

Haute Autorité de santé
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

22 décembre 2004

VOGALENE 5 mg, suppositoire sécable
(Boîte de 10)

Laboratoires SCHWARZ PHARMA

métopimazine

Liste II

Date de l'AMM initiale chez le nourrisson et l'enfant : 1974

Date de l'extension d'indication à l'usage pédiatrique de VOGALENE 5 mg
suppositoire (préalablement réservé à l'adulte) : 15 juillet 2004

Motif de la demande : modification des conditions d'inscription

Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans la nouvelle indication : traitement
symptomatique des nausées et vomissements du nourrisson et de l'enfant

Direction de l'évaluation des actes et des produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

métopimazine

1.2. Originalité

Mise en place d'une barre de sécabilité dans les suppositoires de VOGALENE 5 mg adulte pour usage pédiatrique.

1.3. Indication

Traitement symptomatique des nausées et vomissements.

1.4. Posologie

La posologie est à adapter en fonction de l'horaire et de l'intensité des troubles avec la possibilité de réitérer jusqu'à trois fois par jour l'administration. Cesser le traitement dès disparition des symptômes.

Adultes : 15 à 30 mg/jour.

soit 3 à 6 suppositoires sécables par jour au maximum répartis en 3 prises.

Enfants (de 6 à 12 ans) : 7,5 à 15 mg/jour

soit 1,5 à 3 suppositoires sécables par jour répartis en 3 prises.

Enfants (de moins de 6 ans) : 1 mg/kg/jour au maximum répartis en 3 prises.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2004)

A : voies digestives et métabolisme

04 : antiémétiques et antinauséeux

A : antiémétiques et antinauséeux

D : autres antiémétiques

05 : métopimazine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

VOGALENE 5 mg suppositoire est le seul médicament antiémétique sous forme suppositoire indiqué dans les nausées et vomissements du nourrisson et de l'enfant âgés de moins de 6 ans.

Métoclopramide (PRIMPERAN) 10 mg suppositoire (seulement à partir de 6 ans).

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Dompéridone (MOTILIUM) suspension buvable 1 mg/ml

Métoclopramide (PRIMPERAN) 2,6 mg/ml solution buvable

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Aucune étude récente n'a été fournie. Quatre études, non comparatives, ayant pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérance de VOGALENE 5 mg suppositoire sécable ont été présentées. Une de ces études qui avait pour objectif de démontrer l'efficacité de la métopimazine dans la prévention des vomissements post-opératoires en chirurgie oculaire et n'a inclut que de « rares enfants », dont le nombre n'a pas été précisé, n'a pas été prise en compte.

Ces études avaient été proposées en 1974, à l'appui de la demande d'autorisation de mise sur le marché de la spécialité VOGALENE 5 mg enfant et nourrisson.

Des données de pharmacovigilance ont également été fournies.

3.1.1 Etudes cliniques

1 ère étude (A.Dalous, 1973)

Objectif :

Evaluer l'efficacité et la tolérance de VOGALENE 5 mg suppositoire nourrissons et enfants.

Méthodologie :

Etude non comparative.

Critères principaux de jugement

Plusieurs critères ont été considérés : fréquence et abondance des vomissements, étude de la courbe pondérale, rapidité et qualité de la reprise alimentaire chez les enfants chez lesquels une perfusion a été nécessaire.

D'après ces critères, les résultats ont été qualifiés de bons¹, moyens ou nuls, d'une façon globale.

Résultats

30 patients âgés de 1 jour à 15 ans ont reçu 5 à 15 mg de VOGALENE par jour.

¹ Résultats :

bons : disparition des vomissements en moins de 48 heures

moyens : disparition des vomissements entre 2 à 5 jours

nuls : pas de disparition des vomissements ou rechute des vomissements

Parmi les 30 enfants, 5 étaient âgés de 1 jour à 28 jours, 21 enfants de 29 jours à 18 mois, 4 enfants de 18 mois à 15 ans.

La durée de traitement a été de 4 à 23 jours (durée moyenne de 8 jours).

Efficacité

Critère principal :

Résultats	Bons	moyens	nuls
Nombre d'enfants	22	2	6

Résultats en fonction de l'étiologie des vomissements

	Vomissements « habituels » ² n = 13	Vomissements de cause organique n = 9	Vomissements symptomatiques (« acétonimiques », médicamenteux, par gastro- entérite) n = 8
Nombre d'enfants, répartis en fonction des résultats :			
- bons	12	5	5
- moyens	0	1	1
- nuls	1	3	2

Tolérance

L'analyse chiffrée détaillée des événements indésirables n'est pas disponible.
Aucun syndrome extra-pyramidal n'a été observé.

Conclusion

Dans cette étude portant sur 30 enfants âgés de 1 jour à 15 ans, l'effet du traitement par VOGALENE 5 mg suppositoire nourrissons et enfants a été considéré comme « bon » par l'investigateur chez 22 des 30 enfants traités.

