

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des résumés des caractéristiques du produit et des notices, présentés par l'EMA

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique des médicaments contenant du fénofibrate, du bézafibrate, du ciprofibrate et du gemfibrozil (voir Annexe I)

Les fibrates (fénofibrate, bézafibrate, ciprofibrate et gemfibrozil) constituent une classe de médicaments hypolipémiants et exercent leurs effets principalement en activant le récepteur-alpha activé de la prolifération des peroxyosomes (PPAR-alpha), à l'exception du bézafibrate, qui est un agoniste de l'ensemble des trois isoformes du PPAR, alpha, gamma et delta. Il a été montré que les fibrates réduisent les triglycérides (TG) plasmatiques de 30 à 50 % et augmentent le taux de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (C-HDL) de 2 à 20 %. Leurs effets sur le cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) sont variables, allant de l'absence d'effet à une légère diminution de l'ordre de 10 %.

Les fibrates ont un mécanisme d'action commun et exercent des effets qualitativement similaires sur les lipides sériques que sont les triglycérides (diminution) et sur les concentrations du cholestérol HDL (augmentation). Concernant ce point, l'examen par le groupe européen de pharmacovigilance (PhVWP) de l'ensemble des données disponibles sur le rapport bénéfice/risque des fibrates dans le traitement des maladies cardiovasculaires (mortalité et morbidité) et dyslipidémiques, comme initialement approuvé par le CHMP, a conclu que dans la majorité des cas, les indications pour les fibrates avaient été accordées principalement sur la base de leurs effets sur ces paramètres de substitution et qu'il n'y avait que peu de preuves des effets des différents fibrates sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires.

L'efficacité et la sécurité à long terme des fibrates actuellement autorisés ont été examinées principalement dans six vastes études randomisées, contrôlées contre placebo: l'étude HHS (*Helsinki Heart Study*) et l'étude VA-HIT (*Veterans Affairs HDL Intervention Trial*) menées avec le gemfibrozil, l'étude BIP (*Bezafibrate Infarction Prevention*) et l'étude LEADER (*Lower Extremity Arterial Disease Event Reduction*) menées avec le bézafibrate, l'étude FIELD (*Fenofibrate Intervention in Event Lowering in Diabetes*) et l'étude ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) menées avec le fénofibrate. Aucune donnée d'étude randomisée, contrôlée contre placebo, n'est disponible pour le ciprofibrate, mais il n'a pas été démontré de différences au sein de la classe dans les effets sur les marqueurs de substitution.

Malgré des différences de méthodes et de populations étudiées, les principales études des fibrates ont montré que le traitement par des fibrates permet de réduire les événements de maladie coronarienne, mais il n'y a pas de preuve évidente qu'ils puissent réduire la mortalité toutes causes confondues dans la prévention primaire et secondaire de la maladie cardiovasculaire.

Globalement, les éléments disponibles suggèrent qu'en dépit de la longue présence de fibrates sur le marché, il n'existe que des preuves limitées d'un bénéfice clinique à long terme résultant de leur utilisation en prévention primaire et secondaire de la maladie cardiovasculaire. L'efficacité thérapeutique ne pouvant être déterminée à partir des données fournies, l'utilisation de fibrates en traitement de première intention pour ces indications n'est plus justifiée pour tous les fibrates, sauf pour le gemfibrozil, qui a montré un bénéfice pour la prévention primaire de la morbidité cardiovasculaire chez les hommes, en cas d'impossibilité d'utiliser une statine. Cependant, l'effet qu'exercent les fibrates essentiellement sur les triglycérides, mais également un effet plus faible mais globalement positif sur le cholestérol HDL et LDL, suggèrent qu'il existe des sous-groupes de patients toujours susceptibles de tirer un bénéfice de cette thérapie.

Sur la base des données ci-dessus, il a été conclu que les informations sur le produit pour l'ensemble des fibrates doivent être actualisées, afin de refléter les preuves disponibles et la pratique clinique actuelle, et qu'il convient de définir des groupes de patients qui ont une probabilité plus élevée de tirer un bénéfice des fibrates, notamment les patients présentant une hypertriglycéridémie sévère avec ou sans un taux faible de cholestérol HDL ou une hyperlipidémie mixte, lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée.

Reconnaissant également que les études ont apporté des preuves que le gemfibrozil peut différer du reste de la classe et peut présenter un profil plus favorable, le CHMP a jugé qu'une différenciation dans les indications établies pour le gemfibrozil se justifiait pour y inclure également le traitement de l'hypercholestérolémie primaire et la prévention primaire de la morbidité cardiovasculaire chez les hommes, lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée.

En ce qui concerne la co-administration de fibrates avec des statines, les données sur l'efficacité à long terme d'un tel traitement sont insuffisantes pour permettre de formuler des recommandations positives pour la plupart des fibrates. Cependant, pour certaines doses de fénofibrate (gélules de 100, 300, 67, 200, 250 mg et comprimés enrobés de 160 et 145 mg), les résultats de l'étude ACCORD portant sur les lipides, associés à des études antérieures de résultats et à des méta-analyses d'études portant sur les fibrates, indiquent un bénéfice pour un traitement d'appoint dans la population dyslipidémique, lorsque les triglycérides et le cholestérol HDL ne sont pas suffisamment contrôlés par une statine seule. L'adjonction de fénofibrate à la simvastatine semble réduire le risque incrémental dans cette population, ce qui a été mentionné dans les indications établies pour ce produit.

Sur la base des éléments ci-dessus, le CHMP a recommandé les modifications des autorisations de mise sur le marché et a conclu que le profil bénéfice/risque des fibrates reste positif dans les indications approuvées.

Motifs de la modification des résumés des caractéristiques du produit et des notices

Considérant que

- le CHMP a examiné la saisine formée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, pour les médicaments contenant du fénofibrate, du bézafibrate, du ciprofibrate et du gemfibrozil;
- le CHMP a tenu compte des recommandations du PhVWP relatives à l'examen du rapport bénéfice/risque des fibrates dans le traitement des maladies cardiovasculaires (mortalité et morbidité) et dyslipidémiques;
- le CHMP a examiné des données publiées complémentaires concernant les fibrates, notamment les résultats de l'étude ACCORD portant sur les lipides, qui étaient en faveur d'une utilisation du fénofibrate (gélules de 100, 300, 67, 200, 250 mg et comprimés enrobés de 160 et 145 mg) en tant que traitement d'appoint à une statine chez les patients présentant une hyperlipidémie mixte à haut risque cardiovasculaire, lorsque les triglycérides et le cholestérol HDL ne sont pas suffisamment contrôlés par une statine seule;
- le CHMP a estimé, au vu des données fournies, qu'il y a un manque d'efficacité thérapeutique dans la prévention primaire ou secondaire de la maladie cardiovasculaire pour tous les fibrates, sauf pour le gemfibrozil, qui présentait un bénéfice dans la prévention primaire de la morbidité cardiovasculaire chez les hommes, en cas d'impossibilité d'utiliser une statine. Cependant, dans l'hypertriglycéridémie sévère et certaines dyslipidémies dans lesquelles une statine ne peut être utilisée, les patients peuvent toujours bénéficier d'un traitement par des fibrates; en outre, le fénofibrate a montré un bénéfice en tant que traitement d'appoint aux statines, comme développé ci-dessus,

le CHMP a recommandé la modification des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles les rubriques pertinentes des résumés des caractéristiques du produit et des notices figurent dans l'annexe III pour les médicaments contenant du fénofibrate, du bézafibrate, du ciprofibrate et du gemfibrozil (voir Annexe I).