



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

16 avril 2008

**DROLEPTAN 2,5 mg/ 1ml, solution injectable (IV)**  
**B/10 - CIP 561 122-8**

**Laboratoires PROSTRAKAN PHARMA**

Dropéridol  
Liste I  
Réservé à l'usage hospitalier

Date de l'AMM : 11 septembre 1998  
09 octobre 2007 (extension d'indication)

Motif de la demande : Inscription Collectivités dans les extensions d'indication  
«Prévention des nausées et vomissements postopératoires (NVPO) 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 »,  
et  
« Prévention des nausées et vomissements postopératoires de l'enfant de plus de 2 ans présentant un risque modéré à sévère de NVPO, en seconde intention et dans le cadre d'une prise en charge multimodale. »

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Dropéridol

### 1.2. Indications thérapeutiques

#### Chez l'adulte

- **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.**
- Traitement des nausées et vomissements post-opératoires.
- Prévention des nausées et vomissements induits par les morphiniques administrés en analgésie auto-contrôlée, en post-opératoire.

#### Chez l'enfant

- **Prévention des nausées et vomissements post-opératoires de l'enfant de plus de 2 ans présentant un risque modéré à sévère de NVPO, en seconde intention et dans le cadre d'une prise en charge multimodale.**
- Traitement des nausées et vomissements post-opératoires.

### 1.3. Posologie

Prévention des nausées et vomissements post-opératoires :

- o de l'adulte

de 0,625 mg à 1,25 mg par voie intraveineuse, 30 minutes avant la fin de l'intervention chirurgicale.

- o de l'enfant

de 0,020 à 0,050 mg/kg par voie intraveineuse, 30 minutes avant la fin de l'intervention chirurgicale.

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2007)

N	Système nerveux
N05	Psycholeptiques
N05A	Antipsychotiques
N05AD	Dérivés de la butyrophénone
N05AD08	Dropéridol

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Aucun autre médicament appartenant à la classe des neuroleptiques n'a cette indication.

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

#### Chez l'adulte

EMEND (aprépitant)

ONDANSETRON FAULDING (ondansétron)

#### Chez l'enfant

ZOPHREN (ondansétron) et ses génériques indiqués chez l'enfant à partir d'un mois

## 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dropéridol est utilisé depuis plus de 40 ans chez l'homme. La partie clinique du dossier d'AMM a été constituée à partir de données bibliographiques (« usage médical bien établi »). Le dossier déposé par le laboratoire repose sur des données bibliographiques. Il comporte 3 études d'efficacité (deux études chez l'adulte, une étude chez l'enfant) et des données de tolérance.

### 3.1. Efficacité

#### 3.1.1. Etudes chez l'adulte

#### **Etude FORTNEY 1998<sup>1</sup>**

Il s'agit d'une analyse combinée de deux études contrôlées, randomisées, en double aveugle ayant comparé le dropéridol (0.625 et 1.25mg), l'ondansétron et un placebo chez 2061 patients devant subir une intervention chirurgicale principalement gynécologique.

Le critère principal de jugement a été la proportion de patients avec contrôle complet des vomissements (absence de vomissement et l'absence de recours à un traitement de secours) au cours des 2h puis des 24 h suivant l'intervention.

Tableau 1. Résultats sur le critère principal

		<b>Placebo</b>	<b>Dropéridol 0.625mg</b>	<b>IV Dropéridol 1.25mg</b>	<b>IV Ondansétron IV 4mg</b>
<b>Réponse complète (0-2h)</b>	Etude 1	47% (121/256)	60% (153/256)	72% (182/253)	62% (159/257)
	Etude 2	45% (115/254)	65% (167/256)	66% (166/252)	62% (158/253)
	<b>Analyse combinée</b>	<b>46%</b> <b>(236/510)</b>	<b>63% *</b> <b>(320/512)</b>	<b>69% **‡</b> <b>(348/505)</b>	<b>62% *</b> <b>(317/510)</b>
<b>Réponse complète (0-24h)</b>	Etude 1	36% (93/255)	45% (115/253)	60% (152/252)	52% (133/254)
	Etude 2	37% (93/253)	50% (129/256)	51% (128/251)	55% (137/251)
	<b>Analyse combinée</b>	<b>36%</b> <b>(186/508)</b>	<b>48% *</b> <b>(244/509)</b>	<b>56% **#</b> <b>(280/503)</b>	<b>53% *</b> <b>(270/505)</b>

\*p<0.05 (versus placebo)

#p<0.05 (versus Dropéridol 0.625mg)

‡p<0.05 (versus Ondansétron 4mg)

<sup>1</sup> Fortney JT, Gan TJ, Graczyk S, Wetchler B, Melson T & al, A Comparison of the Efficacy, Safety, and Patient Satisfaction of Ondansetron Versus Droperidol as Antiemetics for Elective Outpatient Surgical Procedures, Anesth Analg 1998;86:731-8

La proportion de patients ayant obtenu une réponse complète a été significativement plus importante dans les groupes « traitement » que dans le groupe placebo. Cependant, les auteurs de l'étude n'ayant pas fourni les intervalles de confiance, la pertinence clinique de la taille de l'effet observée n'a pu être appréciée.

### **Etude APFEL 2004<sup>2</sup>**

Essai contrôlé versus « absence de traitement », randomisé, réalisé selon une analyse factorielle, ayant évalué l'efficacité de plusieurs médicaments (dont le dropéridol) chez 5199 patients à risque de NVPO après intervention chirurgicale.

Une diminution significative de l'incidence des NVPO (critère principal) a été observée après administration de dropéridol, avec une réduction du risque de 24.5% (IC95% [-30.2 ; -18.4], p<0.001) comparable à celle obtenue avec l'ondansétron ou la dexaméthasone.

Par ailleurs, l'efficacité a été plus importante chez les patients à haut risque (au moins 3 facteurs de risque sur le score simplifié d'Apfel) de NVPO lorsque les traitements ont été utilisés en association.

#### 3.1.2. Etude chez l'enfant

### **Etude SHENDE 2001<sup>3</sup>**

Etude de phase III contrôlée, randomisée, en double aveugle ayant comparé le dropéridol, l'ondansétron, l'association dropéridol + ondansétron et un placebo chez 240 enfants ayant subi une chirurgie du strabisme.

Le schéma de l'étude comportait 4 groupes (placebo, dropéridol 25µg/kg, ondansétron 150µg/kg et dropéridol 15µg/kg + ondansétron 100µg/kg).

Le critère principal de l'étude a été l'incidence des NVPO au cours de 24 premières heures ayant suivi l'intervention chirurgicale.

Tableau 1. Résultats sur le critère principal

	<b>Placebo (n=60)</b>	<b>Dropéridol (n=60)</b>	<b>Ondansétron (n=60)</b>	<b>Dropéridol +Ondansétron (n=60)</b>
<b>Incidence NVPO</b> 0-2h	35%	23%	18%	8% *
0-24h	62.5%	31.6% *	36.6% *	13.3% **‡

\*p<0.05 (versus placebo)

#p<0.05 (versus Dropéridol)

‡p<0.05 (versus Ondansétron)

Selon les groupes, seulement 5 à 15% des patients avait eu des antécédents de NVPO.

L'incidence des NVPO au cours des 24 premières heures a été significativement plus faible dans les groupes « traitement » que dans le groupe placebo.

D'autre part, les résultats ont montré une efficacité significativement plus importante de l'association Dropéridol+Ondansétron que de l'Ondansétron seul.

Cependant, les auteurs de l'étude n'ayant pas fourni les intervalles de confiance, la pertinence clinique de la taille de l'effet observée n'a pu être appréciée.

