



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 juillet 2006

Suite à la demande du ministre chargé de la Santé et de la Sécurité Sociale, la commission de la Transparence réexamine les spécialités suivantes uniquement dans l'indication suivante :

« Traitement d'appoint des baisses d'acuité et des troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire ».

VASTAREL 20 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 60 comprimés (CIP : 322 050-6)

Boîte de 100 comprimés (CIP : 322 051-2)

VASTAREL 20 mg/ml, solution buvable, gouttes

1 flacon de 60 ml avec compte-gouttes (CIP : 322 752-0)

VASTAREL 35 mg, comprimé pelliculé à libération modifiée

Boîte de 100 comprimés (CIP : 357 247-0)

Boîte de 60 comprimés (CIP : 357 245-8)

Laboratoires SERVIER

TRIMETAZIDINE (DICHLORHYDRATE DE)

Date de l'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 par les spécialités.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Trimétazidine (dichlorhydrate).

1.2. Indications remboursables

- 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.

1.3. Posologie

VASTAREL 20 mg :

60 mg par 24 heures, soit 1 comprimé 3 fois par jour, à absorber au moment des repas ou 3 ml (60 gouttes) par jour en 3 prises au moment des repas.

VASTAREL 35 mg :

Un comprimé matin et soir au moment du repas.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION

Avis de la commission du 26 mars 2003 (Vastarel 20mg comprimés et Vastarel 20 mg/ml solution buvable) - Réévaluation

Niveau de service médical rendu insuffisant pour justifier une prise en charge.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Traitement d'appoint des baisses d'acuité et des troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire.

5 études ont été fournies par le laboratoire.

- Etude CORNAND¹ (1982) :

Etude randomisée en double aveugle versus ginkgo biloba ayant évalué l'efficacité de la trimétazidine dans le traitement des vasculopathies dégénératives rétinienne.

La durée de l'étude a été de 3 mois, la posologie de la trimétazidine de 40 mg/jour et la posologie de ginkgo biloba de 160 mg/jour.

19 patients ont été randomisés.

¹ Cornand G. Intérêt thérapeutique du Vastarel 20 mg dans l'artériosclérose du fond d'œil. Essai en double aveugle contre produit de référence. Tempo Medical. 1982 ; 110 bis :66-8.

La mesure de l'efficacité a été réalisée à 6 semaines et à 3 mois de traitement. Aucun critère principal d'efficacité n'a été identifié. Les critères d'activité ont été multiples : champ visuel, sensibilité rétinienne, vision des couleurs, réfraction lumineuse, état anatomique. L'échelle de codification des résultats (résultat très bon, bon, utile ou nul) n'a pas été justifiée, ni validée.

Sur l'ensemble des critères, les deux groupes ne présentent pas de différence significative d'efficacité. Seul le paramètre d'acuité visuelle, évalué en nombre d'yeux améliorés, montre une différence significative entre les deux groupes de patients ($p < 0,05$) : 8/18 améliorations dans le groupe trimétazidine contre 7/20 dans le groupe ginkgo biloba.

Cette étude ne comportait pas de groupe placebo.

- Etude COUDERC² (1984) :

Etude randomisée en double aveugle versus placebo ayant eu pour objectif l'évaluation de l'efficacité de la trimétazidine sur les troubles chorio-rétiniens à composante ischémique.

La durée de l'étude a été de 4 mois et la posologie de la trimétazidine de 60 mg/jour.

32 patients ont été randomisés : 17 dans le groupe trimétazidine ; 15 dans le groupe placebo. Les principaux troubles chorio-rétiniens étaient l'occlusion veineuse rétinienne, la rétinopathie diabétique, l'ischémie ciliaire papillaire et la DMLA (dégénérescence maculaire liée à l'âge) .

Aucun critère principal d'évaluation n'a été identifié. L'appréciation de l'activité thérapeutique a porté sur la mesure de l'acuité visuelle de loin et de près de l'œil droit et de l'œil gauche, l'exploration du champ visuel avec l'appareil de Goldmann, l'examen du fond d'œil et l'angiographie fluorescéinique, avant et à la fin du traitement.

Résultats :

- Amélioration statistiquement significative de l'acuité visuelle de près de l'œil droit des patients traités par trimétazidine par rapport aux patients du groupe placebo ($p = 0,01$), mais pas de différence pour l'œil gauche.
- Champ visuel sans différence statistiquement significative entre les deux groupes, quel que soit l'œil.
- Fond d'œil : évolution statistiquement significative de la trimétazidine pour l'œil droit ($p = 0,038$) et pour l'œil gauche ($p = 0,012$).
- Angiographie : évolution statistiquement en faveur de la trimétazidine pour l'œil droit ($p = 0,01$) et pour l'œil gauche ($p = 0,04$).
- Evolution globale sans différence statistiquement significative entre les deux groupes après 4 mois de traitement.

- Etude ARON-ROSA et al³ (1988) :

Etude multicentrique, en double aveugle versus placebo ayant eu pour objectif l'évaluation de l'efficacité de la trimétazidine dans le traitement de syndromes ischémiques rétiens.

La durée de l'étude a été de 6 mois et la posologie de Vastarel de 60 mg/jour.

293 patients ont été inclus dans l'étude (groupe trimétazidine : 145 ; groupe placebo : 148).

Aucun critère principal n'a été identifié.

L'analyse a été réalisée en *per protocole*.

L'évaluation de l'efficacité a été réalisée par un bilan ophtalmologique comprenant une évaluation de l'acuité visuelle, un test d'Amsler, un examen du fond d'œil, et une angiographie à la fluorescéine. Ce bilan a été réalisé à l'entrée dans l'essai et après 6 mois de traitement.

Les patients inclus étaient atteints de dégénérescences maculaires séniles, de microangiopathies diverses, d'occlusions veineuses partielles, ou d'œdèmes cystoïdes

² Couderc JL, Lebuissou DA, Spira M. Interet therapeutique de Vastarel 20 mg dans les troubles chorio-rétiniens d'origine ischémiques. Rev Ophtal Française. 1984 ; 44 : 1-12.

³ Aron-Rosa et al. Etude multicentrique à double insu de la trimétazidine contre placebo dans les syndromes ischémiques rétiens. Ophtalmologie française 1988, numéro spécial.

maculaires de l'aphake.

Résultats :

- Dans les occlusions veineuses rétinienne partielles, l'évolution sous traitement de l'acuité visuelle de loin comme de près n'a pas été significativement différente entre les 2 groupes de patients. Aucune différence significative sur les hémorragies ni les oedèmes n'a été observée. En revanche, une aggravation statistiquement significative des lacunes de l'épithélium pigmentaire ($p < 0,05$) a été observée avec dans le groupe placebo. Les résultats de l'angiographie n'ont pas été comparés entre les 2 groupes.
- Dans les oedèmes cystoïdes maculaires de l'aphake, l'étude n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative sur l'ensemble des critères d'évaluation.
- Dans les dégénérescences maculaires séniles, aucune comparaison intergroupe n'a été effectuée.

- Etude PERDRIEL⁴ (1988) :

Compte tenu de sa méthodologie d'évaluation de doses de la trimétazidine administrée par voie injectable (spécialité n'ayant pas d'AMM en France), cette étude ne peut être prise en compte par la Commission de Transparence.

- Etude MILLARA⁵ (1988) :

Il s'agit d'une étude non comparative. Compte tenu de sa méthodologie, elle ne peut donc être prise en compte par la Commission de Transparence.

3.2. Effets indésirables

Rares troubles gastro-intestinaux (nausées et vomissements).

Comprimé à 20 mg : en raison de la présence de jaune orangé S (E110) et de rouge de cochenille A (E124), risque de réactions allergiques

3.3. Conclusion

Parmi les 5 études fournies par le laboratoire, deux d'entre elles, compte tenu de leur méthodologie, ne peuvent être prises en compte par la Commission de Transparence.

Ces études sont relativement anciennes. Aucune n'a identifié de critère principal d'efficacité. La mesure de l'efficacité a porté sur de multiples critères d'évaluation de pertinence limitée.

Il n'est méthodologiquement pas licite de chercher une significativité statistique dans un sous-groupe de patients lorsque l'analyse globale ne montre pas de significativité statistique.

Les pathologies ophtalmologiques des patients étaient très variées. Les populations ne peuvent être considérées comme homogènes.

Les résultats observés ne permettent pas d'évaluer une éventuelle quantité d'effet de la trimétazidine dans ces affections.

⁴ Perdiel. Etude électrophysiologique du mécanisme d'action pharmacodynamique de la trimétazidine. Etude contrôlée à simple insu avec croisement. Rev Ophtal Française. 1988 ; n°spécial : 21-7.

⁵ Millara E, Richetta R, Schutz D. Vastarel 20 mg et pathologie ischémique chorio-rétinienne. Ophtalmologie Française. 1988 ; n° spécial : 37-49.

4 SERVICE MEDICAL RENDU

Traitement d'appoint des baisses d'acuité et des troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire.

4.1. Caractère habituel de gravité des affections traitées

Les baisses d'acuité et les troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire peuvent entraîner un handicap important. Ils peuvent parfois conduire à une dégradation marquée de la qualité de vie.

4.2. Rapport efficacité/effets indésirables

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

Compte-tenu des insuffisances méthodologiques des études fournies par le laboratoire, une éventuelle quantité d'effet ne peut être précisée dans cette indication.

Pour les effets indésirables : cf 3.2.

Le rapport efficacité/effets indésirables de la trimétazidine est mal établi.

4.3. Stratégie thérapeutique

Ces symptômes sont rencontrés à l'occasion d'affections variées.

Les stratégies thérapeutiques de prise en charge de la DMLA (dégénérescence maculaire liée à l'âge) et du glaucome à pression normale ne sont pas abordées dans cet avis, dans la mesure où ces spécialités ne possèdent pas ces indications.

Il n'existe pas de recommandation qui préconise l'emploi de la trimétazidine dans les baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire.

Compte tenu des données disponibles et de l'absence de recommandation préconisant l'emploi de la trimétazidine dans l'ensemble de ces affections, la place de la trimétazidine dans la stratégie thérapeutique ne peut être précisée.

4.4. Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu :

- d'une efficacité mal établie ;
- de l'incapacité de la trimétazidine à apporter une réponse au besoin thérapeutique des baisses d'acuité et troubles du champ visuel;
- d'une place mal établie dans la stratégie thérapeutique,

ces spécialités ne présentent pas d'intérêt en termes de santé publique.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Le service médical rendu de ces spécialités est insuffisant dans les baisses d'acuité et les troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire.