

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
21 octobre 2015

PROKINYL LP 15 mg, gélule

Boîte de 30 (CIP : 34009 329 758 4 6)

Laboratoires TECHNI-PHARMA

DCI	métoclopramide (chlorhydrate)
Code ATC (2014)	A03FA01 (Stimulant de la motricité intestinale)
Motifs de l'examen	<p>Réévaluation du Service Médical Rendu des médicaments à base de métoclopramide à la demande de la Commission, en application de l'article R-163-21 du Code de la Sécurité.</p> <p>Renouvellement de l'inscription</p>
Listes concernées	<p>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</p> <p>Collectivités (CSP L.5123-2)</p>
Indications concernées	<p>« PROKINYL L.P 15 mg, gélule à libération prolongée est indiqué chez l'adulte dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la prévention des nausées et vomissements retardés induits par les antimitotiques. - la prévention des nausées et vomissements induits par une radiothérapie. - le traitement symptomatique des nausées et vomissements, incluant les nausées et vomissements induits par une crise migraineuse. Dans les crises migraineuses, le métoclopramide peut être utilisé en association avec des analgésiques oraux pour améliorer leur absorption. »

SMR	SMR modéré
ASMR	Sans objet
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement médicamenteux de 1^{ère} ou de 2^{ème} intention chez l'adulte.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM initiale	30/07/1987 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	A Voies digestives et métabolisme A03 Antispasmodiques, anticholinergiques et stimulants de la motricité intestinale A03F Stimulants de la motricité intestinale A03FA Stimulants de la motricité intestinale A03FA01 métoclopramide

02 CONTEXTE

Le métoclopramide est un neuroleptique antagoniste de la dopamine appartenant à la classe des stimulants de la motricité intestinale. Il est utilisé pour ses propriétés antiémétiques.

Chez l'adulte, le métoclopramide est, selon les spécialités, indiqué dans la prévention et/ou le traitement des nausées et vomissements, incluant ceux associés à la chimiothérapie, à la radiothérapie, à une intervention chirurgicale et à la migraine. Chez les enfants âgés de 1 an à 18 ans, le métoclopramide est réservé au traitement de seconde intention des nausées et vomissements post-opératoires (voie IV uniquement) et à la prévention des nausées et vomissements retardés induits par une chimiothérapie (voies orales et IV uniquement). Alors que PRIMPERAN peut être prescrit chez l'adulte et/ou chez l'enfant selon les spécialités, ANAUSIN METOCLOPRAMIDE et PROKINYL sont réservés à l'adulte.

Ces spécialités sont examinées dans le contexte de leur demande de renouvellement d'inscription (PRIMPERAN et PROKINYL) et à la demande de la Commission de la transparence qui souhaite réévaluer le service médical rendu suite à la réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque du métoclopramide dans toutes les populations, en particulier chez les enfants et les sujets âgés.

Dès 2010, suite à une première réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque chez les enfants, un risque accru d'effets indésirables neurologiques chez l'enfant sous métoclopramide a été identifié. La réévaluation européenne a débuté en décembre 2011 à la demande de la France (ANSM). L'ANSM soulignait que, malgré les diverses mesures de minimisation des risques mises en œuvre depuis des années, des effets indésirables étaient encore signalés dans la population pédiatrique.

Ces risques faisaient l'objet d'un suivi européen et national depuis plusieurs années.

En 2012, l'ANSM a décidé de contre-indiquer le métoclopramide en raison d'une efficacité peu établie chez l'enfant et des effets indésirables neurologiques et cardiologiques. De plus, les informations relatives aux effets indésirables neurologiques et cardiovasculaires avaient été renforcées dans le RCP des spécialités¹.

La réévaluation européenne a été finalisée le 20 décembre 2013². L'EMA a conclu que :

¹ Cf. Lettre d'information adressée aux prescripteurs et aux pharmaciens par l'ANSM en février 2012.

² Metoclopramide only containing medicinal products. Assessment report, CHMP, EMA/753989/2013, 20th December 2013.

- Chez l'enfant de moins de 1 an, le métoclopramide reste contre-indiqué dans toutes les indications en raison de la majoration du risque de troubles extrapyramidaux.
- Chez l'enfant âgé de plus de 1 an, le rapport bénéfice/risque du métoclopramide est jugé favorable dans deux indications comme traitement de seconde intention :
 - o « traitement des nausées et vomissements post-opératoires (voie IV) »
 - o « prévention des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie (voies orales et IV). »
- Chez l'adulte, le métoclopramide peut être prescrit pour une courte durée dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements, incluant ceux associés à la chimiothérapie, à la radiothérapie, à une intervention chirurgicale et à la migraine.
- Le rapport bénéfice/risque du métoclopramide est jugé défavorable dans les maladies chroniques en raison de l'augmentation du risque de survenue d'effets neurologiques. Il ne doit plus être utilisé dans des indications chroniques (telles que gastroparésie, dyspepsie, reflux gastro-oesophagien).
- Des mesures de minimisation des risques étaient requises afin d'améliorer le rapport bénéfice- risque parmi lesquelles la restriction des indications, l'utilisation de la dose minimale efficace pour une durée de traitement la plus courte possible (≤ 5 jours), modalités d'administration pour minimiser la survenue des effets cardiovasculaires ainsi que l'ajout de contre-indications, de mises en garde et de précautions d'emploi.
- Le retrait du marché des présentations fortement dosées en métoclopramide : suppositoires de 20 mg, formulations injectables ayant une concentration supérieure à 5 mg/mL, solution buvable pédiatrique dosée à 2,6 mg/mL.
- La solution buvable doit être administrée en utilisant un dispositif gradué adapté, afin de mesurer et d'administrer les doses avec précision chez les enfants comme chez les adultes.

Le RCP et la notice de tous les produits contenant du métoclopramide ont été modifiés afin d'intégrer ces données. Une lettre a été adressée en février 2014 aux professionnels de santé pour les informer des décisions prises.

Les spécialités à base de dompéridone ont fait l'objet d'une évaluation par la Commission de la transparence présentée dans un autre avis (avis du 22 juillet 2015).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« **PROKINYL L.P 15 mg, gélule à libération prolongée est indiqué chez l'adulte dans :**

- **la prévention des nausées et vomissements retardés induits par les antimétoprololiques.**
- **la prévention des nausées et vomissements induits par une radiothérapie.**
- **le traitement symptomatique des nausées et vomissements, incluant les nausées et vomissements induits par une crise migraineuse. Dans les crises migraineuses, le métoclopramide peut être utilisé en association avec des analgésiques oraux pour améliorer leur absorption. »**

04 POSOLOGIE

Les nouvelles posologies recommandées sont :

RESERVE A L'ADULTE.

Voie orale.

La dose recommandée est de 15 mg par prise, 1 à 2 fois par jour.

La dose journalière maximale recommandée est de 30 mg ou 0,5 mg/kg.

La durée du traitement maximale recommandée est de 5 jours.

Populations particulières :

Sujet âgé :

- Chez les sujets âgés, une diminution de la dose doit être envisagée, en tenant compte de la fonction rénale et hépatique et de la fragilité globale de l'état de santé.

Insuffisance rénale :

- Chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal (clairance de la créatinine ≤ 15 ml/min), la dose journalière doit être diminuée de 75 %.
- Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine comprise entre 15 et 60 ml/min), la dose doit être diminuée de 50 %.

Insuffisance hépatique :

- Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, la dose doit être diminuée de 50 %.

D'autres formes pharmaceutiques peuvent être plus appropriées pour une utilisation dans ces populations. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Les nausées et vomissements sont des symptômes associés à diverses étiologies.

Ces symptômes entraînent un inconfort, pouvant dégrader de façon significative la qualité de vie et, si elles perdurent, conduire à des complications telles que :

- des troubles hydroélectrolytiques et une déshydratation, pouvant engager le pronostic vital, notamment chez les personnes âgées, si les vomissements sont associés à une diarrhée, des troubles de conscience ou en cas d'impossibilité d'absorber des liquides
- une œsophagite ou une rupture de l'œsophage ;
- une déchirure longitudinale du cardia liée à l'effort de vomissements ou une inhalation bronchique avec pneumopathie, pouvant engager le pronostic vital.

Les nausées et vomissements post-opératoires, induits par la radiothérapie sont invalidants et entraînent une dégradation marquée de la qualité de vie. Ceux induits par les antimétopimazines ou d'autres médicaments (comme les agonistes dopaminergiques) peuvent compliquer et/ou compromettre la prise en charge des patients.

L'objectif de la prise en charge est de soulager l'inconfort du patient qui peut être important (nausées et vomissements induits par les anticancéreux ou la radiothérapie notamment).

Si la prescription d'un antiémétique est envisagée pour le soulagement des nausées et vomissements sans caractère de gravité, plusieurs médicaments sont disponibles en France. Certains relèvent d'une prescription médicale (médicaments à base de dompéridone, de métoclopramide et de métopimazine), d'autres non (médicaments à base d'antihistaminique H1 par exemple).

Pour la prévention et/ou le traitement des nausées et vomissements induits par les anticancéreux ou la radiothérapie, plusieurs médicaments sont recommandés. Selon l'importance du caractère émétisant attendu et du moment de survenue des nausées et vomissements (phase aiguë, retardée du traitement), le traitement antiémétique peut faire appel à un corticoïde, un sétron et l'aprépitant, prescrit seul ou en association. Pour la prévention ou le traitement des nausées post-opératoires, un sétron peut être prescrit si nécessaire, le dropéridol (DROLEPTAN injectable) ou l'alizapride (PLITICAN injectable) représentent une alternative. Dans ces indications, le métopimazine (VOGALENE) et le métoclopramide (PRIMPERAN) représentent des médicaments de seconde intention le plus souvent, sauf lorsque le risque d'effet émétisant attendu est faible.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Indication : **traitement symptomatique des nausées et vomissements chez l'adulte et/ou chez l'enfant**

DCI (NOM) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indications	Date de l'avis CT Motif	SMR	Prise en charge Oui/non
Dompéridone					
MOTILIUM 10 mg, comprimé MOTILIUM 1mg/mL, suspension buvable JANSSEN-CILAG	Oui	Soulagement des symptômes de type nausées et vomissements.	22/07/2015 RI/Réév	Faible chez l'adulte Insuffisant chez l'enfant	Oui (chez l'adulte)
PERIDYS 10 mg, comprimé PIERRE FABRE MEDICAMENT	Oui	Soulagement des symptômes de type nausées et vomissements.	22/07/2015 RI/Réév	Faible chez l'adulte Insuffisant chez l'enfant	Oui (chez l'adulte)
OROPERIDYS 10 mg, comprimé orodispersible PIERRE FABRE MEDICAMENT	Oui	Soulagement des symptômes de type nausées et vomissements.	22/07/2015 RI/Réév	Faible chez l'adulte Insuffisant chez l'enfant	Oui (chez l'adulte)
Métopimazine					
VOGALENE 15 mg, gélule VOGALENE LYOC 7,5 mg VOGALENE 0,1%, solution buvable VOGALENE 10 mg, suppositoire TEVA PHARMA	Oui	Traitement symptomatique des nausées et vomissements.	05/10/2011 RI	Modéré	Oui
VOGALENE 10 mg/1 mL, solution injectable TEVA PHARMA	Oui	Traitement symptomatique des nausées et vomissements.	05/10/2011 RI	Important	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

Indication : **prévention des nausées et vomissements post-opératoires chez l'adulte**

DCI (NOM) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indications	Date de l'avis CT Motif	SMR	Prise en charge Oui/non
Granisétron					
KYTRIL 3 mg/3 ml, solution injectable (IV) ROCHE	Non	Les solutions injectables de KYTRIL sont indiquées chez l'adulte dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements postopératoires.		Important	oui
Dropéridol					
DROLEPTAN 1,25 mg/2,5 ml, solution injectable PROSTRAKAN LTD	Non	Prévention et traitement des nausées et vomissement postopératoires (NVPO) chez les adultes.	16/04/2008	Important	Oui
DROLEPTAN 2,5 mg/1 ml, solution injectable PROSTRAKAN LTD	Non	Prévention des nausées et vomissements post-opératoires de l'adulte présentant un risque modéré à sévère de NVPO c'est à dire ayant au moins deux facteurs de risque au score simplifié d'APFEL.	16/04/2008	Important	Oui

Indication : **traitement des nausées et vomissements post-opératoires chez l'enfant âgé d'au moins 1 an**

DCI (NOM) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indications	Date de l'avis CT Motif	SMR	Prise en charge Oui/non
Ondansétron					
ZOPHREN 2 mg/mL, solution injectable GLAXOSMITHKLINE	Non	Prévention et traitement des nausées et vomissements postopératoires chez l'enfant à partir de 1 mois.	06/03/2013	Important	Oui
DROLEPTAN 1,25 mg/2,5 ml, solution injectable PROSTRAKAN LTD	Non	Prévention et traitement des nausées et vomissement postopératoires (NVPO) en seconde intention chez les enfants (âgés de 2 à 11 ans) et les adolescents (âgés de 12 à 18 ans).	16/04/2008	Important	Oui (Coll.)
DROLEPTAN 2,5 mg/1 ml, solution injectable PROSTRAKAN LTD	Non	Traitement des nausées et vomissements post-opératoires.	16/04/2008	Important	Oui (Coll.)

Indication : **Prévention des nausées et vomissements induits par une radiothérapie chez l'adulte**

DCI (NOM) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indications	Date de l'avis CT Motif	SMR	Prise en charge Oui/non
Granisétron					
KYTRIL 1 mg, comprimé KYTRIL 2 mg, comprimé ROCHE JANSSEN-CILAG	Non	Les comprimés de KYTRIL sont indiqués chez l'adulte dans la prévention des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie et la radiothérapie	17/06/2015	Important	Oui
KYTRIL 3 mg/3 mL, solution injectable (IV) ROCHE	Non	Prévention des nausées et vomissements retardés induits par la radiothérapie.	17/06/2015	Important	Oui
Ondansétron					
ZOPHREN 2 mg/mL, solution injectable GLAXOSMITHKLINE	Non	Prévention et traitement des nausées et vomissements aigus induits par la radiothérapie hautement émétisante chez l'adulte.	06/03/2013	Important	Oui
ZOPHREN 4 mg, comprimé ZOPHREN 8 mg, comprimé ZOPHREN 4 mg, lyophilisat ZOPHREN 8 mg, lyophilisat ZOPHREN 4 mg/5 mL, sirop GLAXOSMITHKLINE	Non	Prévention et traitement des nausées et vomissements aigus et retardés induits par la radiothérapie hautement émétisante chez l'adulte.	06/03/2013	Important	Oui

Indication : **Prévention des nausées et vomissements retardés induits par une chimiothérapie chez l'adulte et/ou chez l'enfant âgé d'au moins 1 an**

DCI (NOM) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indications	Date de l'avis CT Motif	SMR	Prise en charge Oui/non
Métopimazine					
VOGALENE 10 mg/1 mL, solution injectable TEVA PHARMA	Oui	Prévention et traitement des vomissements induits par la chimiothérapie anticancéreuse.	05/10/2011 RI	Important	Oui
Alizapride					
PLITICAN 50 mg/2 mL, solution injectable SANOFI-AVENTIS FRANCE	Non	Traitement préventif et curatif des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie antimétabolique.	04/09/2013	Important	Oui

Granisétron					
KYTRIL 1 mg, comprimé KYTRIL 2 mg, comprimé ROCHE	Non	Les comprimés de KYTRIL sont indiqués chez l'adulte dans la prévention des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie et la radiothérapie.	17/06/2015	Important	Oui
KYTRIL 3 mg/3mL, solution injectable (IV) ROCHE	Non	KYTRIL solution injectable est indiqué dans la prévention des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 2 ans.	17/06/2015	Important	Oui
Ondansétron					
ZOPHREN 4 mg, comprimé ZOPHREN 8 mg, comprimé ZOPHREN 4 mg, lyophilisat ZOPHREN 8 mg, lyophilisat ZOPHREN 4 mg/5 mL, sirop GLAXOSMITHKLINE	Non	Prévention et traitement des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement à hautement émétisante chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 mois.	06/03/2013	Important	Oui
ZOPHREN 16 mg, suppositoire GLAXOSMITHKLINE	Non	Prévention et traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique modérément émétisante dans les cas où la voie orale n'est pas adaptée.	06/03/2013	Important	Oui
Palonosétron					
ALOXI 250 µg/5 mL, solution injectable VIFOR FRANCE (HELSINN BIREX PHARMACEUTICAL)	Non	ALOXI est indiqué chez l'adulte dans : <ul style="list-style-type: none"> - la prévention des nausées et vomissements aigus associés aux chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes ; - la prévention des nausées et vomissements associés aux chimiothérapies anticancéreuses modérément émétisantes. ALOXI est indiqué chez les enfants âgés de 1 mois et plus et les adolescents dans : <ul style="list-style-type: none"> - la prévention des nausées et vomissements aigus associés aux chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes ; 	21/11/2012	Important	Oui Non agréé Coll. à la date du 01/06/2015 chez les enfants âgés de 1 mois et plus (demande à l'étude).

		- la prévention des nausées et vomissements associés aux chimiothérapies anticancéreuses modérément émétisantes.			
Aprépitant					
EMEND 80 mg, gélule EMEND 125 mg, gélule EMENG 80 mg/125 mg, gélule MSD FRANCE	Non	<ul style="list-style-type: none"> - Prévention des nausées et des vomissements aigus et retardés associés à une chimiothérapie anticancéreuse hautement émétisante comprenant du cisplatine chez l'adulte. - Prévention des nausées et des vomissements associés à une chimiothérapie anticancéreuse moyennement émétisante chez l'adulte. <p>EMEND est administré durant 3 jours dans le cadre d'un schéma thérapeutique comportant un corticostéroïde et un antagoniste 5-HT3. La dose recommandée est de 125 mg par voie orale une fois par jour une heure avant le début de la chimiothérapie à J1 et de 80 mg par voie orale une fois par jour à J2 et J3.</p>	27/05/2009	Important	Oui
Bétaméthasone					
CELESTENE 2 mg, comprimé dispersible CELESTENE 0,05%, solution buvable (gouttes) CELESTENE 4 mg/mL, solution injectable MSD FRANCE	Non	Traitement antiémétique au cours des chimiothérapies antinéoplasiques.	07/09/2011	Important	Oui
Dexaméthasone					
DECTANCYL 0,5 mg, comprimé SANOFI-AVENTIS FRANCE	Non	Traitement antiémétique au cours des chimiothérapies antinéoplasiques.	26/11/2008	Important	Oui

Prednisone					
CORTANCYL 1 mg, comprimé CORTANCYL 5 mg, comprimé CORTANCYL 20 mg, comprimé SANOFI-AVENTIS FRANCE	Non	Traitement antiémétique au cours des chimiothérapies antinéoplasiques.	20/11/2013	Important	Oui
Prednisolone					
SOLUPRED 5 mg, comprimé effervescent SOLUPRED 5 mg, comprimé orodispersible SOLUPRED 20 mg, comprimé effervescent SOLUPRED 20 mg, comprimé orodispersible SOLUPRED 1 ml/mL, solution buvable - Flacon de 50 ml avec bouchon sécurité enfant et seringue doseuse (4 graduations : 0,5 ml, 1 ml, 1,5 ml, 2 ml) SANOFI-AVENTIS FRANCE	Non	Traitement antiémétique au cours des chimiothérapies antinéoplasiques.	21/07/2010	Important	Oui
Méthylprednisolone					
MEDROL 4 mg, comprimé MEDROL 16 mg, comprimé PFIZER PFE FRANCE	Non	Traitement antiémétique au cours des chimiothérapies antinéoplasiques.	20/11/2013	Important	Oui

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Selon l'indication et l'âge du patient, les comparateurs cliniquement pertinents sont les spécialités à base de :

Chez l'adulte

Traitement symptomatique des nausées et vomissements incluant les crises migraineuses :

- **dompéridone (MOTILIUM, PERIDYS, OROPERIDYS, voie orale)**
(La dompéridone n'est pas indiquée en cas de nausées et vomissements induits par une crise migraineuse).
- **métopimazine (VOGALENE voies orale et injectable)**

Prévention des nausées et vomissements post-opératoires

- **granisétron (KYTRIL injectable)**

Prévention des nausées et vomissements induits par une radiothérapie

- **ondansétron (ZOPHREN comprimé, lyophilisat, sirop et injectable)**
- **granisétron (KYTRIL injectable)**

Prévention des nausées et vomissements retardés induits par une chimiothérapie

- **métopimazine (VOGALENE injectable)**
- **alizapride (PLITICAN injectable)**
- **un sétron à base d'ondansétron (ZOPHREN comprimé, lyophilisat, sirop, suppositoires), de granisétron (KYTRIL injectable) ou de palonosétron (ALOXI injectable)**
- **aprépitant (EMEND gélule).**

Un corticoïde (CELESTENE, CORTANCYL, DECTANCYL, MEDROL, SOLUPRED) peut être prescrit en association à un sétron notamment.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Sans objet. PROKINYL a une AMM uniquement en France.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Seuls les derniers avis rendus par la Commission sont présentés ci-dessous :

Date de l'avis (motif de la demande)	10 décembre 1999 Réévaluation du SMR
Indication	nausées et vomissements. Manifestations dyspeptiques pouvant être liées à un trouble de la motricité digestive. Préparations à certaines explorations du tube digestif.
SMR	Modéré dans les nausées et vomissements

Date de l'avis (motif de la demande)	02 avril 2003 Réévaluation du SMR
Indications	Traitement symptomatique des nausées et vomissements. Manifestations dyspeptiques pouvant être liées à un trouble de la motricité digestive. Préparations à certaines explorations du tube digestif.
SMR	Modéré dans le traitement symptomatique des nausées et vomissements. Insuffisant dans les deux autres indications.

Date de l'avis (motif de la demande)	07 novembre 2007 Demande de renouvellement d'inscription
Indications	Traitement symptomatique des nausées et vomissements.
SMR	Modéré

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Depuis le précédent avis rendu par la Commission, une revue des données cliniques (efficacité et effets indésirables) a été faite par le PRAC en 2013 dans le cadre de la réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de métoclopramide. L'analyse de ces données a été publiée en décembre 2013³ ; un résumé de ces données est proposé dans cet avis.

Sont également présentées des données d'utilisation, ainsi que les résultats de deux études pharmacoépidémiologiques, non prises en compte dans le rapport européen, ayant évalué le lien entre métoclopramide et arythmies ventriculaires graves et morts subites cardiaques : une étude post-AMM non publiée (PASS⁴, Navarro et al) et une étude publiée en 2015 (Chen et al, 2015⁵).

09.1 Efficacité

9.1.1 Données provenant du rapport d'évaluation européen

L'efficacité du métoclopramide dans le traitement des nausées et les vomissements a été étudiée dans des diverses situations cliniques.

Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (NVIC)

Chez l'adulte, des données relatives au traitement des NVCI **aigus** (c'est-à-dire survenant dans les 24 heures après la prise des anticancéreux) ne sont pas présentées, cette indication n'ayant pas été validée par l'AMM.

³ Assessment report Procedure under Article 31 of Directive 2001/83/EC Domperidone-containing medicinal products International non-proprietary name: domperidone Procedure number: EMEA/H/A-31/1365. European Medicines Agency. 06 March 2014 EMA/152501/2014 Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC).

⁴ PASS : Post-Authorization Safety Study

⁵ Chen HL1, Hsiao FY. Domperidone, cytochrome P450 3A4 isoenzyme inhibitors and ventricular arrhythmia: a nationwide case-crossover study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015;24(8):841-8.

Dans la prévention des NVCI **retardés**, selon les résultats d'une méta-analyse portant sur 6 études cliniques ayant inclus un total de 700 patients (Jordan K et al, 2009⁶), aucune différence d'efficacité n'a été mise en évidence entre des sétrons (antagonistes 5HT3) et le métoclopramide prescrit per os à la posologie de 10 à 20 mg x 3 ou 4/j après chimiothérapie modérément émétisante. Les résultats sont à prendre avec précaution du fait de l'hétérogénéité des études. De plus, seul un abstract a été publié.

Aucune donnée n'est rapportée à la posologie de l'AMM actuellement recommandée (30 mg/j maximum).

Chez l'enfant, il n'y a pas de donnée établissant l'efficacité en seconde intention du métoclopramide dans la prévention des NVCI retardés. En 1^{ère} intention (hors AMM), le PRAC a estimé que les données des 9 études cliniques prises en compte ne permettaient pas de conclure à l'efficacité du métoclopramide dans le traitement des NVCI (« *efficacy of metoclopramide in the treatment of CINV appears to be doubtful* »).

Nausées et vomissements induits par la radiothérapie (NVIR) chez l'adulte

Chez l'adulte, les résultats d'une analyse groupée de quatre études randomisées ayant comparé l'efficacité d'un sétron (ondansétron dans une étude, topisétron dans trois études) à celle du métoclopramide pour prévenir les NVIR aigus sont disponibles. Ces études sont tirées d'une revue de neuf études comparatives randomisées dans la prophylaxie des NVIR, comparant un antagoniste 5HT3 à un comparateur actif (Salvo N, 2012⁷). Selon les résultats de l'analyse groupée des résultats de ces quatre études (n=109), les deux sétrons ont été plus efficaces que le métoclopramide (odds ratio : 0,27, IC95% [0,15 ; 0,47]) dans cette indication. A noter que dans l'une des études prise en compte (Dincer et al), la posologie du métoclopramide a été le double de celle préconisée par l'AMM actuelle.

Extrait de la publication :

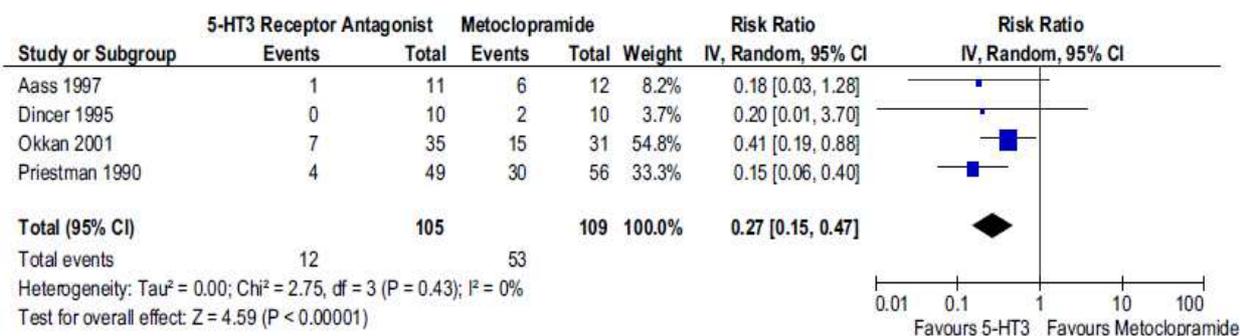


Fig. 5. Number of patients without complete control of emesis (no vomiting) for duration of study period with 5-hydroxytryptamine-3 (5-HT3) receptor antagonist vs. metoclopramide. CI = confidence interval.

Les résultats d'une étude ouverte rétrospective (Mystakidou et al, 2010⁸) sont aussi rapportés. L'objectif était de déterminer le traitement préventif le plus efficace pour prévenir les nausées et vomissements induits par une radiothérapie. Les 576 patients inclus ont été répartis dans l'un des groupes suivants : tropisétron seul (120 patients) ou associé à la dexaméthasone (129 patients), métoclopramide (101 patients), dexathésazone seul (119 patients) ou associé au métoclopramide (107 patients). La survenue de nausées et de vomissements a été enregistrée à l'inclusion, après 24 h, 72h et à la fin de chaque semaine de radiothérapie. Le traitement préventif le plus efficace a

⁶ Jordan K, et al. A meta-analysis comparing metoclopramide vs. 5-HT3-RAs in delayed emesis in moderate emetogenic chemotherapy. *Onkologie* 2012 ;35:252 abstract V839.

⁷ Salvo N et al. Prophylaxis of radiation-induced nausea and vomiting using 5-hydroxytryptamine-3 serotonin receptor antagonists: A systematic review of randomized trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:408-417.

⁸ Mystakidou K et al. A comparative study of prophylactic antiemetic treatment in cancer patients receiving radiotherapy. *J BUON* 2010 ;15(1):29-35.

été celui associant tropisétron + dexaméthasone. La méthodologie de cette étude comparative peut avoir biaisé ces résultats.

Il n'y a pas de donnée disponible évaluant le métoclopramide en traitement de deuxième intention.

Nausées et vomissements post-opératoires

Chez l'adulte, une revue Cochrane (2006⁹) des études comparatives, randomisées, publiées jusqu'en mai 2004 a évalué l'efficacité et la tolérance des antiémétiques dont le métoclopramide dans la prévention des nausées et/ou vomissements post-opératoires. Le métoclopramide a été évalué dans 158 études sur les 737 retenues (103 237 patients). Dans les 24h suivant l'intervention, la proportion de patient ayant eu des nausées/vomissements a été de 61% chez les patients traités par le métoclopramide, 47% chez ceux ayant reçu un sétron, 23% la dexaméthasone et 80% un placebo. Selon ces données, le métoclopramide est plus efficace qu'un placebo pour traiter les nausées (RR=0,82, IC95% [0,76 ; 0,88]) et les vomissements (RR=0,75, IC95% [0,70 ; 0,81]). Aucune conclusion ne peut être tirée sur son efficacité relative. Selon les données analysées, l'efficacité préventive dans cette situation serait faible : en moyenne, 28 patients seulement sur 100 tireraient un bénéfice clinique perceptible d'un traitement préventif par antiémétique dans cette situation.

Chez l'enfant, le rapport du PRAC fait état d'une étude randomisée, double aveugle (Bolton CM et al, 2007¹⁰) où l'efficacité du métoclopramide a été comparée à celle de l'ondansétron par voie intraveineuse chez enfants devant subir une amygdalectomie. Le critère principal d'évaluation était la survenue de vomissements dans la période postopératoire immédiate. L'incidence des vomissements a été de 25% dans le groupe ondansétron et de 37% dans le groupe métoclopramide, soit une différence de 12% (IC95% [4,4 ; 19,7]). Cette différence, comparée à la zone d'équivalence préspecifiée de 0-15%, n'a pas été significative. L'odds ratio a été de 0,57 (IC95% [0,39 ; 0,82]). Selon cette étude, l'ondansétron est plus efficace que le métoclopramide, dans la prévention des vomissements postopératoires.

Selon le PRAC, l'efficacité du métoclopramide a été établie à la posologie de 0,15 mg/kg par voie parentérale (études non référencées) et principalement chez des enfants âgés de 2 ans ou plus.

Traitement symptomatique des nausées et vomissements incluant la migraine chez l'adulte

Le rapport fait état principalement de données dans le cadre de la survenue de crises migraineuses.

Selon les résultats d'une revue Cochrane actualisée en 2013, l'ajout de 10 mg de métoclopramide à 1 000 mg d'aspirine réduit la survenue des nausées (p<0,001) et des vomissements (P=0,002) par rapport à l'aspirine seule.

D'autres méta-analyses sont en faveur d'une efficacité du métoclopramide pour réduire la douleur de la crise de migraine :

- Deux revues Cochrane ont évalué l'intérêt de l'aspirine (Kirthy ¹¹) ou du paracétamol (Derry 2010¹²) avec ou sans antiémétique dans la prise en charge des migraines aiguës chez l'adulte. Les conclusions ont été les suivantes :
 - l'ajout de métoclopramide 10 mg à 1 000 mg d'aspirine a réduit les nausées et les vomissements associés à la migraine, par rapport à l'aspirine 1 000 mg seule.
 - le paracétamol 1 000 mg associé au métoclopramide 10 mg et le sumatriptan 100 mg par voie orale fournissent des niveaux similaires de soulagement en termes de

⁹ Carlisle JB, Stevenson CA. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting (Review). The Cochrane Collaboration. 2006, Issue 3.

¹⁰ Bolton CM, Myles PS, Carlin JB, Nolan T. Randomized, double blind study comparing the efficacy of moderate-dose metoclopramide and ondansetron for the prophylactic control of postoperative vomiting in children after tonsillectomy. Br J Anaesth 2007; 99:699-703

¹¹ Kirthy V, Moore RA . Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults (review). Cochrane 2013.

¹² Derry S, Moore RA. Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 4.

céphalées et de sensibilité à la lumière et au bruit à 2 heures. Aucune conclusion n'a été donnée sur les nausées et les vomissements. Les événements indésirables graves ont plus fréquents avec le sumatriptan 100 mg qu'avec le paracétamol 1 000 mg associé au métoclopramide 10 mg.

- Une revue (Azzopardi, 2008¹³) a comparé l'efficacité de l'association métoclopramide oral + analgésique à celle un triptan par voie orale dans le traitement de la migraine. Pour tous les critères d'efficacité évalués, dont la migraine associée à des nausées et vomissements, le sumatriptan et le zolmitriptan ont été aussi efficaces ou plus efficaces que l'association métoclopramide oral + analgésique. Le niveau de preuve de ce résultat est limité.
- Une méta-analyse (Gong, 2012¹⁴) a évalué l'efficacité du métoclopramide dans le traitement des crises de migraine. Un total de 16 essais comparatifs randomisés ont été retenus, avec 985 patients recevant du métoclopramide, 267 un placebo et 816 d'autres médicaments. Le taux de rémission dans le groupe métoclopramide a été plus élevé que celui dans le groupe placebo. Aucune différence sur ce critère n'a été mise en évidence avec les groupes recevant d'autres médicaments. L'incidence des effets indésirables a été plus faible sous métoclopramide qu'avec d'autres médicaments indiqués dans le traitement de la migraine.

Dans les autres situations cliniques, aucune étude n'est présentée. Le rapport du PRAC indique que « les données présentées sont limitées et ont été obtenues dans différents contextes dans lesquels des nausées et des vomissements peuvent survenir. S'il est difficile de formuler des conclusions quant à l'efficacité absolue du métoclopramide dans ces contextes pris séparément, considérées globalement, ces données attestent un effet sur les nausées et les vomissements de différentes étiologies. »

9.1.2 Autres données

Une nouvelle étude (Kashifard, 2013¹⁵), non prise en compte lors de la réévaluation faite par l'EMA (décembre 2013), est présentée par le laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE. Dans celle-ci, l'efficacité du métoclopramide (10 mg) a été comparée à celle d'un sétron (ondansétron 4 mg) dans le traitement de l'hyperémèse gravidique (vomissements incoercibles au cours de la grossesse). Les patientes (N=83) ont été randomisées dans deux groupes : métoclopramide per os ou d'ondansétron pendant deux semaines. La gravité des symptômes (nausées et vomissements) a été évaluée à l'aide d'une échelle visuelle analogique (VAS). Après deux semaines de traitement (durée désormais hors AMM), la sévérité des vomissements a été jugée moindre dans le groupe ondansétron que dans le groupe métoclopramide ($p=0,042$). Aucune différence n'a été mise en évidence pour les nausées. Les auteurs concluent que l'ondansétron est plus efficace que le métoclopramide dans le contrôle des vomissements sévères survenue au cours de la grossesse.

09.2 Effets indésirables

9.2.1 Données extraites du rapport européen : risques neurologique et cardiaque principalement

Selon les données analysé »s jusqu'au 10 décembre 2011, 4 005 cas spontanés d'EI ont été enregistrés dans la base de données internationale des titulaires des AMM, correspondant à 9 282

¹³ Azzopardi TD, Brooks NA. Oral metoclopramide as an adjunct to analgesics for the outpatient treatment of acute migraine. *Ann Pharmacother.* 2008 Mar;42(3):397-402. doi: 10.1345/aph.1K481. Epub 2008 Feb 19..

¹⁴ Gong L, Li X, Yang XD, et al. Meta-analysis of curative effect of Metoclopramide on treating migraine. *Journal of Clinical Neurology* 2012; 25(2): 92-95

¹⁵ Kashifard M, Basirat Z, Kashifard M, Golsorkhtabar-Amiri M, Moghaddamnia A. Ondansetron or metoclopramide? Which is more effective in severe nausea and vomiting of pregnancy ? A randomized trial double-blind study. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2013;40(1):127-30.

effets indésirables (adverse drug reactions) des médicaments. Parmi ceux-ci, 72% (2 877) ont été médicalement constatées. Il s'agit de :

- Troubles extrapyramidaux (2 442 correspondant à 1 749 cas, 44% du nombre total de cas).
- Diminution de la conscience (332 cas) ;
- Réactions allergiques (202 cas) ;
- Nausées et vomissements (176 cas), principalement liés au manque d'efficacité ;
- Réactions anaphylactiques (171 cas) ;
- Tremblements (152 cas) ;
- Troubles respiratoires (126 cas) ;
- Troubles convulsifs généralisés (122 cas).

Globalement, le taux de déclaration a été quatre fois plus élevé chez l'enfant et deux fois plus faible chez les personnes les plus âgées que chez l'adulte.

Les cas de méthémoglobinémie ont été presque exclusivement rapportés chez les enfants, et le nombre de cas a été faible.

Deux catégories d'effets indésirables ressortent principalement, des troubles neurologiques et cardiaques.

Effets indésirables neurologiques

Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés ont été: troubles extrapyramidaux, dyskinésie, dystonie, convulsions, tremblements, hypertonie. La voie parentérale semble être un facteur de risque dans certains cas comme pour la survenue d'akathisie.

Les effets neurologiques graves ont été rapportés avec toutes les voies d'administration, mais le plus souvent avec les formulations orales. Dans la plupart des cas, des réactions sont survenues peu de temps (1-2 jours) après l'administration de métoclopramide. Le risque de survenue semble accru en cas de doses répétées.

Comparativement aux adultes, les taux de déclaration (« reporting rates ») ont été plus élevés chez les enfants dans les cas suivants : troubles extrapyramidaux (x 6), troubles de la conscience (x 5) et troubles convulsifs généralisés (x 4). Par contre, les personnes âgées apparaissent être plus fréquemment exposés à la survenue de dyskinésie tardive, dans certains cas, irréversibles de plus. Les effets indésirables survenant non tardivement ont tendance à être réversibles à l'arrêt du métoclopramide ou introduction d'un traitement approprié.

Dyskinésies tardives

Le rapport fait état de plusieurs études épidémiologiques ayant évalué spécifiquement le risque de dyskinésie tardive associée à l'utilisation de métoclopramide chez les adultes.

- Seules des études rétrospectives ont été menées sur la base de l'examen des dossiers des patients référés pour la dyskinésie tardive et des bases de données de prescriptions et ont été résumées dans une revue (Rao 2010¹⁶). Selon cette revue, le risque de survenue de dyskinésie tardive serait de l'ordre de 1% sous métoclopramide. Les dyskinésies tardives pourraient être dues à une réaction idiosyncrasique au métoclopramide (comme avec d'autres neuroleptiques).
- Les résultats d'une étude rétrospective chez 434 patients (77% de femmes, 64 +/- 15 ans) évalués pour dyskinésie tardive aux USA sont rapportés : le métoclopramide a représenté 39,4% des causes de la dyskinésie tardive (Kenney, 2008¹⁷).
- Dans une étude (Ganzini, 1993¹⁸) menée à partir d'un centre d'administration des anciens combattants utilisant un schéma d'étude de type exposés/non exposés, la prévalence de la

¹⁶ Rao AS, Camilleri M. Review article: metoclopramide and tardive dyskinesia. Aliment Pharmacol Ther. 2010;31(1):11-9.

¹⁷ Kenney C et al. Metoclopramide, an increasingly recognized cause of tardive dyskinesia. J Clin Pharmacol 2008;48(3):379-84.

¹⁸ Ganzini L et al. The prevalence of metoclopramide-induced tardive dyskinesia and acute extrapyramidal movement disorders. Arch Intern Med 1993;153(12):1469-75.

dyskinésie tardive a été de 29% (n=15) chez 51 utilisateurs de métoclopramide de façon chronique et de 17,6% (n=9) chez 51 non-utilisateurs appariés. La durée moyenne de traitement a été de 2,6 (\pm 2) ans. La dose moyenne de prise de métoclopramide a été de 31,0 \pm 11 mg/j. Les patients sous métoclopramide ont eu plus de risque d'avoir une dyskinésie tardive sévère, un parkinsonisme induit et une akathisie que les patients du groupe non exposé. Le risque relatif de dyskinésie tardive a été de 1,67 (IC 95% [0,93 ; 2,97]), celui de parkinsonisme induit de 4,0 (IC 95% [1,5 ; 10,5]).

En outre, des études ont estimé le taux de déclaration spontané des symptômes extrapyramidaux à partir de bases de données de prescription et en utilisant le nombre total de prescription comme dénominateur.

- Au Royaume-Uni de 1967 à 1982, le taux des symptômes extrapyramidaux était de 1 déclaration sur environ 33 000 ordonnances. Les cas ont été surtout concerné des sujets âgés de 10 à 29 ans (Bateman, 1985¹⁹).
- En Suède de 1977 à 1981, le taux de dyskinésie tardive rapportée a été de 1 sur 17 800 ordonnances, les cas étant observés surtout chez les patients âgés de 69 ans ou plus (Wiholm, 1984²⁰).
- Aux USA, une étude rétrospective de 79 cas de dyskinésie tardive enregistrés dans le système de déclaration des effets indésirables de la FDA a montré que les cas étaient des patients âgés (60 \pm 21 ans) des femmes (62%) avec une longue durée d'utilisation du métoclopramide (813 \pm 961 jours). Parmi ces cas, des co-prescriptions de médicaments à visée neuropsychiatrique ont été retrouvées dans 37% des cas et 22% avaient une maladie préexistante comme le diabète (Shaffer, 2002).

Au total, ces données confirment le risque de survenue d'effets indésirables neurologiques sous métoclopramide, en particulier de dyskinésies tardives.

Effets indésirables cardiaques

Les réactions cardiovasculaires graves les plus fréquemment rapportées ont été : le choc, hypotension, arrêt cardiaque, tachycardie, bradycardie, hypertension, arrêt cardio-respiratoire, collapsus circulatoire.

Les effets cardiovasculaires graves ont eu lieu dans la majorité des cas lors d'une administration par voie IV, les événements survenant peu après l'administration du métoclopramide. Ils ont concerné essentiellement l'adulte.

Quelques cas d'allongement du QT ont été rapportés bien que la causalité soit difficile à évaluer. Considérant la très large utilisation du métoclopramide, le nombre de cas déclarés est trop faible pour évoquer une association entre le métoclopramide et l'allongement de l'intervalle QT à l'ECG.

Cas de surdosage chez l'enfant

Le rapport européen fait état de surdosage en métoclopramide chez les enfants. La majorité des cas impliquent des présentations fortement dosées en métoclopramide (solutions orales, sirop, gouttes). Les données suggèrent que ces cas seraient liés à des erreurs de posologie lors de l'administration.

9.2.2 Données non prises en compte lors de la réévaluation européenne sur le risque cardiaque

Aucune nouvelle donnée clinique, susceptible de remettre en cause l'existence des risques neurologique et cardiaque associé à la prise de métoclopramide, n'a été identifiée depuis la réévaluation européenne finalisée en décembre 2013.

¹⁹ Bateman DN, Rawlins MD, Simpson JM. Extrapyramidal reactions with metoclopramide. Br Med J 1985;291:930-2.

²⁰ Wiholm BE, Mortimer O, Boethius G, Häggström JE. Tardive dyskinesia associated with metoclopramide. Br Med J 1984;288(6416):545-7.

Deux études récentes ayant évalué l'association entre la dompéridone et un excès de risque de mort subite cardiaque ou d'arythmie ventriculaire soudaine par torsades de pointes suggèrent que le métoprolole serait également concerné par cet excès de risque.

- Etude post-AMM (PASS, Navarro A et al)

Méthodologie

Il s'agit d'une étude populationnelle cas-témoins réalisée à partir des données longitudinales recueillies entre 2005 et 2011 et issues d'une base de données au Royaume-Uni, « the Clinical Practice Research Datalink » (CPRD) GOLD. Les résultats ont été évalués à partir d'un lien entre les données issues de la base de données CPRD GOLD de médecine générale, celles issues du HES (Hospital Episode Statistics) et les certificats de décès répertoriés par l'ONS (Office for National Statistics). Dans 75 % des cas, les données-patients issues de la base CPRD ont pu être liées individuellement avec les données du HES et de l'ONS. Une cohorte de patients traités par des médicaments à visée gastro-intestinale a été constituée en sélectionnant des patients pour lesquels au moins une prescription de dompéridone, d'inhibiteurs de la pompe à protons ou de métoprolole a été enregistrée dans la base de données.

Cette étude avait un double objectif :

- l'objectif principal était d'estimer le risque absolu de mort subite cardiaque associé à l'utilisation de la dompéridone par rapport à celui observé en l'absence de traitement ou en cas de traitement par les inhibiteurs de la pompe à protons et le métoprolole. Le critère principal de jugement a été le nombre de MSC hors hospitalisation. Il a été estimé à partir de l'ensemble des cas de MSC survenus en ambulatoire pendant la durée totale de suivi du patient dans la cohorte. L'incidence brute a été stratifiée selon les facteurs démographiques, le statut diabétique et estimée au cours des périodes d'exposition de chaque médicament et pendant la période de non-exposition.
- l'objectif secondaire était d'analyser ce risque en fonction de la posologie quotidienne estimée de la dompéridone et de l'âge. Une analyse cas-témoins a été faite afin d'évaluer le risque de survenue de MSC pendant une exposition actuelle ou passée à la dompéridone ainsi qu'aux deux médicaments de comparaison (IPP et métoprolole).

Les patients ont été inclus dans la cohorte dès leur première exposition aux médicaments étudiés (dompéridone, inhibiteurs de la pompe à protons et métoprolole) après au moins un an de suivi continu dans la base de données CPRD GOLD depuis le 1er janvier 2005 et jusqu'au 31 décembre 2011. Le calcul de la taille de l'échantillon repose sur des hypothèses d'exposition de 0,05, un risque Z-alpha de 1,96 et 4 contrôles par cas. Au total, 3 444 cas de mort subite cardiaque ont été répertoriés. Selon les hypothèses retenues, cette étude permettait de détecter des OR compris entre 1,5 et 4.

Résultats

Après exclusion de 2 656 patients (date de décès avant l'entrée dans la cohorte, absence de suivi en dehors de l'hôpital, sexe non fourni/communiqué), la cohorte finale comprenait 681104 patients. L'âge médian d'entrée dans la cohorte était de 55 ans. L'âge et la répartition homme/femme du groupe de patients traité par la dompéridone étaient comparables avec ceux du groupe métoprolole et différents de ceux du groupe inhibiteurs de la pompe à protons (patients plus âgés et une plus grande proportion d'hommes). Le taux d'incidence de mort subite cardiaque rapporté aux 2.122.882 patients-années de la cohorte a été de 1,63 (IC 95 % [1,58 ; 1,69] pour 1 000 patients-années. Cette incidence augmente avec l'âge, de 0 pour les patients les plus jeunes (2 à 15 ans) à 11,41 (IC 95 % [10,72 ; 12,13]) pour les patients les plus âgés (> 85 ans). Le taux d'incidence de MSC pour 1 000 patients-années a été, dans le groupe dompéridone, de 4,96 (IC 95 % [4,04 ; 6,04]) versus 0,91 (IC 95 % [0,86 ; 0,96]) dans le groupe sans médicament d'intérêt. Ce taux a été de 6,98 (IC 95 % [5,75 ; 8,40]) dans le groupe métoprolole, et de 2,78 (IC 95 % [2,66 ; 2,90]) dans le groupe inhibiteurs de la pompe à protons.

- Etude ayant évalué le risque d'arythmie ventriculaire grave associée à la prise de dompéridone par voie orale en comparaison au métoclopramide (Chen et al²¹)

Méthodologie

Dans cette étude longitudinale faite à partir des données de la base de données de prise en charge Taiwan Longitudinal Health Insurance qui a inclus 25 356 patients adultes hospitalisés ou pris en charge aux urgences pour une arythmie ventriculaire grave (AVG) entre 2000 et 2011. Chaque cas a été son propre témoin (étude cas-croisé) : l'exposition à la dompéridone pendant la survenue de l'arythmie (« période-cas » définie dans les 30 jours avant la survenue de l'AVG) a été comparée à une période antérieure (« période-témoin » définie dans les 120 à 91 jours avant la survenue de l'AVG) chez les mêmes patients. Pour limiter les biais d'indication, la comparaison a été également réalisée par rapport à l'exposition au métoclopramide et à un d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP). Plusieurs analyses de sensibilité ont été faites.

Résultats

L'utilisation de la dompéridone a été associée à un risque accru de survenue d'une AVG (OR ajusté = 1,56 (IC95% : 1,41 ; 1,72]). De plus, les résultats suggèrent que l'excès de risque sous dompéridone serait similaire à celui sous métoclopramide.

Au total, selon deux nouvelles études épidémiologiques, le métoclopramide exposerait les patients à un excès de risque de mort subite cardiaque ou d'arythmie ventriculaire soudaine par torsade de pointe, avec un risque au moins comparable à celui observé sous dompéridone. Néanmoins, ces données sont à interpréter en prenant en considération notamment les limites inhérentes aux études cas-témoins rétrospectives réalisées à partir de base de données médicales automatisées, et le fait que leur objectif était d'évaluer spécifiquement l'existence éventuel d'un excès de risque sous dompéridone. De plus, la prise en compte de tous les facteurs de confusion, même lorsque des ajustements sont effectués, n'est pas possible. Ces observations peuvent aussi être biaisées du fait d'une sous-notification : le métoclopramide est un médicament ancien et les risques d'allongement du QTc sont connus depuis de nombreuses années. De plus, le risque d'interactions médicamenteuses avec d'autres médicaments allongeant l'intervalle QTc, un âge avancé, une hypokaliémie, sont des facteurs de risque à prendre en compte également.

9.2.3 Mesures de minimisation des risques neurologique et cardiaque

Sur la base des données de pharmacovigilance et des études épidémiologiques établissant un lien entre métoclopramide et risque cardiaque et neurologique, plusieurs mesures de minimisation de risque ont été prises.

Modifications du RCP

Ces mesures incluent une modification du Résumé des caractéristiques du Produit (RCP) et de la notice patient et la mise à disposition, pour la forme suspension buvable, de dispositifs d'administration gradués adaptés, afin de mesurer et d'administrer les doses avec précision chez les patients pédiatriques et adultes. Les principales modifications sont les suivantes :

- rubrique 4.1 « Indications thérapeutiques »
 - o Chez l'adulte, le métoclopramide est désormais indiqué pour une utilisation de courte durée dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements, incluant ceux associés à la chimiothérapie, à la radiothérapie, à une intervention chirurgicale et à la migraine.
 - o Chez l'enfant (âgé de 1 à 18 ans), le métoclopramide doit être réservé en seconde intention au traitement des nausées et vomissements post-opératoires (voie intraveineuse uniquement) et à la prévention des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie (voies orales ou intraveineuse uniquement).

²¹ Chen HL1, Hsiao FY. Domperidone, cytochrome P450 3A4 isoenzyme inhibitors and ventricular arrhythmia: a nationwide case-crossover study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015;24(8):841-8.

- Le métoclopramide est contre-indiqué chez les enfants âgés de moins de 1 an, et ne doit en aucun cas être utilisé en raison du risque d'effets neurologiques et de méthémoglobinémie.

- rubrique 4.2. « Posologie et mode d'administration »

- Chez l'adulte, la dose journalière maximale est de 30 mg ou 0,5 mg/kg, par voie orale, rectale, intraveineuse ou intramusculaire.
- Le métoclopramide doit être uniquement prescrit pour une courte durée aux doses et intervalles de prises recommandés, afin de diminuer le risque d'effets indésirables, notamment neurologiques. Chez l'adulte, la durée maximale de traitement recommandée est de 5 jours.
- En raison du risque d'effets indésirables associés à la prise de doses élevées, les AMM des formulations fortement dosées en métoclopramide ont été retirées le 12 février 2014 : suppositoires dosés à 20 mg, formulations injectables avec une concentration supérieure à 5 mg/ml.

- rubrique 4.3. « Contre-indications »

Les médicaments à base de métoclopramide sont désormais contre-indiqués :

- Chez l'enfant de moins de un an en raison du risque augmenté de troubles extrapyramidaux.

- rubrique « Mises en garde et précautions d'emploi »

- Troubles neurologiques : « Des troubles extrapyramidaux peuvent survenir, en particulier chez l'enfant et l'adulte jeune, et/ou quand des doses élevées sont utilisées. Ces réactions surviennent, en général, en début de traitement et peuvent apparaître après une seule administration. En cas d'apparition de ces symptômes extrapyramidaux, il convient d'arrêter immédiatement le métoclopramide. Ces effets sont, en général, complètement réversibles après l'arrêt du traitement, mais peuvent nécessiter un traitement symptomatique (benzodiazépines chez l'enfant, et/ou antiparkinsoniens anticholinergiques chez l'adulte). Un intervalle d'au moins six heures doit être respecté entre chaque prise, même en cas de vomissements ou de rejet de la dose, afin d'éviter un surdosage.

Le traitement prolongé par métoclopramide peut entraîner des dyskinésies tardives, potentiellement irréversibles, en particulier chez le sujet âgé. La durée de traitement ne doit pas être supérieure à 3 mois en raison du risque de dyskinésie. En cas d'apparition de signes cliniques de dyskinésie tardive, le traitement doit être arrêté.

Un syndrome malin des neuroleptiques a été décrit avec le métoclopramide en association avec des neuroleptiques ou en monothérapie. Le métoclopramide doit être arrêté immédiatement en cas de survenue de symptômes de syndrome malin des neuroleptiques et un traitement approprié doit être mis en œuvre.

Une attention particulière sera portée chez les patients ayant des maladies neurologiques sous-jacentes et chez les patients traités par d'autres médicaments ayant une action centrale.

Les symptômes de la maladie de Parkinson peuvent également être exacerbés par le métoclopramide. »

- Troubles cardiaques : « Des effets indésirables cardiovasculaires graves incluant des cas de bradycardie sévère, de collapsus cardiovasculaire, d'arrêt cardiaque et d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés lors de l'administration de métoclopramide par voie injectable, en particulier par voie intraveineuse.
- Le métoclopramide doit être administré avec précaution, en particulier par voie intraveineuse, chez les sujets âgés, les patients ayant des troubles de la conduction cardiaque (incluant un allongement de l'intervalle QT), les patients présentant un déséquilibre de la balance électrolytique, une bradycardie et ceux prenant d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT. »

- rubrique 4.6. « Grossesse et Allaitement »

- « Grossesse : un nombre important de données chez la femme enceinte (plus de 1000 grossesses) n'a mis en évidence aucun cas de malformation, ni de toxicité foetale. Le métoclopramide peut être utilisé au cours de la grossesse si nécessaire.

- Pour des raisons pharmacologiques (par analogie avec d'autres neuroleptiques), si le métoclopramide est administré en fin de grossesse, un syndrome extrapyramidal néonatal ne peut être exclu. Le métoclopramide doit être évité en fin de grossesse. S'il est utilisé, une surveillance du nouveau-né doit être mise en œuvre. »
- Allaitement : le métoclopramide passe faiblement dans le lait maternel. Des effets indésirables chez le nouveau-né allaité ne peuvent être exclus. Par conséquent, le métoclopramide n'est pas recommandé pendant l'allaitement. Une interruption du traitement pendant l'allaitement doit être envisagée.

Plan de gestion des risques

Sans objet.

9.2.4 Autres effets indésirables

➤ Données issues du RCP

Insuffisance rénale et hépatique

« En cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère, il est recommandé de diminuer la posologie. »

Méthémoglobinémie

« Des cas de méthémoglobinémie, pouvant être dus à un déficit en NADH cytochrome-b5 réductase, ont été rapportés. Dans ce cas, le traitement doit être arrêté immédiatement et définitivement, et les mesures appropriées doivent être prises (telles que le traitement par le bleu de méthylène). »

➤ Données issues des PSUR

Depuis le dernier avis de renouvellement d'inscription, les données des PSUR couvrant la période du 01/12/2007 au 31/12/2014 sont présentées par le laboratoire. En dehors des risques neurologique et cardiaque pris en compte lors de la réévaluation européenne de 2013, aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été mis en évidence.

09.3 Données de prescription

Durant la période Février 2011 – Février 2012, selon les données IMS, le nombre d'unités vendu était de 265 000 boîtes. La posologie moyenne a été de 2 gélules par jour, soit l'équivalent de 2 boîtes/an par patient. En 2014, le nombre d'unités vendues était de 220 044.

D'après les données IMS (hiver 2013), la valeur extrapolée des prescriptions était inférieure à 100 000 ce qui ne permet pas de faire d'analyse qualitative pertinente.

09.4 Programmes d'études

Sans objet.

09.5 Résumé & discussion

Efficacité

Il existe peu de données cliniques de bonne qualité méthodologique permettant d'apprécier la quantité d'effet du métoclopramide dans ses indications actuelles, chez l'adulte et chez l'enfant.

Chez l'adulte, dans le traitement et la prévention des nausées et vomissements retardés induits par les anticancéreux, la prévention des nausées et vomissements induits par la radiothérapie ou une intervention chirurgicale, les données sont considérées par le PRAC comme indicatives de l'efficacité (« *indicative of efficacy* ») du métoclopramide. Dans la majorité des études analysées par le PRAC, le métoclopramide a été prescrit à la posologie de 10 mg x3/j. Dans ces indications,

les données disponibles indiquent globalement que le métoclopramide serait moins efficace qu'un sétron. Néanmoins, la comparaison au placebo n'est, le plus souvent, pas disponible dans ces études. Lorsqu'elle est disponible, la quantité d'effet du métoclopramide apparaît au mieux modeste. On ne dispose pas d'évaluation de l'efficacité du métoclopramide comme traitement de seconde intention dans ces situations, or le métoclopramide est recommandée essentiellement en 2^{nde} intention dans ces situations.

Dans le traitement symptomatique des nausées et vomissements sans caractère de gravité, on ne dispose pas de comparaison du métoclopramide à la dompéridone et au métopimazine. Les données disponibles concernent uniquement les nausées et vomissements associés aux crises migraineuses. La quantité d'effet du métoclopramide n'est pas évaluable.

Effets indésirables

La réévaluation européenne de décembre 2013 confirme que le métoclopramide peut provoquer des effets indésirables graves, principalement neurologiques. Il s'agit notamment de symptômes extrapyramidaux périphériques et de dyskinésie tardive parfois irréversible. Les risques sont accrus lors de l'utilisation des doses les élevées ou pendant un traitement de longue durée. En particulier pour les symptômes extrapyramidaux, le risque est plus élevé chez les enfants que chez les adultes.

Des effets indésirables cardiaques sont aussi observés. Il s'agit d'arythmies ventriculaires graves et de morts subites cardiaques du fait de l'allongement de l'intervalle QTc à l'ECG. Les données disponibles ne permettent pas de quantifier l'importance de l'excès de risque. Lors de la réévaluation européenne, cet excès de risque cardiaque est apparu incertain et de fréquence rare. Néanmoins, des données plus récentes (étude post-AMM PASS, étude Chen et al) suggèrent que l'existence des effets cardiaques et leur fréquence pourraient être sous-estimées dans la population générale.

Globalement, le métoclopramide ne semble pas faire l'objet d'un mésusage important en France.

Compte tenu des données de tolérance et d'efficacité disponibles, l'EMA a décidé de prendre de nouvelles mesures de minimisation de ces risques.

