

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

10 janvier 2018

métoclopramide

PRIMPERAN 10 mg, comprimé sécable

B/40 (CIP : 34009 308 612 0 2)

PRIMPERAN 0,1%, solution buvable édulcorée au cyclamate de sodium et à la saccharine sodique

B/1 flacon de 200 mL (CIP : 34009 308 614 3 1)

PRIMPERAN 10 mg, suppositoire sécable

B/10 (CIP : 34009 323 179 2 9)

PRIMPERAN 10 mg/2 mL, solution injectable

B/12 ampoules de 2 mL (CIP : 34009 308 616 6 0)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	A03FA01 (Stimulant de la motricité intestinale)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>PRIMPERAN (comprimé et solution buvable)</p> <p>« Population adulte</p> <p>PRIMPERAN 10 mg, comprimé sécable et PRIMPERAN 0,1%, solution buvable 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. <p>Population pédiatrique</p> <ul style="list-style-type: none"> - PRIMPERAN 10 mg, comprimé sécable et PRIMPERAN 0,1%, solution buvable est indiqué chez l'enfant âgé de 1 à 18 ans

dans :

- la prévention, en deuxième intention, des nausées et vomissements retardés induits par les antimitotiques.

Les comprimés ne sont pas adaptés à une utilisation chez l'enfant pesant moins de 30 kg. D'autres formes pharmaceutiques (notamment la solution buvable) doivent être utilisées dans cette population. »

PRIMPERAN (suppositoires)

« Population adulte

PRIMPERAN 10 mg, suppositoire sécable est indiqué chez l'adulte dans :

- la prévention des nausées et vomissements retardés induits par les antimitotiques ;
- la prévention des nausées et vomissements induits par une radiothérapie. »

PRIMPERAN (solution injectable)

« Chez l'adulte dans :

- la prévention des nausées et vomissements post-opératoires ;
- le traitement symptomatique des nausées et vomissements, incluant les nausées et vomissements induits par une crise migraineuse ;
- la prévention des nausées et vomissements induits par une radiothérapie.

Population pédiatrique, chez l'enfant âgé de 1 à 18 ans:

- la prévention, en deuxième intention, des nausées et vomissements retardés induits par les antimitotiques.
- le traitement, en deuxième intention, des nausées et vomissements post-opératoires avérés. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : <ul style="list-style-type: none">- PRIMPERAN 10 mg comprimé, PRIMPERAN 0,1% solution buvable et PRIMPERAN 10 mg/2 mL, solution injectable : 03/02/1997.- PRIMPERAN 10 mg, suppositoire : 21/01/1998. Rectificatifs AMM du 19/03/2015 (rubriques 4.1 Indications thérapeutiques et 4.2 Posologie et mode d'administration), du 20/11/2015 (rubriques 4.8 Effets indésirables et 4.9 Surdosage) et du 13/01/2017 (rubrique 4.8 Effets indésirables)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2017 A Voies digestives et métabolisme A03 Médicaments pour les désordres fonctionnels gastro-intestinaux A03F Stimulants de la motricité intestinale A03FA Stimulants de la motricité intestinale A03FA01 métoclopramide

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription et de réévaluation du Service Médical Rendu (SMR) des médicaments à base de métoclopramide à la demande de la Commission du 21/10/2015, la Commission a considéré que le SMR de PRIMPERAN était modéré dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

PRIMPERAN (comprimé à 10 mg et solution buvable 0,1%)

« Population adulte

PRIMPERAN 10 mg, comprimé sécable et PRIMPERAN 0,1%, solution buvable est indiqué chez l'adulte dans :

- la prévention des nausées et vomissements retardés induits par les antimétabolites ;
- 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.

Population pédiatrique

- PRIMPERAN 10 mg, comprimé sécable et PRIMPERAN 0,1%, solution buvable est indiqué chez l'enfant âgé de 1 à 18 ans dans :
- la prévention, en deuxième intention, des nausées et vomissements retardés induits par les antimétopiques.