<sup>2</sup> Apfel C, Korttila K, Abdalla M, Kerger H, Turan A & al, A Factorial Trial of Six Interventions for the Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting, N Engl J Med 2004;350:2441-51.

<sup>3</sup> Shende D, Barthi N, Kathirvel S, Madan R, Combination of droperidol and ondansetron reduces PONV after pediatric strabismus surgery more than single drug therapy, Acta Anaesthesiol Scand 2001; 45: 756-760

### 3.2. Effets indésirables/Sécurité

Quatre études de tolérance ont été fournies par le laboratoire<sup>4,5,6,7</sup>.

Les résultats de ces études suggèrent qu'aux doses faibles utilisées pour la prévention des NVPO, l'allongement de l'intervalle QT induit par le dropéridol apparaît comparable à celui observé avec les antagonistes 5-HT<sub>3</sub>.

Selon le RCP, le dropéridol injectable prolonge de façon dose dépendant l'intervalle QT. Cet effet, connu pour potentialiser le risque de survenue de troubles du rythme ventriculaire graves à type de torsades de pointes ou de tachycardie ventriculaire potentiellement fatales, est majoré par l'existence d'une bradycardie, d'une hypokaliémie, d'un QT long congénital ou acquis (association à un médicament augmentant l'intervalle QT).

Cependant, la très grande majorité des accidents a été rapporté à des doses supérieures à 25 mg soit 20 fois la dose maximale recommandée chez l'adulte dans la prévention des NVPO (1,25 mg).

Néanmoins, le RCP précise que « *chez les patients présentant des risques réels ou potentiels de troubles du rythme cardiaque, une alternative au dropéridol devra être privilégiée dans le traitement préventif des NVPO.* »

Par ailleurs, le dropéridol peut être à l'origine de troubles neuropsychiques (sédation, dyskinésies, syndrome extrapyramidal, syndrome malin des neuroleptiques,...), métaboliques (prise de poids, hyperglycémie,...), hématologiques et neurovégétatifs.

### 3.3. Conclusion

Chez l'adulte

Les résultats observés avec le dropéridol dans le traitement prophylactique des NVPO ont été supérieurs à ceux observés sous placebo et globalement comparables à ceux observés avec l'ondansétron ou la dexaméthasone. Aucune étude contrôlée versus aprépitant n'est actuellement disponible.

En termes de tolérance, aux doses faibles utilisées en prévention des NVPO, le profil de tolérance apparaît acceptable.

Chez l'enfant,

Le dropéridol a été significativement plus efficace que le placebo en prévention des vomissements postopératoires. Selon l'étude présentée, l'effet est d'autant plus important s'il est utilisé en bithérapie avec l'ondansétron.

Son profil général de tolérance apparaît acceptable pour une utilisation en seconde intention dans le cadre d'une prise en charge multimodale.

---

<sup>4</sup> White. Effect of Low-dose Droperidol on the QT Interval during and after General Anesthesia. *Anesthesiology* 2005; 102:1101–5

<sup>5</sup> Charbit. Prolongation of QTc Interval after Postoperative Nausea and Vomiting Treatment by Droperidol or Ondansetron. *Anesthesiology* 2005; 102:1094–1100

<sup>6</sup> Leslie et Gan. Meta-Analysis of the Safety of 5-HT<sub>3</sub> Antagonists with Dexamethasone or Droperidol for Prevention of PONV. *The Annals of Pharmacotherapy* 2006 May ; Volume 40

<sup>7</sup> Nuttall. Does Low-dose Droperidol Administration Increase the Risk of Drug-induced QT Prolongation and Torsade de Pointes in the General Surgical Population? *Anesthesiology* 2007; 107:531–6

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

#### Chez l'adulte

Les nausées et vomissements postopératoires sont invalidants et entraînent une dégradation marquée de la qualité de la vie.

Cette spécialité est un traitement préventif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

#### Intérêt de santé publique

Les nausées et vomissements postopératoires peuvent entraîner des complications post-opératoires et dégrader la qualité de vie des patients. Cependant, ils sont transitoires, de courte durée, et n'engagent pas le pronostic vital. Le fardeau qu'ils représentent est faible.

