

AGENCE DU MEDICAMENT

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

24 janvier 1996

ZOPHREN 2 mg/ml, ampoules 2 ml et 4 ml en B/1
ZOPHREN, comprimés pelliculés 4 mg et 8 mg (B/2 et B/4)

Lab. GLAXO WELLCOME

ondansetron

LIBRA

| | | | |
|------------------------|-----|---|----------------------------------|
| niveau anatomique | A | : | Appareil digestif et métabolisme |
| Classe clinique | 675 | : | Nausées et vomissements |
| Classe pharmacologique | 147 | : | Antisérotonine |
| Classe chimique | 410 | : | Indoliques |

Code ATC : AO4AA01

Déjà agréé aux Collectivités

En cours d'inscription sur la liste Sécurité Sociale (médicament d'exception)

Extension des indications thérapeutiques à la radiothérapie pour le dosage 8 mg (ampoules injectables 4 ml et comprimés 8 mg)**Nouveaux conditionnements (B/2 et B/4) liés au changement de posologie pour les comprimés à 4 mg****I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT****Principe actif :**

L'ondansétron est une molécule originale, dans une série représentée, les antagonistes des 5HT₃ sérotoninergiques, qui comprend le granisétron (KYTRIL et le tropisétron (NAVOBAN).

ZOPHREN est présenté sous forme de solution injectable à 2mg/ml et de comprimés à 4 et 8 mg.

Propriétés pharmacologiques :

ZOPHREN est un antagoniste compétitif puissant et sélectif des récepteurs 5HT₃ sérotoninergiques, impliqués dans le réflexe de vomissement et la sensation de nausées.

Pharmacocinétique :

Après administration orale, le pic sérique est atteint en environ 1,6 heure avec une biodisponibilité d'environ 60 % ; la demi-vie d'élimination est de 3 heures environ, parfois prolongée jusqu'à 5 heures, en particulier chez le sujet âgé.

Indications thérapeutiques :

Les indications retenues à l'AMM pour ZOPHREN injectable et pour ZOPHREN comprimés sont limitées à la prévention et au traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique ou par la radiothérapie cytotoxique fortement émétisante.

Posologie :Adultes*. Administration initiale :*

La posologie habituelle est de 8 mg, administrés soit en I.V. lente 30 minutes avant la chimiothérapie ou la radiothérapie, soit en comprimé 2 heures avant la radiothérapie.

Remarque :

Dans certaines circonstances (utilisation de cytotoxiques très émétisants, sujet jeune ou de sexe féminin, antécédents de nausées et vomissements), une posologie plus élevée pourra être utilisée d'emblée :

- 32 mg en I.V. lente sur plus de 15 minutes avant le début du traitement cytotoxique ;
- ou
- 8 mg en I.V. lente suivis :
 - .soit de 2 injections de 8 mg en I.V. lente à 4 heures d'intervalle,
 - .soit d'une perfusion de 1 mg/heure sur 24 heures.

Dans tous les cas, une corticothérapie pourra être associée.

. Poursuite du traitement, si nécessaire :

8 mg toutes les 12 heures par voie orale pendant 2 à 3 jours pouvant aller jusqu'à 5 jours, éventuellement en association avec une corticothérapie per os.

Enfants de plus de 2 ans*. Administration initiale :*

5 mg/m² en I.V. lente juste avant la chimiothérapie.

. Poursuite du traitement, si nécessaire :

4 mg (enfant de 10 à 25 kg) ou 8 mg (enfant de plus de 25 kg) par voie orale, à renouveler si nécessaire, toutes les 12 heures sur une période maximale de 5 jours.

Intérêt thérapeutique :

L'ondansétron est utilisé chez des patients cancéreux traités par chimiothérapie ou par radiothérapie émétisante. Le caractère particulièrement pénible des nausées et

vomissements induits notamment par certaines chimiothérapies, tel de cisplatine, ou par des radiothérapies fortement émétisantes, chez des patients souvent fragilisés par la maladie est redouté tant par le malade que parfois par le prescripteur qui peut être contraint de modifier le programme thérapeutique initialement prévu.

A cet égard, les inhibiteurs des récepteurs de type 3 à la sérotonine constituent un traitement efficace et bien toléré notamment des épisodes aigus. Les sétrons ont transformé l'acceptabilité des traitements cytotoxiques anticancéreux en agissant sur une des complications les plus gênantes.

II - MEDICAMENTS COMPARABLES

Classification :

Antiémétiques - antinauséux

Médicaments à même visée thérapeutique :

Les médicaments à même visée thérapeutique sont tous les antiémétiques efficaces dans la chimiothérapie anticancéreuse :

- antidopaminergiques : phénothiazines, butyrophénones, benzamides substituées
- antisérotoninergiques anti 5HT3 : sétrons

associés ou non aux corticostéroïdes.

