HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 octobre 2011
14 septembre 2011

L'avis adopté par la Commission de la Transparence le 14 septembre 2011
a fait l'objet d'observations écrites examinées à la séance du 5 octobre 2011

VASTAREL 20 mg, comprimé pelliculé
Boîte de 60 comprimés (CIP : 322 050-6)
Boîte de 100 comprimés (322 051-2)

VASTAREL 20 mg/ml, solution buvable, gouttes
1 flacon de 60 ml (CIP : 322 752-0)

VASTAREL 35 mg, comprimé pelliculé à libération modifiée
Boîte de 60 comprimés (CIP : 357 245-8)
Boîte de 100 comprimés (CIP : 357 247-0)

Laboratoires SERVIER

Trimétazidine (dichlorhydrate)
Code ATC : C01EB15
liste II

Date des AMM :
VASTAREL 20 mg, comprimé pelliculé : 30/03/1978
VASTAREL 20 mg/ml, solution buvable, gouttes : 02/05/1979
VASTAREL 35 mg, comprimé pelliculé à libération modifiée : 06/08/2001

Motif de la demande :Réévaluation du service médical rendu en application de l'article R-163-21 du Code de la Sécurité Sociale.

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Trimétazidine (dichlorhydrate)

1.2. Indications

- Traitement prophylactique de la crise d'angine de poitrine
- Traitement symptomatique d'appoint des vertiges et des acouphènes »
- Traitement d'appoint des baisses d'acuité et des troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire.
- ***Le service médical rendu (SMR) par la Trimétazidine dans cette indication ayant été jugé insuffisant lors de la réévaluation effectuée en 2006, cette indication ne fera pas l'objet d'une nouvelle analyse dans cet avis.***

1.3. Posologie

« Un comprimé de 20 mg trois fois par jour ou un comprimé de 35 mg matin et soir ou 3 ml (60 gouttes) en trois prises, au moment des repas.

Le bénéfice du traitement doit être réévalué après trois mois et la trimétazidine doit être arrêtée en l'absence de réponse.

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent compte tenu de l'absence de données de sécurité et d'efficacité. »

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la commission du 6 novembre 1996
(Vastarel 20 mg comprimé et solution buvable)

Dans son indication ORL, le Vastarel a un effet symptomatique. Il présente une certaine utilité dans la stratégie thérapeutique des vertiges et des acouphènes. Compte tenu du service médical rendu la prise en charge du Vastarel est justifiée.

Avis de la commission du 14 février 2001
(Vastarel 20 mg comprimé et solution buvable) – Réévaluation du SMR

Le service médical rendu dans cette indication est modéré.

Avis de la commission du 15 mai 2002 (Vastarel 35 mg)

Le service médical rendu par VASTAREL 35mg est modéré dans le traitement symptomatique d'appoint des vertiges et des acouphènes
Aucune donnée clinique nouvelle n'est fournie par le laboratoire
Niveau d'ASMR : il s'agit d'un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).

Avis de la commission du 26 mars 2003
(Vastarel 20 mg comprimé et solution buvable) – Réévaluation du SMR

Service médical rendu : modéré.

Avis de la Commission du 5 juillet 2006 - Réévaluation du SMR dans l'indication « Traitement d'appoint des baisses d'acuité et des troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire »

Service médical rendu : insuffisant.

Avis de la commission du 28 mars 2007 – Réévaluation du SMR dans l'indication « Traitement symptomatique d'appoint des vertiges et des acouphènes »

Service médical rendu : faible.

Avis de la commission du 5 décembre 2007 – Renouvellement d'inscription

Traitement prophylactique de la crise d'angine de poitrine : service médical rendu modéré.
Traitement symptomatique d'appoint des vertiges et des acouphènes : service médical rendu faible.

