

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

CHOLIB (simvastatine, fénofibrate), statine en association à un autre hypolipémiant

Pas d'avantage clinique par rapport à la prise séparée des deux principes actifs chez les patients stabilisés par une association libre de simvastatine et de fénofibrate

L'essentiel

- ▶ CHOLIB a l'AMM, en complément d'un régime alimentaire et de la pratique d'une activité physique, chez les 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.
- ▶ Compte tenu du profil des patients traités 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.
- ▶ Il est recommandé d'instaurer le traitement en commençant par associer à la simvastatine la dose efficace la plus faible de fénofibrate, afin de s'assurer de la bonne tolérance de l'association.
- ▶ CHOLIB pourra être proposée aux patients stabilisés par une association libre bien tolérée de simvastatine et de fénofibrate aux mêmes doses.

Stratégie thérapeutique

Dans les dyslipidémies, le fénofibrate peut être utilisé en association à une statine, chez les patients à haut risque cardiovasculaire, ayant une hyperlipidémie mixte, lorsque les taux de triglycérides (TG) et de cholestérol-HDL ne sont pas contrôlés de façon adéquate.

■ **Place de la spécialité 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. Il est recommandé d'instaurer le traitement en commençant par associer à la simvastatine la dose efficace la plus faible de fénofibrate, afin de s'assurer d'une bonne tolérance de l'association.

La Commission de la Transparence 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 bien tolérée de simvastatine et de fénofibrate aux mêmes doses.

Données cliniques

- Une première étude, réalisée chez les patients à haut risque cardiovasculaire avec une dyslipidémie mixte, sans antécédent de maladie 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). Aucune différence n'a été observée en termes de réduction du LDL-c à 12 semaines.
- Dans une autre étude, réalisée chez les patients à haut risque cardiovasculaire avec une dyslipidémie mixte sans antécédent de pathologie musculaire et insuffisamment contrôlés par la simvastatine, l'association fénofibrate + simvastatine 40 mg a été comparé 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).

Aucune différence n'a été observée en termes de réduction du LDL-c à 12 semaines

- L'étude ACCORD 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, prévu à priori, de patients diabétiques ayant des taux de HDL-C $\leq 0,34$ g/l et des TG $\geq 2,04$ g/l.
- L'étude de 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.
- Si l'ensemble de ces études montre 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.
- Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment signalés sont : l'augmentation de la créatininémie, l'infection des voies respiratoires supérieures, l'augmentation du chiffre de plaquettes, la gastro-entérite et l'augmentation du taux d'alanine-aminotransférase.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par CHOLIB est important, uniquement chez les 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 stabilisé, par une association libre de simvastatine et de fénofibrate aux mêmes doses.
- CHOLIB n'apporte 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.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 20 avril 2016 (CT-15048)
disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »