

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 avril 2018

métopimazine

VOGALENE 15 mg, gélule

B/20 (CIP : 34009 320 544 1 1)

VOGALENE LYOC 7,5 mg, lyophilisat oral

B/16 (CIP : 34009 333 162 5 9)

VOGALENE 0,1 %, solution buvable en flacon

1 flacon 150 ml (CIP : 34009 317 148 1 1)

VOGALENE 5 mg, suppositoire sécable

B/10 (CIP : 34009 364 979 3 1)

VOGALENE 10 mg/1 ml, solution injectable en ampoule

B/10 (CIP : 34009 311 494 5 3)

Laboratoire TEVA SANTE

Code ATC	A04AD05 (antiémétiques et antinauséux)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>Formes orales et suppositoire : « - Traitement symptomatique des nausées et vomissements. »</p> <p>Solution injectable : « - Traitement symptomatique des nausées et vomissements. - Prévention et traitement des vomissements induits par la chimiothérapie anticancéreuse. »</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>Dates initiales (procédures nationales) :</p> <ul style="list-style-type: none">▪ VOGALENE 15 mg, gélule : 10/01/1977▪ VOGALENE LYOC 7,5 mg, lyophilisat oral : 21/09/1990▪ VOGALENE 0,1 %, solution buvable en flacon ; VOGALENE 10 mg/1 ml, solution injectable en ampoule ; VOGALENE 5 mg, suppositoire sécable : 22/07/1992 <p>Rectificatif AMM du 17/04/2013 (Changement d'exploitant et de titulaire de CEPHALON FRANCE à TEVA SANTE) et des 31/10/2016 et 19/12/2016 (forme injectable) (harmonisation des RCP suite à la réévaluation de l'ANSM).</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Classification ATC	2016 A Appareil digestif et métabolisme A04 Antiémétiques et antinauséux A04A Antiémétiques et antinauséux A04AD Autres antiémétiques A04AD05 métopimazine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 05/02/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 05/10/2011, la Commission a considéré que le service médical rendu de VOGALENE (métopimazine, neuroleptique apparenté de la classe des phénothiazines) était :

- modéré dans le traitement symptomatique des nausées et vomissements (toutes formes) ;
- important dans le traitement des vomissements induits par chimiothérapie (forme injectable).

Depuis cet avis :

- l'ANSM a réévalué en 2015 le rapport bénéfice/risque des spécialités à base de métopimazine.
- La CT a réévalué en 2015 le SMR des deux autres médicaments antiémétiques de la classe des neuroleptiques : la dompéridone et le métoclopramide suite à des signalements d'effets cardiovasculaires. Elle a conclu comme suit :
 - o pour les spécialités à base de dompéridone (MOTILIUM), le SMR a été jugé faible chez l'adulte et insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale chez l'enfant dans les indications de l'AMM¹.
 - o Pour les spécialités à base de métoclopramide (PRIMPERAN, ANAUSIN METOCLOPRAMIDE, PROKINYL LP), le SMR a été jugé modéré chez l'adulte et chez l'enfant et dans les indications de l'AMM².

¹ Cf. avis de la Commission de réévaluation du SMR du 22 juillet 2015.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

Indications thérapeutiques :

VOGALENE par voies orale, rectale et injectable :

- « Traitement symptomatique des nausées et vomissements. »

VOGALENE, solution injectable :

- « Prévention et traitement des vomissements induits par la chimiothérapie anticancéreuse. »

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

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

Une réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments à base de métopimazine a été faite par l'ANSM en 2015³. Ses conclusions ont été les suivantes : « Considérant les données disponibles d'efficacité et de sécurité, considérant le rapport bénéfice/risque des spécialités à base de métopimazine favorable, la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, après en avoir délibéré, rend, à l'unanimité, un avis favorable à la modification du résumé des caractéristiques du produit (RCP) des spécialités à base de métopimazine par l'ajout du risque de malaise et de possible perte de connaissance avec la forme injectable. »

