine et de l'hématocrite a été observée au début de traitement par gemfibrozil.

Globules blancs et système réticulo-endothélial

Rares : leucopénie, éosinophilie, hypoplasie de la moelle osseuse. Une baisse spontanément résolutive des leucocytes a été observée au début de traitement par gemfibrozil.

Système nerveux central et périphérique

Fréquents : vertiges, céphalées.

Rares : étourdissements, somnolence, paresthésies, névrite périphérique, dépression, baisse de la libido.

Vision

Rare : vue trouble.

Fréquence et rythme cardiaques

Peu fréquent : fibrillation auriculaire.

Appareil digestif

Très fréquent : dyspepsie.

Fréquent : douleur abdominale, diarrhées, flatulences, nausées, vomissements, constipation.

Rare : pancréatite, appendicite aiguë.

Sphère hépato-biliaire

Rare : ictère cholestatique, anomalie de la fonction hépatique, hépatite, lithias biliaire, cholécystite.

Peau et tissus-sous cutanées

Fréquent : eczéma, éruptions.

4.8. Effets indésirables

Les **effets** indésirables les plus fréquents sont de type digestif et **elles** sont observées chez approximativement 7 % des patients. En général, ces **effets** indésirables ne nécessitent pas l'arrêt du traitement.

Les effets indésirables sont classés selon leur fréquence, en utilisant la convention qui suit: Très fréquent (>1/10), Fréquent (>1/100, <1/10), Peu fréquent (>1/1000, <1/100), Rare (>1/10000, <1/1000), Très rare (<1/10000), en incluant les notifications isolées:

Système Organe Classe

Affections hématologiques et du système lymphatique

Rare

Affections psychiatriques

Rare

Affections du système nerveux

Fréquent

Rare

Affections oculaires

Rare

Affections cardiaques

Peu fréquent

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Rare

Affections gastro-intestinales

Très fréquent

Fréquent

Rare

Affections hépatobiliaires

Rare

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent

Rare

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Rare

Affections des organes de reproduction et du sein

Rare

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent

Investigations

Rare

Effets indésirables

Aplasie médullaire, anémie sévère, thrombocytopénie, leucopénie, éosinophilie

Dépression, baisse de la libido

Vertiges, céphalées

Neuropathie périphérique, paresthésie, étourdissements, somnolence

Vision trouble

Fibrillation auriculaire

Œdème laryngé

Dyspepsie

Diarrhée, vomissements, nausées, douleur abdominale, constipation, flatulences
Pancréatite, appendicite

Ictère cholestatique, hépatite, lithias biliaire, cholécystite, anomalie de la fonction hépatique

Eczéma, éruption

Angio-œdème, dermatite exfoliante, urticaire, dermatite, alopecie, réaction de photosensibilité, prurit

Rhabdomyolyse, myopathie, myosite, faiblesse musculaire, synovite, myalgie, arthralgie, douleur aux extrémités.

Dysfonction érectile

Fatigue

Baisse de l'hémoglobine, baisse de l'hématocrite, baisse du nombre de globules blancs, élévation de la créatine phosphokinase sanguine

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Les études chez l'animal semblent indiquer que le gemfibrozil augmente le catabolisme (turnover) et l'élimination du cholestérol par le foie.

Dans l'étude Helsinki Heart Study, étude contrôlée contre placebo menée chez 4081 hommes âgés de 40 à 55 ans présentant une dyslipidémie primaire (avec essentiellement une élévation du cholestérol non HDL accompagnée ou non d'hypertriglycémie), mais sans antécédents de coronaropathie, le gemfibrozil, administré à raison de 600 mg deux fois par jour, a induit une réduction significative des taux plasmatiques de triglycérides totaux, de cholestérol total et de cholestérol LDL et une augmentation significative du cholestérol HDL

...

Le nombre de décès toutes causes confondues n'a cependant pas été modifié (44 dans le groupe gemfibrozil et 43 dans le groupe placebo). Il y a eu une réduction de 68 % et 71 % respectivement des critères coronariens chez les patients diabétiques et chez ceux qui présentaient des modifications sévères de la fraction lipidique.

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Les études chez l'animal semblent indiquer que le gemfibrozil augmente le catabolisme (turnover) et l'élimination du cholestérol par le foie.

Il a été démontré qu'un traitement par fibrates peut réduire les événements coronaires, cependant les fibrates n'ont pas montré de diminution de la mortalité toutes causes en prévention primaire et secondaire des maladies cardio-vasculaires.

Dans l'étude Helsinki Heart Study, étude contrôlée contre placebo menée chez 4081 hommes âgés de 40 à 55 ans présentant une dyslipidémie primaire (avec essentiellement une élévation du cholestérol non HDL accompagnée ou non d'hypertriglycémie), mais sans antécédents de coronaropathie, le gemfibrozil, administré à raison de 600 mg deux fois par jour, a induit une réduction significative des taux plasmatiques de triglycérides totaux, de cholestérol total et de cholestérol LDL et une augmentation significative du cholestérol HDL

...

Le nombre de décès toutes causes confondues n'a cependant pas été modifié (44 dans le groupe gemfibrozil et 43 dans le groupe placebo). Il y a eu une réduction de 68 % et 71 % respectivement des critères coronariens chez les patients diabétiques et chez ceux qui présentaient des modifications sévères de la fraction lipidique.

