HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

28 mars 2007

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)

Date de l'AMM :
VASTAREL 20 mg, comprimé pelliculé : 30/03/78
VASTAREL 20 mg/ml, solution buvable, gouttes : 02/05/79
VASTAREL 35 mg, comprimé pelliculé à libération modifiée : 06/08/2001

Motif de la demande : Réévaluation du service médical rendu de ces spécialités dans l'indication « traitement symptomatique d'appoint des vertiges et des acouphènes » conformément à l'article R163-21 du code de la sécurité sociale.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Trimétazidine (dichlorhydrate)

1.2. Indications

Traitement prophylactique de la crise d'angine de poitrine
Traitement d'appoint des baisses d'acuité et des troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire.

Traitement symptomatique d'appoint des vertiges et des acouphènes

1.3. Posologie

VASTAREL 20 mg comprimé : 60 mg par 24 heures, soit un comprimé trois fois par jour, au moment des repas.

VASTAREL 20 mg/ml, solution buvable, gouttes : 60 mg par 24 heures, soit 3 ml (60 gouttes) par jour en 3 prises au moment des repas.

VASTAREL 35 mg comprimé pelliculé à libération modifiée : un comprimé matin et soir au moment du repas.

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 niveau de service médical rendu dans cette indication est modéré.

Avis de la commission du 15 mai 2002 (Vastarel 35 mg)
Le niveau de 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 la firme
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
Niveau de service médical rendu : modéré.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2006)

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

Spécialités dont le principe actif est la trimétazidine et ayant la même indication :

- Trimétazidine Almus 20 mg comprimé ;
- Trimétazidine Arrow 20 mg comprimé et solution buvable ;
- Trimétazidine Biogaran 20 mg comprimé et solution buvable ;
- Trimétazidine Eg 20 mg comprimé et solution buvable ;
- Trimétazidine Ggam 20 mg comprimé et solution buvable ;
- Trimétazidine Ivax 20 mg comprimé et solution buvable ;
- Trimétazidine Merck 20 mg comprimé et solution buvable ;
- Trimétazidine MSD 20 mg comprimé ;
- Trimétazidine Qualimed 20 mg comprimé et solution buvable ;
- Trimétazidine Ratiopharm 20 mg comprimé et solution buvable ;
- Trimétazidine RPG 20 mg, comprimé ;
- Trimétazidine Sandoz 20 mg comprimé et solution buvable ;
- Trimétazidine Teva 20 mg comprimé et solution buvable ;
- Trimétazidine Winthrop 20 mg comprimé et solution buvable ;

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les autres spécialités indiquées dans le traitement symptomatique des vertiges et des acouphènes.

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Le laboratoire a versé au dossier 5 études cliniques[1,2,3,4,5] déjà analysées par la Commission de la Transparence. Elles ne sont donc pas détaillées dans le présent avis.

2 études cliniques nouvelles depuis le précédent avis ont été versées au dossier :
- 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[6] ayant évalué l'efficacité de trimétazidine 35 mg versus placebo chez des patients atteints de troubles vestibulaires périphériques.

Etude VITTE :
Cette étude a évalué l'efficacité de la trimétazidine 35 mg versus placebo chez des patients atteints de troubles vestibulaires périphériques au cours de 2 mois de traitement.
L'efficacité du traitement a été évaluée au moyen de « l'EquiTest » (test de posturographie dynamique informatisé), complété par le questionnaire DHI (Dizziness Handicap Inventory).

Le critère principal d'efficacité a été l'évolution du score global de l'EquiTest.
Parmi les critères secondaires, l'évolution des sous-scores C5 et C6 a été évaluée. Il s'agit des sous-scores correspondants à la composante vestibulaire du test.

Résultats :
53 patients ont été randomisés : 27 dans le groupe placebo et 26 dans le groupe trimétazidine 35 mg.

La posologie a été de 2 comprimés par jour pendant 2 mois.