Le Compte-rendu (CR) de la séance du 25 novembre 2014 de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé de l'ANSM fait état des informations suivantes concernant les données d'efficacité :

Dans le « traitement symptomatique des nausées et vomissements » :

- 7 études en ouvert ont été réalisées chez l'adulte sans comparateur et 8 en ouvert chez l'enfant, chez qui une étude a comparé l'alizapride à la métopimazine.
- Dans la forme rectale, une étude a été réalisée en ouvert chez l'enfant, sachant qu'il existe une ambiguïté chez les enfants pesant moins de 7 kg dans la mesure où ces suppositoires peuvent être sécables.

Les données n'apportent pas un fort niveau de preuve, mais l'usage est bien établi en termes d'efficacité.

Dans la « prévention et le traitement des vomissements induits par la chimiothérapie » :

- 6 études contrôlées randomisées ont été faites chez l'adulte. Les résultats sont toujours en faveur d'une efficacité du produit.

² Cf. avis de la Commission de réévaluation du SMR du 21 octobre 2015 et de réinscription du 10 janvier 2018.

³ Révision du rapport bénéfice/risque des médicaments à base de métopimazine (VOGALENE et VOGALIB). Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé de l'ANSM. Compte-rendu de la séance du 25/11/2014 approuvé le 24/03/2015.

- Il n'existe pas de données chez l'enfant, à l'exception d'une étude versus placebo en faveur de l'efficacité du VOGALENE. Là encore, le niveau de preuve est limité pour la forme injectable, mais les données issues d'un usage bien établi sont en faveur d'une efficacité.

[...] les données d'efficacité disponibles sont peu nombreuses, mais il existe néanmoins un usage bien établi. »

Par ailleurs, lors de cette réévaluation, les points suivants ont été discutés :

- **La durée maximale du traitement**

La durée maximale de traitement retenu par l'ANSM est de 5 jours. « Il n'existe pas de données cliniques ou pharmacocinétiques. Cette durée correspond à la pratique clinique dans le traitement symptomatique des nausées et vomissements. Elle est harmonisée avec celles arbitrées pour le Primperan (7 jours) et le Motilium (5 jours). »

- **L'utilisation de la voie injectable chez l'enfant**

Il existe « un flou de l'AMM, qui ne réserve pas le produit à l'adulte et ne le contre-indique pas chez l'enfant. [...] Il est demandé au laboratoire de justifier l'utilisation de la forme injectable en pédiatrie et proposition de schéma posologique le cas échéant. »

- **L'utilisation de la forme suppositoire chez l'enfant**

Il est demandé au laboratoire de « préciser les modalités d'utilisation du suppositoire chez l'enfant de moins de 7,5 kg, telles que la durée, la dose ou l'intervalle des doses. »

Au total, les données d'efficacité justifiant l'utilisation de la métopimazine dans les indications de l'AMM sont limitées et de faible niveau de preuve.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 02/11/2012 au 01/11/2015). Aucun nouveau signal de pharmacovigilance depuis la réévaluation faite par l'ANSM en 2015 n'a été identifié.

► Selon la Commission de suivi du rapport bénéfice/risque de l'ANSM, « il n'existe pas de signal fort de pharmacovigilance. Concernant les données de sécurité, elle rappelle que ces réévaluations ont été initiées lors du décès en 2002 d'un nourrisson de 6 mois lié à un surdosage de PRIMPERAN. L'enquête de pharmacovigilance déclenchée à la suite de cet accident a conduit à la réévaluation de tous les produits de cette classe (antiémétique neuroleptique). Le Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Lyon a fait une revue de la Banque nationale de pharmacovigilance (BNPV) et des rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR). Les 179 cas notifiés concernaient essentiellement des troubles neurologiques (troubles extrapyramidaux, mais dans une moindre fréquence qu'avec le PRIMPERAN).

Ont été rapporté également :

- des manifestations de type allergique,
- des troubles dermatologiques, hépatiques et rénaux,
- Treize cas de convulsion,
- Un mésusage qui peut survenir en raison de doses excessives et/ou de l'utilisation inadaptée de plusieurs antiémétiques antagonistes dopaminergiques. »

. Des actions visant à renforcer le respect des doses et de la répartition journalière des prises et à éviter les associations d'antiémétiques antagonistes de la dopamine ont été aussi proposées par la Commission de l'ANSM.

► Risque de troubles du rythme cardiaque par allongement de l'intervalle QT à l'ECG

La dompéridone et le métoclopramide, deux autres neuroleptiques utilisés dans le traitement symptomatique des nausées et vomissements, sont susceptibles d'exposer les patients les recevant à des troubles du rythme cardiaque graves et de morts subites.

Avec la métopimazine (VOGALENE), les données cliniques disponibles sur les risques cardiovasculaires sont très limitées.

Il n'est donc pas établi que la métopimazine expose les patients à un risque accru de troubles du rythme cardiaque graves ou à de morts subites. Le RCP ne mentionne pas de mise en garde ou de précaution d'emploi sur le risque cardiovasculaire notamment. La commission considère qu'un effet classe ne peut néanmoins ne pas être écarté. Le RCP DE VOGALENE indique que des symptômes extrapyramidaux à type de dyskinésies précoces (torticolis spasmodiques, crises oculogyres, trismus) ou de dyskinésies tardives peuvent survenir comme avec tous les neuroleptiques au cours de cures prolongées.

► Les principales modifications du RCP concernant les rubriques « effets indésirables », « mises et garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications » sont les suivantes :

- ajout du risque de manifestations aiguës d'hypersensibilité pour toutes les spécialités.
- Ajout du risque de malaise et de possible perte de connaissance avec la forme injectable.

Pour rappel, le RCP de VOGALENE injectable précise déjà que « la voie IV est déconseillée chez les sujets âgés, en raison de leur sensibilité (risque d'effets sédatifs, d'hypotension) et chez les sujets porteurs d'anomalies cardiovasculaires. » La forme injectable expose, notamment les sujets âgés à un risque accru d'hypotension orthostatique, de malaise et perte de connaissance (fréquence indéterminée).

► Selon le CR de l'ANSM de 2015, le rapport bénéfice/risque (B/R) des spécialités à base de métopimazine « reste favorable sous réserve de modifications du RCP et de la notice, consistant à :

- harmoniser et renforcer l'information concernant le respect des doses et la répartition journalière des prises, pour les différentes spécialités de la même classe,
- proposer une durée optimale de traitement sur la base des données cliniques,
- justifier l'utilisation de la forme injectable en pédiatrie et proposer le cas échéant un schéma posologique,
- justifier l'utilisation du suppositoire chez l'enfant de moins de 7,5 kg,
- mentionner le risque de manifestations aiguës d'hypersensibilité dans le RCP de toutes les spécialités,
- et d'ajouter le risque de malaise et de possible perte de connaissance avec la forme injectable. »

Ces données sont de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités chez l'enfant.

Par ailleurs, la justification des posologies pour l'usage de la métopimazine chez l'enfant par voie rectale et injectable, attendues par l'ANSM depuis la réévaluation de 2015, n'est pas disponible.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

► Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2017), VOGALENE a fait l'objet de 4 978 449 (3 487 341+1 491 108) prescriptions

- 3 487 341 prescriptions de VOGALENE LYOC 7,5 mg, lyophilisat oral
- 471 885 prescriptions de VOGALENE 15 mg, gélule
- 466 344 prescriptions de VOGALENE 0,1 %, solution buvable en flacon
- 552 266 prescriptions de VOGALENE 5 mg, suppositoire sécable
- 613 prescriptions de VOGALENE 10 mg/1 ml, solution injectable en ampoule

VOGALENE LYOC est majoritairement prescrit dans les gastroentérites et colites d'origine non précisée (26% des prescriptions) et dans les nausées et vomissements (22% des prescriptions) VOGALENE est majoritairement prescrit dans les nausées et vomissements (31% des prescriptions) et dans les gastroentérites et colites d'origine non précisée (21% des prescriptions).

