

-57-

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**AVIS DE LA COMMISSION**

Réunion n° 16 du 5 mars 1997

ZOPHREN 4 mg/5 ml, sirop, flacon de 50 ml

Lab. GLAXO WELLCOME

Ondansétron

Liste I

Date de l'AMM : 20 août 1996

Nouvelle forme galénique

Caractéristiques de la demande : inscription sécurité sociale et collectivités

**I. - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA
TRANSPARENCE****A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ*****Principe actif***

Le principe actif de ZOPHREN sirop est l'ondansétron, déjà disponible sous forme de solution injectable à 2 mg/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 vomissements 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.

L'ondansétron est métabolisé principalement par voie hépatique.

Indications thérapeutiques

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 cytotoxique hautement émétisante chez l'adulte.

Posologie***Adultes***

- Posologie initiale

La dose 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.

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, et/ou une corticothérapie pourra être associée.

- Pour la prévention et le traitement des nausées ou des vomissements retardés, la dose est de 8 mg administrée toutes les 12 heures par voie orale sur une durée moyenne de 2 à 3 jours pouvant aller jusqu'à 5 jours, éventuellement en association avec une corticothérapie per os.

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés ou les patients métaboliseurs lents. Chez les patients insuffisants hépatiques, il est recommandé de ne pas dépasser une dose journalière de 8 mg.

-58-

Enfants de plus de 2 ans

- La dose initiale est de 5 mg/m² en I.V. lente juste avant la chimiothérapie.

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

II. - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC

A : Voies digestives et métabolisme

04 : Antiémétiques et antinauséux

A : Antiémétiques et antinauséux

A : Antagonistes de la sérotonine (5HT₃)

01 : Ondansétron

Classement dans la nomenclature ACP

A/AG : Appareil digestif et métabolisme/Gastro-entérologie

C8 : Nausées et vomissements

P1 : Antisérotonine

Médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

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

- antidopaminergiques : phénothiazines, butyrophénones, benzamides substituées ;

- antisérotoninergiques anti-5HT₃ : NAVOBAN et KYTRIL associés ou non aux corticostéroïdes.

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Les médicaments de comparaison sont plus particulièrement les autres présentations de ZOPHREN.

III. - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques sur le médicament et données comparatives

L'efficacité de ZOPHREN oral a été évaluée avec le comprimé dans la prévention et le traitement des nausées induites par la chimiothérapie ou la radiothérapie émétisante. ZOPHREN sirop a démontré sa bioéquivalence avec la forme comprimé. Il n'y a donc pas eu d'étude clinique spécifique autre qu'une étude d'acceptabilité chez des enfants de 2 à 12 ans. Celle ci a donné les résultats suivants :

- 73 % d'entre eux ont trouvé le sirop bon ou moyen ;

- 27 % l'ont trouvé mauvais ou très mauvais. Les indications et posologie ont été alignées sur celles de ZOPHREN comprimé.

Service médical rendu

La forme sirop favorise l'utilisation chez des patients ayant des difficultés à avaler les comprimés : enfants, personnes âgées, ou chez lesquels la localisation tumorale est responsable de difficultés de déglutition. Il en résulte une amélioration du confort de ces malades. Toutefois, l'étude d'acceptabilité effectuée chez l'enfant ne s'est pas accompagnée d'une étude d'efficacité. 27 % des enfants ont trouvé le sirop mauvais ou très mauvais, alors que la compliance des patients est essentielle pour l'efficacité du traitement.

Amélioration du service médical rendu

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

Stratégie thérapeutique recommandée

La population cible est constituée par les patients traités par chimiothérapie ou radiothérapie émettrice présentant des difficultés de déglutition ou pour lesquels la forme sirop présente un avantage en terme d'acceptabilité.

Recommandations de la Commission de la transparence

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.

-59-

Conditionnement

Le flacon de 50 ml correspond à 2 jours 1/2 de traitement chez l'adulte, 5 jours chez l'enfant. Il est adapté au traitement.

Taux de remboursement: 65 %.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Réunion n° 19 du 23 avril 1997

Nouvel examen des spécialités

ZOPHREN 4 mg/5 ml, sirop, flacon de 50 ml

Lab. GLAXO WELLCOME

Suite aux observations du laboratoire, l'avis de la commission du 5 mars 1997 est modifié comme suit

Dans le chapitre

III. - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

A la rubrique

Analyse des essais cliniques sur le médicament et données comparatives

Lire : l'efficacité de ZOPHREN oral a été évaluée avec le comprimé dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie émettrice.

A la rubrique

Conditionnement

Lire: le flacon de 50 ml correspond à 2 jours 1/2 de traitement chez l'adulte et l'enfant de plus de 25 kg, 5 jours chez l'enfant de moins de 25 kg.