L'étude VA-HIT est une étude réalisée en double aveugle, comparant le gemfibrozil (1200 mg par jour) à un placebo chez 2531 hommes ayant des antécédents de maladie coronarienne, un taux de HDL-cholestérol inférieur à 40mg/dL (1.0 mmol/L) et un taux normal de LDL-cholestérol. Après un an de traitement, le taux moyen de HDL-cholestérol était 6 % plus élevé, et le taux moyen de triglycérides était 31 % plus bas dans le groupe traité par le gemfibrozil par rapport au groupe recevant un placebo. Le critère principal incluant la survenue d'infarctus du myocarde non fatal ou des décès d'origine cardiaque est survenu chez 17,3 % des patients traités par le gemfibrozil et chez 21,7 % des patients recevant un placebo (réduction de 22 % du risque relatif; IC à 95 %; 7 à 35 %; p=0.006). Parmi les critères secondaires, il a été observé chez les patients traités par le gemfibrozil, une réduction du risque relatif de 25 % (IC à 95 %; 6-47 %; p=0.10) pour les accidents vasculaires cérébraux, de 24 % (IC à 95 %; 11-36 %; p< 0.001) pour le critère combiné incluant les décès d'origine coronaire, les infarctus du myocarde non fatals ou les accidents vasculaires cérébraux confirmés, de 59 % (IC à 95 %; 33-75 %; p< 0.001) les accidents ischémiques transitoires, et de 65 % (IC à 95 %; 37-80 %; p< 0.001) pour l'endartérectomie carotidienne.

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Les études chez l'animal semblent indiquer que le gemfibrozil augmente le catabolisme (turnover) et l'élimination du cholestérol par le foie.

Dans l'étude Helsinki Heart Study, étude contrôlée contre placebo menée chez 4081 hommes âgés de 40 à 55 ans présentant une dyslipidémie primaire (avec essentiellement une élévation du cholestérol non HDL accompagnée ou non d'hypertriglycémie), mais sans antécédents de coronaropathie, le gemfibrozil, administré à raison de 600 mg deux fois par jour, a induit une réduction significative des taux plasmatiques de triglycérides totaux, de cholestérol total et de cholestérol LDL et une augmentation significative du cholestérol HDL

...

Le nombre de décès toutes causes confondues n'a cependant pas été modifié (44 dans le groupe gemfibrozil et 43 dans le groupe placebo). Il y a eu une réduction de 68 % et 71 % respectivement des critères coronariens chez les patients diabétiques et chez ceux qui présentaient des modifications sévères de la fraction lipidique.

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Les études chez l'animal semblent indiquer que le gemfibrozil augmente le catabolisme (turnover) et l'élimination du cholestérol par le foie.

Il a été démontré qu'un traitement par fibrates peut réduire les événements coronaires, cependant les fibrates n'ont pas montré de diminution de la mortalité toutes causes en prévention primaire et secondaire des maladies cardio-vasculaires.

Dans l'étude Helsinki Heart Study, étude contrôlée contre placebo menée chez 4081 hommes âgés de 40 à 55 ans présentant une dyslipidémie primaire (avec essentiellement une élévation du cholestérol non HDL accompagnée ou non d'hypertriglycémie), mais sans antécédents de coronaropathie, le gemfibrozil, administré à raison de 600 mg deux fois par jour, a induit une réduction significative des taux plasmatiques de triglycérides totaux, de cholestérol total et de cholestérol LDL et une augmentation significative du cholestérol HDL

...

Le nombre de décès toutes causes confondues n'a cependant pas été modifié (44 dans le groupe gemfibrozil et 43 dans le groupe placebo). Il y a eu une réduction de 68 % et 71 % respectivement des critères coronariens chez les patients diabétiques et chez ceux qui présentaient des modifications sévères de la fraction lipidique.

L'étude VA-HIT est une étude réalisée en double aveugle, comparant le gemfibrozil (1200 mg par jour) à un placebo chez 2531 hommes ayant des antécédents de maladie coronarienne, un taux de HDL-cholestérol inférieur à 40mg/dL (1.0 mmol/L) et un taux normal de LDL-cholestérol. Après un an de traitement, le taux moyen de HDL-cholestérol était 6 % plus élevé, et le taux moyen de triglycérides était 31 % plus bas dans le groupe traité par le gemfibrozil par rapport au groupe recevant un placebo. Le critère principal incluant la survenue d'infarctus du myocarde non fatal ou des décès d'origine cardiaque est survenu chez 17,3 % des patients traités par le gemfibrozil et chez 21,7 % des patients recevant un placebo (réduction de 22 % du risque relatif; IC à 95 %; 7 à 35 %; p=0.006). Parmi les critères secondaires, il a été observé chez les patients traités par le gemfibrozil, une réduction du risque relatif de 25 % (IC à 95 %; 6-47 %; p=0.10) pour les accidents vasculaires cérébraux, de 24 % (IC à 95 %; 11-36 %; p< 0.001) pour le critère combiné incluant les décès d'origine coronaire, les infarctus du myocarde non fatals ou les accidents vasculaires cérébraux confirmés, de 59 % (IC à 95 %; 33-75 %; p< 0.001) les accidents ischémiques transitoires, et de 65 % (IC à 95 %; 37-80 %; p< 0.001) pour l'endartérectomie carotidienne.

