

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
21 février 2018***dompéridone***MOTILIUM 10 mg, comprimé pelliculé**

B/40 (CIP : 34009 323 411 2 2)

**MOTILIUM 1 mg/mL, suspension buvable**

1 flacons en verre brun de 200 ml avec fermeture de sécurité enfant avec seringue pour administration orale et racleur et bouchon doseur 200 mL (CIP : 34009 323 409 8 9)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

Code ATC	<b>A03FA03 (stimulant de la motricité intestinale, antagoniste de la dopamine aux propriétés antiémétiques)</b>
Motif de l'examen	<b>Radiation</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indications concernées	<b>« MOTILIUM est indiqué pour le soulagement des symptômes de type nausées et vomissements. »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 10/03/1980
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Conditions actuelles de prise en charge	<input checked="" type="checkbox"/> Sécurité Sociale : taux de 15% <input checked="" type="checkbox"/> Collectivités

## 02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande de radiation suite à un arrêt de commercialisation de ces deux spécialités.

La dompéridone est un neuroleptique antagoniste de la dopamine appartenant à la classe des stimulants de la motricité intestinale. Il est utilisé pour ses propriétés antiémétiques. La dompéridone expose les patients à des arythmies ventriculaires graves et des morts subites cardiaques du fait de l'allongement de l'intervalle QTc à l'ECG, et à des effets indésirables neurologiques rares.

Suite à la réévaluation faite par l'EMA en 2014, de nouvelles mesures de minimisation de ces risques ont été prises. En particulier, l'indication a été restreinte au soulagement des symptômes de type nausées et vomissements, les autres indications (dyspepsie) ont été supprimées. La posologie maximale recommandée a été réduite de 80 mg/j à 30 mg/j et la durée du traitement est désormais limitée à quelques jours (habituellement 1 semaine). Certaines associations médicamenteuses et les patients à risque cardiaque ne doivent plus être traités par dompéridone (contre-indications)<sup>1</sup>.

Dans son avis de réévaluation du service médical rendu (SMR) du 22/07/2015, les conclusions ont été les suivantes :

- Chez l'adulte dans l'indication de l'AMM et sous réserve du respect des mesures de minimisation des risques cardio-vasculaires, la Commission considère que le SMR des spécialités à base de dompéridone est faible.
- Chez l'enfant dans l'indication de l'AMM, le SMR des spécialités à base de dompéridone est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale.

[...]

- « Chez l'adulte, le conditionnement en boîte de 40 comprimés n'est plus adapté aux conditions de prescription selon la durée de traitement recommandée par l'AMM (durée de traitement habituellement de 7 jours). MOTILIUM doit être utilisé à la dose minimale efficace pour la durée la plus courte nécessaire pour contrôler les nausées et les vomissements.
- Du fait d'une absence d'efficacité clairement établie, d'un excès de risque cardiaque inconnu à la posologie de 30 mg/j et d'une utilisation hors AMM rapportée en France depuis plusieurs années malgré le renforcement de l'information officielle (modification du RCP, Lettre aux professionnels de santé), les spécialités à base de dompéridone peuvent avoir un impact négatif sur la santé publique, notamment chez l'enfant et les sujets les plus à risque (sujets âgés, interactions médicamenteuses).

<sup>1</sup> Restrictions on the use of domperidone-containing medicines. European Medicines Agency. 1 september 2014. EMA/465179/2014.

Dans les situations suivantes, la prescription de la dompéridone doit être évitée en raison du risque accru de survenue de morts subites cardiaques ou d'arythmie ventriculaire grave :

- chez les sujets âgés (> 60 ans), compte tenu de l'absence de données cliniques d'efficacité, du fait des co-morbidités fréquentes (insuffisance rénale fonctionnelle, arythmie cardiaque), et d'un risque accru de surdosage par interactions médicamenteuses. Selon le RCP, la posologie (non précisée) doit être réduite chez le sujet âgé.
- Chez la femme enceinte, le RCP précisant que sa prescription ne doit être envisagée que « lorsque le bénéfice thérapeutique attendu le justifie ».
- Chez la femme allaitante, la dompéridone étant excrétée dans le lait maternel. Selon le RCP, « la survenue d'effets indésirables, en particulier des effets cardiaques, ne peut être exclue après l'exposition via le lait maternel. Une décision doit être prise d'arrêter l'allaitement ou d'interrompre/de s'abstenir du traitement par la dompéridone en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère. La prudence est de rigueur en présence de facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QTc chez les enfants allaités. »

Pour rappel, le rapport bénéfice/risque de la dompéridone a été jugé défavorable par l'EMA dans les situations cliniques suivantes (traitement chronique) :

- reflux gastro-oesophagien,
- gastroparésie,
- dyspepsie,
- nausées et vomissements induits (par la radiothérapie, la chimiothérapie ou un agoniste dopaminergique),
- stimulation de la montée laiteuse.

Il n'y a pas de donnée clinique nouvelle depuis la précédente évaluation faite par la Commission susceptible de modifier ces conclusions.

## 03 ALTERNATIVES RESTANT DISPONIBLES ET PRISES EN CHARGE

---

Il existe des alternatives restant remboursables, notamment chez l'adulte, les autres spécialités à base de dompéridone en comprimés dosés à 10 mg restant exploitées, remboursables et sous un conditionnement adapté aux règles de prescription définies par l'ANSM.

## 04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations, la Commission rend un avis favorable à la radiation de la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et de la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.**

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
22 juillet 2015****MOTILIUM 10 mg, comprimés pelliculés**

Boite de 40 (CIP : 34009 323 411 2 2)

**MOTILIUM 1 mg/mL, suspension buvable**

Flacon de 200 mL (CIP : 34009 323 409 8 9)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

DCI	Dompéridone
Code ATC (2014)	A03FA03 (Stimulant de la motricité intestinale)
Motifs de l'examen	<b>Réévaluation du Service Médical Rendu des médicaments à base de dompéridone à la demande de la Commission, en application de l'article R-163-21 du Code de la Sécurité.</b> <b>Renouvellement de l'inscription.</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b> <b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« Soulagement des symptômes de type nausées et vomissements chez l'adulte et l'enfant. »</b>

<b>SMR</b>	<b>SMR faible chez l'adulte. SMR insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale chez l'enfant.</b>
<b>ASMR</b>	<b>Sans objet</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>Traitement médicamenteux de 1<sup>ère</sup> intention chez l'adulte.</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM initiale	MOTILIUM 10 mg comprimé et 1 mg/mL suspension buvable : 10/03/1980 (procédure de reconnaissance mutuelle)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Classification ATC	A Voies digestives et métabolisme A03 Antispasmodiques, anticholinergiques et stimulants de la motricité A03F Stimulants de la motricité intestinale A03FA Stimulants de la motricité intestinale A03FA03 dompéridone

## 02 CONTEXTE

La dompéridone est un neuroleptique antagoniste de la dopamine appartenant à la classe des stimulants de la motricité intestinale. Il est utilisé pour ses propriétés antiémétiques.

Les spécialités à base de dompéridone sont indiquées pour le soulagement des nausées et des vomissements. En France, la dompéridone est commercialisée uniquement par voie orale (MOTILUM, PERIDYS, OROPERIDYS) et n'est disponible que sur prescription médicale.

Ces spécialités sont examinées dans le contexte de leur demande de renouvellement d'inscription et à la demande de la Commission de la transparence qui souhaite réévaluer le service médical rendu suite à la réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque de la dompéridone.

La réévaluation européenne a débuté en mars 2013 à la demande de l'Agence de santé Belge sur la base de nouvelles notifications d'arythmies ventriculaires graves par torsades de pointes et morts subites cardiaques observées chez des patients recevant de la dompéridone. Ces risques faisaient l'objet d'un suivi européen et national depuis plusieurs années. Pour rappel, les médicaments injectables à base de dompéridone ont été retirés du marché en 1986 suite aux signalements de troubles du rythme ventriculaires graves et de décès. Le RCP des spécialités à base de dompéridone (formes orales et rectales) a ensuite été modifié à plusieurs reprises, avec ajout du risque d'allongement de l'intervalle QTc à l'ECG en 2004, d'arythmies ventriculaires en 2008 et de mort subite cardiaque en 2011.

La réévaluation européenne (pays rapporteurs : Belgique et France) a été finalisée en septembre 2014 : les recommandations du PRAC de mars 2014, confirmées par le CMDh<sup>1</sup> en avril 2014, ont été entérinées par la Commission européenne (décisions du 14 juillet, 6 août et 2 septembre 2014). L'EMA a conclu que :

<sup>1</sup> CMDh : Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human.

- L'efficacité de la dompéridone chez l'adulte et chez l'enfant était confirmée dans l'indication « soulagement des symptômes de type nausées et vomissements », et, dans cette indication, uniquement pour les formes orales.  
La dompéridone n'est plus indiquée dans les situations suivantes : sensations de distension épigastrique, gêne au niveau supérieur de l'abdomen et régurgitations gastriques. Pour rappel, la Commission de la transparence a estimé que le service médical rendu était insuffisant chez l'adulte et l'enfant dans ces indications dès 2005 ; elles ne sont pas remboursables.
- Des mesures de minimisation des risques étaient requises afin d'améliorer le rapport bénéfice-risque parmi lesquelles la restriction des indications, l'utilisation de la dose minimale efficace pour une durée de traitement la plus courte possible ( $\leq 1$  semaine) ainsi que l'ajout de contre-indications, de mises en garde et de précautions d'emploi.
- Le retrait du marché des présentations à 20 mg de dompéridone.
- Les suspensions buvables doivent être administrées en utilisant un dispositif gradué adapté, afin de mesurer et d'administrer les doses avec précision chez les enfants comme chez les adultes.

Le RCP et la notice de tous les produits contenant de la dompéridone ont été modifiés afin d'intégrer ces données. Une lettre a été adressée en septembre 2014 aux professionnels de santé pour les informer des décisions prises.

Les spécialités à base de métoclopramide font l'objet d'une évaluation qui sera présentée dans un autre avis.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

---

- **MOTILIUM** (comprimé et suspension buvable) :  
« **MOTILIUM est indiqué pour le soulagement des symptômes de type nausées et vomissements.** »

## 04 POSOLOGIE

---

Les nouvelles posologies recommandées sont :

« Comprimé :

- Adultes et adolescents (à partir de 12 ans et de 35 kg) : 1 comprimé à 10 mg, jusqu'à 3 fois par jour, la dose maximale étant de 30 mg par jour. Compte tenu de la nécessité d'une posologie exacte, la forme comprimé n'est pas adaptée aux enfants et aux adolescents pesant moins de 35 kg. Chez ces patients, il est recommandé d'utiliser la forme suspension buvable.

Suspension buvable :

- Adultes et adolescents (à partir de 12 ans et de 35 kg) : 10 ml (de la suspension buvable 1 mg/ml) jusqu'à 3 fois par jour, la dose quotidienne maximale étant de 30 ml.
- Nouveau-nés, nourrissons, enfants (moins de 12 ans) et adolescents de moins de 35 kg : la dose est de 0,25 mg/kg par prise. Elle peut être administrée jusqu'à 3 fois par jour, en respectant un intervalle d'au moins 4 à 6 heures entre deux prises, afin de ne pas dépasser une quantité totale de 0,75 mg/kg par jour. Par exemple, pour un enfant pesant 10 kg, la dose est de 2,5 mg par prise et elle peut être administrée jusqu'à 3 fois par jour, afin de ne pas dépasser une quantité totale de 7,5 mg par jour. »

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

Les nausées et vomissements sont des symptômes associés à diverses étiologies.

Ces symptômes entraînent un inconfort, pouvant dégrader de façon significative la qualité de vie et, si elles perdurent, conduire à des complications telles que :

- des troubles hydroélectrolytiques et une déshydratation, pouvant engager le pronostic vital, notamment chez la personne âgée, si les vomissements sont associés à une diarrhée, des troubles de conscience ou en cas d'impossibilité d'absorber des liquides
- une œsophagite ou une rupture de l'œsophage ;
- une déchirure longitudinale du cardia liée à l'effort de vomissements ou une inhalation bronchique avec pneumopathie, pouvant engager le pronostic vital.

Les nausées et vomissements post-opératoires, induits par la radiothérapie sont invalidants et entraînent une dégradation marquée de la qualité de vie. Ceux induits par les antimétoprololiques ou d'autres médicaments (comme les agonistes dopaminergiques) peuvent compliquer et/ou compromettre la prise en charge des patients.

Cependant, les nausées et vomissements post-opératoires, induits par la radiothérapie ou d'autres médicaments (antémétoprololiques, certains traitements de la maladie de Parkinson) et les nausées et vomissements survenant dans le cadre d'affections chroniques n'entrent plus dans le champ de l'indication des spécialités à base de dompéridone. Les symptômes "nausées et les vomissements" d'une durée courte et relevant de l'AMM de la dompéridone n'ont pas de caractère habituel de gravité. L'objectif de leur prise en charge est de soulager l'inconfort du patient.

Si la prescription d'un antiémétique est envisagée, plusieurs médicaments sont disponibles en France. Certains relèvent d'une prescription médicale (médicaments à base de métoclopramide et de métopimazine), d'autres non (médicaments à base d'antihistaminique H1 par exemple).



## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

DCI (NOM) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indications	Date de l'avis CT Motif	SMR	Prise en charge Oui/non
<b>Métoclopramide</b>					
PRIMPERAN 10 mg, comprimé ; PRIMPERAN 0,1%, solution buvable <i>SANOFI-AVENTIS FRANCE</i>	oui	Chez l'adulte, <b>traitement symptomatique des nausées et vomissements</b>	07/11/2007 RI	Modéré	Oui
PRIMPERAN 10 mg/2 mL, solution injectable <i>SANOFI-AVENTIS FRANCE</i>	Oui	Chez l'adulte, traitement symptomatique des nausées et vomissements.  Chez l'enfant traitement, en deuxième intention, des nausées et vomissements post-opératoires avérés.		Important	Oui
ANASIN METOCLOPRAMIDE 15 mg, comprimé à LP <i>MEDA PHARMA</i>	Oui	Chez l'adulte, <b>traitement symptomatique des nausées et vomissements.</b>	03/10/2012 RI	Modéré	Oui
PROKINYL L.P. 15 mg, gélule à libération prolongée <i>TECHNI-PHARMA</i>	Oui	Chez l'adulte, <b>traitement symptomatique des nausées et vomissements.</b>	07/11/2007 RI	Modéré	Oui
<b>Métopimazine</b>					
VOGALENE 15 mg, gélule ; VOGALENE LYOC 7,5 mg ; VOGALENE 0,1%, solution buvable ; VOGALENE 10 mg, suppositoire <i>TEVA PHARMA</i>	Oui	Traitement symptomatique des nausées et vomissements	05/10/2011 RI	Modéré	Oui
VOGALENE 10 mg/1 mL, solution injectable <i>TEVA PHARMA</i>	Oui	Traitement symptomatique des nausées et vomissements.	05/10/2011 RI	Important	Oui

\*classe pharmaco-thérapeutique

## 06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

### ► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les spécialités administrées par voie orale à base de métoclopramide (PRIMPERAN, ANAUSIN METOCLOPRAMIDE) et de métopimazine (VOGALENE).

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

### MOTILIUM

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Autriche	Oui	Indication AMM
Irlande	Oui	Indication AMM
Luxembourg	Oui	Indication AMM
Pays-Bas	Oui	Indication AMM
Portugal	Oui	Indication AMM
Espagne	Oui	Indication AMM
Suisse	Oui	Indication AMM
Allemagne	Oui	Indication AMM
Hongrie	Oui (taux Remb : 25%)	Indication AMM
Roumanie	Oui	Indication AMM

MOTILIUM n'est pas pris en charge en Belgique, en Italie, au Royaume-Uni, en République Tchèque.

La dompéridone n'a pas d'indication validée par une AMM aux Etats-Unis d'Amérique (USA). Dès 2013 puis en février 2015, la FDA a rappelé aux professionnels de santé et aux patients de ne pas l'utiliser, ni pour accroître la production de lait chez la femme allaitante, ni dans aucune autre indication.

## 08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Seuls les derniers avis rendus par la Commission sont présentés ci-dessous :

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	26 juin 2002 Demande de renouvellement d'inscription pour MOTILIUM, granulés effervescents
<b>Indications</b>	Adulte Traitement symptomatique des nausées et vomissements, en particulier : - post-opératoires, - des affections hépatodigestives, - après administration d'antimitotiques, - prévention des nausées et des vomissements après hémodialyse.  Manifestations dyspeptiques pouvant être liées à un trouble de la motricité digestive.  Reflux gastro-oesophagien.

<b>SMR</b>	<p>Le niveau de service médical rendu par cette spécialité dans le traitement des nausées et vomissements est modéré.</p> <p>Il est insuffisant dans l'indication dyspepsie.</p>
------------	--

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	<p>11 mai 2005</p> <p>Renouvellement de l'inscription pour MOTILIUM 10 mg, comprimé et granulés effervescents ; MOTILIUM 1 mg/mL, suspension buvable</p>
<b>Indications</b>	<p>Adultes Soulagement des symptômes de type nausées et vomissements, sensations de distension épigastrique, gêne au niveau supérieur de l'abdomen et régurgitations gastriques.</p> <p>Enfants Soulagement des symptômes de type nausées et vomissements.</p>
<b>SMR</b>	<p>Le service médical rendu est modéré dans l'indication de l'AMM : « Soulagement des symptômes de type nausées et vomissements ».</p> <p>Le service médical rendu est insuffisant dans l'indication AMM : « sensations de distension épigastrique, gêne au niveau supérieur de l'abdomen et régurgitations gastriques. »</p>

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	<p>7 novembre 2007</p> <p>Demande de renouvellement d'inscription pour MOTILIUM 10 mg, comprimé pelliculé ; MOTILIUM 1 mg/ml, suspension buvable ; MOTILIUM 10 mg, granulés effervescents en sachet-dose ; MOTILYO 10 mg, lyophilisat oral.</p>
<b>Indications</b>	<p>Adultes Soulagement des symptômes de type nausées et vomissements, sensations de distension épigastrique, gêne au niveau supérieur de l'abdomen et régurgitations gastriques.</p> <p>Enfants Soulagement des symptômes de type nausées et vomissements.</p>
<b>SMR</b>	<p>Le service médical rendu reste modéré dans l'indication de l'AMM : « Soulagement des symptômes de type nausées et vomissements ».</p> <p>Le service médical rendu reste insuffisant dans l'indication AMM : « sensations de distension épigastrique, gêne au niveau supérieur de l'abdomen et régurgitations gastriques. »</p>

## 09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Depuis le précédent avis de renouvellement de l'inscription, une revue des données cliniques (efficacité et effets indésirables) et des données d'utilisation européenne disponibles a été faite par le PRAC en 2014 dans le cadre de la réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de dompéridone.

L'analyse de ces données a été publiée en mars 2014<sup>2</sup> ; un résumé de ces données est proposé dans cet avis, avec une présentation des données nouvelles disponibles depuis le précédent avis de la Commission (2007). Il s'agit essentiellement d'études pharmaco-épidémiologiques ayant étudié le lien entre la prise de dompéridone et la survenue d'arythmies ventriculaires et/ou de morts subites cardiaques :

- deux études cas-témoins publiées en 2010 (Johannes et al<sup>3</sup> ; Van Noord et al<sup>4</sup>)
- une étude post-AMM non publiée (PASS<sup>5</sup>, Navarro et al).

Sont également présentés :

- les résultats d'une projection de données épidémiologiques dans la population française afin d'extrapoler le nombre de morts subites cardiaques attribuables à la dompéridone en 2012 (Hill C. et al<sup>6</sup>).
- des données d'utilisation.

### 09.1 Efficacité

#### 9.1.1 Données provenant du rapport d'évaluation européen

L'efficacité de la dompéridone pour soulager les nausées et les vomissements a été étudiée dans des diverses situations cliniques.

##### Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie

Chez l'adulte, on ne dispose pas d'étude clinique ayant évalué l'efficacité de la dompéridone per os pour prévenir ou pour lutter contre les nausées et les vomissements retardés induits par une chimiothérapie hautement émétisante à la posologie recommandée de 10 mg x3/j. Les données en faveur d'une efficacité de la dompéridone à la posologie de 20 mg x3/j (60 mg/j) ne sont pas commentées car ne sont plus dans l'AMM.

Chez l'enfant, il n'y a pas de donnée établissant l'efficacité de la dompéridone per os dans cette situation clinique.

##### Nausées et vomissements induits par les traitements antiparkinsoniens

Les médicaments indiqués dans le traitement de la maladie de Parkinson peuvent provoquer des nausées et des vomissements. Les données cliniques établissant l'efficacité de la dompéridone chez l'adulte à la posologie de 40 mg/j ou moins sont limitées.

Le rapport de l'EMA fait état d'une étude contrôlée versus placebo (Stocchi<sup>7</sup>, N= 128) ayant évalué l'intérêt de la dompéridone à la posologie de 30 mg/j pour réduire la durée de la phase de titration

<sup>2</sup> Assessment report Procedure under Article 31 of Directive 2001/83/EC Domperidone-containing medicinal products International non-proprietary name: domperidone Procedure number: EMEA/H/A-31/1365. European Medicines Agency. 06 March 2014 EMA/152501/2014 Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC).

<sup>3</sup> Johannes C. et al. Risk of serious ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in a cohort of users of domperidone: a nested case-control study Drug Safety 2010; 19 (11) : 881-888.

<sup>4</sup> Van Noord C. et al. Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death. Drug Safety 2010; 33 (11):1003-1014.

<sup>5</sup> PASS : Post-Authorization Safety Study

<sup>6</sup> Hill C. et al. Estimating the number of sudden cardiac deaths attributable to the use of domperidone in France. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2015;24(5):543-7. doi: 10.1002/pds.3771. Epub 2015 Mar 31.

<sup>7</sup> Stocchi F, Destée A. Co-administration of ropinirole and domperidone during rapid dose escalation of the dopamine agonist. Parkinsonism Relat Disord 1998;4(4):183-8.

du ropinirole (un agoniste dopaminergique) administré à la posologie de 7,5 mg/j chez l'adulte. Deux durées de titration étaient possibles, 21 ou 42 jours (N= 51). L'incidence des nausées (critère principal de jugement) n'a pas été différente entre les deux groupes après 42 jours de phase de titration.

#### Nausées et vomissements induits par d'autres médicaments ou par la radiothérapie chez l'adulte

Les données disponibles (quatre études non comparatives et incluant un très faible nombre de patients sont citées) sont insuffisantes pour établir l'efficacité de la dompéridone dans cette situation.

#### Nausées et vomissements post-opératoires chez l'adulte

Il n'y a pas d'étude disponible à la posologie de 40 mg/j ou moins. Les résultats d'une étude avec la forme suppositoire sont rapportés à une posologie de 60 mg/j (hors AMM).

#### Nausées et vomissements associés à la migraine et au mal des transports

Chez l'adulte, les études pour la dompéridone à la posologie de 20 ou de 30 mg/j sont difficilement interprétables du fait de leurs faiblesses méthodologiques.

Chez l'enfant, il n'y a qu'une étude, ouverte et d'une durée de 8 semaines, mentionnée dans le rapport européen.

Le rapport indique que la plupart de ces études ont été faites à une posologie de 60 mg/j ou plus. Chez l'adulte, l'évaluation de l'efficacité de la dompéridone pour le soulagement des nausées et vomissements à la posologie désormais recommandée de 30 mg/j repose essentiellement sur trois études cliniques contrôlées versus placebo<sup>8,9,10</sup>. Ces résultats sont à interpréter avec prudence compte de leurs limites méthodologiques : sorties prématurées d'étude, multiplicité des critères analysés, études réalisées chez des patients ayant des troubles chroniques gastro-intestinaux postprandiaux ou une dyspepsie chronique. Il s'agit de situations cliniques où la dompéridone n'est plus indiquée et le SMR est insuffisant.

Chez l'enfant, aucune étude clinique n'a été retenue pour documenter l'efficacité.

Il n'y a pas de nouvelle donnée clinique d'efficacité disponible chez l'adulte et chez l'enfant depuis la publication des conclusions de la réévaluation faite par l'EMA (mars 2014).

### **9.1.2 Autres données**

Une étude italienne débutée en 2010 contrôlée, randomisée, double-aveugle, versus ondansétron dans le traitement symptomatique des vomissements chez l'enfant de 1 à 6 ans hospitalisé pour une gastroentérite aiguë non contrôlée après une réhydratation orale. Les résultats de cette étude ne sont toujours pas disponibles à ce jour<sup>11</sup>.

<sup>8</sup> De Loose F. Clinical Research Report. Double-blind comparison of domperidone with placebo in the treatment of chronic postprandial gastrointestinal distress: A multicenter study. Janssen Research Products Information Service. Unpublished internal report. Jul 1980. Doc ID:LMD21025;EDMS-ERI-47362001.

<sup>9</sup> Englert W, Schlich D. A double-blind crossover trial of domperidone in chronic postprandial dyspepsia. Postgrad Med J. 1979;55:28-29. Doc ID:LMD13791;EDMS-ERI-62039099.

<sup>10</sup> Von Matushka N. Clinical Research Report. A multicentre double-blind evaluation of domperidone in the treatment of postprandial dyspepsia. Janssen Clinical Research Report April 1979. Doc ID:LMD18089;EDMSERI-47380126.

<sup>11</sup> ClinicalTrials.gov Identifier:NCT01257672. First received: December 9, 2010, Last updated: April 17, 2014  
Last verified: April 2014.

## 09.2 Effets indésirables

### 9.2.1 Rapport européen sur le risque cardiaque lié à l'allongement de l'intervalle QTc

#### 9.2.1.1 Données de pharmacovigilance

Une revue cumulant les événements cardiovasculaires notifiés aux services de pharmacovigilance des laboratoires pharmaceutiques a été faite jusqu'à la date du 31/01/2012. Parmi les 349 cas sérieux identifiés (dont 7 cas non pris en compte par manque d'information), une majorité a concerné des femmes (191 versus 123 cas chez l'homme) sachant que tous les groupes d'âge sont concernés, dont 38 cas chez des enfants de moins de 12 ans. Les événements les plus fréquemment rapportés ont été des arrêts cardiaques (50 cas), des infarctus du myocarde (41 cas), un allongement du QTc à l'ECG (39 cas), insuffisance cardiaque (39 cas), bradycardie (18 cas), tachycardie ventriculaire (11 cas) et fibrillation ventriculaire (9 cas). L'issue a été fatale dans 81 cas.

Parmi ces 342 cas sérieux, la prise concomitante d'un médicament connu pour allonger l'intervalle QTc et/ou pour inhiber le cytochrome CYP3A4 et/ou la prise d'un diurétique hypokaliémiant a été identifiée dans 232 (68%) des cas. Les conséquences de 439 événements cardiaques ont été également étudiées. Parmi ceux ayant eu pour conséquence la mort du patient (81 cas), les caractéristiques des patients ont été les suivantes : patients âgés de plus de 65 ans (41% de ces cas) ; une majorité de femmes (64%), une posologie de dompéridone supérieure à 30 mg/j chez 47 patients, égale à 30 mg/j chez 7 patients et inférieure à 30 mg/j chez 9 patients. Parmi les 87 décès, la cause a été liée à une défaillance cardiaque ou une mort subite dans 57 cas. Parmi les 87 cas, quatre cas ont concerné des enfants.

A partir des mêmes sources de données et jusqu'à la même date de fin d'extraction des données, une seconde revue a été faite en se focalisant uniquement sur les troubles de la conduction cardiaque. Une partie des cas retenus dans cette analyse a donc déjà été prise en compte dans l'analyse précédente. Parmi les 156 cas identifiés, 60 ont concerné des enfants âgés de 12 ans ou plus. Dans un tiers de ces 60 cas, la dose a été supérieure à 30 mg/j.