► Evolution des prescriptions (en cumul annuel mobile) toutes pathologies confondues

Spécialités	CMA DEC 2013		CMA DEC 2014		CMA NOV 2015		CMA NOV 2016		Période de rupture de stock
	Volume des prescriptions	Part de marché (en %)	Volume des prescriptions	Part de marché (en %)	Volume des prescriptions	Part de marché (en %)	Volume des prescriptions	Part de marché (en %)	
VOGALENE solution buvable	314 110	3,6%	332 385	4,5%	188 070	2,7%	437 747	6,1%	avril 2014 aout 2015
VOGALENE 10 mg/1 ml, solution injectable	4 946	0,1%	5 322	0,1%	2 449	-	2 873	-	avril 2014 sep 2016
VOGALENE 15 mg, gélule	433 367	5,0%	412 784	5,6%	208 276	3,0%	363 942	5,1%	avril 2014 avril 2016
VOGALENE LYOC 7,5 mg, lyophilisat oral	2 014 750	23,1%	1 652 033	22,3%	2 085 070	29,9%	3 181 370	44,2%	avril 2014 déc. 2014
VOGALENE 5 mg, suppositoire sécable	292 962	3,4%	266 303	3,6%	185 668	2,7%	321 693	4,5%	avril 2014 mai 2015
VOGALENE TOTAL	3 060 134	35,0%	2 668 827	36,1%	2 669 534	38,3%	4 307 625	59,8%	

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. Le traitement des nausées et des vomissements est étiologique.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 05/10/2011, la place de VOGALENE dans la stratégie thérapeutique a été modifiée suite à la réévaluation du SMR par la Commission des antiémétiques de la classe des neuroleptiques.

Comme précisé dans les avis de réévaluation des spécialités à base de dompéridone⁴ ou de métoclopramide⁵, « 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. »

Pour rappel, la Commission a considéré que l'intérêt thérapeutique de la dompéridone et du métoclopramide n'était pas documenté par des données cliniques de bon niveau de preuve à la posologie désormais recommandée et que sa prescription devait 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.

La prescription du métoclopramide devrait être évitée en raison du risque accru de survenue d'effets cardiovasculaires sévères, en particulier par voie intraveineuse chez les sujets âgés et chez les patients ayant des troubles de la conduction cardiaque. Chez l'enfant, le métoclopramide est désormais un traitement de 2^{ème} intention et uniquement dans certaines indications (nausées et vomissements post-opératoires par voie parentérale, 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).

Place dans la stratégie thérapeutique de métopimazine

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 gênantes.

Conformément au RCP, VOGALENE doit être utilisé avec prudence chez les sujets âgés. En cas d'injection IV, la survenue possible d'hypotension nécessite une réduction de la posologie, une injection lente, le sujet étant en décubitus. La voie IV est déconseillée chez les sujets âgés, en raison de leur sensibilité (risque d'effets sédatifs, d'hypotension) et chez les sujets porteurs d'anomalies cardiovasculaires. La prudence est recommandée par voie orale chez le sujet âgé ainsi qu'en cas d'insuffisances rénale et/ou hépatique (risque de surdosage).

⁴ Cf. avis de la Commission de réévaluation du 22 juillet 2015.

⁵ Cf. avis de la Commission de réévaluation du 10 janvier 2018.