Traitement d'appoint des baisses d'acuité et des troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire : service médical rendu insuffisant.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

C : système cardiovasculaire
C01 : médicaments en cardiologie
C01E : autres médicaments en cardiologie
C01EB : autres médicaments en cardiologie
C01EB15 : trimétazidine

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Indication angor stable :
RANEXA, ranolazine

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Indication angor stable :
Ce sont les autres médicaments indiqués dans la prise en charge de l'angor stable : bêtabloquants, inhibiteurs calciques, dérivés nitrés d'action prolongée, nicorandil : (ADANCOR, IKOREL et génériques), ivabradine (PROCORALAN), molsidomine (CORVASAL et génériques).

Indication vertiges et acouphènes :
Ce sont les autres spécialités indiquées dans les vertiges :

- acétylleucine : TANGANIL
- bêtahistine : SERC, BETASERC, EXTOVYL, LECTIL
- méclozine : AGYRAX

Les vasodilatateurs périphériques :

- ginko biloba : TANAKAN, TRAMISAL, GINKOGONK,
- piracétam : AXONYL, GABACET, NOOTROPYL

4 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

En 2005, une première enquête nationale de pharmacovigilance, consacrée à des syndromes parkinsoniens, a été menée et a conduit à modifier la rubrique « effets indésirables » du RCP de VASTAREL, ajoutant notamment le fait que la trimétazidine pouvait aggraver ou induire des symptômes parkinsoniens et être à l'origine de survenue de chutes.

L'enquête nationale de pharmacovigilance débutée en 2007 a conduit à modifier le paragraphe « mises en garde et précautions d'emploi » du RCP avec l'ajout d'une mention sur le fait que la trimétazidine pouvait aggraver ou induire des symptômes parkinsonniens, être à l'origine de chute liées à une hypotension artérielle ou une instabilité posturale ; la trimétazidine a alors été inscrite sur la liste II des substances vénéneuses.

L'enquête de pharmacovigilance s'est poursuivie et, au début de l'année 2010, l'Afssaps a souhaité réévaluer le rapport bénéfice/risque de ce médicament dans ses trois indications.

Cette réévaluation a été effectuée et lors de la commission d'AMM du 7 avril 2011 ses membres ont voté « contre le maintien » sur le marché de la trimétazidine dans ses trois indications accompagné d'une demande d'évaluation au niveau européen (article 31). L'EMA a débuté cette réévaluation le 19 mai 2011 et une première liste de question a été transmise au Laboratoire qui a répondu le 29 août 2011. Les conclusions de l'EMA sont attendues au cours du dernier trimestre 2011.

4.1. Efficacité

Seules les données cliniques en rapport avec les indications validées par l'AMM seront prises en compte dans cet avis.
En conséquence, les méta-analyses de Gutierrez 2008 et Gao 2011, qui se sont intéressées plus particulièrement aux patients insuffisants cardiaques, ne seront pas développées dans cet avis.

4.1.1. Angor stable

a. Rappel des données cliniques décrites dans l'avis d'inscription (35 mg) du 15 mai 2002

« Une étude clinique repose sur une épreuve d'effort standardisée réalisée 12 heures après la prise de VASTAREL 35mg ou d'un placebo dans une population ayant par ailleurs un traitement de fond par bêta-bloquant. Cette étude randomisée montre un allongement statistiquement significatif du délai d'apparition de sous-décalage du segment ST.
Il n'y a pas d'effets indésirables graves connus, y compris chez le sujet âgé.
Cette étude versus placebo établit l'efficacité anti-ischémique de la trimétazidine 35mg (VASTAREL 35mg) 12 heures après la prise ce qui permet une posologie à 2 prises par jour. »

b. Nouvelles données cliniques

Etude VASCO 2008 (rapport non publié)
L'objectif de cette étude comparative, randomisée, en double aveugle était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de deux posologies de VASTAREL (70 et 140 mg par jour) en association avec l'aténolol 50 mg/j versus placebo chez 1962 patients avec angor stable précédemment traités par aténolol* 50 mg/j suivis pendant 12 semaines.

** La posologie d'aténolol utilisée dans cette étude n'est pas optimale ; en effet, la posologie de l'aténolol, validée par l'AMM dans l'indication « Prophylaxie des crises d'angor » est de 100 à 200 mg par jour.*

Critères d'inclusion : patients avec un angor stable depuis au moins 3 mois (classe II ou III de la classification de la Canadian Cardiovascular Society- CCS) et un test de tolérance à l'effort (ETT) positif (marche sur tapis roulant selon le protocole de Bruce) et stables (variation <20%).
L'âge des patients inclus a été déterminé en fonction des co-morbidités : Patients de 30 à 80 ans avec maladie coronaire avérée[1] et hommes de 40 à 80 ans et femmes de 60 à 80 ans avec maladie coronaire non documentée.

Traitements :
- VASTAREL 70 mg/j, n=654,
- VASTAREL 140 mg/j, n=655,
- placebo n=653.

Critère principal d'évaluation : variation de la durée totale d'exercice (TED) après 12 semaines de traitement, évaluée à l'aide d'un test de tolérance à l'effort sur tapis roulant conformément au protocole de Bruce (cf. annexe).

RESULTATS : en intention de traiter
A l'inclusion le nombre moyen de crise d'angor était légèrement plus faible dans le groupe trimétazidine 70 mg/j (2,8 ± 3,9) que dans le groupe 140 mg/j (3,2 ± 4,9) et le groupe placebo (3,3 ± 4,9).
Après 12 semaines de traitement, aucune différence significative en termes de durée totale de l'exercice n'a été observée entre la trimétazidine 70 mg/j et 140 mg/j et le placebo : 17,2 ± 65,2 versus 21,9 ± 72,4 versus 15,9 ± 67,6, NS.

Méta-analyse Cochrane[2]
Une revue Cochrane, qui a inclus 23 études cliniques randomisées en double insu versus placebo impliquant au total 1378 patients avec angor stable, suivis pendant 8 semaines en moyenne, a été publiée en 2005.

Conclusion des auteurs : « Cette méta-analyse confirme l'efficacité modeste de la trimétazidine dans le traitement de l'angor stable, comparativement au placebo »

Compte-tenu de la publication de l'étude VASCO, le laboratoire a réalisé une actualisation de la revue Cochrane, incluant notamment les résultats de cette étude précitée.

RESULTATS : Au total, 27 études sont été incluses pour un total de 2713 patients.
Une amélioration de la durée totale de l'exercice de 23,31 secondes [2,65 ; 43,97] a été observée avec la trimétazidine par rapport au placebo.

Le niveau de preuve de ces résultats reste faible, compte tenu notamment des éléments ci-après :
- *Insuffisance de la qualité des études réalisées* : essais majoritairement anciens, de faibles effectifs, de méthodologie variable non conforme aux recommandations européennes (analyse en ITT souvent non disponible, absence de prise en compte de la multiplicité des analyses, critères primaires non définis a priori),
- *Nature intermédiaire des critères de jugement considérés,*

[1] maladie coronaire avérée définie par un antécédent d'infarctus du myocarde > 3 mois et/ou d'une revascularisation coronaire > 6 mois et/ou d'une sténose ≥ 50% d'une artère coronaire majeure.
[2] Ciapponi A et al. Trimetazidine for stable angina. The Cochrane collaboration 31 May 2005.

- *Probabilité élevée de biais de publication* dans la mesure où les essais ont été réalisés avant les bonnes pratiques cliniques apparues en 1987 et avant la loi Huriet adoptée en 1988, et avant que n'entre en vigueur l'obligation de déclarer un protocole lorsqu'on envisage la réalisation d'une étude.

- *Hétérogénéité inter-essais* :
  - un seul essai montre une différence très importante en faveur de la trimétazidine, posant le problème de la fiabilité de ses résultats,
  - les résultats des deux essais portant sur le dosage à 35 mg ne sont pas concluants,
  - enfin, plus les études sont récentes, moins leurs résultats apparaissent significatifs.

Méta-analyse en réseau

Cette méta-analyse en réseau, non publiée, a été réalisée sous le contrôle de deux experts (Prs Danchin et Grouin) par le laboratoire.

RESULTATS :

Cette méta-analyse montre une absence de différence entre la trimétazidine et les autres anti-angineux étudiés (dihydropyridines, dérivés nitrés, nicorandil, ranolazine) sur les paramètres ergométriques et la symptomatologie (prévention des crises angineuses et consommation de trinitrine d'action rapide).