L'événement cardiaque est survenu le premier jour où le patient a pris la dompéridone dans 20 cas et au cours de la première semaine du traitement dans 44 cas, sachant que la date de survenue de l'événement cardiaque n'était connu que pour 60 cas.

Un traitement concomitant par un médicament « à risque » a été rapporté pour 97 cas sur les 156. L'issue a été fatale dans 33 cas (7 décès sur 33 avaient été identifiés dans l'analyse précédente), dont six enfants.

Selon le rapport européen, la revue des événements cardiaques à partir des bases de données de pharmacovigilance gérées par les laboratoires font ressortir que les événements cardiaques notifiés sous dompéridone sont survenus chez des patients ayant aussi fréquemment des facteurs de risque cardiovasculaires, des antécédents cardiaques et que les patients concernés recevaient de façon concomitante un médicament connu pour prolonger l'intervalle QTc, un inhibiteur du cytochrome CYP3A4 et/ou un diurétique hypokaliémiant. L'imputabilité des effets secondaires observés est donc, en règle générale, multifactorielle.

Le PRAC a indiqué également que les cas notifiés ont concerné tous les groupes d'âge incluant des enfants.

#### 9.2.1.2 Etudes pharmacoépidémiologiques

Selon le rapport européen d'évaluation de la dompéridone, plusieurs études épidémiologiques ont établi l'existence d'un lien entre la prise de dompéridone et un excès de risque d'accidents cardiaques :

- certaines datant d'avant 2007<sup>12,13,14,15,16</sup>
- trois nouvelles études cas-témoins confirmant l'existence de ce risque sont décrites ci-dessous.

➤ Etude Johannes et al, 2010

### **Méthodologie**

Il s'agit d'une étude épidémiologique cas-témoins rétrospective réalisée entre 1990 et 2005 à partir d'une cohorte canadienne. Cette étude avait pour objectif d'évaluer le risque combiné d'arythmie ventriculaire grave (AVG) (non mortelles ou mortelles) et de mort subite cardiaque (MSC) chez les utilisateurs contemporains de dompéridone par rapport aux utilisateurs d'inhibiteurs de pompe à protons (IPP) ou aux non-utilisateurs de médicaments. Le critère de jugement a été le critère composite associant risque d'AVG et de MSC. L'odds ratio (OR) de l'exposition contemporaine (durant les 37 jours avant la date index) de dompéridone par rapport à la non exposition contemporaine de dompéridone ou aux IPP, et l'OR de la non exposition contemporaine de dompéridone par rapport à la non exposition contemporaine d'IPP ont été estimés et ajustés pour les variables confondantes possibles (telles que les antécédents médicaux, l'exposition médicamenteuse contemporaine, et au cours des 365 jours précédant la date index) en utilisant la régression logistique conditionnelle aux variables appariées.

### **Résultats**

Les données de 83 212 adultes ont été analysées et jusqu'à 4 témoins ont été appariés à chaque cas observé par date index, année de naissance, sexe et statut diabétique. Au total, 1 608 cas ont été identifiés, soit 6 428 cas-témoins (49 AVG, 1 559 MSC).

- L'OR ajusté du risque d'AVG/ MSC lié à l'utilisation contemporaine de dompéridone mesurant le risque relatif par rapport à la non exposition à la dompéridone ou aux IPP a été de 1,59 (IC 95% [1,28 ; 1,98]).
- L'OR ajusté du risque d'AVG/ MSC lié à l'utilisation contemporaine de dompéridone mesurant le risque relatif par rapport à l'utilisation contemporaine d'IPP a été de 1,44 (IC 95% [1,12 ; 1,86]).

Autres analyses : les OR ajustés ont été supérieurs chez les hommes, les sujets de plus de 60 ans et les non-diabétiques, par rapport aux femmes, aux sujets ≤ 60 ans ou aux diabétiques.

➤ Etude Van Noord et al, 2010

### **Méthodologie**

L'étude de Van Noord C. et al. (2010) est une étude cas-témoins rétrospective en population générale, réalisée entre 1996 et 2007 à partir de la base de données hollandaise « Integrated Primary Care Information ». Elle avait pour objectif d'évaluer le lien entre l'utilisation de la dompéridone et AVG non mortelles et MSC dans la population générale. Le critère de jugement a été le nombre de cas de MSC et d'AVG chez les utilisateurs de dompéridone. Trois groupes d'utilisation de la dompéridone ont été indexés (utilisation contemporaine, passée au cours des 7 derniers jours, ou jamais utilisée). L'effet de la dose journalière a été évalué (< 30 mg, 30 mg et >30 mg). Les liens entre les AVG/MSC ont été évalués par une analyse de régression logistique conditionnelle. L'association entre exposition à la dompéridone et diverses covariables (diabète, maladie cardio-vasculaire) a été testée dans le cadre d'une analyse de sensibilité par régression statistique. Une analyse de sensibilité a également été faite.

<sup>12</sup> Straus S. et al. Non-cardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death European Heart Journal 2005;26, 2007–2012.

<sup>13</sup> De Bruin et al. In-hospital cardiac arrest is associated with the use of non-antiarrhythmic QTc-prolonging drugs. Br J Clin Pharmacol 2006;63:216-23.

<sup>14</sup> Garcia-Rodriguez. Final report on the risk of ventricular arrhythmias and sudden death associated with gastric motility agents in the general population. Report to Johnson & Johnson, 1999.

<sup>15</sup> Garcia-Rodriguez. Final report on the risk of ventricular arrhythmias and sudden death associated with gastric motility agents in the diabetic population. Report to Johnson & Johnson, 1999.

<sup>16</sup> Sturkenboom. Ventricular arrhythmia and sudden unexpected death and domperidone. Report to Johnson & Johnson, 2008 (based on the Van Noord study).

## Résultats

- Morts subites cardiaques : il y a eu 1 304 cas de MSC parmi les 478 661 sujets analysés, mais seulement 10 cas d'utilisateurs contemporains de dompéridone à la date index parmi tous les cas de MSC.

L'OR apparié non ajusté a été de :

- **3,72 (IC95% [1,72 ; 8,08]) dans le groupe d'utilisation contemporaine ;**
- **16,0 (IC95% [3,49 ; 73,6]) dans le groupe d'utilisation contemporaine chez les patients recevant des doses >30mg par jour**

L'OR du risque de MSC apparié sur l'âge, le sexe, la date index et le type de prise en charge (privée/ publique), et ajusté sur différents paramètres tels que l'insuffisance cardiaque, l'utilisation de différents médicaments et la fréquence des visites médicales a été de :

- 1,99 (IC 95% [0,80 ; 4,96]) dans le groupe d'utilisation contemporaine,
- **11,4 (IC 95% [1,99 ; 65,2])** dans le groupe d'utilisation contemporaine chez les patients recevant des doses >30mg par jour
- 1,28 (IC95% [0,99 ; 1,65]) dans le groupe d'utilisation passée,
- 1,0 dans le groupe n'ayant jamais utilisé de dompéridone (référence).

Selon ces données, sans ajustement, l'utilisation contemporaine de dompéridone a été associée à une augmentation du risque de MSC. Après ajustement, l'augmentation du risque de MSC n'est observée que chez les utilisateurs contemporains de dompéridone à une posologie supérieure à 30 mg/j. L'utilisation passée de dompéridone n'a pas été significativement associée à une augmentation de ce risque. Les analyses de sensibilité ont montré que le diabète comme les maladies cardiovasculaires ne représentaient pas des facteurs confondants du risque de MSC.

Arythmies ventriculaires graves : il y a eu 62 cas d'AVG dont 21 cas de décès dans les 30 jours après le début de l'AVG) pour 634 témoins. Le lien entre dompéridone et AVG n'a pu être observé sachant que le nombre de cas exposés a été très faible.

### ➤ Etude post-AMM (PASS, Navarro A et al)

#### Méthodologie

Il s'agit d'une étude populationnelle cas-témoins réalisée à partir des données longitudinales recueillies entre 2005 et 2011 et issues d'une base de données au Royaume-Uni, « the Clinical Practice Research Datalink » (CPRD) GOLD. Les résultats ont été évalués à partir d'un lien entre les données issues de la base de données CPRD GOLD de médecine générale, celles issues du HES (Hospital Episode Statistics) et les certificats de décès répertoriés par l'ONS (Office for National Statistics). Dans 75 % des cas, les données-patients issues de la base CPRD ont pu être liées individuellement avec les données du HES et de l'ONS. Une cohorte de patients traités par des médicaments à visée gastro-intestinale a été constituée en sélectionnant des patients pour lesquels au moins une prescription de dompéridone, d'inhibiteurs de la pompe à protons ou de métoprolol a été enregistrée dans la base de données.

Cette étude avait un double objectif :

- l'objectif principal était d'estimer le risque absolu de mort subite cardiaque associé à l'utilisation de la dompéridone par rapport à celui observé en l'absence de traitement ou en cas de traitement par les inhibiteurs de la pompe à protons et le métoprolol. Le critère principal de jugement a été le nombre de MSC hors hospitalisation. Il a été estimé à partir de l'ensemble des cas de MSC survenus en ambulatoire pendant la durée totale de suivi du patient dans la cohorte. L'incidence brute a été stratifiée selon les facteurs démographiques, le statut diabétique et estimée au cours des périodes d'exposition de chaque médicament et pendant la période de non-exposition.
- l'objectif secondaire était d'analyser ce risque en fonction de la posologie quotidienne estimée de la dompéridone et de l'âge. Une analyse cas-témoins a été faite afin d'évaluer le risque de survenue de MSC pendant une exposition actuelle ou passée à la dompéridone ainsi qu'aux deux médicaments de comparaison (IPP et métoprolol).



Les patients ont été inclus dans la cohorte dès leur première exposition aux médicaments étudiés (dompéridone, inhibiteurs de la pompe à protons et métoclopramide) après au moins un an de suivi continu dans la base de données CPRD GOLD depuis le 1er janvier 2005 et jusqu'au 31 décembre 2011. Le calcul de la taille de l'échantillon repose sur des hypothèses d'exposition de 0,05, un risque Z-alpha de 1,96 et 4 contrôles par cas. La prévalence actuelle d'exposition à la dompéridone est de 0,065, soit 99 329 patients avec au moins une prescription de dompéridone entre 2005 et 2011. Au total, 3 444 cas de mort subite cardiaque ont été répertoriés. Selon les hypothèses retenues, cette étude permettait de détecter des OR compris entre 1,5 et 4.

## Résultats

Après exclusion de 2 656 patients (date de décès avant l'entrée dans la cohorte, absence de suivi en dehors de l'hôpital, sexe non renseigné), la cohorte finale comprenait 681 104 patients. L'âge médian d'entrée dans la cohorte était de 55 ans. L'âge et la répartition homme/femme du groupe de patients traité par la dompéridone étaient comparables avec ceux du groupe métoclopramide et différents de ceux du groupe inhibiteurs de la pompe à protons (patients plus âgés et une plus grande proportion d'hommes).

Le taux d'incidence de mort subite cardiaque rapporté aux 2 122 882 patients-années de la cohorte a été de 1,63 (IC 95 % [1,58 ; 1,69] pour 1 000 patients-années. Cette incidence augmente avec l'âge, de 0 pour les patients les plus jeunes (2 à 15 ans) à 11,41 (IC 95 % [10,72 ; 12,13]) pour les patients les plus âgés (> 85 ans).

Le taux d'incidence de MSC pour 1 000 patients-années a été, dans le groupe dompéridone, de 4,96 (IC 95 % [4,04 ; 6,04]) versus 0,91 (IC 95 % [0,86 ; 0,96] dans le groupe sans médicament d'intérêt. A noter que ce taux a été de 6,98 (IC 95 % [5,75 ; 8,40]) dans le groupe métoclopramide, et de 2,78 (IC 95 % [2,66 ; 2,90]) dans le groupe inhibiteurs de la pompe à protons.

Le taux d'incidence augmente avec l'âge, est supérieure chez les hommes par rapport aux femmes et est supérieure chez les patients diabétiques.

Les taux d'incidence ont été standardisés sur l'âge et la distribution hommes/femmes pour la cohorte analysée. Le ratio du taux d'incidence (IRR) de MSC a été de 3,52 (IC 95 % [2,84 ; 4,35]) pour le groupe dompéridone et de 2,11 (IC 95 % [1,71 ; 2,6]) pour le groupe sans utilisation de médicaments d'intérêt. Le taux d'incidence standardisé sur l'âge et le sexe de MSC a été de 3,05 cas pour 1 000 patients-années pour le groupe de la dompéridone.

Dans l'analyse cas-témoins (3 397 MSC et 13 179 témoins), il y a un excès de risque de MSC associé à l'utilisation courante de dompéridone par rapport à une absence de prise de médicaments, avec un OR ajusté de **2,09 (IC 95 % [1,16 ; 3,74])**.

Dans l'analyse cas-témoins, les périodes avec utilisation de dompéridone comparées à celles en absence de prise de médicaments sont associées à une augmentation du risque de MSC (OR conditionnel de **3,33 (IC95% : [1,87 ; 5,92])**).

Parmi les patients exposés à la dompéridone seule, à la date index, et comparé à ceux non exposés, le risque de MSC a été plus élevé pour les posologies supérieures à 30 mg/jour (OR ajusté de 4,52 (IC 95 % [0,91 ; 22,58])). De plus, l'OR le plus élevé a été observé pour des durées d'exposition à la dompéridone comprise entre 8 et 14 jours (OR ajusté de 11,25, IC 95 % [2,78 ; 45,58]). L'OR ajusté a été de 2,51 (IC 95 % [0,56 ; 11,19]) pour des durées d'exposition de moins de 7 jours. Un âge plus élevé semble être aussi un facteur de risque, avec un OR de 4,15 (IC 95 % [1,19; 14,48]) pour la comparaison exposé/non exposé.

Au total, après ajustement aux caractéristiques démographiques, cliniques, aux traitements et aux autres facteurs potentiellement confondants, le risque de MSC associé à l'exposition à la dompéridone a été, en comparaison à une absence d'exposition, de 2,09 (IC 95 % [1,16 ; 3,74]). L'excès de risque semble le plus élevé chez les patients de plus de 60 ans et pour des posologies supérieures à 30 mg/j. Le rapport européen indique que le manque de puissance ne permet pas d'exclure un excès de risque également chez les patients de moins de 60 ans et pour des posologies de moins de 30 mg/j.