Les nausées et vomissements postopératoires ne s'inscrivent pas dans le cadre d'une priorité de santé publique identifiée.

Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu du dropéridol un impact supplémentaire en termes d'amélioration de la qualité de vie ou de réduction de la morbidité liée aux nausées et vomissements postopératoires par rapport à la prise en charge actuelle.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour DROLEPTAN dans cette extension d'indication.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

#### Chez l'enfant

Les nausées et vomissements postopératoires sont invalidants et entraînent une dégradation marquée de la qualité de la vie.

Cette spécialité est un traitement préventif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

Cette spécialité est un médicament de deuxième intention dans le cadre d'une prise en charge multimodale.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

#### Intérêt de santé publique

Les nausées et vomissements postopératoires peuvent entraîner des complications post-opératoires et dégrader la qualité de vie des patients. Cependant, ils sont transitoires, de courte durée, et n'engagent pas le pronostic vital. Le fardeau qu'ils représentent est faible.

Bien qu'il existe un besoin d'améliorer la prise en charge thérapeutique des vomissements post-opératoires en pédiatrie, les nausées et vomissements postopératoires ne s'inscrivent pas dans le cadre d'une priorité de santé publique identifiée.

Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu du dropéridol un impact supplémentaire en termes d'amélioration de la qualité de vie ou de réduction de la morbidité liée aux nausées et vomissements postopératoires par rapport à la prise en charge actuelle.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour DROLEPTAN dans cette extension d'indication.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

## 4.2. Amélioration du service médical rendu

Chez l'adulte, en première intention et chez l'enfant de plus de deux ans, en seconde intention dans le cadre d'une prise en charge multimodale, DROLEPTAN n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prévention des nausées et vomissements postopératoires chez les patients ayant un risque modéré à sévère (au moins deux facteurs de risque au score simplifié d'APFEL).

## 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

### Chez l'adulte

D'après une méta-analyse de la *Cochrane Collaboration*<sup>8</sup>, huit produits (cyclizine, dropéridol, granisétron, métopropramide, ondansétron, tropisétron, dolasetron et dexaméthasone) ont démontré une efficacité versus placebo sur la prévention des nausées et vomissements postopératoires. Cependant, il n'a pas été possible de les situer les uns par rapport aux autres dans la stratégie thérapeutique.

L'utilisation d'un score prédictif du risque de NVPO tel que celui d'Apfel<sup>9</sup>, qui a été validé en France<sup>10</sup>, permet d'identifier les patients à risque et, en fonction de leur niveau de risque, d'établir une stratégie de prévention antiémétique. Le score simplifié d'Apfel comprend 4 facteurs déterminants :

- 1) le sexe féminin,
- 2) le statut de non fumeur,
- 3) les antécédents de NVPO ou de mal des transports,
- 4) l'administration de morphiniques en postopératoire.

La présence de 0, 1, 2, 3, ou 4 de ces facteurs est associée à des incidences de NVPO de 10%; 20%; 40%; 60%; et 80%.

Les recommandations disponibles<sup>11</sup> ne préconisent pas de traiter en prophylaxie par un antiémétique les patients à risque faible de NVPO (bénéfice/risque défavorable). Un tel traitement doit être réservé aux patients à risque modéré à sévère de NVPO (au moins deux facteurs de risque selon le score d'Apfel). Chez les patients à haut risque, il est recommandé d'utiliser en association des antiémétiques de classe pharmacologique différentes.

DROLEPTAN IV s'inscrit comme un moyen thérapeutique supplémentaire dans la stratégie de prise en charge des patients à risque modéré à sévère de nausées et vomissements après une intervention chirurgicale (au moins 2 facteurs de risque selon le score d'Apfel). Chez les patients présentant des risques réels ou potentiels de troubles du rythme cardiaque, une alternative au dropéridol doit être envisagée.