Le niveau de preuve de ces résultats reste faible, compte tenu notamment des éléments ci-après :

- le choix d'exclure a priori de la méta-analyse les molécules bradycardisantes (bêtabloquants en particulier), même selon des considérations d'ordre réglementaire, reste discutable.
- l'analyse de la qualité des essais finalement inclus ne détaille pas le score de Jadad pour chaque essai en groupes parallèles.
- l'analyse de sensibilité n'a été réalisée que sur un seul critère : le plan expérimental des essais avec l'inclusion / exclusion systématique de tous les essais en cross-over.
- le choix a priori d'une méthode à effets aléatoires semble indiquer une hétérogénéité fréquemment retrouvée pour les effets thérapeutiques. Le rapport ne détaille malheureusement pas cette hétérogénéité pour chaque molécule et chaque critère de jugement considéré. On aurait aussi souhaité dans chaque cas une exploration détaillée des causes potentielles de l'hétérogénéité observée (ceci d'autant plus qu'aucune *synthèse descriptive* de la disparité clinique entre les essais n'a été formellement réalisée, même si l'on dispose de tableaux récapitulatifs en fin de rapport).
- le schéma du réseau de l'ensemble des comparaisons effectuées dans cette méta-analyse n'est pas disponible dans le rapport.

Conclusions sur les nouvelles données

Dans l'étude VASCO, après 12 semaines de traitement, aucune différence significative en termes de durée totale de l'exercice n'a été observée entre la trimétazidine 70 mg/j et 140 mg/j et le placebo : 17,2 ± 65,2 versus 21,9 ± 72,4 versus 15,9 ± 67,6, NS.

Le niveau de preuve des méta-analyses fournies est faible compte-tenu de l'ancienneté des essais inclus, du caractère pour la plupart non concluant de leurs résultats, de la nature des critères de jugement considérés, des courtes durées de suivi.

De ce fait, malgré des résultats statistiquement significatifs, ces méta-analyses ne permettent pas de conclure sur la pertinence clinique de la quantité d'effet observée.

Compte-tenu des incertitudes en termes d'efficacité, la prise en compte des effets indésirables observés sous trimetazidine sont indispensables pour l'évaluation de cette molécule.

c. Conclusions de la Commission d'AMM du 07/04/2011

« En cardiologie, la trimétazidine est indiquée dans le traitement de l'angine de poitrine. Nous disposons, pour cette indication, de données précliniques — données de sécurité d'emploi, données de prescription —, d'un protocole d'étude cinétique en fonction de l'âge et de la fonction rénale, et de données cliniques résultant de méta-analyses et de l'étude VASCO demandée par la Commission voici quelques années. (…)
Cette étude clinique a été déposée en 2008 (…). Cette étude est, de l'avis des méthodologistes, d'excellente qualité. Ses résultats, en revanche, sont décevants. Les résultats obtenus pour le critère principal ne sont pas significatifs, l'allongement de la durée totale de l'épreuve d'effort n'étant que de 17,2 secondes pour le dosage à 70 mg.
Trois méta-analyses ont été fournies depuis 2008. Elles ont été actualisées avec les données de l'étude VASCO. (…)
Le groupe de cardiologie a considéré que l'étude VASCO primait sur les autres, en raison de sa qualité. Il juge que l'efficacité de la trimétazidine dans le traitement de l'angine de poitrine est trop modeste, voire non démontrée, pour le plus fort dosage — 140 mg par jour — et que les effets secondaires, notamment, chez les patients âgés, les effets neurologiques, ne sont pas négligeables. Il a émis le souhait qu'une réflexion soit menée sur l'efficacité et la sécurité d'emploi des autres traitements de l'angor, à l'exclusion des bêtabloquants. »

4.1.2. Vertiges et acouphènes

1. Rappel des données disponibles lors de la réévaluation de VASTAREL dans son indication « Vertiges et acouphènes » (avis de la commission de la Transparence du 28 mars 2007)

« Le laboratoire a versé au dossier 5 études cliniques[3,4,5,6,7] déjà analysées par la Commission de la Transparence. Elles ne sont donc pas détaillées dans le présent avis.