Cependant, ces données d'efficacité sont difficiles à interpréter du fait des limites méthodologiques de l'étude :

- étude non comparative,
- petit nombre de patients,
- pas de définition précise des critères d'efficacité,
- pas d'analyse statistique.

Les données présentées sur la tolérance sont insuffisantes pour conclure.

² Vomissements habituels : vomissements isolés ou survenant dans un contexte fébrile

2 ème étude (R. Jean, 1973)

Objectif :

Démontrer l'efficacité de la métopimazine dans le traitement symptomatique des vomissements à la posologie de 10 mg/24 heures chez des enfants de 0 à 3 ans

Méthodologie :

Etude non comparative.

Critère principal de jugement

Disparition des vomissements dans les jours qui suivaient l'administration de VOGALENE 5 mg suppositoire enfants et nourrissons.

Les résultats étaient considérés comme :

- très bons si les vomissements cédaient dans les 24 à 48 heures,
- bons si les vomissements cédaient dans les 3 à 4 jours,
- moyens si les vomissements cédaient après 5 jours de traitement,
- médiocres en cas de diminution des vomissements sans disparition ou en cas de rechute sous VOGALENE 5 mg suppositoire.

Résultats

35 enfants ont reçu 10 mg de métopimazine par jour, soit un suppositoire de VOGALENE 5 mg suppositoire nourrissons et enfants 2 fois par jour.

La durée de traitement a varié de 4 à 15 jours. La durée moyenne de traitement n'est pas précisée.

Parmi les 35 enfants, 5 étaient âgés de 0 à 28 jours, 25 enfants de 29 jours à 18 mois et 5 enfants de 19 mois à 3 ans.

La posologie moyenne a été de 1 à 2 mg/kg.

Efficacité

Critère principal :

	très bons résultats	bons résultats	résultats moyens	résultats médiocres ou nuls
Nombre d'enfants	15	9	5	6

Tolérance

L'analyse chiffrée détaillée des événements indésirables n'est pas disponible. Aucun syndrome extra-pyramidal n'a été enregistré.

Conclusion

Dans cette étude portant sur 35 enfants âgés de 1 jour à 3 ans, pour la majorité des enfants atteints de vomissements et traités par VOGALENE 5 mg suppositoire nourrissons et enfants, les résultats ont été considérés comme «bons » à «très bons » par l'investigateur.

Cependant, ces données d'efficacité sont difficiles à interpréter du fait des limites méthodologiques de l'étude :

- étude non comparative,
- petit nombre de patients,
- pas d'analyse statistique.

Les données présentées sur la tolérance sont insuffisantes pour conclure.

3^{ème} étude (Verger, 1973)

Objectifs :

- étudier l'efficacité des suppositoires de métopimazine dans le traitement symptomatique et dans la prophylaxie des vomissements du nouveau-né, du nourrisson et de l'enfant,
- préciser l'étiologie des vomissements pour laquelle VOGALENE 5 mg suppositoire nourrissons et enfants est efficace.

Méthodologie :

Etude non comparative

Critère principal de jugement

Efficacité de la métopimazine sur la disparition des vomissements ou l'amélioration d'une symptomatologie existante dans les quelques jours suivant l'instauration du traitement.

Les résultats étaient considérés comme :

- bons en cas de disparition des vomissements dans les 3 jours suivant l'instauration du traitement.
- moyens en cas de persistance des vomissements après plusieurs jours de traitement mais amélioration
- nuls en l'absence de modification de l'évolution.

Résultats

44 enfants de 0 à 14 ans ont reçu 2,5 mg à 15 mg de VOGALENE par jour soit 1/3 à 3 suppositoires de VOGALENE 5 mg suppositoire nourrissons et enfants.

La durée de traitement a varié de 3 à 60 jours (durée moyenne de 10 jours).

Parmi les 44 enfants, 33 enfants étaient âgés de 0 à 18 mois, 5 enfants de 19 mois à 4 ans et 6 enfants de 5 ans à 14 ans.

Efficacité

Critère principal :

	Bons résultats	Résultats moyens	Résultats nuls
Nombre d'enfants	19	15	10

Résultats en fonction de l'étiologie des vomissements

Etiologie	Nombre de patients	Bons résultats	Résultats moyens	Résultats nuls
Radiothérapie	5	0	1	4
Infection	9	8	1	0
HIC*	3	1	1	1
Affection digestive	8	2	5	1
Trouble métabolique	5	2	2	1
Hydrocéphalie	2	1	0	1
Vomissements post-opératoires	3	2	1	0
Neurologie	6	2	3	1
divers	3	1	1	1

*HIC : hypertension intracrânienne

Tolérance

Il n'y a pas d'analyse chiffrée détaillée sur les effets indésirables observés. Il est signalé qu'aucune éruption, aucun cas de fièvre, aucun phénomène de somnolence, aucune intolérance rectale ni aucun trouble du comportement n'ont été rapportés. Aucun syndrome extra-pyramidal n'a été observé.