Evolution des scores de l'EquiTest :
- Score global : le score global a augmenté de 60,2 % à 72,7 % dans le groupe trimétazidine versus 60,4 % à 68,7% dans le groupe placebo. L'amélioration du score global est significativement supérieure dans le groupe trimétazidine à celle du groupe placebo (20,8 % versus 13,7 %, p = 0,03).
- Critère C5 : le score a augmenté de 33,6 % à 58,1 % dans le groupe trimétazidine versus 33,9 % à 48,6 % dans le groupe placebo. L'amélioration du score C5 est significativement supérieure dans le groupe trimétazidine à celle du groupe placebo (72,9 % versus 43,4 %, p = 0,03).
- Critère C6 : le score a augmenté de 26,2 % à 53,4 % dans le groupe trimétazidine versus 25,5 % à 44,0 % dans le groupe placebo, sans différence significative.

[1] Wayoff. Double-blind trial of trimetazidine versus placebo in cochleovestibular disease. Sem Hop Paris 1984 ; 60 : 2729 - 2739.
[2] Kluyskens et al. Trimetazidine versus betahistine in vestibular vertigo. Double-blind study. Drugs Today 1990 ; 26 : 13-22.
[3] Martini et al. Trimetazidine versus betahistine in Meniere's disease. Double blind study. Drugs Today 1990 ; 26 : 23-31.
[4] Morgon et al. Trimetazidine and tinnitus : results of multicenter hospital study. Journal d'ORL 1988 : 30-35.
[5] Haguenauer et al. Trimetazidine and degenerative deafness. Effects on hearing and integration. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 1990 ; 107 : 51-56.
[6] 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.

7 patients ont arrêté le traitement en cours d'étude :

- 4 patients pour des raisons non médicales non précisées ;
- 1 patient du groupe placebo suite à un événement indésirable non précisé ;
- 1 patient du groupe trimétazidine suite à une insuffisance d'efficacité ;
- 1 patient du groupe trimétazidine suite à la disparition des symptômes cliniques.

Conclusions :

Cette étude a montré 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 ».

5 SERVICE MEDICAL RENDU

5.1. Caractère habituel de gravité des affections traitées[7]

Le vertige est une illusion de mouvement qui se manifeste par une impression de rotation ou de pseudo-ébriété.
Les acouphènes (bourdonnement, sifflement, tintement, etc…) sont des sensations auditives ne résultant pas d'une excitation extérieure de l'oreille. Ils peuvent être unilatéraux ou bilatéraux, et leur prévalence est équivalente chez l'homme et la femme. Les acouphènes surviennent plus souvent entre 40 et 70 ans.

Les vertiges et 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.

5.2. Rapport efficacité/effets indésirables

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est moyen .

5.3. Stratégie thérapeutique[8]

Vertiges :
La trimétazidine est un médicament symptomatique d'appoint.
Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses à ces spécialités.
Le traitement des vertiges est avant tout médical, le traitement chirurgical étant un traitement de seconde intention.

Les médicaments antivertigineux ont une action symptomatique.
- Dans les épisodes aigus, le traitement médicamenteux repose sur l'acétyl-leucine par voie intraveineuse.
- Dans les vertiges itératifs, en 1ère intention, le traitement médicamenteux repose sur les médicaments antivertigineux à base d'acétyl-leucine, de bétahistine et de méclozine.
La flunarizine, du fait de ses effets indésirables, est un traitement de recours (hors AMM).
La trimétazidine a une place limitée dans la prise en charge du vertige.

La kinésithérapie avec exercices vestibulaires permet la prise en charge de certains vertiges.
La rééducation vestibulaire est indiquée précocement en cas de syndrome vestibulaire déficitaire aigu unilatéral. En dehors de ces cas et au-delà de 2 mois, en fonction de l'évolution et de l'efficacité du traitement médical, une rééducation vestibulaire peut être un adjuvant utile au traitement médical.

Acouphènes :
La trimétazidine est un médicament symptomatique d'appoint.
Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses à ces spécialités.
Aucun traitement n'a clairement établi son efficacité dans cette indication.

[7] Tinnitus treatments, octobre 2005. AETNA. www.aetna.com/cpb/data/CPBA0406.html
[8] Vertiges chez l'adulte : stratégies diagnostiques, place de la rééducation vestibulaire. ANAES 1997

5.4. Intérêt en termes de santé publique

L'amélioration de la prise en charge des vertiges et des acouphènes ne constitue pas un besoin s'inscrivant dans le cadre d'une priorité de santé publique établie.
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.
En conséquence, VASTAREL ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique dans cette indication.

5.5. Recommandations de la commission de la transparence

Le service médical rendu par ces spécialités est faible dans le « Traitement symptomatique d'appoint des vertiges et des acouphènes».