- Le métoclopramide ne doit pas être prescrit dans les situations cliniques chroniques (dyspepsie, reflux gastro-oesophagien, troubles de la motilité gastro-intestinale, y compris la gastroparésie) ainsi que dans la prévention des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie.
- Le métoclopramide reste contre-indiqué chez l'enfant âgé de moins de 1 an. Chez l'enfant âgé de 1 an et plus, le métoclopramide ne doit être prescrit, qu'en seconde intention, uniquement dans deux indications : prévention des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie (NVCI) par voie orale ou parentérale et traitement des nausées et vomissements post-opératoires uniquement par voie parentérale.
- De plus, afin de limiter la survenue des effets indésirables neurologiques chez l'enfant notamment, la dose et la durée du traitement ont été limitées. La dose maximale doit être chez l'enfant de 0,10 à 0,15 mg/kg par voie orale et IV sans dépasser 0,5 mg/kg/24h. La durée maximale du traitement est désormais limitée à 5 jours dans toutes les indications chez l'adulte, ainsi que pour la prévention des NVCI chez l'enfant (1 an et plus), et de 2 jours pour le cadre de l'indication en post-opératoire.
- L'AMM des formulations liquides orales concentrées à plus de 1 mg/ml, parentérales concentrées à plus de 5 mg/ml et rectales dosées à 20 mg a été abrogée. L'EMA a aussi considéré que le risque de surdosage involontaire et d'événements indésirables associés chez les enfants peut être minimisé également en limitant la concentration maximale des formulations liquides orales.

Au total, les données disponibles sont en faveur d'une efficacité du métoclopramide mais ne permettent pas d'apprécier la quantité d'effet attendu, ni son intérêt thérapeutique relatif dans les indications de l'AMM et à la posologie désormais recommandée, chez l'enfant et chez l'adulte. Les

mesures de minimisation des risques prises par l'EMA visent à réduire le risque de survenue confirmée des effets indésirables graves neurologiques et cardiaques.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement des nausées et des vomissements est étiologique. Compte tenu d'un risque d'effets indésirables cardiaques graves (arythmies ventriculaires, morts subites cardiaques, troubles neurologiques observés sous dompéridone et métoclopramide), la prescription d'un antiémétique (dompéridone, métoclopramide, métopimazine) dans les situations sans caractère habituel de gravité ne devrait être envisagée que chez des patients ayant des symptômes (vomissements en particulier) pouvant entraîner à court terme des complications graves ou très gênants.

L'intérêt thérapeutique de la **dompéridone** pour le soulagement des nausées et vomissements dans un contexte d'affection aiguë (traitement de moins de 7 jours), chez l'enfant et chez l'adulte, n'est pas documenté par des données cliniques issues d'études de bon niveau de preuve à la posologie recommandée de 30 mg/j. Chez l'adulte, son utilisation ne devrait être envisagée que si la prescription d'un antiémétique apparaît indispensable et dans le respect strict de son AMM, avec en particulier :

- une indication qui est désormais limitée au soulagement des nausées et des vomissements,
- la posologie qui doit être la plus faible possible, sans dépasser 30 mg/j
- une durée de traitement la plus courte possible, habituellement moins de 1 semaine,
- le respect des contre-indications (comorbidités des patients, interactions médicamenteuses).

La prescription de la dompéridone doit être prudente en raison du risque accru de survenue de morts subites cardiaques ou d'arythmie ventriculaire grave chez les sujets âgés (> 75 ans), la femme enceinte et la femme allaitante.

Chez l'enfant, dans l'attente des résultats de l'étude clinique documentant l'efficacité demandée par l'EMA, la Commission recommande de ne plus utiliser la dompéridone.

Place des spécialités à base de métoclopramide

L'intérêt thérapeutique du métoclopramide pour le soulagement des nausées et vomissements dans un contexte d'affection aiguë (traitement de moins de 5 jours), chez l'adulte, n'est pas documenté par des données cliniques issues d'études de bon niveau de preuve à la posologie recommandée. La Commission considère dans ces conditions que :

- Chez l'adulte, son utilisation ne devrait être envisagée que si la prescription d'un antiémétique apparaît indispensable et dans le respect strict de son AMM, avec en particulier :
 - o une posologie qui doit être la plus faible possible, sans dépasser 30 mg/j ou 0,5 mg/kg
 - o une durée de traitement la plus courte possible, 5 jours au maximum,
 - o le respect des contre-indications (comorbidités des patients, interactions médicamenteuses).

Dans les situations suivantes, sa prescription doit être **évitée** en raison du risque accru de survenue d'effets cardiovasculaires sévères, en particulier par voie intraveineuse :

- chez les sujets âgés,
- chez les patients ayant des troubles de la conduction cardiaque (incluant un allongement de l'intervalle QT), un déséquilibre électrolytique non corrigé, une bradycardie, et ceux prenant d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT.

Chez la femme enceinte, le RCP précise que « pour des raisons pharmacologiques (par analogie avec d'autres neuroleptiques), si le métoclopramide est administré en fin de grossesse, un syndrome extrapyramidal néonatal ne peut être exclu. Le métoclopramide doit être évité en fin de grossesse. S'il est utilisé, une surveillance du nouveau-né doit être mise en œuvre. »

Chez la femme allaitante, selon le RCP, « ... des effets indésirables chez le nouveau-né allaité ne peuvent être exclus. Par conséquent, le métoclopramide n'est pas recommandé pendant l'allaitement. Une interruption du traitement pendant l'allaitement doit être envisagée. »

La Commission rappelle par ailleurs que le rapport bénéfice/risque du métoclopramide a été jugée défavorable par l'EMA dans les situations cliniques correspondant à des pathologies chroniques (telles que dyspepsie, gastroparésie, reflux gastro-oesophagien).

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

▮ Les nausées et vomissements altèrent la qualité de vie des patients lorsqu'ils sont intenses (vomissements abondants), chroniques et/ou prolongés (situation hors AMM). Les nausées et vomissements induits par les chimiothérapies anticancéreuses, par la radiothérapie et survenant en post-opératoires entraînent une dégradation marquée de la qualité de vie.

▮ L'efficacité du métoclopramide est établie chez l'adulte, bien que les études disponibles, quoique nombreuses, ne permettent pas d'apprécier la taille d'effet. Le métoclopramide peut provoquer des troubles neurologiques (symptômes extrapyramidaux aigus et dyskinésie tardive irréversible) et des effets cardiovasculaires rares mais sévères (arythmies ventriculaires graves et morts subites cardiaques notamment). Le risque de survenue des effets indésirables neurologiques est plus élevé chez l'enfant que chez l'adulte.

Chez l'adulte, le rapport efficacité/effets indésirables du métoclopramide dans les indications de l'AMM est modéré.

▮ Les spécialités à base de métoclopramide entrent dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique ou préventive selon les indications.

▮ Impact rendu sur la santé publique :

Les spécialités à base de métoclopramide exposent à la survenue d'effets indésirables graves neurologique et cardiaque. D'après les données disponibles, le métoclopramide ne fait pas l'objet de mésusage en France. Le respect de la posologie (dose et durée du traitement) devrait limiter la survenue de ces effets. Chez l'adulte, aucun impact de santé publique n'est attendu dans le traitement et la prévention des nausées et vomissements induites par les anticancéreux, la radiothérapie et post-opératoires. Dans les autres situations où les nausées et vomissements sont sans caractère de gravité, un impact négatif sur la santé publique ne peut être exclu compte tenu du faible niveau de preuve de l'efficacité du métoclopramide, du risque d'effets indésirables graves, notamment chez les sujets âgés.

▮ Place dans la stratégie thérapeutique :

- chez l'adulte, il s'agit d'un traitement de 1^{ère} ou de 2^{ème} intention selon les indications AMM. Sa prescription devrait être évitée chez les sujets âgés du fait du risque de dyskinésie tardive.

▮ Il existe des alternatives médicamenteuses : les spécialités à base de métopimazine (VOGALENE) et celles à base de dompéridone (MOTILIUM, PERIDYS, OROPERIDYS) notamment en cas de nausées et vomissements sans caractère de gravité. En cas de vomissements abondants avec troubles hydroélectrolytiques (déshydratation, hypokaliémie, ...), une hospitalisation et une réhydratation par voie parentérale peuvent être instaurées. Dans le traitement et la prévention des nausées et vomissements induits (chimiothérapie, radiothérapie, post-opératoires), ce sont principalement des sétrons et des corticoïdes.

Chez l'adulte, dans les indications de l'AMM, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités à base de métoclopramide est modéré.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez l'adulte, dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique aux génériques de PROKINYL.

▮ **Taux de remboursement proposé : 30 %.**

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Le conditionnement en boîte de 30 gélules n'est plus adapté aux conditions de prescription selon la durée de traitement recommandée par l'AMM (durée maximale de traitement recommandée de 5 jours).