Conclusion

Les résultats ont été considérés comme bons par l'investigateur chez 19 des 44 patients de l'étude.

VOGALENE 5 mg suppositoires nourrissons et enfants a été inefficace dans les vomissements au cours des radiothérapies.

Cependant, ces résultats sont difficiles à interpréter du fait des limites méthodologiques de l'étude :

- étude non comparative,
- petit nombre de patients,
- pas d'analyse statistique.

Les données sont insuffisantes pour conclure sur la tolérance de VOGALENE 5 mg dans cette étude.

3.1.2 Données de pharmacovigilance

Une enquête officielle de pharmacovigilance a été menée en septembre 2004 sur les syndromes extra-pyramidaux étant survenus sous traitement par métopimazine chez les enfants de moins de 15 ans entre 1997 et 2002.

13 cas ont été enregistrés.

Les données de cette enquête ont confirmé que la métopimazine pouvait être à l'origine de syndromes extra-pyramidaux. Ceux-ci ont été particulièrement notifiés chez les enfants, qui ont représenté 50 à 60% des cas notifiés pour seulement 22 à 25% des prescriptions.

Enfin, aucun des cas comportant le critère de gravité « mise en jeu du pronostic vital » ou « décès » n'a été imputé à la métopimazine.

3.1.3 Conclusion

Les études déposées ne permettent pas de conclure avec précision sur l'efficacité de VOGALENE 5 mg suppositoires nourrissons et enfants. La spécialité semble cependant efficace chez la majorité des enfants atteints de vomissements d'étiologies diverses, à l'exception des vomissements au cours des radiothérapies.

Ces résultats sont à interpréter avec prudence du fait des limites méthodologiques des études :

- études non comparatives,
- petits nombres de patients,
- pas d'analyse statistique.

Les données de tolérance issues de ces études sont insuffisantes pour conclure.

Les données récentes de l'enquête officielle de pharmacovigilance confirment que la métopimazine peut être à l'origine de syndromes extra-pyramidaux, en particulier chez les enfants.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Fréquemment rencontrés en pratique quotidienne, en particulier en pédiatrie, les nausées et vomissements n'ont habituellement pas de caractère de gravité autre que celui de la pathologie sous-jacente. Dans les cas les plus sévères, notamment chez le nourrisson et le jeune enfant, ils peuvent entraîner une déshydratation aiguë.

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

VOGALENE 5 mg suppositoire pour usage pédiatrique est un traitement symptomatique.

Cette spécialité est un traitement de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses à partir de l'âge de 6 ans.

Intérêt en termes de santé publique

- Le fardeau associé aux nausées et vomissements chez l'enfant est faible car bien que fréquents, ces symptômes ne revêtent habituellement aucun caractère de gravité.
- La mise à disposition chez l'enfant d'antiémétiques sous forme suppositoire ne fait pas partie de besoins identifiés par le Comité d'Orientation Pédiatrique (juin 2003).
- Les données disponibles (cf. études non comparatives) ne permettent pas d'apprécier l'effet sur la morbidité des enfants présentant des nausées et vomissements.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact de santé publique pour la spécialité VOGALENE 5 mg suppositoire sécable.

Le service médical rendu par la spécialité est modéré.

4.2. Amélioration du service médical rendu

VOGALENE 5 mg suppositoire sécable n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge thérapeutique habituelle des vomissements du nourrisson et de l'enfant.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement symptomatique des vomissements fait appel aux antiémétiques agissant par blocage des récepteurs dopaminergiques du centre du vomissement.

Ils seront choisis en fonction de leur rapport bénéfice/risque.

VOGALENE 5 mg suppositoire peut être utilisé chez l'enfant jusqu'à 15 ans.

Pour prévenir la déshydratation, surtout chez le nourrisson et l'enfant de moins de 5 ans, il est recommandé d'associer une solution de réhydratation orale.

4.4 Population cible

Dans le cadre de l'extension d'indication à l'usage pédiatrique de VOGALENE 5 mg suppositoire sécable, la population susceptible de tirer un bénéfice particulier du traitement est celle des enfants atteints de nausées et vomissements.

On ne dispose pas de données épidémiologiques disponibles sur la fréquence des nausées et vomissements en France, notamment chez l'enfant.

En faisant l'hypothèse que les causes de vomissements de l'enfant les plus fréquentes sont les gastro-entérites, les seules données épidémiologiques disponibles pour estimer la population cible sont celles concernant le nombre d'épisodes de diarrhées aiguës, recueillies à partir du réseau Sentinelles (panel de 280 médecins généralistes répartis sur toute la France).

Sur la base de ces données 1 368 185 enfants ont eu un épisode de diarrhée aiguë en 2003.

Si tous les enfants ayant eu un épisode de diarrhée aiguë ont eu également des nausées et vomissements (gastro-entérites), la population cible de VOGALENE 5 mg suppositoire sécable est approximativement de 1 400 000 enfants.

4.5 Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

4.3.1 Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

4.3.2 Taux de remboursement : 35 %