

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### Avis 6 janvier 2016

#### ***simvastatine***

#### **ZOCOR 20 mg, comprimés pelliculés sécables**

Boîte de 28, code CIP : 34009 367 668 9 1  
Boîte de 84, code CIP : 34009 377 623 8 0

#### **ZOCOR 40 mg, comprimés pelliculés**

Boîte de 28, code CIP : 34009 361 106 9 4  
Boîte de 84, code CIP : 34009 377 625 0 2

Laboratoire MSD FRANCE

|                        |   |
|------------------------|---|
| Code ATC               | C10AA01 (Simvastatine)  |
| Motif de l'examen      | <b>Renouvellement de l'inscription</b>  |
| Listes concernées      | <b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>  |
| Indications concernées | <p><b>« Hypercholestérolémies</b></p> <p>Traitement des hypercholestérolémies primaires ou des dyslipidémies mixtes, en complément du régime, lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (par exemple, exercice physique, perte de poids) s'avère insuffisante.</p> <p>Traitement des hypercholestérolémies familiales homozygotes (HFHo) en complément du régime et des autres traitements hypolipidémiants (par exemple aphérèse des LDL) ou si de tels traitements sont inappropriés.</p> <p><b>Prévention cardiovasculaire</b></p> <p>Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires chez les patients ayant une pathologie cardiovasculaire avérée d'origine athéroscléreuse ou un diabète, avec cholestérol normal ou élevé en complément de l'effet de la correction des autres facteurs de risque et des autres traitements cardioprotecteurs. »</p> |

## **01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES**

---

|  |   |
|--|---|
| AMM  | Date initiale (reconnaissance mutuelle, pays rapporteur Royaume-Uni) ;<br>ZOCOR 20 mg : 06/05/1988<br>ZOCOR 40 mg : 27/02/2001                              |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I   |
| Classification ATC   | 2015<br>C Système cardiovasculaire<br>C10 Hypolipidémiants<br>C10A Hypolipémiants seuls<br>C10AA Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase<br>C10AA01 Simvastatine |

## **02 CONTEXTE**

---

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 07/05/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 2 février 2011, la Commission a considéré que le SMR de ZOCOR était important dans les indications de l'AMM.

## **03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT**

---

### **03.1 Indications thérapeutiques**

#### « Hypercholestérolémies

Traitements des hypercholestérolémies primaires ou des dyslipidémies mixtes, en complément du régime, lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (par exemple, exercice physique, perte de poids) s'avère insuffisante.

Traitements des hypercholestérolémies familiales homozygotes (HFHo) en complément du régime et des autres traitements hypolipidémiants (par exemple aphérèse des LDL) ou si de tels traitements sont inappropriés.

#### Prévention cardiovasculaire

Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires chez les patients ayant une pathologie cardiovasculaire avérée d'origine athéroscléreuse ou un diabète, avec cholestérol normal ou élevé en complément de l'effet de la correction des autres facteurs de risque et des autres traitements cardioprotecteurs. »

### **03.2 Posologie**

Cf. RCP

## **04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES**

---

### **04.1 Efficacité**

Le laboratoire a fait état de trois nouvelles études :

- l'étude Vuorio 2014<sup>1</sup>, dont l'objectif était de comparer l'efficacité en termes de réductions des taux de LDL-c et la tolérance de la simvastatine et du placebo chez des enfants et adolescents avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote,
- l'étude de la SEARCH Collaborative Group 2010<sup>2</sup>, dont l'objectif était de comparer l'efficacité en termes de réductions des taux de LDL-c et la tolérance de la simvastatine faible dose (20 mg/j) à la simvastatine forte dose (80 mg/j) chez des patients avec antécédents d'IDM.
- La publication de 2011<sup>3</sup> des résultats du suivi à long terme de l'étude HPS (après 11 ans).

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

### **04.2 Tolérance**

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (portant sur la période du 6 avril 2010 au 5 avril 2015). Au cours de cette période, l'exposition des patients au traitement peut être estimée à 10 181 162 patients-années. Au cours de cette période, 5 490 cas ont été rapportés dont 2 257 graves. Les événements les plus fréquents ont été :

- Des troubles musculo-squelettiques (2 988, 24%): myalgies (1 017), rhabdomyolyses (525) et spasmes musculaires (216).
- Des troubles généraux (1 530, 12%), avec notamment de la fatigue (140).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques « effets indésirables », et « mises et garde et précautions d'emploi » (cf. RCP actualisé 17/12/2014).

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

### **04.3 Données de prescription**

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel été 2015), ZOCOR a fait l'objet de 471036 prescriptions. ZOCOR est majoritairement prescrit dans les hypercholestérolémies (40% des prescriptions).

---

<sup>1</sup> Vuorio A et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jul 23;7:CD006401.

<sup>2</sup> Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group, Armitage J et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. Lancet. 2010;376:1658-69.

<sup>3</sup> Heart Protection Study Collaborative Group, Bulbulia R, Bowman L et al. Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20,536 high-risk individuals: a randomised controlled trial. Lancet. 2011 ;378:2013-20.

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les hypercholestérolémies familiales et non familiales et la prévention cardiovasculaire<sup>4,5,6,7,8,9</sup> et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 2 février 2011, la place de ZOCOR dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

## 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 2 février 2011 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

- Les affections cardio-vasculaires favorisées par l'hypercholestérolémie et les dyslipidémies peuvent entraîner des complications graves, pouvant engager le pronostic vital du patient.
- Les spécialités ZOCOR entrent dans le cadre d'un traitement préventif.
- Ces spécialités constituent un traitement de première intention après la prise en charge diététique des patients atteints d'hypercholestérolémies primaires ou de dyslipidémies mixtes, et un traitement de première intention en prévention primaire et secondaire.
- Le rapport efficacité /effets indésirables de ces spécialités dans les indications « biologiques » est moyen et il est important dans les indications « basées sur des études cliniques d'intervention».
- Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZOCOR 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 %

#### ► Conditionnements

Ils ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

<sup>4</sup> Benlian Pascale. Orphanet juillet 2008. [www.orpha.net](http://www.orpha.net)

<sup>5</sup> ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. European Heart Journal 2011; 32: 1769–1818.

<sup>6</sup> Farnier M et al. Diagnostic et traitement des hypercholestérolémies familiales (HF) chez l'adulte : recommandations de la nouvelle société française d'athérosclérose (NSFA). Presse médicale 2013;42: 930-950.

<sup>7</sup> Nordestgaard BG et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. European Heart Journal. 15 Août 2013.

<sup>8</sup> Cuchel M et al for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 2014 ;35:2146-57

<sup>9</sup> HAS. Efficacité et efficience des hypolipémiants : une analyse centrée sur les statines juillet 2010