

RAPPORT PUBLIC D'ÉVALUATION

ZOCOR 20 mg, comprimé enrobé sécable

ZOCOR 40 mg, comprimé pelliculé

INTRODUCTION

Le 03 janvier 2003 une extension d'indication a été octroyée au laboratoire Merck Sharp & Dohme Chibret pour la spécialité pharmaceutique Zocor[®], comprimé. Cette nouvelle indication s'étend à l'ensemble des patients pour lesquels une prévention des complications cardiovasculaires doit être envisagée, avec ou sans hyperlipidémie associée. Le principe actif de ce médicament est la simvastatine, qui est un hypolipémiant inhibiteur de l'HMG-CoA réductase.

Jusqu'à présent, Zocor[®] avait une autorisation de mise sur le marché dans l'indication : « hypercholestérolémies pures (type IIa) ou mixtes (type IIb et III) en complément d'un régime adapté et assidu. Cet effet s'accompagne d'une réduction des complications coronaires associées à l'hypercholestérolémie : en prévention secondaire (chez le coronarien avéré) en cas d'hypercholestérolémie modérée à sévère, ce traitement permet une réduction de la mortalité et du risque d'accident coronaire grave (décès de cause coronaire ou récurrence d'infarctus du myocarde) ».

En janvier 2003, les indications de Zocor[®] ont été libellées par extension de la façon suivante¹ :

- Indications cliniques basées sur des études cliniques d'intervention :
 - o Prévention des complications cardiovasculaires chez les patients ayant des antécédents de maladie coronaire avérée, d'accident vasculaire cérébral, d'artériopathie périphérique avec ou sans hyperlipidémie associée.
 - o Prévention des complications cardiovasculaires chez les patients diabétiques sans antécédents coronariens ni cérébrovasculaires ayant un haut risque cardiovasculaire avec au moins un des facteurs de risque suivants (hypertension, âge \geq 65 ans, créatinine élevée, tabagisme présent ou passé), avec ou sans hyperlipidémie associée.
 - o Dans les études cliniques 4S² et HPS³, le traitement par simvastatine a permis de réduire significativement la mortalité totale, le risque d'événements coronaires graves et les accidents vasculaires cérébraux ischémiques.
- Indications biologiques :
 - o Hypercholestérolémies pures (type IIa) ou mixtes (type IIb et III*) en complément d'un régime adapté et assidu.

Depuis, une harmonisation européenne a donné lieu le 21 janvier 2005 à l'indication suivante :

- Hypercholestérolémies :
 - o 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.
 - o Traitement des hypercholestérolémies familiales homozygotes en complément du régime et des autres traitements hypolipémiants (par exemple aphérese des LDL) ou si de tels traitements sont inappropriés.
- Prévention cardiovasculaire :
 - o 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.

¹ Pour ces indications, la poursuite du régime est toujours indispensable. La simvastatine n'est pas indiquée en cas d'hypertriglycéridémie isolée (type I, IV et V).

² Etude 4S : Scandinavian Simvastatin Survival Study, sur laquelle l'indication précédente était basée.

³ Etude HPS : Heart Protection Study, sur laquelle l'extension d'indication est basée.

1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

S'agissant d'une extension d'indication, aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier pharmaceutique initial de la simvastatine.

2. DONNEES TOXICOLOGIQUES

S'agissant d'une extension d'indication sans modification de la posologie (en termes de dose ou de durée de traitement) ni de la population à traiter (en termes d'âge), aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier toxicologique initial de la simvastatine.

3. DONNEES CLINIQUES

Cette demande d'extension d'indication est basée sur les résultats de l'étude HPS.

3.1. Recherche de dose

L'étude HPS de prévention des complications cardiovasculaires n'a étudié que la dose de 40 mg. Selon l'AMM, la dose recommandée de Zocor[®] est de 20 à 40 mg administrée en une prise par jour (posologie utilisée dans l'étude 4S).

3.2. Efficacité

L'étude HPS est une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, sur une durée moyenne de 5,3 ans, chez 20 536 patients (10 269 dans le groupe simvastatine, 40 mg par jour ; 10 267 dans le groupe placebo) âgés de 40 à 80 ans, avec ou sans hyperlipidémie (cholestérol total à l'inclusion > 1,35 g/L), ayant un risque élevé d'événements coronariens en raison d'un diabète, d'un antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'une autre maladie vasculaire cérébrale, d'une artériopathie périphérique ou d'une maladie coronarienne. A l'inclusion, 33% des patients avaient des concentrations de LDL-cholestérol inférieures à 1,16 g/L ; 25% des concentrations entre 1,16 g/L et 1,35 g/L ; et 42% des concentrations supérieures à 1,35 g/L.