Au total, selon le rapport européen, plusieurs études épidémiologiques suggèrent que la dompéridone expose les patients à un excès de risque de mort subite cardiaque ou d'arythmie ventriculaire soudaine par torsades de pointes. Ces données sont à interpréter en prenant en considération notamment les limites inhérentes aux études cas-témoins rétrospectives réalisées à partir de base de données médicales automatisées. La prise en compte de tous les facteurs de confusion, même lorsque des ajustements sont effectués, n'est pas possible.

Ces observations peuvent aussi être biaisées du fait d'une sous-notification : la dompéridone est un médicament ancien et les risques d'allongement du QTc sont connus depuis de nombreuses années.

## 9.2.2 Autres données sur le risque cardiaque lié à l'allongement de l'intervalle QTc

Aucune nouvelle donnée clinique, susceptible de remettre en cause l'existence du risque cardiaque associé à la prise de dompéridone, n'a été identifiée depuis la réévaluation européenne finalisée en septembre 2014.

Le Canada (Drug Safety and Effectiveness Network) réalise une étude pour évaluer les effets cardiaques de la dompéridone chez les patients ayant la maladie de Parkinson. L'étude est en cours.

Une étude (Hill, 2015) a cherché à estimer en France le nombre de morts subites cardiaques attribuables à la dompéridone. Son objectif était d'estimer la fraction de risque de mort subite cardiaque attribuable à la dompéridone en France.

### **Méthodologie**

Cette estimation a été faite en prenant les hypothèses suivantes :

- Incidence de la mort subite en France

Sur la base de deux épidémiologiques faites en Ile-de-France<sup>17,18</sup> qui estiment le taux d'incidence de MSC compris entre 33 et 47 pour 100 000 habitants/an, les auteurs ont retenu comme valeur un taux de MSC de 40 pour 100 000/an, soit 20 000 MSC/an en France. Les auteurs ont estimé que ce taux pourrait être doublé au Pays-Bas et au Canada.

- Nombre de personnes exposé à la dompéridone

La base de données de l'échantillon des médecins généralistes (panel EGB) fournit les prescriptions dispensées en officine et présentées au remboursement. Selon cette base, 31 190 personnes (6,4%) ont reçu au moins une dispensation de dompéridone en France en 2012, parmi les personnes de plus de 18 ans non prises en charge sous le régime de l'ALD pour un cancer, ce qui représenterait près de 3 millions de personnes exposées à la dompéridone en France en 2012. Dans la majorité des cas (80% de ces personnes), une boîte de 40 comprimés dosés à 10 mg a été dispensée. A noter qu'entre 2,3% et 4,3% des prescriptions ont comporté, en dehors de la dompéridone un autre médicament connu pour allonger l'intervalle QTc à l'ECG (médicament hypokaliémiant, à effet bradycardisant ou interagissant avec l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450).

- Risque de MSC liée à l'exposition à la dompéridone

Sur la base des rapports de cotes provenant des études épidémiologiques disponibles, pondérés selon la variance de l'estimation, l'excès de risque de MSC sous dompéridone serait de 2,8 (IC95% [1,53 ; 6,21]<sup>19</sup>. Cette estimation ne tient pas compte de la posologie de dompéridone.

- Durée d'exposition à la dompéridone

Une durée de 2 semaines a été retenue par les auteurs.

### **Résultats**

Sur la base de ces hypothèses, 237 morts subites cardiaques attribuables à la dompéridone auraient eu lieu en 2012, en France.

<sup>17</sup> Pochmalicki G et al. Management of sudden death in a semi-rural district, Seine-et-Marne: the DEFI 77 study. Arch Mal Coeur Vaiss 2007;100(10):838-44.

<sup>18</sup> Bougouin W et al. Characteristics and prognosis of sudden cardiac death in greater Paris: population-based approach from the Paris Sudden Death Expertise Center (Paris-SDEC). Intensive Care Med 2014;40(6):846-54.

<sup>19</sup> Hondeghem LM. Domperidone: limited benefits with significant risk for sudden cardiac death. J Cardiovasc Pharmacol 2013; 61(3): 218–225.

## Discussion

Plusieurs critiques de cette estimation ont été faites. Lors de la séance du 9 avril 2015, l'étude publiée par Catherine Hill et al. a été présentée et analysée au sein du Groupe de travail « Etudes Epidémiologiques des Produits de santé » de l'ANSM. Il en ressort que les hypothèses retenues sont discutables et tendent à surestimer l'estimation du nombre de décès :

- La méta-analyse sur laquelle repose l'odds ratio retenu (2,8) présente de nombreuses faiblesses méthodologiques. Sur la base des données épidémiologiques les plus robustes méthodologiquement (étude canadienne de Johannes et al et étude PASS), le choix d'un odds ratio plus faible (de 2 au lieu de 2,8) aurait été plus justifié.
- D'après les données épidémiologiques et de pharmacovigilance disponibles, l'excès de risque (AVG, MSC) sous dompéridone semble établi, surtout pour des posologies de plus de 30 mg/j. De plus, dans la plupart des études considérées pour estimer le risque de MSC liée à la dompéridone, les cas (morts subites, arythmie ventriculaire ou arrêt cardiaque) sont des sujets âgés (âge médian entre 70 et 80 ans). D'après les données de remboursement de l'Assurance maladie (données inter-régimes), les patients exposés à la dompéridone en 2012 avaient un âge moyen de 47,5 ans (+/- 19,8), et il s'agissait principalement de femmes (plus de deux tiers des cas). Les caractéristiques des patients (âge, sexe) chez lesquels l'excès de risque est le plus élevé dans les études épidémiologiques sont globalement différentes de celles des patients exposés à la dompéridone en France selon l'échantillon de l'EGB.
- L'épidémiologie des MSC en France a été approchée à partir de deux études faites en Ile-De-France. Les données ne sont pas nécessairement transposables à la France entière.
- Le résultat de l'étude n'est présenté sous forme d'une estimation ponctuelle sans intervalle de confiance, ce qui rend impossible d'apprécier sa précision.

Cette étude est la première estimation du nombre de morts subites cardiaques attribuables à la dompéridone en France. La méthodologie de cette étude soulève des réserves et le chiffre rapporté est donc discutable. On notera que les estimations de risque des études cas-témoins dans des sous-populations (> 30 mg, > 65 ans) n'ont qu'un caractère exploratoire, et sont très imprécises.

Au total, il paraît nécessaire de poursuivre l'évaluation du risque cardiaque lié à un allongement de l'intervalle QTc de l'ECG par la dompéridone à la posologie de 30 mg/j. Dans l'attente, on ne peut exclure la survenue sous dompéridone de morts subites cardiaques, en particulier dans les populations les plus à risque comme les personnes âgées et les enfants.

Une nouvelle étude (Chen et al) a évalué le risque d'arythmie ventriculaire grave associée à la prise de dompéridone par voie orale.

## Méthodologie

Il s'agit d'une étude longitudinale faite à partir des données de la base de données de prise en charge Taiwan Longitudinal Health Insurance qui a inclus 25 356 patients adultes hospitalisés ou pris en charge aux urgences pour une arythmie ventriculaire grave (AVG) entre 2000 et 2011. Chaque cas a été son propre témoin (étude cas-croisé) : l'exposition à la dompéridone pendant la survenue de l'arythmie (« période-cas » définie dans les 30 jours avant la survenue de l'AVG) a été comparée à une période antérieure (« période-témoin » définie dans les 120 à 91 jours avant la survenue de l'AVG) chez les mêmes patients. Pour limiter les biais d'indication, la comparaison a été également réalisée par rapport à l'exposition au métoclopramide et à un d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP). De plus, L'effet dose a été évaluée de même que l'influence sur l'association étudiée de la prise d'un inhibiteur de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450, médicament pouvant accroître la concentration sanguine en dompéridone par interaction médicamenteuse. Plusieurs analyses de sensibilité ont été faites.

## Résultats

L'utilisation de la dompéridone a été associée à un risque accru de survenue d'une AVG (OR ajusté = 1,56 (IC95% : 1,41 ; 1,72)). L'association a été plus forte lorsque la dose de dompéridone était supérieure à 30 mg/j (OR ajusté = 1,98 (IC95% : 1,50 ; 2,63) et en cas de prise concomitante

d'un inhibiteur de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 (prise dans les 24 heures : OR ajusté = 1,91 (IC95% : 1,33 ; 2,75]) ; prise dans les 7 jours : OR ajusté = 1,80 (IC95% : 1,28; 2,54]). De plus, les résultats suggèrent que l'excès de risque sous dompéridone serait similaire à celui sous métoclopramide.

Cette étude confirme l'existence du risque accru d'arythmie ventriculaire grave associée à la prise de dompéridone. La méthodologie retenue (étude longitudinale cas-croisé limitant la non prise en compte des possibles facteurs de confusion d'AVG liés à une atteinte génétique ou congénitale du patient), l'importance des effectifs, l'ajustement sur les facteurs de confusion connus, cardiovasculaires notamment, la réalisation d'analyses de sensibilité renforcent la robustesse du résultat observé. De plus, ces résultats sont cohérents avec ceux déjà décrits précédemment. En particulier, l'effet dose est retrouvé avec un risque augmenté au-delà de 30 mg/j de dompéridone et/ou en cas d'association avec un médicament augmentant sa concentration sanguine. C'est un des critères de Bradford Hill importants pour établir la causalité entre l'association des deux événements.

### 9.2.3 Mesures de minimisation du risque cardiaque

Sur la base des données de pharmacovigilance et des études épidémiologiques établissant un lien entre dompéridone et risque cardiaque lié à un allongement de l'intervalle QTc à l'ECG, plusieurs mesures de minimisation de risque ont été prises.

#### Modifications du RCP

Ces mesures incluent une modification du Résumé des caractéristiques du Produit (RCP) et de la notice patient et la mise à disposition, pour la forme suspension buvable, de dispositifs d'administration gradués adaptés, afin de mesurer et d'administrer les doses avec précision chez les patients pédiatriques et adultes. Les principales modifications sont les suivantes :

- rubrique 4.1 ; « Indications thérapeutiques »
  - o L'indication est désormais limitée au soulagement des symptômes de type nausées et vomissements chez l'adulte et chez l'enfant.
  - o Les autres indications (dyspepsie, reflux gastro-oesophagien ...) ont été retirées.
- rubrique 4.2. « Posologie et mode d'administration »
  - o La dompéridone doit être utilisée à la dose efficace la plus faible.
  - o Chez l'adulte et les adolescents à partir de 12 ans et de 35 kg : 10 mg jusqu'à 3 fois par jour, la dose quotidienne maximale étant de 30 mg.
  - o Chez les nouveau-nés, nourrissons, les enfants de moins de 12 ans et les adolescents de moins de 35 kg : 0,25 mg/kg jusqu'à 3 fois par jour, la dose quotidienne maximale étant de 0,75 mg/kg.
  - o La durée du traitement doit être la plus courte possible, avec une durée maximale ne devant généralement pas dépasser une semaine.
- rubrique 4.3. « Contre-indications »

Les médicaments à base de dompéridone sont désormais contre-indiqués :

- o chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère,
- o en cas d'affections qui allongent ou qui pourraient affecter la conduction cardiaque,
- o en cas d'affections cardiaques sous-jacentes telles qu'une insuffisance cardiaque congestive,
- o en cas de prise concomitante de médicaments qui allongent l'intervalle QT ou d'inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4.

- rubrique « Mises en garde et précautions d'emploi »

« Effets cardiovasculaires : La dompéridone a été associée à un allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme. Au cours de la surveillance après commercialisation, de très rares cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes ont été rapportés chez des patients traités par la dompéridone. Ces cas concernent des patients avec des facteurs de risque, des anomalies électrolytiques et des traitements associés qui ont pu être des facteurs contributifs.

Des études épidémiologiques ont mis en évidence que la dompéridone est associée à un risque accru d'arythmies ventriculaires graves ou de mort subite. Un risque plus élevé a été observé chez les patients de plus de 60 ans, les patients traités par des doses quotidiennes supérieures à 30 mg et les patients traités simultanément par des médicaments qui allongent l'intervalle QT ou des inhibiteurs du CYP3A4.

[...]

Les troubles électrolytiques (hypokaliémie, hyperkaliémie, hypomagnésémie) et la bradycardie sont connus pour augmenter le risque proarythmique. Le traitement par la dompéridone doit être arrêté en cas de survenue de signes ou symptômes pouvant être associés à une arythmie cardiaque et les patients doivent consulter leur médecin.

Les patients doivent être invités à rapporter immédiatement tout symptôme cardiaque. »

- rubrique 4.5. « Interactions médicamenteuses »

Désormais, « l'association de la dompéridone est contre-indiquée avec de nombreux médicaments.

Avec les médicaments suivants allongeant l'intervalle QTc:

- antiarythmiques de classe IA (par exemple disopyramide, hydroquinidine, quinidine) ;
- antiarythmiques de classe III (par exemple amiodarone, dofétilide, dronedarone, ibutilide, sotalol) ;
- certains antipsychotiques (par exemple halopéridol, pimozide, sertindole) ;
- certains antidépresseurs (par exemple citalopram, escitalopram) ;
- certains antibiotiques (par exemple érythromycine, lévofloxacine, moxifloxacine, spiramycine) ;
- certains antifongiques (par exemple fluconazole, pentamidine) ;
- certains antipaludéens (en particulier halofantrine, luméfantrine) ;
- certains médicaments à visée digestive (par exemple cisapride, dolasétron, prucalopride) ;
- certains antihistaminiques (par exemple méquitazine, mizolastine)
- certains anticancéreux (par exemple torémifène, vandétanib, vincamine) ;
- certains autres médicaments (par exemple bépridil, diphémanil, méthadone).

Avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (quels que soient leurs effets d'allongement de l'intervalle QT), c'est-à-dire :

- anti-protéases (par exemple ritonavir, saquinavir et télaprévir) ;
- antifongiques azolés systémiques (par exemple itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole) ;
- certains antibiotiques de la classe des macrolides (par exemple clarithromycine et télithromycine). »

De plus, l'association avec les inducteurs modérés du CYP3A4 (diltiazem, vérapamil, certains macrolides) est désormais déconseillée. Certaines associations médicamenteuses nécessitent des précautions d'emploi : « La prudence est de rigueur avec les médicaments qui induisent une bradycardie et une hypokaliémie, ainsi qu'avec les macrolides suivants, qui allongent l'intervalle QT : azithromycine et roxithromycine (la clarithromycine est contre-indiquée car elle est un inhibiteur puissant du CYP3A4). ». Le RCP précise que la liste de substances ci-dessus est représentative et non exhaustive.

### **Plan de gestion des risques**

Conformément aux recommandations du PRAC entérinées par la Commission Européenne en juillet 2014, plusieurs études doivent être réalisées par les laboratoires :

- Une étude doit être faite chez l'enfant. Elle devra fournir des données sur l'efficacité de la dompéridone pour le soulagement des symptômes de nausées et de vomissements aux nouvelles doses recommandées. L'ANSM est à ce jour en attente du protocole commun de cette étude qui doit être réalisée par les laboratoires concernés. Dans l'attente, l'ANSM indique que les spécialités possédant l'indication chez les plus de 12 ans la conserve jusqu'à l'obtention des résultats de cette étude. Les laboratoires refusant la réalisation de cette étude se verront retirer l'AMM chez l'enfant.

- Une étude d'utilisation des spécialités à base de dompéridone pour évaluer l'efficacité des mesures de minimisation du risque et surveiller l'utilisation éventuelle hors AMM.

## 9.2.4 Autres effets indésirables

### ➤ Données issues du RCP

La sécurité d'emploi de la dompéridone a été évaluée au cours d'essais cliniques et lors de l'expérience après commercialisation. Les essais cliniques (31 études en double aveugle, contrôlées versus placebo) ont inclus 1 275 patients présentant une dyspepsie, un reflux gastroœsophagien (RGO), un syndrome du côlon irritable, des nausées et des vomissements ou d'autres pathologies similaires. Tous les patients étaient âgés d'au moins 15 ans et ont reçu au moins une dose de dompéridone base. La dose quotidienne totale médiane était de 30 mg (intervalle de 10 à 80 mg). La durée médiane d'exposition était de 28 jours (intervalle de 1 à 28 jours). Les études réalisées chez des patients présentant des gastroparésies diabétiques, des symptômes secondaires à des chimiothérapies ou une maladie de Parkinson ont été exclues. La dompéridone a été utilisée à des doses plus élevées dans 45 études cliniques de plus longue durée et dans des indications telles que les gastroparésies diabétiques. Dans ces études, la fréquence des événements indésirables (excepté la bouche sèche) était considérablement plus élevée, en particulier les effets pharmacologiques connus et liés à l'augmentation de la prolactine. En plus des effets listés ci-dessus, les effets suivants ont également été observés: akathisie, écoulement mammaire, augmentation du volume des seins, gonflement des seins, dépression, hypersensibilité, troubles de la lactation et irrégularité des règles. Les troubles extrapyramidaux surviennent essentiellement chez les nouveau-nés et les nourrissons. Les autres affections du système nerveux central de type convulsions et agitation sont essentiellement rapportés chez les nourrissons et les enfants.

Risque neurologique dans la population pédiatrique :

« Bien que les effets indésirables neurologiques soient rares (cf Effets indésirables), le risque d'effets indésirables neurologiques est plus élevé chez les jeunes enfants, du fait que leurs fonctions métaboliques et leur barrière hématoencéphalique ne sont pas totalement développées pendant les premiers mois de vie. Il est donc recommandé que la dose soit précisément déterminée et strictement suivie chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant. Un surdosage peut entraîner des troubles extrapyramidaux chez les enfants, mais d'autres étiologies doivent également être considérées. »

Insuffisance rénale :

« La demi-vie d'élimination de la dompéridone est allongée en cas d'insuffisance rénale sévère. En conséquence, en cas d'administrations répétées, la fréquence d'administration de la dompéridone doit être réduite à une ou deux prises par jour en fonction du degré de sévérité de l'insuffisance rénale. Une diminution de la dose peut s'avérer nécessaire. »

### ➤ Données issues des PSUR

La première autorisation de mise sur le marché a été délivrée en mars 1978 en Belgique. Entre 1988 et le 31 décembre 2013, 1 552 485 906 cures de traitement ont été délivrées (données laboratoire).

Le laboratoire a présenté les données de plusieurs rapports de pharmacovigilance couvrant la période du 02 janvier 2006 au 1er janvier 2014. En dehors du risque cardiaque, ces données n'ont pas fait émerger de nouveau signal de pharmacovigilance et sont en accord avec l'information du RCP.

## 09.3 Données de prescription

Le laboratoire a présenté les données de prescription issues du panel IMS-EPPM en cumul mobile annuel CMA-Automne 2014 (1<sup>er</sup> décembre 2013 au 30 novembre 2014).

➤ Prescriptions

Au cumul mobile Automne 2014, l'ensemble des spécialités MOTILIUM a fait l'objet de 1 146 526 prescriptions, avec la répartition suivante :

- MOTILIUM 10 mg, comprimés : 700 489 prescriptions,
- MOTILIUM, 1mg/ ml, suspension buvable : 446 037 prescriptions.

➤ Les prescripteurs

- Selon ces mêmes données, MOTILIUM (toutes présentations confondues) a été prescrit quasi exclusivement par des médecins généralistes (92,9% des cas). La prescription par les pédiatres (4,5% des cas) et par les gastro-entérologues (1,4% des cas) est très faible.

➤ Les patients (selon la même source)

**Tableau: profil des patients**

MOTILIUM	10mg, comprimé	1mg/ ml, suspension buvable	Toutes présentations
<b>Age</b>	<b>% des patients</b>		
< 9 mois	0,2%	12,8%	5,1%
9 à 29 mois	0,4%	24,0%	9,6%
2,5 à 7 ans	1,1%	40,6%	16,5%
8 à 14 ans	6,5%	20,8%	12,1%
15 à 19 ans	7,1%	0,3%	4,4%
20 à 39 ans	38,0%	1,3%	23,7%
40 à 54 ans	17,4%	0,0%	10,6%
<b>55 à 64 ans</b>	<b>11,0%</b>	<b>0,0%</b>	<b>6,7%</b>
<b>65 à 74 ans</b>	<b>8,3%</b>	<b>0,0%</b>	<b>5,1%</b>
<b>≥75 ans</b>	<b>10,1%</b>	<b>0,2%</b>	<b>6,2%</b>

➤ Indications thérapeutiques

Selon ces mêmes sources, MOTILIUM est prescrit dans les pathologies suivantes :

**Tableau: Nature des diagnostics associés à la prescription de dompéridone**

Indications	MOTILIUM (toutes présentations)
(A00-A09) - Maladies intestinales infectieuses	<b>54,8%</b>
<i>Dont : A09 - Autres gastroentérites et colites d'origine infectieuse ou non précisée</i>	52,0%
(R10-R19) - Symptômes et signes relatifs à l'appareil digestif et à l'abdomen	<b>18,9%</b>
<i>Dont : R11 - Nausées et vomissements</i>	14,7%
(K20-K31) - Maladies de l'œsophage, de l'estomac et du duodénum	<b>11,7%</b>
<i>Dont : K21 - Reflux gastro-oesophagien</i>	7,5%

➤ Posologie moyenne

Selon ces mêmes sources, la posologie moyenne pour la spécialité MOTILIUM 10 mg comprimé est de 2,9 comprimés par jour. Par rapport aux données déposées à l'appui de la dernière demande de renouvellement d'inscription sur la liste des médicaments remboursables, cette

posologie moyenne constatée semble diminuer : 3,6 (CMA-Eté 2010) versus 2,9 (CMA-Automne 2014).

➤ Durée moyenne de traitement

La spécialité MOTILIUM 10 mg comprimé, est, en moyenne, prescrite pour une durée de traitement de 15,8 jours (versus 18,1 jours selon les données EPPM en CMA-été 2010). La durée du traitement est inférieure à 7 jours pour 69,24% des prescriptions.

### **Prescription de dompéridone (toutes spécialités confondues)**

Selon les données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires extrapolées à la population française, le nombre de personnes ayant eu au moins un remboursement de dompéridone entre le 01 janvier 2014 et le 31 décembre 2014 est estimé à 3 851 498 personnes (intervalle de confiance à 95 % : 3 812 770 à 3 890 225). Près de 34 % des patients étaient âgés de 18 ans ou moins et 20 % de 60 ans ou plus.

A l'hiver 2014 en CMA, la dompéridone était majoritairement prescrite pour traiter les gastroentérites et colites d'origine infectieuse, autres et non précisées (CIM 10 : A090) (51 % des prescriptions) suivi des nausées et vomissements dans 12 % des cas, les infections virales sans précision, le RGO et la dyspepsie représentaient respectivement 5%, 7% et 2% des prescriptions totales.

### **Evolution des prescriptions depuis 2011**

Selon les données issues de l'EPPM, à l'hiver 2014 en cumul mobil annuel (Mars 2014-Février 2015), le nombre de prescriptions des spécialités à base de dompéridone était de 2 698 686 (tous dosages et formes confondus). Ces prescriptions étaient réparties de la façon suivante : 42 % pour MOTILIUM, 38% un générique ou une prescription en DCI et 19 % pour PERIDYS/OROPERYDYS. Depuis 2011, les prescriptions décroissent, avec une évolution entre 2011 et 2014 d'environ -10% excepté pour PERIDYS, dont la prescription est restée stable au cours de ses trois dernières années.

Quelle que soit l'année, plus de 90 % des prescriptions étaient réalisées par les médecins généralistes, suivi des pédiatres (entre 3 à 4 % selon les années) et des gastro-entérologues (entre 1 à 2% selon les années).

Quelle que soit l'année, la dompéridone était plus fréquemment prescrites chez les patients âgés de 5 à 14 ans, 15 à 24 ans et 25 à 34 ans avec une répartition égale entre ses tranches d'âge (11 à 15% selon l'année).

En moyenne sur ces quatre années, les patients âgés de 2 à 14 ans représentaient près d'un quart des prescriptions totales (26%), et ceux âgés de plus de 75 an environ 9 % des prescriptions totales.

## **09.4 Programmes d'études**

Un mésusage de la dompéridone a été mis en évidence, notamment en France, lors de la réévaluation européenne. Une étude d'utilisation a donc été demandée aux laboratoires pour s'assurer de la mise en œuvre puis de l'efficacité des mesures de minimisation du risque, et d'autre part d'une utilisation de la dompéridone en conformité à son AMM. Pour rappel, des mesures avaient déjà été prises (Lettre aux prescripteurs, modifications du RCP) dès 2011.

Chez l'enfant, une étude documentant solidement le rapport bénéfice/risque a été demandée par l'EMA aux laboratoires concernés. Puis, « *le CMDh a convenu que, suite à l'avis scientifique donné par le CHMP, les titulaires d'AMM de médicaments contenant de la dompéridone autorisés uniquement chez les patients de plus de 12 ans ne sont pas tenus de réaliser l'étude post autorisation dans la population pédiatrique comme cela est prévu en tant que condition dans la décision de la Commission européenne à l'issue de l'arbitrage PRAC/CMDh. Cette condition peut être considérée comme remplie pour les médicaments contenant de la dompéridone et indiquée uniquement chez les plus de 12 ans* ] (ANSM, 04/06/2015) ».



## 09.5 Résumé & discussion

### **Efficacité**

En 2005, lors de la réévaluation du service médical rendu par les spécialités à base de dompéridone, la Commission avait conclu que dans l'indication « soulagement des symptômes de type nausées et vomissements », [...], l'efficacité de la dompéridone dans les nausées et vomissements d'étiologies variables était mal établie<sup>20</sup>. Le résultat de la réévaluation européenne de mars 2014 ne remet pas en cause cette conclusion. Les seules données cliniques disponibles proviennent d'études réalisées versus placebo, dans des situations cliniques hors AMM et à une durée non recommandée.

Dans les indications et à la posologie recommandées par l'EMA (30 mg/j, durée courte < 7 jours), l'efficacité clinique de la dompéridone n'est pas établie chez l'enfant<sup>21</sup>. Une étude clinique est d'ailleurs exigée par l'EMA pour la documenter.

Chez l'adulte, à la posologie de 10 mg x3/j, les données disponibles ne permettent pas d'établir solidement l'efficacité, en particulier de mesurer la quantité d'effet versus placebo ou un autre antiémétique.

Chez l'enfant, en l'état actuel des connaissances, l'intérêt thérapeutique de la dompéridone n'est pas documenté pour le soulagement des nausées et vomissements dans un contexte d'affections aiguës pare des données cliniques issues d'études de bon niveau de preuve.

Au total, on ne dispose pas chez l'adulte d'étude clinique permettant de mesurer la quantité d'effet de la dompéridone et ses effets indésirables (nature et fréquence) dans les situations cliniques où elle reste actuellement indiquée par l'EMA.

On ne dispose pas de comparaison de la dompéridone à ses comparateurs : métoclopramide ou à la métopimazine.

Un mésusage de la dompéridone a été mis en évidence, notamment en France, lors de la réévaluation européenne.

### **Effets indésirables**

La dompéridone expose les patients à des arythmies ventriculaires graves et des morts subites cardiaques du fait de l'allongement de l'intervalle QTc à l'ECG, et à des effets indésirables neurologiques rares. Ces risques sont connus depuis plusieurs années, dès 1986, la forme injectable avait été retirée du marché. Sur la base des notifications de pharmacovigilance et de plusieurs études épidémiologiques, l'information du RCP a été renforcée à plusieurs reprises, notamment en 2005 et 2011, pour que figurent les risques de torsades de pointe et de morts subites cardiaques. Une lettre aux prescripteurs a aussi été adressée aux professionnels de santé pour les sensibiliser notamment sur les facteurs de risque connus (hypokaliémie, bradycardie, surdosage).