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 05/10/201 sont modifiés comme suit :

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Traitement symptomatique des nausées et vomissements sans caractère de gravité (VOGALENE par voie orale, rectale et injectable)

▮ Les nausées et les vomissements sans caractère habituel de gravité n'engagent pas le pronostic vital, n'entraînent pas de complications graves et ne représentent pas, habituellement, de caractère de gravité. Les nausées et vomissements altèrent la qualité de vie des patients, adultes et enfants, lorsqu'ils sont intenses (vomissements abondants), chroniques et/ou prolongés (situation hors AMM).

▮ Ces spécialités à base de métopimazine entrent dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique, avec une durée de traitement maximale de 5 jours, conformément au RCP.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de la métopimazine (VOGALENE) est moyen du fait d'une efficacité fondée essentiellement sur l'usage chez l'adulte avec une taille d'effet mal établie et de la survenue possible d'effets indésirables neurologiques (dyskinésies) et d'effets sédatifs et hypotension tout particulièrement chez le sujet âgé (chutes notamment). Les données chez l'enfant sont très limitées et le rapport efficacité/effets indésirables mal établi. De plus, la justification des posologies pour l'usage de la métopimazine chez l'enfant par voie rectale et injectable, attendues par l'ANSM depuis la réévaluation de 2015, n'est pas disponible.

▮ Ces spécialités, à l'exception de la forme injectable, sont des médicaments de 1^{ère} intention. L'utilisation de la métopimazine par voie injectable est déconseillée chez le sujet âgé. Par ailleurs, 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) très gênants ou pouvant entraîner à court terme des complications graves.

▮ Il existe des alternatives :

- les spécialités à base de métoclopramide (PRIMPERAN, ANAUSIN METOCLOPRAMIDE) et chez l'adulte 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.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VOGALENE (voies orale, rectale et injectable) dans le traitement symptomatique des nausées et vomissements est :

- **modéré chez l'adulte.**
- **faible chez l'enfant.**

5.1.2 Prévention et traitement des vomissements induits par la chimiothérapie anticancéreuse (VOGALENE forme injectable seulement)

- ▮ Les nausées et vomissements induits par les chimiothérapies anticancéreuses moyennement ou hautement émétisantes entraînent une dégradation marquée de la qualité de la vie.
- ▮ VOGALENE injectable entre dans le cadre d'un traitement à visée préventive ou curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effet indésirable de la métopimazine dans cette indication est moyen.
- ▮ Cette spécialité est un médicament de 2^{ème} intention.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses. Dans le traitement et la prévention des nausées et vomissements induits (chimiothérapie moyennement ou hautement émétisante, radiothérapie, post-opératoire), ce sont principalement en 1^{ère} intention des sétrons et des corticoïdes. Le métoclopramide est aussi possible généralement en 2^{ème} intention sauf en cas de nausées et vomissements attendus peu importants.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VOGALENE 10 mg/1 mL, solution injectable dans la prévention et le traitement des vomissements induits par une chimiothérapie anticancéreuse moyennement ou hautement émétisante est modéré chez l'adulte et chez l'enfant.

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 le traitement symptomatique des nausées et vomissements sans caractère de gravité (VOGALENE par voie orale, rectale et injectable) dans la prévention et le traitement des vomissements induits par une chimiothérapie anticancéreuse moyennement ou hautement émétisante chez l'adulte et chez l'enfant.

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

▮ **Conditionnements :**

- VOGALENE 15 mg, gélule : le conditionnement en boîte de 20 gélules n'est pas adapté aux conditions de prescription selon la durée de traitement recommandée par l'AMM avec une durée maximale de traitement recommandée de 5 jours.
- VOGALENE LYOC 7,5 mg, lyophilisat oral (B/16) ; VOGALENE 0,1%, solution buvable en flacon 150 ml ; VOGALENE 5 mg, suppositoires sécables (B/10) et VOGALENE 10 mg/1 ml, solution injectable en ampoule (B/10) : les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription selon les indications, la posologie et la durée de traitement.

▮ **Portée de l'avis**

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique à la liste des médicaments agréés à l'usage des Collectivités.