Médicaments directement comparables dans la classe thérapeutique de référence :

Les médicaments directement comparables sont les anti 5HT3 :

KYTRIL et NAVOBAN, dans la chimiothérapie cytotoxique ;
KYTRIL seul, dans la radiothérapie fortement émétisante.

III - AMELIORATION DU SERVICE MEDICAL RENDU ET STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Analyse des essais cliniques et données comparatives :

Efficacité

Dans les chimiothérapies cytotoxiques, l'efficacité du produit a été démontrée pour les vomissements immédiats comme pour les vomissements retardés et pour les chimiothérapies fortement émétisantes, comme celles moins émétisantes.

L'évaluation de la forme intraveineuse a été faite uniquement sur les 24 premières heures. L'efficacité de la forme orale a été étudiée sur une durée de 5 jours maximum, en relais de la forme I.V.

Chez l'enfant de plus de deux ans, une large étude ouverte au cours de chimiothérapies

très variées, avec une dose de charge de 5 mg/m² en I.V. lente toutes les 8 heures pendant la durée de la chimiothérapie, puis un traitement oral pendant 3 à 5 jours, a confirmé l'efficacité de l'ondansétron avec un contrôle majeur des nausées et vomissements de 60 % durant l'ensemble du traitement.

En traitement oral, la posologie chez l'enfant a été ramenée de 3 comprimés à 4 mg à 2 comprimés par jour. Les nouveaux conditionnements proposés en B/2 et B/4 sont adaptés à cette nouvelle pathologie.

Dans la radiothérapie fortement émétisante, trois études randomisées ont montré la supériorité de l'ondansétron, administré par voie orale à la dose de 8 mg X 3/jour, par rapport au métoclopramide ou à la prochlorpérazine au cours d'irradiations abdominales étendues au premier jour ou par rapport à un placebo, au cours des irradiations corporelles totales étalées sur 2 à 4 jours.

La tolérance est identique à celle des autres sétrons, avec les mêmes effets indésirables habituels (céphalées, constipation) des sétrons.

Stratégie thérapeutique :

Dans la stratégie thérapeutique des nausées et vomissements induits par les cytotoxiques anticancéreux, l'ondansétron est un médicament efficace et dont la tolérance est comparable à celle des autres anti 5HT₃. Leur utilisation à côté des benzamides substituées (métoclopramide), des corticostéroïdes et même des anxiolytiques est maintenant bien établie. Elle tient compte du type de nausées et vomissements, du cytotoxique utilisé et du profil du patient.

Au cours des radiothérapies, ZOPHREN améliore la tolérance digestive **immédiate**, au cours des irradiations corporelles totales ou des irradiations abdominales étendues à fortes doses. Il n'y a actuellement pas de données pertinentes concernant l'efficacité au cours de la radiothérapie conventionnelle à doses fractionnées et potentiellement émétisantes.

Amélioration du service médical rendu :

Dans son avis des 6 et 20 janvier 1993, la Commission a estimé que Zophren constitue un progrès important en terme d'efficacité et de tolérance contre les nausées et vomissements induits par les traitements chimiothérapeutiques anti-cancéreux, notamment par rapport au métoclopramide. Cet apport est prouvé et majeur avec la forme injectable, en traitement préventif des nausées et vomissements aigus. Zophren présente en outre l'avantage d'avoir été étudié chez l'enfant.

En ce qui concerne la radiothérapie, l'efficacité antiémétique du Zophren est supérieure aux traitements conventionnels pour les irradiations étendues par des fortes fractions. Il en résulte, dans ces situations, une ASMR importante (niveau II)

IV - EPIDEMIOLOGIE

A partir des données récentes regroupant plusieurs enquêtes dont la plus importante est celle réalisée par l'Institut Louis Harris, le nombre de patients atteints de cancer pris en charge par an se situe entre 433 000 et 445 000, dont 47 % sont suivis en ambulatoire, les autres étant en hospitalisation complète.

La chimiothérapie constitue environ 54 % des traitements pratiqués, la radiothérapie 22 %

et la chirurgie 29 %.

Parmi les patients recevant une radiothérapie, ceux recevant une radiothérapie fortement émétisante représentent un nombre limité de patients.

IV - CONCLUSION

Conditionnements :

Ils sont bien adaptés à des traitements ambulatoires pour 1 ou 2 jours.

Taux de remboursement : 65 %

La Commission a estimé, par ailleurs, que ce médicament devrait entrer dans le cadre des médicaments d'exception, afin de limiter la prise en charge aux patients traités par radiothérapie ou chimiothérapie anticancéreuse.

ZOPHREN ampoules injectables 8 mg et comprimés à 8 mg :

Avis favorable à l'extension d'indication thérapeutique à la radiothérapie

ZOPHREN comprimés à 4 mg, B/2 et B/4 :

Proposition d'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 de l'AMM.