

AVIS DE LA COMMISSION

26 juin 2002

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de cinq ans par arrêté du 7 janvier 2001 (JO du 11 mai 2001)

ZOPHREN 2 mg/ ml, ampoules 2 ml et 4 ml (boîte de 1)
ZOPHREN, comprimés pelliculés 4 mg et 8 mg (boîte de 2 et 4)
ZOPHREN 4 mg/5 ml, sirop, 50 ml en flacon + 1 cuillère mesure
ZOPHREN, lyophilisat oral 4 mg et 8 mg (boîte de 2 et 4)

Laboratoire : GLAXOSMITHKLINE

Ondansétron

Liste I

Médicament d'exception

Date de l'AMM :

ZOPHREN 2 mg/ ml, solution injectable : 5 mars 1990

ZOPHREN 4 mg, comprimé pelliculé : 5 mars 1990

ZOPHREN 8 mg, comprimé pelliculé : 5 mars 1990

ZOPHREN 4 mg/ 5ml, sirop : 20 août 1996

ZOPHREN 4 mg, lyophilisat oral : 14 octobre 1997

ZOPHREN 8 mg, lyophilisat oral : 14 octobre 1997

Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux par l'assurance maladie, conjointement à la spécialité ZOPHREN suppositoire 16 mg.

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

ondansétron

1.2. Indications

ZOPHREN comprimé, lyophilisat oral et sirop.

- Prévention des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement émétisante chez l'adulte.
- Prévention et traitement des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement à hautement émétisante chez l'adulte et l'enfant.
- Prévention et traitement des nausées et vomissements aigus et retardés induits par la radiothérapie hautement émétisante chez l'adulte.

ZOPHREN injectable

- Prévention et traitement des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement à hautement émétisante et la radiothérapie hautement émétisante chez l'adulte.
- Prévention des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement à hautement émétisante chez l'enfant.

1.3. Posologie

- Adultes à partir de 15 ans :

La dose initiale habituelle est de 8 mg administrée soit en I.V lente 30 minutes avant la chimiothérapie ou la radiothérapie, soit en comprimé ou sirop 2 heures avant la chimiothérapie moyennement émétisante ou la radiothérapie.

Dans certaines circonstances (utilisation de drogues cytotoxiques très émétisantes et/ou prescrites à très fortes doses, facteurs liés au patient tels que sujets jeunes, de sexe féminin, ayant l'expérience de phénomènes émétiques lors de précédents traitements cytotoxiques...), une dose plus élevée (32 mg en IV lente sur plus de 15 minutes avant le début du traitement cytotoxique, ou 8 mg en IV lente suivis d'une perfusion de 1 mg/heure sur 24 heures ou 8 mg en IV lente suivis de 2 injections de 8 mg en IV lente à 4 heures d'intervalle) et/ou une association à une corticothérapie pourront être utilisées d'emblée.

Pour la prévention et le traitement des nausées ou des vomissements retardés, la dose est de 8mg administrée toutes les 12 heures par voie orale sur une durée moyenne de 2 à 3 jours pouvant aller jusqu'à 5 jours. Dans certaines circonstances (cf. supra) une association à une corticothérapie per os pourra être prescrite.

- Enfants de plus de 2 ans :

La dose initiale est de 5mg/m² administrée en IV lente juste avant la chimiothérapie.

Pour la prévention et le traitement des nausées ou des vomissements retardés, la dose est de 4 mg administrée par voie orale pour les enfants de 10 à 25 kg et de 8 mg pour les enfants de plus de 25 kg, à renouveler si nécessaire, toutes les 12 heures sur une durée maximale de 5 jours.

Insuffisants hépatiques

Il est recommandé de ne pas dépasser une dose totale journalière de 8 mg chez ces patients.

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

2.1. ZOPHREN lyophilisat oral

Avis de la Commission du 4 mars 1998

ZOPHREN lyophilisat est un complément de gamme justifié (ASMR IV).

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM.

Avis de la Commission du 11 juillet 2001

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

2.2. ZOPHREN comprimé et ZOPHREN injectable

Avis de la Commission du 24 janvier 1996

La Commission a estimé que le ZOPHREN (solution injectable et comprimé) constitue un progrès important en termes d'efficacité et de tolérance contre les nausées et vomissements induits par les traitements chimiothérapeutiques anticancéreux, notamment par rapport au métoclopramide. Cet apport est prouvé et majeur avec la forme injectable, en traitement préventif des nausées et vomissements aigus.

Dans la radiothérapie cytotoxique fortement émétisante, l'efficacité du ZOPHREN n'a été étudiée que chez l'adulte. L'amélioration significative de la tolérance digestive a été supérieure aux traitements conventionnels pour les irradiations étendues et pour les doses fractionnées élevées. Il en résulte une amélioration du service médical rendu importante.