Cet excès de risque lié à la prise de dompéridone, pris en compte depuis 2011 dans le RCP, a été confirmé par plusieurs études épidémiologiques récentes et par les données actualisées de pharmacovigilance chez l'adulte et chez l'enfant.

Ces nouvelles données depuis le précédent avis de la Commission sont cohérentes avec celles déjà disponibles et qui suggéraient un risque d'arythmie ventriculaires graves ou de morts subites cardiaque associé à la prise de dompéridone. Cependant, il reste délicat de quantifier l'importance de l'excès de risque sous dompéridone sur la base de ces données dans la population générale ainsi que dans les sous-groupes à risque (posologie > 30 mg/j ; âge > 60 ans).

Bien que les études épidémiologiques suggèrent que l'excès de risque cardiaque n'existerait qu'à une posologie supérieure à 30 mg/j, on ne dispose pas d'étude étayant que la réduction de posologie le supprime, chez l'adulte comme chez l'enfant.

---

<sup>20</sup> Cf. Avis de réévaluation du 11 mai 2005 des spécialités examinées dans le cadre de la réévaluation du service médical rendu des spécialités à base de dompéridone : PERIDYS 1 mg/1 ml solution buvable en flacon.

<sup>21</sup> Lors de la procédure de réévaluation européenne, la France a estimé que la dompéridone ne devrait pas être utilisée chez les enfants de moins de 12 ans ou les adolescents de moins de 35 kg du fait d'un risque potentiel et en l'absence de donnée cliniques. Cf. 31 of Directive 2001/83/EC resulting from pharmacovigilance data. Divergent statement from PRAC members. 24 April 2014.

Le risque d'interactions médicamenteuses avec d'autres médicaments allongeant l'intervalle QTc, un âge avancé, une hypokaliémie, sont des facteurs de risque déjà évoqués et probables.

L'EMA a décidé de prendre de nouvelles mesures de minimisation de ces risques. En particulier, l'indication a été restreinte au soulagement des symptômes de type nausées et vomissements, les autres indications (dyspepsie) ont été supprimées. La posologie maximale recommandée a été réduite de 80 mg/j à 30 mg/j et la durée du traitement est désormais limitée à quelques jours (habituellement 1 semaine). Certaines associations médicamenteuses et les patients à risque cardiaque ne doivent plus être traités par dompéridone (contre-indications)<sup>22</sup>. L'impact de ces mesures sur l'efficacité et les effets indésirables ne pourra être précisé que par des évaluations ultérieures.

---

<sup>22</sup> Restrictions on the use of domperidone-containing medicines. European Medicines Agency. 1 september 2014. EMA/465179/2014.

Le traitement des nausées et des vomissements est étiologique. 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.

### **Place des spécialités à base de dompéridone**

Pour soulager des nausées et vomissements aigus nécessitant un traitement court, l'intérêt thérapeutique de la dompéridone n'est pas documenté par des données cliniques issues d'études de bon niveau de preuve à la posologie recommandée de 30 mg/j. Compte tenu des données analysées dans le présent rapport, la Commission considère que :

- Chez l'adulte, l'utilisation de la dompéridone ne devrait être envisagée que si la prescription d'un antiémétique apparaît indispensable et dans le respect strict de son AMM, avec en particulier :
  - une indication qui est désormais limitée au soulagement des nausées et des vomissements,
  - la posologie qui doit être la plus faible possible, sans dépasser 30 mg/j
  - une durée de traitement la plus courte possible, habituellement moins de 1 semaine,
  - le respect des contre-indications (comorbidités des patients, interactions médicamenteuses).

Dans les situations suivantes, la prescription de la dompéridone doit être évitée en raison du risque accru de survenue de morts subites cardiaques ou d'arythmie ventriculaire grave :

- chez les sujets âgés (> 60 ans), compte tenu de l'absence de données cliniques d'efficacité, du fait des co-morbidités fréquentes (insuffisance rénale fonctionnelle, arythmie cardiaque), et d'un risque accru de surdosage par interactions médicamenteuses. Selon le RCP, la posologie (non précisée) doit être réduite chez le sujet âgé.
- Chez la femme enceinte, le RCP précisant que sa prescription ne doit être envisagée que « lorsque le bénéfice thérapeutique attendu le justifie ».
- Chez la femme allaitante, la dompéridone étant excrétée dans le lait maternel. Selon le RCP, « la survenue d'effets indésirables, en particulier des effets cardiaques, ne peut être exclue après l'exposition via le lait maternel. Une décision doit être prise d'arrêter l'allaitement ou d'interrompre/de s'abstenir du traitement par la dompéridone en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère. La prudence est de rigueur en présence de facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QTc chez les enfants allaités. »

La Commission rappelle par ailleurs que le rapport bénéfice/risque de la dompéridone a été jugée défavorable par l'EMA dans les situations cliniques suivantes (traitement chronique) :

- reflux gastro-oesophagien,
- gastroparésie,
- dyspepsie,
- nausées et vomissements induits (par la radiothérapie, la chimiothérapie ou un agoniste dopaminergique),
- stimulation de la montée laiteuse.

- 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.

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

## 011.1 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).

► L'efficacité de la dompéridone est mal documentée. On ne dispose pas d'étude clinique établissant son efficacité à la posologie de 30 mg/j avec un bon niveau de preuve, dans les situations cliniques correspondant à son indication AMM, chez l'adulte.

La dompéridone peut provoquer chez l'enfant des troubles neurologiques et, chez l'adulte et l'enfant, des arythmies ventriculaires graves (torsades de pointes) et des morts subites cardiaques par allongement de l'intervalle QTc de l'ECG. Le rapport efficacité/effets indésirables de la dompéridone à la posologie de 30 mg/j est mal établi chez l'adulte et non établi chez l'enfant dans les indications de l'AMM (une étude documentant l'efficacité doit être réalisée chez l'enfant par les laboratoires à la demande de l'EMA).

► Les spécialités à base de dompéridone entrent dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

### ► Impact rendu sur la santé publique :

Du fait d'une absence d'efficacité clairement établie, d'un excès de risque cardiaque inconnu à la posologie de 30 mg/j et d'une utilisation hors AMM rapportée en France depuis plusieurs années malgré le renforcement de l'information officielle (modification du RCP, Lettre aux professionnels de santé), les spécialités à base de dompéridone peuvent avoir un impact négatif sur la santé publique, notamment chez l'enfant et les sujets les plus à risque (sujets âgés, interactions médicamenteuses).

► Place dans la stratégie thérapeutique : il s'agit d'un traitement de 1<sup>ère</sup> intention chez l'adulte. Chez l'enfant, la dompéridone n'a pas de place.

► Il existe des alternatives médicamenteuses : les spécialités à base de métopimazine (VOGALENE) et celles à base de métoclopramide (PRIMPERAN, METOCLOPRAMIDE ANAUSIN). En cas de vomissements abondants avec troubles hydroélectrolytiques (déshydratation, hypokaliémie, ...), une hospitalisation et une réhydratation par voie parentérale peuvent être instaurées.

**Chez l'adulte dans l'indication de l'AMM et sous réserve du respect des mesures de minimisation des risques cardio-vasculaires, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités à base de dompéridone est faible.**

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication chez l'adulte et aux posologies de l'AMM.**

**Chez l'enfant dans l'indication de l'AMM, le service médical rendu par les spécialités à base de dompéridone est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale.**

**La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication chez l'enfant et aux posologies de l'AMM.**

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique aux génériques de MOTILIUM.

► Taux de remboursement proposé : 15 %

## 012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnements

Chez l'adulte, le conditionnement en boîte de 40 comprimés n'est plus adapté aux conditions de prescription selon la durée de traitement recommandée par l'AMM (durée de traitement habituellement de 7 jours).

**ACCUSE RECEPTION**  
**AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**  
**PHASE CONTRADICTOIRE**

**A renvoyer par fax uniquement au : 01 55 93 37 39**

Spécialité(s) : **MOTILIUM 10 mg**

N° enregistrement : **CT-12161**

Avis adopté par la Commission de la Transparence le : **03/10/2012**

---

**A remplir et à renvoyer par fax**

Avis réceptionné par le laboratoire le : ..... 04/10/2012 .....

Commentaires du laboratoire sur l'avis :

- sans observation : peut être envoyé sans délai aux autorités compétentes
- avec observation(s) : observations à nous faire parvenir **impérativement** dans les 8 jours\*\* par fax et par courrier
- demande d'audition : observations et demande d'audition à nous faire parvenir dans les 8 jours par fax et par courrier

Objet(s) de la demande d'audition :

(à remplir obligatoirement) :

SMR/ASMR

Population cible

Autres, préciser : .....

**Nom de la personne responsable du dossier :**

Anouch NOURASIAN

**Signature :**

so Faubel

**IMPORTANT :**

Si ce document n'a pas été envoyé au numéro de fax adéquat, merci de nous préciser le numéro à utiliser pour l'envoi des avis de la Commission de la Transparence

Pour rappel, le délai de 8 jours commence à la date de réception de l'avis concerné par votre laboratoire (date du récépissé de la télécopie).



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**Direction de l'Évaluation Médicale,  
Economique et de Santé Publique**

**Service Evaluation des Médicaments**

**Le chef de service**

Madame, Monsieur le Pharmacien responsable des  
Laboratoires JANSSEN-CILAG  
1, rue Camille Desmoulins  
TSA 91003  
92787 ISSY-LES-MOULINEAUX Cedex 9

**Lettre recommandée A/R**

Dossier suivi par : CRESPEL Virginie  
Tel : +33(0)155937074  
Fax : +33(0)155933739  
Email : v.crespel@has-sante.fr

Saint-Denis, le **4 - OCT. 2012**

N/réf : AA/VC/MC

N° enregistrement : CT-12161

**Objet : MOTILIUM 10 mg**

Madame, Monsieur le Pharmacien Responsable,

La Commission de la Transparence a examiné le dossier de votre (ou vos) spécialité(s) citée(s) en objet et adopté l'avis ci-joint au cours de la réunion du 03/10/2012.

Vous disposez d'un **délai de 8 jours calendaires** (date de la télécopie) pour nous retourner l'accusé réception joint complété et accompagné de vos observations éventuelles.

Vos observations doivent nous être adressées par courrier et par télécopie, au numéro suivant : **01 55 93 37 39**.

En l'absence de réponse de votre part au terme de ce délai, l'avis deviendra définitif et sera transmis aux autorités compétentes. Une copie de cet avis vous sera adressée par télécopie.

Je vous prie de croire, Madame, Monsieur le Pharmacien Responsable, en l'expression de ma considération distinguée.

Docteur Anne d'ANDON

**TOUTE CORRESPONDANCE RELATIVE A LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE DOIT ETRE  
ADRESSEE AU SERVICE EVALUATION DES MEDICAMENTS  
Télécopie : 01 55 93 37 39**



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

03 octobre 2012

**MOTILIUM 10 mg, granulés effervescents en sachet-dose  
B/30 sachets de 3 g (CIP : 332 361-4)**

**Laboratoire JANSSEN-CILAG**

dompéridone

Liste II

Code ATC : A03FA03 (Stimulants de la motricité intestinale)

Date de l'AMM (procédure de reconnaissance mutuelle) : 28 novembre 1989

Motif de la demande : radiation suite à l'arrêt de commercialisation.

Indications Thérapeutiques :

« Adultes :

Soulagement des symptômes de type nausées et vomissements, sensations de distension épigastrique, gêne au niveau supérieur de l'abdomen et régurgitations gastriques. »

Posologie : cf. R.C.P.

Le service médical rendu par cette spécialité est modéré dans l'indication « soulagement des symptômes de type nausées et vomissements » et insuffisant dans les autres indications.

Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité, notamment MOTILIUM 10 mg, comprimé pelliculé et MOTILIUM 1mg/ml, suspension buvable.

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

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique





HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

7 novembre 2007

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 05/06/2002 par arrêté du 27/11/2002.

**MOTILIUM 10 mg, comprimé pelliculé**  
**B/40 (CIP : 323 411-2)**

**MOTILIUM 1 mg/ml, suspension buvable**  
**B/1 flacon (CIP: 323 409-8)**

**MOTILIUM 10 mg, granulés effervescents en sachet-dose**  
**B/30 (CIP : 332 361-4)**

**MOTILYO 10 mg, lyophilisat oral**  
**B/30 (CIP : 342 167-6)**

**JANSSEN-CILAG**

Dompéridone

Liste II

Code ATC : A03FA03

Date de l'AMM :

MOTILIUM 10 mg, comprimé pelliculé :	10/03/1980 (rectif. 28/06/2006)
MOTILIUM 1 mg/ml, suspension buvable :	10/03/1980 (rectif. 27/08/2004)
MOTILIUM 10 mg, granulés effervescents :	28/11/1989 (rectif. 21/06/2005)
MOTILYO 10 mg, lyophilisat oral :	06/12/1996 (rectif. 08/03/2006)

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Indications Thérapeutiques :

MOTILIUM 10 mg, comprimé pelliculé  
MOTILIUM 1 mg/ml, suspension buvable

Adultes

Soulagement des symptômes de type nausées et vomissements, sensations de distension épigastrique, gêne au niveau supérieur de l'abdomen et régurgitations gastriques.

Enfants

Soulagement des symptômes de type nausées et vomissements.

MOTILIUM 10 mg, granulés effervescents  
MOTILYO 10 mg, lyophilisat oral

Adultes

Soulagement des symptômes de type nausées et vomissements, sensations de distension épigastrique, gêne au niveau supérieur de l'abdomen et régurgitations gastriques.

Posologie : cf. R.C.P.

Données de prescriptions : selon les données IMS (cumul mobile annuel mai 2007), il a été observé 4 536 000 prescriptions de MOTILIUM/MOTILYO. La durée moyenne observée pour la gamme MOTILIUM a été d'environ 13 jours. La gamme MOTILIUM a été majoritairement prescrite dans les gastroentérites (44%), les nausées et vomissements (15%) et le reflux gastro-oesophagien (8%).