Deux études cliniques nouvelles depuis le précédent avis ont été fournies :

- Une étude non publiée ayant évalué l'efficacité de la trimétazidine 35 mg versus placebo sur l'évolution du déficit auditif chez des patients atteints de presbyacousie (Etude France Cochlée). Il s'agit d'une indication hors AMM de ces spécialités. Cette étude ne sera pas détaillée dans le présent avis.
- L'étude VITTE[8] , ayant évalué l'efficacité de trimétazidine 35 mg versus placebo chez des patients atteints de troubles vestibulaires périphériques, qui a démontré l'efficacité de la trimétazidine 35 mg sur le score global de l'EquiTest et sur le critère C5 (composant vestibulaire du test) chez des patients atteints de troubles vestibulaires périphériques.
  L'efficacité de la trimétazidine 35 mg n'est pas significativement supérieure au placebo sur le critère C6, second composant vestibulaire du test.

  La Commission de la Transparence souligne que l'indication « troubles vestibulaires périphériques » ne correspond pas précisément à l'indication traitement symptomatique d'appoint des vertiges ».

[3] Wayoff. Double-blind trial of trimetazidine versus placebo in cochleovestibular disease. Sem Hop Paris 1984 ; 60 : 2729 - 2739.
[4] Kluyskens et al. Trimetazidine versus betahistine in vestibular vertigo. Double-blind study. Drugs Today 1990 ; 26 : 13-22.
[5] Martini et al. Trimetazidine versus betahistine in Meniere's disease. Double blind study. Drugs Today 1990 ; 26 : 23-31.
[6] Morgon et al. Trimetazidine and tinnitus : results of multicenter hospital study. Journal d'ORL 1988 : 30-35.
[7] Haguenauer et al. Trimetazidine and degenerative deafness. Effects on hearing and integration. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 1990 ; 107 : 51-56.
[8] Vitte E, Semont A, Paolino M, Pennaforte S. Assessment of vastarel 35 mg in patients with peripheral vestibular disorder : double-blind placebo-controlled study using the EquiTest as evaluation criterion. JF ORL, 2002 ; 51 (5): 2-7.

2. Nouvelles données cliniques

Le laboratoire a fourni les mêmes données cliniques que celles mentionnées dans l'avis du 28 mars 2007 précité.

L'étude Sterkers 2001 (non publiée) a également été citée ; cette étude, qui conclut sur le choix des critères de jugements à utiliser et le nombre de sujets nécessaires, n'apporte aucun résultat sur l'efficacité de la trimétazidine. En conséquence, elle ne sera pas développée dans cet avis.

Enfin, le laboratoire a déposé les documents de sa réponse transmise au CHMP le 29 août 2009 dans le cadre de la procédure de réévaluation du bénéfice/risque de la trimétazidine (article 31) ; ce document consiste en une nouvelle analyse des données cliniques précitées.

3. Conclusions de la commission d'AMM du 04/07/2011

« Pour l'indication du traitement des vertiges, nous disposons en plus de trois études versus le comparateur bêtahistine. Ces études ne sont pourtant pas définies comme des études de non infériorité de la trimétazidine par rapport à ce comparateur. L'étude relative à la presbyacousie a été transmise à l'Agence car le laboratoire est tenu, lors d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque, de communiquer à l'Agence l'ensemble des données d'efficacité disponibles. Cette étude n'a montré aucune différence pour le critère primaire.