Les comprimés ne sont pas adaptés à une utilisation chez l'enfant pesant moins de 30 kg. D'autres formes pharmaceutiques (notamment la solution buvable) doivent être utilisées dans cette population. »

PRIMPERAN 10 mg, suppositoires

« Population adulte

PRIMPERAN 10 mg, suppositoire sécable est indiqué chez l'adulte dans :

- la prévention des nausées et vomissements retardés induits par les antimétopiques ;
- la prévention des nausées et vomissements induits par une radiothérapie. »

PRIMPERAN 10 mg/2 mL, solution injectable

« Chez l'adulte dans :

- la prévention des nausées et vomissements post-opératoires ;
- le traitement symptomatique des nausées et vomissements, incluant les nausées et vomissements induits par une crise migraineuse ;
- la prévention des nausées et vomissements induits par une radiothérapie.

Population pédiatrique, chez l'enfant âgé de 1 à 18 ans:

- la prévention, en deuxième intention, des nausées et vomissements retardés induits par les antimétopiques.
- le traitement, en deuxième intention, des nausées et vomissements post-opératoires avérés. »

03.2 Posologie/autres partie du RCP si besoin

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PBRER¹ couvrant la période du 10/04/2011 au 03/10/2015) ainsi que des données du laboratoire couvrant la période du 04/10/2015 au 03/10/2016. Il n'y a pas de nouveau risque identifié.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées :

- La rubrique 4.8 « Effets indésirables » précise que
 - o le risque de dépression peut se manifester « **avec symptômes légers à sévères incluant l'apparition d'idées suicidaires.** »
 - o le métoclopramide peut être associé à une « **augmentation transitoire de la pression artérielle.** »

¹ PBRER : Periodic Benefit Risk Evaluation Report.

- La rubrique 4.9 « Surdosage » précise que les symptômes en cas de surdosage sont : symptômes extrapyramidaux, une somnolence, des troubles de la conscience, une confusion, des hallucinations, **une crise hypertensive**, voire un arrêt cardio-respiratoire peuvent survenir.
- La rubrique 4.1. « Indications thérapeutiques » précise que les comprimés de 10 mg « ne sont pas adaptés à une utilisation chez l'enfant pesant moins de 30 kg. D'autres formes pharmaceutiques (notamment la solution buvable) doivent être utilisées dans cette population. »

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel été 2017), le nombre de prescriptions de la spécialité PRIMPERAN est estimé à 312 852. PRIMPERAN est majoritairement prescrit dans les gastroentérites et colites d'origine infectieuse (31% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les nausées et vomissements et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 21/10/2015, la place de PRIMPERAN dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée. Les conclusions de l'avis sont inchangées : « 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 :

- 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/j
 - 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'événements cardiovasculaires sévères, en particulier par voie intraveineuse :

- o **chez les sujets âgés,**
- o **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).

- Chez l'enfant, le métoclopramide est désormais réservé, en seconde intention :

- au traitement par voie intraveineuse, d'une durée maximale de 2 jours, des nausées et vomissements post-opératoires par voie parentérale.
- à la prévention des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie par voies orales ou intraveineuse. La dose journalière maximale est de 0,5 mg/kg, et la durée maximale de traitement recommandée est de 5 jours.
- Le métoclopramide est contre-indiqué chez l'enfant de moins de 1 an en raison du risque augmenté de troubles extrapyramidaux. »

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 21/10/2015 n'ont pas à être modifiées.

05.1 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.

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

▮ L'efficacité du métoclopramide est établie chez l'adulte et chez l'enfant, 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 et chez l'enfant, le rapport efficacité/effets indésirables du métoclopramide dans les indications de l'AMM est modéré.

▮ 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.
- chez l'enfant, il s'agit toujours d'un traitement de 2^{ème} intention.

▮ 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.

▮ Intérêt de santé publique :

En l'absence de nouvelles données pertinentes, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : « 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'enfant, la restriction des indications et de la durée du traitement rend sa prescription réservée à des situations où existe un besoin thérapeutique. 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. »

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PRIMPERAN chez l'adulte et chez l'enfant reste modéré dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 30 %

► Conditionnements

- Pour la spécialité PRIMPERAN 10 mg, comprimé sécable, **le conditionnement en boîte de 40 comprimés n'est pas adapté aux conditions de prescription selon la durée de traitement recommandée par l'AMM (durée maximale de traitement recommandée de 5 jours).**
- PRIMPERAN 0,1 %, solution buvable : le conditionnement en flacon de 200 mL (avec seringue doseuse graduée en mg) est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.