Réévaluation du Service Médical Rendu :

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée.

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte. Elles ne sont pas susceptibles de modifier l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Le service médical rendu reste modéré dans l'indication « soulagement des symptômes de type nausées et vomissements » et insuffisant dans les autres indications.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication « soulagement des symptômes de type nausées et vomissements » et à la posologie de l'AMM.

Conditionnements : Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 35%

AVIS DE LA COMMISSION

26 juin 2002

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 3 ans par arrêté du 27 mai 1999 ( JO du 5 juin 1999 )

**MOTILIUM, granulé effervescent sachets (B/30)**

**Laboratoires JANSSEN-CILAG**

dompéridone

Liste II

Date de l'AMM : 28 novembre 1989

Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

domperidone

### 1.2. Indications

Traitement symptomatique des nausées et vomissements, en particulier :

- post-opératoires,
- des affections hépatodigestives,
- après administration d'antimitotiques,
- prévention des nausées et des vomissements après hémodialyse.

Manifestations dyspeptiques pouvant être liées à un trouble de la motricité digestive.

Reflux gastro-oesophagien.

### 1.3. Posologie

Réservé à l'adulte.

Les enfants seront traités préférentiellement avec la forme suspension buvable.

1 ou 2 sachets 3 fois par jour, ¼d'heure avant chaque repas.

Dissoudre le contenu du sachet dans un verre d'eau.

## 2. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

### Avis de la Commission du 21 novembre 1990

Il s'agit d'une nouvelle forme galénique de dompéridone.

Proposition d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés aux collectivités et divers services publics.

### Avis de la Commission du 8 juin 1994

Avis favorable au maintien de l'inscription dans toutes les indications thérapeutiques de l'AMM.

Avis de la Commission du 21 octobre 1998

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans toutes les indications et posologies de l'AMM.

**3. MÉDICAMENTS COMPARABLES**

**3.1. Classement ATC**

A : Voies digestives et Métabolisme

03 : Antispasmodiques, anticholinergiques et stimulants de la motricité intestinale

F : Stimulants de la motricité intestinale

A : Stimulant de la motricité intestinale

03 : Dompéridone

**3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique**

3.2.1 Médicaments de comparaison

domperidone (MOTILIUM) 10 mg, comprimé (B/40), sol.buvable 1 mg/ml (flacon de 200ml)

domperidone (PERIDYS) 10 mg, comprimé (B/40),sol. buvable 1 mg/ml (flacon de 200 ml)

metoclopramide (PRIMPERAN) 10 mg,comprimé (B/40), suppositoire (B/10)

3.2.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement

MOTILIUM 10 mg, comprimé

Le plus économique en coût de traitement

MOTILIUM 10 mg, comprimé

PERIDYS 10 mg, comprimé

Le dernier inscrit

MOTILIUM 10 mg, granulé effervescent en sachet

**3.3. Médicaments à même visée thérapeutique**

Il s'agit des médicaments stimulants de la motricité intestinale, indiqués chez l'adulte dans le reflux gastro-oesophagien, antiémétiques et antidyspeptiques.

#### **4. REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS**

Aucune étude susceptible de modifier l'avis de la Commission.

#### **5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT**

Selon le panel IMS DOREMA ( été 2001) la répartition des prescriptions selon les indications est la suivante :

- maladie oesophagienne de l'estomac et du duodenum : 41,8 %  
dont dyspepsie : 22,1 %  
gastrite et duodénite : 12,3 %

- maladies intestinales infectieuses : 27,9 %

- symptômes de l'appareil digestif et de l'abdomen : 13,1 %

La posologie moyenne quotidienne est : 2,9 comprimés par jour.

La durée moyenne de prescription est : 23,6 jours.

#### **6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

##### **6.1. Réévaluation du service médical rendu**

L'affection concernée par cette spécialité n'engage pas le pronostic vital du patient, n'entraîne pas de complications graves, ni de handicap, ni de dégradation marquée de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

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

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses à cette spécialité.

Le niveau de service médical rendu par cette spécialité dans le traitement des nausées et vomissements est modéré. Il est insuffisant dans l'indication dyspepsie.

##### **6.2. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

### 6.2.1 Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescriptions.

6.2.2 Taux de remboursement : 35 %

**Haute Autorité de santé**  
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

**AVIS DE LA COMMISSION**

**11 mai 2005**

**Spécialités examinées dans le cadre de la réévaluation du service médical rendu des spécialités à base de dompéridone**

**MOTILIUM 1 mg/ml, suspension buvable**

Dompéridone

Liste II

**Laboratoire JANSSEN-CILAG**

Conditions actuelles de prise en charge : Sécurité sociale (35%) - collectivités



## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1 Principe actif

dompéridone

### 1.2 Indications

#### Adultes

Soulagement des symptômes de type nausées et vomissements, sensations de distension épigastrique, gêne au niveau supérieur de l'abdomen et régurgitations gastriques.

#### Enfants

Soulagement des symptômes de type nausées et vomissements.

### 1.3 Posologies

*Adultes et adolescents (plus de 12 ans et plus de 35 kg) :*

10 ml à 20 ml (de suspension buvable contenant 1 mg de dompéridone par ml) 3 ou 4 fois par jour, la dose quotidienne maximale étant de 80 ml.

*Nourrissons et enfants :*

de 0,25 à 0,5 mg/kg 3 ou 4 fois par jour, la dose quotidienne maximale étant de 2,4 mg/kg (sans toutefois dépasser 80 mg par jour).

## 2. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Aucune nouvelle donnée n'a été fournie concernant l'indication « traitement des nausées et vomissements » et l'utilisation de la dompéridone chez l'enfant.

Concernant l'indication « sensations de distension épigastrique, gêne au niveau supérieur de l'abdomen », quatre études considérées comme pivots, comportant notamment certaines données manquantes lors de l'évaluation de la dompéridone en juin 2004 et un dossier bibliographique portant sur la gravité de la pathologie et l'efficacité de la dompéridone ont été fournis.

Aucune donnée n'a été fournie dans l'indication « régurgitations gastriques ».

### 2.1 Efficacité

#### 2.1.1 Dans l'indication « soulagement des symptômes de type nausées et vomissements »

L'efficacité de la dompéridone dans le traitement des nausées et vomissements des patients atteints d'une gastroparésie diabétique est bien établie.

L'efficacité de la dompéridone dans les nausées et vomissements d'étiologies variables est mal établie.

Il n'y a pas eu de nouvelles données fournies dans cette indication.

## **2.1.2 Dans l'indication « sensations de distension épigastrique, gêne au niveau supérieur de l'abdomen »**

### **Analyse des données des 4 études pivots :**

#### **Etude De Loose**

Etude comparative de 4 semaines en groupes parallèles, double aveugle, ayant comparé l'efficacité de 10 mg de dompéridone, administrée 3 fois par jour, à celle du placebo, chez 281<sup>1</sup> patients ayant au moins un des symptômes suivants : éructation, incapacité à finir les repas, distension épigastrique, gêne au niveau supérieur de l'abdomen ou brûlures gastriques.

Critère d'évaluation : évaluation globale par l'investigateur aux 2<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> semaines sur les symptômes pré-cités.

#### Conclusion

La dompéridone, à la posologie de 10 mg 3 fois par jour a été plus efficace que le placebo sur les nausées, les vomissements, les sensations de plénitude, les distensions abdominales, l'éructation, le pyrosis. Il n'y a pas eu de différence d'efficacité entre la dompéridone et le placebo sur le symptôme « incapacité à finir les repas ».

Selon l'évaluation globale de l'investigateur, 40 % des patients traités par dompéridone sont devenus asymptomatiques comparativement à 6 % des patients sous placebo ( $p < 0,001$ ).

Ces résultats sont à interpréter avec prudence du fait des limites méthodologiques (13 patients sortis prématurément de l'étude, pas d'information sur le mode d'analyse).

#### **Etude Von Matushka**

Etude comparative de 4 semaines en groupes parallèles, double aveugle, ayant comparé l'efficacité de 10 mg de dompéridone, administrée 3 fois par jour, à celle du placebo, chez 166 patients, ayant au moins un des symptômes suivants : régurgitations gastriques, sensation de distension abdominale ou épigastrique, impossibilité de terminer un repas normal, sensation de brûlure épigastrique, pyrosis, éructations, nausées, vomissements.

123 patients ont été analysés (33 patients n'ont eu que la 1<sup>ère</sup> visite et les résultats de 10 patients n'ont pu être documentés).

Critère d'évaluation : évaluation globale par l'investigateur aux 2<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> semaines sur les symptômes pré-cités.

---

1 294 patients ont été randomisés, 281 patients ont été analysés. Pas d'information disponible sur les causes de sorties prématurées d'étude.

## Conclusion

La dompéridone, à la posologie de 10 mg 3 fois par jour, a été plus efficace que le placebo sur les symptômes dyspeptiques tels que nausées, sensations de plénitude, ballonnement abdominal, éructations.

Il n'y a pas eu de différence d'efficacité entre la dompéridone et le placebo sur les régurgitations, les sensations de brûlures épigastriques et le pyrosis.

Selon l'évaluation globale de l'investigateur, une amélioration des symptômes a été observée chez 61 % des patients traités par dompéridone comparativement à 49 % des patients sous placebo ( $p = 0,025$ ).

Ces résultats sont à interpréter avec prudence du fait des limites méthodologiques de l'étude (43 sorties prématurées d'étude, pas d'analyse en intention de traiter).

### **Etude Martin :**

Etude comparative de 4 semaines en groupes parallèles, double aveugle, ayant comparé l'efficacité de 20 mg de dompéridone, administrée 3 fois par jour, à celle du placebo, chez 60 patients, ayant au moins un des symptômes suivants : régurgitations, sensation de plénitude, impossibilité de terminer un repas normal, distension abdominale, sensation de brûlure épigastrique, pyrosis, éructation, nausées et/ou vomissements.

Critère d'évaluation : évaluation globale par l'investigateur aux 2<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> semaines de traitement sur les symptômes pré-cités.

## Conclusion

La dompéridone à la posologie de 20 mg 3 fois par jour a été plus efficace que le placebo sur les symptômes dyspeptiques tels que les régurgitations, l'impossibilité à finir un repas normal, le pyrosis et les sensations de brûlure épigastrique à la 2<sup>ème</sup> semaine.

Il n'y a pas eu de différence d'efficacité entre la dompéridone et le placebo sur la sensation de plénitude, la distension abdominale, la sensation de brûlure épigastrique à la 4<sup>ème</sup> semaine, les éructations, les nausées et les vomissements.

Selon l'évaluation globale de l'investigateur, une amélioration des symptômes a été observée chez 80 % des patients traités par dompéridone comparativement à 36 % des patients sous placebo ( $p = 0,007$ ).

Ces résultats sont à interpréter avec prudence du fait du petit effectif de l'étude.

### **Etude Van Ganse**

Etude comparative de 2 semaines en groupes parallèles, double aveugle, ayant comparé l'efficacité de 20 mg de dompéridone, administrée 3 fois par jour, à celle du placebo, chez 73 patients ayant au moins 2 des symptômes suivants : nausées, sensation de plénitude, gastralgies, vomissements, pyrosis, flatulence, constipation, diarrhée, anorexie.

Critère d'évaluation : évaluation globale par l'investigateur à la 2<sup>ème</sup> semaine de traitement sur les symptômes pré-cités.

## Conclusion

La dompéridone à la dose de 20 mg administrée 3 fois par jour a été plus efficace que le placebo sur les symptômes dyspeptiques tels que sensation de plénitude, nausées, vomissements.

Il n'y a pas eu de différence d'efficacité entre la dompéridone et le placebo concernant les autres symptômes dyspeptiques.

Une amélioration des symptômes a été observée chez 88 % des patients traités par dompéridone comparativement à 25 % des patients sous placebo ( $p < 0,001$  pour les nausées et vomissements,  $p < 0,05$  pour la distension épigastrique).

Ces résultats sont à interpréter avec prudence du fait du petit effectif de l'étude.

### **2.1.3 Dans l'indication « soulagement des symptômes de type régurgitations gastriques »**

Les régurgitations gastriques font partie du syndrome dyspeptique.

Quatre études ont été retenues par le CHMP<sup>2</sup> pour évaluer l'efficacité de la dompéridone dans le reflux gastro-oesophagien.

Le CHMP a limité les indications de la dompéridone au soulagement des régurgitations gastriques.

Il n'y a pas eu de nouvelles données fournies dans cette indication.

## **Conclusion**

Dans l'indication « sensations de distension épigastrique, gêne au niveau supérieur de l'abdomen » certaines données manquantes ont été complétées par rapport à l'analyse de juin 2004.

Dans la majorité des études l'efficacité de la dompéridone a été supérieure à celle du placebo sur une partie des symptômes dyspeptiques évalués.

Cependant des limites méthodologiques persistent :

- dans 2 études on ne dispose pas de l'analyse en intention de traiter,
- les 2 autres études ont des petits effectifs.

Ces résultats sont donc à interpréter avec prudence.

L'efficacité de la dompéridone dans le traitement de l'ensemble des symptômes de la dyspepsie est mal établie.

Il n'y a pas eu de nouvelles données fournies dans les autres indications.

## **2.2 Effets indésirables**

Dans les études les effets indésirables les plus fréquemment notifiés sont les troubles de l'état général, les affections de la peau et de ses annexes, les troubles du système nerveux central et périphérique, les troubles gastro-intestinaux et les troubles psychiatriques.

Une enquête nationale de pharmacovigilance a été réalisée entre janvier 1997 et décembre 2003 sur les effets extra-pyramidaux et les effets indésirables du système nerveux central et périphérique des antiémétiques (dompéridone, métoclopramide, métopimazine) chez les enfants de moins de 15 ans.