La mise en disposition en officine de ville s'est accompagnée d'un statut de médicament d'exception afin de limiter la prise en charge aux patients traités par chimiothérapie ou radiothérapie anticancéreuse.

Avis de la Commission du 3 juillet 1996

Dans les chimiothérapies moyennement émétisantes, de même que pour KYTRIL comprimé à 1 mg, l'utilisation d'emblée de ZOPHREN comprimés à 8 mg, en traitement préventif des nausées et vomissements aigus chez l'adulte (schéma tout oral), constitue une amélioration du service médical rendu mineure en terme de confort du malade (une injection évitée).

Avis de la Commission du 6 août et 8 septembre 1999

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM relatives à la prévention et au traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement à hautement émétisante chez l'adulte et chez l'enfant et par la radiothérapie hautement émétisante chez l'adulte.

La commission estime nécessaire la mise en place par la firme d'études permettant de préciser les conditions de prescription du ZOPHREN, notamment en terme de respect des indications et des durées de traitement.

Avis de la commission du 20 décembre 2000

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

ZOPHREN 4 mg/5 ml sirop de 50 ml

Avis de la commission du 5 mars 1997

ZOPHREN sirop a démontré sa bioéquivalence avec la forme comprimé. Les indications et la posologie ont été alignées sur celles de ZOPHREN comprimé.

ZOPHREN sirop est un complément de gamme sans amélioration du service médical rendu.

Le flacon de 50 ml correspond à 2 jours ½ de traitement chez l'adulte, 5 jours chez l'enfant de 12 à 25 kg. Il est adapté au traitement .

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM.

Avis de la commission du 20 décembre 2000

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

3. MÉDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

A	:	Voie digestive et métabolisme
04	:	Antiémétique et antinauséeux
A	:	Antiémétique et antinauséeux
A	:	Antagoniste de la sérotonine
01	:	Ondansétron

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1 Médicaments de comparaison

- Voie orale :
Dolasetron 200mg comprimé pelliculé (ANZEMET)
Granisetron 1mg comprimé pelliculé (KYTRIL)
Granisetron 2 mg comprimé pelliculé (KYTRIL)
Tropisetron 5 mg gélule (NAVOBAN)

Voie injectable :
Dolasetron 100mg/5 ml solution injectable (ANZEMET)
Granisetron 3mg/3ml solution injectable (KYTRIL)
Tropisetron 5mg/5ml solution injectable (NAVOBAN)

3.2.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement :
ZOPHREN 8 mg comprimé pelliculé

Le plus économique en coût de traitement

- dans les nausées et vomissements aigus : ZOPHREN formes orales
- dans les nausées et vomissements retardés : NAVOBAN 5 mg gélule

Le dernier inscrit :
ZOPHREN 16 mg suppositoire (JO du 13 août 1999).

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Antiémétiques et antinauséeux indiqués pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique ou la radiothérapie.

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

ZOPHREN est principalement prescrit lors de la sortie d'hospitalisation. Une analyse des données d'utilisation à partir des données du panel DOREMA ne peut donc être effectuée.

Les ventes en officine déclarées entre 1999 et 2000 (Déclaration selon Art L5121-18 du Code de la Santé Publique) font état d'une régression de 2 à 5 % selon le dosage pour la forme comprimé. Sur cette même période les ventes de ZOPHREN lyophilisat oral 8 mg se sont accrues de 65 %.

6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Les affections concernées par ces spécialités se caractérisent par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif et curatif.

Le rapport efficacité/effet indésirable de ces spécialités dans ces indications est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le niveau de service médical rendu par ces spécialités est important.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

L'administration des antagonistes des récepteurs 5-HT₃ à la sérotonine (anti-5-HT₃) est recommandée pour la prise en charge des nausées et vomissements chimio et radio induits (MASSC study, *Annals of Oncology* 1999).

Les recommandations de la Conférence de Consensus de L'American Society of Clinical Oncology pour l'utilisation des anti-émétiques mettent en évidence une équivalence d'efficacité et de sécurité des anti-5-HT₃ entres eux, pour la prise en charge des nausées et vomissements aigus, quelle que soit la voie d'administration choisie. Concernant les nausées et vomissements retardés la stratégie thérapeutique doit tenir compte du risque émétique qui sera évalué pour chaque patient (Gralla RJ, *Journal of Clinical Oncology* 1999).

6.3. Recommandations de la Commission de la Transparence

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

Taux de remboursement : 65 %.

Ces spécialités sont des médicaments d'exception.