Le groupe de Pneumologie, d'Ophtalmologie et d'ORL a émis un avis défavorable au maintien de l'indication de la trimétazidine en ORL, concluant que *« les études cliniques ORL ne permettent pas d'établir la démonstration d'un bénéfice clinique de la trimétazidine dans l'indication du traitement symptomatique d'appoint des vertiges et des acouphènes »*. Il note des défauts méthodologiques majeurs, et considère que *« sept des huit études ne correspondent plus aux exigences et critères de jugement d'efficacité établis dans ces pathologies, ni à la méthodologie actuellement requise pour démontrer une efficacité ».* En outre, compte tenu que la trimétazidine est prescrite, en ORL, à des patients âgés, à la dose maximale et pour une période longue, ses effets indésirables ne sont pas négligeables. »

4.2. Effets indésirables

1. Données issues des derniers rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR)

Selon les données transmises par le laboratoire, depuis sa commercialisation, l'exposition des patients à VASTAREL au niveau mondial est estimée à 503 millions patients-mois dont 218 millions patients-mois en France.

Les derniers PSUR disponibles couvrent la période du 7 février 2006 au 1er août 2010 :

- Dans le PSUR triennal (7 février 2006 au 6 février 2009), l'exposition des patients est estimée à 141 millions patients-mois. Au cours de cette période, 180 cas ont été rapportés dont 82,2% en France,
- Dans l'addendum couvrant la période du 7 février 2009 au 1er août 2010, 108 cas ont été rapportés dont 85 en France avec notamment 13 troubles gastro-intestinaux, 16 chutes, 16 symptômes parkinsoniens et 10 hypotensions orthostatiques.

2. Conclusions de la commission nationale de pharmacovigilance (CNPV) du 29/03/2011

La trimétazidine a fait l'objet de plusieurs points et enquêtes de pharmacovigilance depuis 2005 ; les résultats de la dernière enquête ont été présentés lors de la CNPV du 29/03/2011.

La base nationale française de Pharmacovigilance (BNPV) a été interrogée entre le 13 février 2008 au 3 janvier 2011. Au cours de cette période, 86 cas [49 Graves(G), 36 Non graves (NG) et 1 prise excessive sans EI] de la BNPV ont été retenus et analysés.

Concernant les données des PSUR transmis par les laboratoires, sur la période de 2008 à août 2010, 111 cas dont 68 doublons avec les cas de la BNPV ont été retenus et analysés.

Les effets indésirables rapportés ont été les suivants :

- 28 cas de chutes, hypotension artérielle, malaises, vertiges dont 16 cas pour lesquels la TMZ est le seul médicament suspect. Parmi les 14 cas d'hypotension artérielle ou d'hypotension orthostatique symptomatiques, 7 cas sont graves avec chutes.
- 63 cas d'effets neurologiques dont 48 cas (45 en France) de syndromes parkinsoniens et autres troubles moteurs apparentés (tremblements, rigidité musculaire et troubles de la marche, syndrome des jambes sans repos) qui surviennent presque toujours chez des patients sans trouble parkinsonien préalable connu. Ils sont, dans la plupart des cas, réversibles à l'arrêt de la TMZ, y compris après des mois ou des années d'évolution ;
- 15 cas d'effets cardiologiques et autres effets vasculaires ;
- 21 cas d'atteintes cutanéo-muqueuses ;
- 5 cas d'atteintes hépatiques et pancréatiques ;
- 9 cas de troubles de la coagulation et hémorragies ;
- 9 cas d'atteintes des lignées sanguines.

Conclusions du rapporteur de la PV :
« La problématique majeure de la trimétazidine concerne surtout les effets indésirables neurologiques. Le diagnostic par les praticiens d'un syndrome parkinsonien d'origine médicamenteuse en présence de trimétazidine est difficile à établir, malgré sa mention dans le RCP français, du fait de l'âge des patients traités par trimétazidine, de la possibilité d'aggravation progressive des symptômes, avec un délai de survenue de plusieurs semaines ou mois. Le risque de ne pas évoquer le rôle de la trimétazidine est à craindre, pour des troubles invalidants et chroniques, qui peuvent régresser quand on pense à arrêter le produit. Il s'agit donc d'un problème de morbidité préoccupant.

Aussi, à moins d'un bénéfice démontré de la trimétazidine, le profil de sécurité de ce produit paraît difficilement acceptable car source de morbidité avec une sous-notification probablement encore plus importante que d'habitude, en raison de la population concernée (sujets âgés/très âgés) et des effets induits (symptômes parkinsoniens).

