



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 février 2018

métoclopramide

ANASIN METOCLOPRAMIDE 15 mg, comprimé à libération prolongée

B/30 (CIP : 34009 329 734 8 4)

Laboratoire MEDA PHARMA

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	« ANASIN METOCLOPRAMIDE 15 mg, comprimé à libération prolongée 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 ; - 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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 30/07/1987.	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II	
Classification ATC	2017 A A03 A03F A03FA A03FA01	Voies digestives et métabolisme Médicaments pour les désordres fonctionnels gastro-intestinaux Stimulants de la motricité intestinale Stimulants de la motricité intestinale métoclopramide

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite 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 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 ANAUSIN METOCLOPRAMIDE 15 mg, comprimé à libération prolongée était modéré dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« ANAUSIN METOCLOPRAMIDE 15 mg, comprimé à libération prolongée 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,
- 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. »

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.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/12/2011 au 03/10/2015). Il n'y a pas de nouveau risque identifié.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, aucune modification du RCP concernant les rubriques « effets indésirables », « mises en garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications » n'a été réalisée.

NB. Le laboratoire indique qu'une variation de type IB, déposée auprès de l'ANSM le 01/09/2016, est en cours d'instruction. Elle vise à se conformer aux conclusions scientifiques du PRAC concernant les spécialités à base de métoclopramide : il est proposé d'ajouter l'effet indésirable « Augmentation transitoire de la pression artérielle » avec fréquence indéterminée à la rubrique 4.8 du RCP.

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

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 ANAUSIN METOCLOPRAMIDE 15 mg, comprimé à libération prolongée est estimé à 8 681.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

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 d'ANAUSIN METOCLOPRAMIDE 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). »

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. Le rapport efficacité/effets indésirables du métoclopramide dans les indications de l'AMM reste 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.

► **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'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 ANAUSIN METOCLOPRAMIDE 15 mg, comprimé à libération prolongée 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 %

► Conditionnement

Le conditionnement en boîte de 30 comprimés à libération prolongée 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).