---

<sup>2</sup> CHMP : agence européenne du médicament

Les incidences des cas notifiés chez l'enfant ont été :

- métopimazine : 11 cas/100 000
- métoclopramide : 0,4 cas/100 000
- dompéridone : 0,3 cas/100 000

### 3. SERVICE MEDICAL RENDU

#### **3.1 Dans l'indication : « soulagement des symptômes de type nausées et vomissements » :**

Les symptômes de type nausées et vomissements n'engagent pas le pronostic vital, n'entraînent pas de complications graves, ni de handicap.

Le rapport efficacité/sécurité de la dompéridone dans cette indication est moyen.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à cette spécialité.

Le niveau de service médical rendu dans cette indication pour cette spécialité est modéré.

#### **3.2 Dans l'indication « sensations de distension épigastrique, gêne au niveau supérieur de l'abdomen »**

La dyspepsie associe pesanteur douloureuse de l'épigastre et sensation de digestion lente et difficile. Il peut s'y ajouter une distension épigastrique, des nausées, des vomissements et des céphalées. Ces symptômes peuvent être permanents ou intermittents. Ils sont le plus souvent ressentis après les repas.

La dyspepsie peut être un symptôme d'affection sous-jacente de l'appareil digestif, comme l'ulcère peptique ou le cancer de l'estomac. En l'absence de cause organique décelable, on parle de dyspepsie non ulcéreuse ou fonctionnelle.

La dyspepsie ne présente pas habituellement de caractère de gravité et n'entraîne pas de dégradation marquée de la qualité de vie.

La dompéridone entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

L'efficacité est mal établie.

Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.

Le traitement de la dyspepsie repose avant tout sur des mesures hygiéno-diététiques.

Il existe d'autres moyens thérapeutiques.

Le niveau de service médical rendu des dompéridones est insuffisant.

### **3.3 Dans l'indication « régurgitations gastriques »**

Les régurgitations gastriques sont, dans leur grande majorité, sans caractère de gravité.

Cependant, non traitées, elles peuvent entraîner des complications et une dégradation de la qualité de vie.

La dompéridone entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

L'efficacité du médicament dans cette indication est mal établie.

Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.

Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité.

Le niveau de service médical rendu dans cette indication pour cette spécialité est insuffisant.

### **3.4 Recommandations de la Commission de la Transparence**

Le service médical rendu par cette spécialité est modéré dans l'indication « nausées et vomissements » et est insuffisant dans les indications « sensations de distension épigastrique, gêne au niveau supérieur de l'abdomen et régurgitations gastriques ».

**Haute Autorité de santé**  
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

**AVIS DE LA COMMISSION**

**11 mai 2005**

**Spécialités examinées dans le cadre de la réévaluation du service médical rendu des spécialités à base de dompéridone**

**MOTILIUM 10 mg, comprimé**

Dompéridone

Liste II

**Laboratoire JANSSEN-CILAG**

Conditions actuelles de prise en charge : Sécurité sociale (35%) - collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1 Principe actif

dompéridone

### 1.2 Indications

#### Adultes

Soulagement des symptômes de type nausées et vomissements, sensations de distension épigastrique, gêne au niveau supérieur de l'abdomen et régurgitations gastriques.

### 1.3 Posologies

*Adultes et adolescents (plus de 12 ans et plus de 35 kg) :*

1 ou 2 comprimés 3 ou 4 fois par jour, la dose quotidienne maximale étant de 80 mg.

La forme comprimé n'est pas adaptée aux enfants pesant moins de 35 kg.

Les enfants seront traités préférentiellement avec la suspension buvable.

## 2. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Aucune nouvelle donnée n'a été fournie concernant l'indication « traitement des nausées et vomissements ».

Concernant l'indication « sensations de distension épigastrique, gêne au niveau supérieur de l'abdomen », quatre études considérées comme pivots, comportant notamment certaines données manquantes lors de l'évaluation de la dompéridone en juin 2004 et un dossier bibliographique portant sur la gravité de la pathologie et l'efficacité de la dompéridone ont été fournis.

Aucune donnée n'a été fournie dans l'indication « régurgitations gastriques ».

### 2.1 Efficacité

#### 2.1.1 Dans l'indication « soulagement des symptômes de type nausées et vomissements »

L'efficacité de la dompéridone dans le traitement des nausées et vomissements des patients atteints d'une gastroparésie diabétique est bien établie.

L'efficacité de la dompéridone dans les nausées et vomissements d'étiologies variables est mal établie.

Il n'y a pas eu de nouvelles données fournies dans cette indication.



## **2.1.2 Dans l'indication « sensations de distension épigastrique, gêne au niveau supérieur de l'abdomen »**

### **Analyse des données des 4 études pivots :**

#### **Etude De Loose**

Etude comparative de 4 semaines en groupes parallèles, double aveugle, ayant comparé l'efficacité de 10 mg de dompéridone, administrée 3 fois par jour, à celle du placebo, chez 281<sup>1</sup> patients ayant au moins un des symptômes suivants : éructation, incapacité à finir les repas, distension épigastrique, gêne au niveau supérieur de l'abdomen ou brûlures gastriques.

Critère d'évaluation : évaluation globale par l'investigateur aux 2<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> semaines sur les symptômes pré-cités.

#### Conclusion

La dompéridone, à la posologie de 10 mg 3 fois par jour a été plus efficace que le placebo sur les nausées, les vomissements, les sensations de plénitude, les distensions abdominales, l'éructation, le pyrosis. Il n'y a pas eu de différence d'efficacité entre la dompéridone et le placebo sur le symptôme « incapacité à finir les repas ».

Selon l'évaluation globale de l'investigateur, 40 % des patients traités par dompéridone sont devenus asymptomatiques comparativement à 6 % des patients sous placebo ( $p < 0,001$ ).

Ces résultats sont à interpréter avec prudence du fait des limites méthodologiques (13 patients sortis prématurément de l'étude, pas d'information sur le mode d'analyse).

#### **Etude Von Matushka**

Etude comparative de 4 semaines en groupes parallèles, double aveugle, ayant comparé l'efficacité de 10 mg de dompéridone, administrée 3 fois par jour, à celle du placebo, chez 166 patients, ayant au moins un des symptômes suivants : régurgitations gastriques, sensation de distension abdominale ou épigastrique, impossibilité de terminer un repas normal, sensation de brûlure épigastrique, pyrosis, éructations, nausées, vomissements.

123 patients ont été analysés (33 patients n'ont eu que la 1<sup>ère</sup> visite et les résultats de 10 patients n'ont pu être documentés).

Critère d'évaluation : évaluation globale par l'investigateur aux 2<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> semaines sur les symptômes pré-cités.

---

1 294 patients ont été randomisés, 281 patients ont été analysés. Pas d'information disponible sur les causes de sorties prématurées d'étude.

## Conclusion

La dompéridone, à la posologie de 10 mg 3 fois par jour, a été plus efficace que le placebo sur les symptômes dyspeptiques tels que nausées, sensations de plénitude, ballonnement abdominal, éructations.

Il n'y a pas eu de différence d'efficacité entre la dompéridone et le placebo sur les régurgitations, les sensations de brûlures épigastriques et le pyrosis.

Selon l'évaluation globale de l'investigateur, une amélioration des symptômes a été observée chez 61 % des patients traités par dompéridone comparativement à 49 % des patients sous placebo ( $p = 0,025$ ).

Ces résultats sont à interpréter avec prudence du fait des limites méthodologiques de l'étude (43 sorties prématurées d'étude, pas d'analyse en intention de traiter).

### **Etude Martin :**

Etude comparative de 4 semaines en groupes parallèles, double aveugle, ayant comparé l'efficacité de 20 mg de dompéridone, administrée 3 fois par jour, à celle du placebo, chez 60 patients, ayant au moins un des symptômes suivants : régurgitations, sensation de plénitude, impossibilité de terminer un repas normal, distension abdominale, sensation de brûlure épigastrique, pyrosis, éructation, nausées et/ou vomissements.

Critère d'évaluation : évaluation globale par l'investigateur aux 2<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> semaines de traitement sur les symptômes pré-cités.

## Conclusion

La dompéridone à la posologie de 20 mg 3 fois par jour a été plus efficace que le placebo sur les symptômes dyspeptiques tels que les régurgitations, l'impossibilité à finir un repas normal, le pyrosis et les sensations de brûlure épigastrique à la 2<sup>ème</sup> semaine.

Il n'y a pas eu de différence d'efficacité entre la dompéridone et le placebo sur la sensation de plénitude, la distension abdominale, la sensation de brûlure épigastrique à la 4<sup>ème</sup> semaine, les éructations, les nausées et les vomissements.

Selon l'évaluation globale de l'investigateur, une amélioration des symptômes a été observée chez 80 % des patients traités par dompéridone comparativement à 36 % des patients sous placebo ( $p = 0,007$ ).

Ces résultats sont à interpréter avec prudence du fait du petit effectif de l'étude.

### **Etude Van Ganse**

Etude comparative de 2 semaines en groupes parallèles, double aveugle, ayant comparé l'efficacité de 20 mg de dompéridone, administrée 3 fois par jour, à celle du placebo, chez 73 patients ayant au moins 2 des symptômes suivants : nausées, sensation de plénitude, gastralgies, vomissements, pyrosis, flatulence, constipation, diarrhée, anorexie.

Critère d'évaluation : évaluation globale par l'investigateur à la 2<sup>ème</sup> semaine de traitement sur les symptômes pré-cités.

## Conclusion

La dompéridone à la dose de 20 mg administrée 3 fois par jour a été plus efficace que le placebo sur les symptômes dyspeptiques tels que sensation de plénitude, nausées, vomissements.

Il n'y a pas eu de différence d'efficacité entre la dompéridone et le placebo concernant les autres symptômes dyspeptiques.

Une amélioration des symptômes a été observée chez 88 % des patients traités par dompéridone comparativement à 25 % des patients sous placebo ( $p < 0,001$  pour les nausées et vomissements,  $p < 0,05$  pour la distension épigastrique).

Ces résultats sont à interpréter avec prudence du fait du petit effectif de l'étude.

### **2.1.3 Dans l'indication « soulagement des symptômes de type régurgitations gastriques »**

Les régurgitations gastriques font partie du syndrome dyspeptique.

Quatre études ont été retenues par le CHMP<sup>2</sup> pour évaluer l'efficacité de la dompéridone dans le reflux gastro-oesophagien.

Le CHMP a limité les indications de la dompéridone au soulagement des régurgitations gastriques.

Il n'y a pas eu de nouvelles données fournies dans cette indication.

## **Conclusion**

Dans l'indication « sensations de distension épigastrique, gêne au niveau supérieur de l'abdomen » certaines données manquantes ont été complétées par rapport à l'analyse de juin 2004.

Dans la majorité des études, l'efficacité de la dompéridone a été supérieure à celle du placebo sur une partie des symptômes dyspeptiques évalués.

Cependant des limites méthodologiques persistent :

- dans 2 études on ne dispose pas de l'analyse en intention de traiter,
- les 2 autres études ont des petits effectifs.

Ces résultats sont donc à interpréter avec prudence.

L'efficacité de la dompéridone dans le traitement de l'ensemble des symptômes de la dyspepsie est mal établie.

Il n'y a pas eu de nouvelles données fournies dans les autres indications.

## **2.2 Effets indésirables**

Dans les études les effets indésirables les plus fréquemment notifiés sont les troubles de l'état général, les affections de la peau et de ses annexes, les troubles du système nerveux central et périphérique, les troubles gastro-intestinaux et les troubles psychiatriques.

Une enquête nationale de pharmacovigilance a été réalisée entre janvier 1997 et décembre 2003 sur les effets extra-pyramidaux et les effets indésirables du système nerveux central et périphérique des antiémétiques (dompéridone, métoclopramide, métopimazine) chez les enfants de moins de 15 ans.

---

<sup>2</sup> CHMP : agence européenne du médicament

Les incidences des cas notifiés chez l'enfant ont été :

- métopimazine : 11 cas/100 000
- métoclopramide : 0,4 cas/100 000
- dompéridone : 0,3 cas/100 000

### 3. SERVICE MEDICAL RENDU

#### **3.1 Dans l'indication « soulagement des symptômes de type nausées et vomissements » :**

Les symptômes de type nausées et vomissements n'engagent pas le pronostic vital, n'entraînent pas de complications graves, ni de handicap.

Le rapport efficacité/sécurité de la dompéridone dans cette indication est moyen.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à cette spécialité.

Le niveau de service médical rendu dans cette indication pour cette spécialité est modéré.

#### **3.2 Dans l'indication « sensations de distension épigastrique, gêne au niveau supérieur de l'abdomen » :**

La dyspepsie associe pesanteur douloureuse de l'épigastre et sensation de digestion lente et difficile. Il peut s'y ajouter une distension épigastrique, des nausées, des vomissements et des céphalées. Ces symptômes peuvent être permanents ou intermittents. Ils sont le plus souvent ressentis après les repas.

La dyspepsie peut être un symptôme d'affection sous-jacente de l'appareil digestif, comme l'ulcère peptique ou le cancer de l'estomac. En l'absence de cause organique décelable, on parle de dyspepsie non ulcéreuse ou fonctionnelle.

La dyspepsie ne présente pas habituellement de caractère de gravité et n'entraîne pas de dégradation marquée de la qualité de vie.

La dompéridone entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

L'efficacité est mal établie.

Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.

Le traitement de la dyspepsie repose avant tout sur des mesures hygiéno-diététiques.

Il existe d'autres moyens thérapeutiques.

Le niveau de service médical rendu des dompéridones est insuffisant.

### **3.3 Dans l'indication « régurgitations gastriques »**

Les régurgitations gastriques sont, dans leur grande majorité, sans caractère de gravité.

Cependant, non traitées, elles peuvent entraîner des complications et une dégradation de la qualité de vie.

La dompéridone entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

L'efficacité du médicament dans cette indication est mal établie.

Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.

Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité.

Le niveau de service médical rendu dans cette indication pour cette spécialité est insuffisant.

### **3.4 Recommandations de la Commission de la Transparence**

Le service médical rendu par cette spécialité est modéré dans l'indication « nausées et vomissements » et est insuffisant dans les indications « sensations de distension épigastrique, gêne au niveau supérieur de l'abdomen et régurgitations gastriques ».