Le critère primaire de jugement était l'effet de la simvastatine sur la mortalité totale (mortalité coronaire et mortalité non coronaire). Une diminution significative de 13% de la mortalité (toutes causes) dans le groupe traité par simvastatine par rapport au groupe placebo (1328 [12,9%] décès contre 1507 [14,7%]) a été observée, en relation avec une réduction significative des décès coronariens de 18% (587 [5,7%] décès contre 707 [6,9%]). Le nombre de patients à traiter pour éviter un décès (toutes causes) est de 57 (de 37 à 125) et de 86 (de 54 à 198) pour éviter un décès coronariens.

De nombreux critères secondaires d'efficacité ont étudié l'efficacité de la simvastatine. On a observé par rapport au groupe placebo une diminution significative de 27% des événements coronariens majeurs (critère combiné comprenant les infarctus du myocarde non fatals et les décès coronariens) (8,7% contre 11,8%). De même le risque d'accidents vasculaires cérébraux a été réduit significativement de 25% quelle qu'en soit l'origine, de 30% en cas d'origine ischémique, et le risque d'événements vasculaires majeurs (critère combiné comprenant les événements coronariens majeurs, les accidents vasculaires cérébraux et les interventions de revascularisation) a significativement diminué de 24%.

L'effet de la simvastatine a été étudié par sous-groupes de patients. La réduction du risque d'événements coronariens majeurs et d'événements vasculaires majeurs a été observée chez les patients traités par simvastatine avec ou sans maladie coronarienne, y compris chez les patients diabétiques, les patients hypertendus et les patients ayant une artériopathie périphérique ou une maladie vasculaire cérébrale. Cet effet a été retrouvé quels que soient l'âge du patient, le sexe, les concentrations initiales de cholestérol (notamment le LDL-cholestérol, le HDL-cholestérol et les triglycérides), la présence ou non d'une hypertension artérielle, d'un diabète, d'un traitement cardiovasculaire en début d'étude, d'une obésité ainsi que des habitudes concernant le tabac ou l'alcool.

3.3. Tolérance

De par sa taille, HPS a fourni l'essentiel des données de tolérance issues des essais contre placebo.

Les myopathies (symptômes musculaires + CK⁴ > 10 x LSN⁵) sont le seul événement indésirable grave clairement relié à la simvastatine et ont une incidence inférieure à 0,1%. L'incidence de rhabdomyolyse (4 cas pour 10 269 patients dans le groupe simvastatine, soit 0,04%) est compatible avec les données de la pharmacovigilance. Il est à noter que le tiers des patients a souffert de symptômes musculaires dans le groupe simvastatine et le groupe placebo.

Les taux d'arrêt de traitement dus à des effets indésirables ont été comparables dans les deux groupes (groupe simvastatine : 4,8% ; groupe placebo : 5,1%).

4. RAPPORT BENEFICE/RISQUE

Le rapport bénéfice/risque du produit a été considéré comme positif pour cette extension d'indication sur la base :

- d'une efficacité démontrée : diminution de 13% de la mortalité totale dans le groupe simvastatine par rapport au groupe placebo, en relation avec une réduction des décès coronariens de 18% ;
- d'un profil de sécurité acceptable.

Dans le cadre de la prévention des complications cardiovasculaires, le bénéfice est confirmé dans l'ensemble des sous-groupes de patients (cf. étude 4S) et il est révélé par l'étude HPS chez les femmes, les sujets âgés et les patients avec une concentration basse de LDL-cholestérol.

Globalement, le bénéfice du traitement par simvastatine est montré dans la prévention des complications cardiovasculaires qu'il y ait ou non une hyperlipidémie associée.

CONCLUSION

Le traitement par simvastatine est désormais indiqué chez l'ensemble des patients pour lesquels une prévention des complications cardiovasculaires doit être envisagée.

L'indication a donc été accordée à Zocor[®] dans la « 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 ».

La prescription d'une statine doit se référer aux recommandations nationales concernant la prise en charge des dyslipidémies.

⁴ CK : Créatine Kinase

⁵ LSN : Limite Supérieure à la Normale