Dans le cas où les AMM des spécialités à base de trimétazidine seraient maintenues, le rapporteur propose leur inscription sur la liste I, une surveillance neurologique avant et pendant la prescription et une contre-indication chez les parkinsoniens. »

3. Commission d'AMM du 07/04/2011

Suite à l'enquête de pharmacovigilance relative à tous les effets indésirables de la trimétazidine, conduite en 2008, la rubrique des effets indésirables a été modifiée, de nouvelles mises en garde ont été ajoutées (aggravation et induction de syndrome parkinsonien et la survenue de chute en relation avec une hypotension artérielle ou une instabilité posturale), et la trimétazidine a été inscrite sur la liste II des substances vénéneuses.

L'enquête de Pharmacovigilance réalisée au cours de ces trois dernières années (2007-2010) a conduit à retenir plus de cinq cents effets indésirables de la trimétazidine. Les sujets d'au moins soixante-quinze ans ne représentent que 14 % des effets non graves, mais 25 %

des effets graves. Parmi les effets indésirables retenus, on citera les effets graves ou nouveaux :

- l'hypotension artérielle, les vertiges, les malaises et les chutes, qui affectent principalement les sujets âgés ;
- un potentiel immuno-allergique, avec de nombreux effets cutanés et, possiblement, des effets hématologiques,
- des effets neurologiques où prédominent les symptômes parkinsoniens et troubles moteurs apparentés.

Concernant les symptômes parkinsoniens, très peu de cas avaient été recensés avant 2005 dans la base de pharmacovigilance et par les laboratoires pharmaceutiques ; en janvier 2011, quatre-vingt-un cas étaient répertoriés, et dix cas ont été enregistrés depuis. Au cours des trois dernières années, les syndromes parkinsoniens ont affecté 45 patients ; Si l'on considère que seuls 5 % des cas sont notifiés, on peut extrapoler à 900 cas les 45 cas constatés au cours des trois dernières années. Il faut souligner que, dans la majorité des cas, la trimétazidine est la seule cause retenue pour ces symptômes. Le sujet le plus jeune chez lequel les symptômes ont été constatés était âgé de cinquante-huit ans. L'aggravation, du fait de la prise de trimétazidine, d'une maladie de Parkinson préexistante, n'a été observée qu'une fois. Il semble donc que la trimétazidine induise ou révèle des troubles parkinsoniens.
Le délai médian de survenue des symptômes est de 400 jours ; mais certains sont apparus chez des sujets après seulement quelques années de traitement.

En conclusion, sauf si un bénéfice notable pour le patient est démontré pour ce médicament, le profil de sécurité de la trimétazidine ne paraît pas acceptable, car il est source d'une morbidité préoccupante, notamment induite par les syndromes parkinsoniens, ce d'autant qu'une sous-notification est probable.

5 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

5.1. Réévaluation du service médical rendu

Angor stable

L'angor chronique stable constitue le plus souvent l'expression d'une cardiopathie ischémique. Il s'agit d'une affection fréquente et grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Compte tenu d'une quantité d'effet faible dans le traitement de l'angine de poitrine et des risques de survenue d'événements graves associés à l'utilisation de la trimétazidine [manifestations neurologiques (symptômes parkinsoniens et troubles moteurs apparentés, vertiges, malaises et chutes), potentiel immuno-allergiques (atteintes cutanées) et troubles hématologiques (thrombopénies)] source d'une morbidité préoccupante notamment chez le sujet âgé, le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est défavorable par rapport à celui des aux autres thérapeutiques disponibles.

Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

> *Intérêt de Santé de publique :*
> L'angor chronique stable est une situation pathologique fréquente et grave. Son fardeau en termes de santé publique est important.
> L'amélioration de la prise en charge des cardiopathies ischémiques est un besoin en santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004*, GTNDO**).
> Au vu des résultats des essais cliniques disponibles, le bénéfice de la spécialité VASTAREL n'est pas démontré. Les données de tolérance mettent en évidence la survenue d'événements indésirables graves notamment de syndromes parkinsoniens. Compte tenu du nombre élevé de patients traités en France, la question d'un impact populationnel négatif se pose.
> Au total, l'intérêt de santé publique rendu de VASTAREL est négatif.
> ** Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politiq ue de Santé Publique : [rapport_DREES_indicateurs - juillet 2005]*
> *** GTNDO : Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)*

Le service médical rendu par VASTAREL (trimétazidine) et ses génériques est insuffisant au regard de celui des autres thérapeutiques disponibles pour justifier de sa prise en charge par la solidarité nationale, compte tenu d'une quantité d'effet faible et des risques de survenue d'événements graves (neurologiques et hématologiques) associés à son utilisation.

Vertiges et acouphènes

Les syndromes vertigineux et/ou les acouphènes n'entraînent, en règle générale, ni complications graves, ni handicap, mais peuvent, par leur caractère persistant, entraîner une dégradation parfois marquée de la qualité de vie.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Compte tenu d'une quantité d'effet mal établie dans le traitement des vertiges et acouphènes et des risques de survenue d'événements graves associés à l'utilisation de la trimétazidine [manifestations neurologiques (symptômes parkinsoniens et troubles moteurs apparentés, vertiges, malaises et chutes), potentiel immuno-allergiques (atteintes cutanées) et troubles hématologiques (thrombopénies)] source d'une morbidité préoccupante notamment chez le sujet âgé, le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est défavorable par rapport à celui des aux autres thérapeutiques disponibles.

.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses à ces spécialités.

Intérêt de Santé Publique :

Le fardeau de santé publique des vertiges et des acouphènes est faible. L'amélioration de leur prise en charge ne constitue pas un besoin de santé publique.

Les données disponibles ne permettent pas d'apprécier l'impact de VASTAREL sur l'amélioration de la qualité de vie par rapport à la stratégie thérapeutique habituelle. Compte tenu des données de tolérance mettant en évidence la survenue d'événements indésirables graves, notamment de syndromes parkinsoniens, et du nombre élevé de patients traités, la question d'un impact populationnel négatif se pose.

Au total, l'intérêt de santé publique rendu de VASTAREL est négatif.

Le service médical rendu par VASTAREL (trimétazidine) et ses génériques est insuffisant au regard de celui des autres thérapeutiques disponibles pour justifier de sa prise en charge par la solidarité nationale, compte tenu d'une quantité d'effet mal établie et des risques de survenue d'événements graves (neurologiques et hématologiques) associés à son utilisation.

5.2. Recommandations de la commission de la transparence

Avis défavorable au maintien de l'inscription des spécialités VASTAREL et leurs génériques sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

Avis favorable à la radiation de la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et de la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

Annexe

1. Protocole de Bruce (1971)

Palier	Minutes	Vitesse en km/h	Pente en degrés	Pente en %
I	3	2.7	5.7	10
II	3	4.0	6.9	12
III	3	5.5	8.0	14
IV	3	6.8	9.1	16
V	3	8.0	10.3	18

2. Etude EMERIAU[9]

L'étude Emeriau, randomisée en double-aveugle, avait pour objectif initial d'évaluer la tolérance primaire et l'interprétation des effets indésirables graves en fonction d'une pharmacocinétique de VASTAREL 70 mg/j en deux prises chez des patients âgés et très âgés suivis pendant 12 mois.

Résultats :

- le nombre de chutes a été plus élevé dans le groupe de patients traités par trimétazidine,
- le nombre d'effets indésirables graves est plus important lorsque l'aire sous la courbe des concentrations est de trois fois supérieure à une aire sous la courbe de référence.
- des concentrations importantes de trimétazidine ont été observées chez certains sujets très âgés, ce qui soulève une interrogation quant à l'innocuité de ce médicament chez ces patients.
- le pic de concentration plasmatique de trimétazidine, qui est inférieur à 100 ng/ml chez les sujets jeunes et sains qui ont reçu 20 mg de trimétazidine, peut être de plusieurs fois plus élevé chez les sujets âgés et/ou insuffisants rénaux.

[9] Commission d'AMM du 07/04/2011