---

<sup>8</sup> Carlisle JB, Stevenson CA. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD004125. DOI: 10.1002/14651858.CD004125.pub2.

<sup>9</sup> Apfel CC, Laara E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anaesthesiology*. 1999;91 :693-700.

<sup>10</sup> Pierre S., Benais H., Pouymayou J. La cotation d'Apfel simplifiée peut prédire favorablement le risque de nausées et de vomissements postopératoires. *Can J Anaesth*. 2002;49 :237-42.

<sup>11</sup> Gan TJ et al. Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2003;97:62-71

#### Chez l'enfant

L'incidence de vomissements postopératoires est deux fois plus fréquente que celle de l'adulte. Contrairement l'adulte, il n'existe pas de score prédictif validé permettant d'identifier les groupes de patients à risque. La thérapeutique des NVPO doit donc prendre en compte plusieurs éléments : les facteurs de risque du patient (âge, type et durée de la chirurgie, anesthésique utilisé, antécédent de NVPO) et le risque de complications associées (rupture de sutures, reprise d'un saignement, inhalation de liquide gastrique,...).

Les recommandations disponibles ne préconisent pas de traiter en prophylaxie par un antiémétique les patients à risque faible de NVPO (< 2 facteurs de risque selon le score d'Apfel) en raison d'un rapport bénéfice / risque défavorable.

Compte tenu de sa tolérance (sédation, syndrome extra pyramidal notamment), DROLEPTAN IV s'inscrit, dans la stratégie de prise en charge des enfants de plus de 2 ans présentant un risque modéré à sévère de NVPO, en deuxième intention dans le cadre d'une prise en charge multimodale.

#### **4.4. Population cible**

##### Chez l'adulte

La population cible de DROLPETAN IV est celle des patients subissant une intervention chirurgicale et identifiés comme étant à risque de nausées et vomissements postopératoires sur le score simplifié d'Apfel (au moins deux facteurs de risques).

En l'absence de données épidémiologiques précises, une estimation de la population cible peut être approchée par le nombre de chirurgie à risque de NVPO.

**Décomptes des actes chirurgicaux à risque de NVPO**  
**Source PMSI 2004 – privé/public**

Type de chirurgie	Total actes CDAM-CCAM
Système digestif	1 049 109
Gynécologie (ovaires, trompes, utérus, + tranformation sexuelle)	432 813
Appareil urinaire (vessie , rein)	210 658
Chirurgie ORL (nez, gorge, oreille interne et moyenne, thyroïde)	309 780
Prostate	69 799
Sein	168 224
Œil (strabisme)	15 027
Neurochirurgie (tête)	32 522
Orthopédie (chirurgie de l'épaule)	12 300
<b>Total</b>	<b>2 300 232</b>

Selon les données PMSI, 2.3 millions de patients ont subi des interventions chirurgicales à risque de NVPO en 2004.

Le risque habituellement constaté de NVPO est de 30 pour 100.

La population cible peut donc être estimée à 700 000 patients par an.

Cependant, compte tenu des nombreuses contre indications du dropéridol, ce chiffre correspond à une fourchette haute.

#### Chez l'enfant

Selon l'avis de la Commission du 9 mai 2007 rendu pour la spécialité ZOPHREN, médicament de première intention dans le traitement prophylactique des NVPO ayant un risque modéré à sévère, la population cible avait été estimée à environ 200 000 patients.

Nous ne disposons actuellement d'aucune donnée épidémiologique permettant de préciser le nombre d'enfants relevant d'un traitement de deuxième intention (contre indication ou intolérance à l'ondansétron, échec thérapeutique). Cependant, au regard de la population cible estimée chez l'adulte, celle de l'enfant doit être négligeable.

Au total, la population cible relevant des indications serait au maximum de 700 000 patients.

#### **4.5. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les extensions d'indication et aux posologies de l'AMM.