

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

ZOCOR (simvastatine), inhibiteur de l'HMG-CoA reductase

Pas d'avantage clinique démontré par rapport aux alternatives disponibles chez les enfants et adolescents de 10 à 17 ans avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote

L'essentiel

- ZOCOR a désormais l'AMM chez les enfants et adolescents de 10 à 17 ans avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote.
- Administrée en complément du traitement optimal standard, la simvastatine n'a pas démontré d'avantage clinique chez ces enfants et adolescents par rapport à l'atorvastatine, la fluvastatine, la pravastatine ou la rosuvastatine.

Indication préexistante

- ZOCOR avait déjà l'AMM dans l'hypercholestérolémie et en prévention cardiovasculaire.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur ces indications.

Stratégie thérapeutique

- L'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) de l'enfant est une pathologie rare qui nécessite une prise en charge spécialisée. Seul le dépistage ciblé des enfants à risque (par exemple en surpoids) ou issus de familles à risque (antécédents d'hypercholestérolémie ou antécédents vasculaires précoces) est justifié.
- L'enfant doit bénéficier de conseils hygiéno-diététiques. Lorsque ces mesures s'avèrent insuffisantes, un traitement médicamenteux peut être proposé. La prescription d'un hypolipémiant relève du spécialiste et est, en règle générale, réservée aux formes familiales avec élévation importante du LDL-cholestérol. Les statines sont recommandées en première intention.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

Les patients de 10 à 17 ans avec HFHe peuvent recevoir indifféremment atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, rosuvastatine ou simvastatine.

Données cliniques

- Dans une étude randomisée en double aveugle chez 173 enfants et adolescents âgés de 10 à 17 ans ayant une HFHe, après 24 semaines de traitement, la réduction du taux de LDL-c a été plus importante avec simvastatine qu'avec placebo : 124,9 (39,2) mg/dl vs 207,8 (45,3) mg/dl ; $p < 0,001$, soit une réduction relative de 38,4 % (16) versus 1,2 % (11). Au cours de la phase d'extension de 24 semaines, réalisée chez 144 patients qui ont poursuivi le traitement et ont reçu 40 mg de simvastatine ou un placebo, ces résultats ont été maintenus, de même que chez les patients suivis en ouvert pendant 6 mois supplémentaires. Les données de la littérature semblent confirmer l'efficacité de la simvastatine sur la réduction des paramètres lipidiques chez les patients avec HFHe. Néanmoins, compte tenu de leur faiblesse méthodologique (faibles effectifs, absence d'analyse statistique, non comparabilité des groupes...), ces résultats doivent être interprétés avec prudence.
- Les événements indésirables plus fréquemment rapportés avec simvastatine qu'avec placebo ont été : céphalée (34,9 % versus 31,9 %), douleurs abdominales (18,9 % versus 14,5 %), et nausées (16 % versus 14,5 %). L'expérience concernant la sécurité à long terme dans la population pédiatrique est actuellement limitée. Selon le RCP, les effets à long terme sur le développement physique et intellectuel et sur la maturation sexuelle sont inconnus.

- L'effet de la simvastatine n'a pas été étudié :
 - versus les autres statines ayant l'AMM dans l'HFHe chez l'enfant (rosuvastatine, pravastatine, atorvastatine, fluvastatine) ;
 - en termes de morbi-mortalité chez les enfants atteints d'HFHe ;
 - à des doses supérieures à 40 mg par jour chez les enfants atteints d'HFHe ;
 - en termes d'impact sur la croissance et la maturation sexuelle des enfants atteints d'HFHe.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par ZOCOR est important dans la population des enfants et adolescents (garçons au stade II et plus de la classification de Tanner et filles réglées depuis au moins un an, âgés de 10 à 17 ans) ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote.
- Chez les enfants et adolescents de 10 à 17 ans avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote, ZOCOR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V, inexistante) par rapport aux alternatives disponibles (atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, rosuvastatine).
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

* 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 solidarité nationale.

** 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 ».