

# Décrets, arrêtés, circulaires

## TEXTES GÉNÉRAUX

### MINISTÈRE DE LA SANTÉ, DE LA JEUNESSE ET DES SPORTS

#### Arrêté du 26 décembre 2007 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux

NOR : SJSS0774648A

La ministre de la santé, de la jeunesse et des sports et le ministre du budget, des comptes publics et de la fonction publique,

Vu le code de la sécurité sociale ;

Vu le code de la santé publique ;

Vu le décret n° 2001-768 du 27 août 2001 relatif à la procédure applicable aux spécialités génériques et modifiant le code de la santé publique et le code de la sécurité sociale ;

Vu l'arrêté du 8 décembre 1994 pris pour l'application de l'article R. 163-2 du code de la sécurité sociale et relatif aux spécialités remboursables,

Arrêtent :

**Art. 1<sup>er</sup>.** – La liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux est modifiée conformément aux dispositions qui figurent en annexe I. La fiche d'information thérapeutique prévue à l'article R. 163-2 du code de la sécurité sociale pour les spécialités Ondansétron figure en annexe II du présent arrêté.

**Art. 2.** – Le directeur général de la santé et le directeur de la sécurité sociale sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié, ainsi que ses annexes, au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 26 décembre 2007.

*La ministre de la santé,  
de la jeunesse et des sports,*

Pour la ministre et par délégation :

*Le sous-directeur  
du financement  
du système de soins,*  
J.-P. VINQUANT

*La chargée de l'intérim  
des fonctions de sous-directrice  
de la politique des pratiques  
et produits de santé,*  
D. GOLINELLI

*Le ministre du budget, des comptes publics  
et de la fonction publique,*

Pour le ministre et par délégation :

*Le sous-directeur  
du financement  
du système de soins,*  
J.-P. VINQUANT

## ANNEXE I

*(4 inscriptions)*

Sont inscrites sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux les spécialités citées ci-après. Les seules indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge ou au remboursement par l'assurance maladie sont les suivantes :

- prévention des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement émétsante 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.

CODE CIP	PRÉSENTATION
382 385-4	ONDANSETRON ZYDUS 8 mg, comprimés orodispersibles (B/2) (laboratoires ZYDUS FRANCE).
382 386-0	ONDANSETRON ZYDUS 8 mg, comprimés orodispersibles (B/4) (laboratoires ZYDUS FRANCE).
382 398-9	ONDANSETRON ZYDUS 8 mg, comprimés pelliculés (B/2) (laboratoires ZYDUS FRANCE).
382 400-3	ONDANSETRON ZYDUS 8 mg, comprimés pelliculés (B/4) (laboratoires ZYDUS FRANCE).

Ces spécialités sont prescrites conformément à la fiche d'information thérapeutique figurant à l'annexe II.

## A N N E X E II

### FICHE D'INFORMATION THÉRAPEUTIQUE

#### *Ondansétron*

(Solutions injectables IV, 2mg/ml en ampoules, comprimés pelliculés à 4 mg et 8 mg, comprimés orodispersibles à 8 mg)

L'ondansétron est un antiémétique qui appartient à la classe des antagonistes des récepteurs 5HT<sub>3</sub> de la sérotonine.

De même que les autres antagonistes des récepteurs 5HT<sub>3</sub> de la sérotonine, il est un médicament particulièrement coûteux dont la prise en charge par l'assurance maladie n'est justifiée que dans les indications de l'AMM mentionnées dans cette fiche.

Médicament d'exception.

Liste I.

#### I. – Indications thérapeutiques prises en charge

Formes orales :

- 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.

Solution injectable en ampoule :

- 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.

#### II. – Posologie et mode d'administration

*Adulte à partir de 15 ans*

Nausées et vomissements aigus  
induits par les traitements cytotoxiques

Comprimé, solution injectable : la dose initiale habituelle est de 8 mg, administrés soit en IV lente 30 minutes avant la chimiothérapie ou la radiothérapie, soit en comprimé 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 sujet jeune, 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.

Prévention et traitement des nausées ou vomissements retardés  
induits par les traitements cytotoxiques

Comprimé : la dose est de 8 mg administrés toutes les 12 heures par voie orale. Dans certaines circonstances (cf. *supra*), une association à une corticothérapie *per os* pourra être prescrite.

Nausées et vomissements postopératoires

Solution injectable : 4 mg en IV lente.

*Enfant de plus de 2 ans*

Pour toute administration d'une solution injectable d'ondansétron chez l'enfant de moins de 15 ans, il est nécessaire d'utiliser la solution injectable en ampoule.

Nausées et vomissements aigus  
induits par la chimiothérapie cytotoxique

Solution injectable en ampoule : la dose initiale est de 5 mg/m<sup>2</sup>, administrés en IV lente juste avant la chimiothérapie.

Prévention et traitement des nausées ou vomissements retardés  
induits par la chimiothérapie cytotoxique

Comprimé : 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.

Chez l'enfant de moins de 6 ans, la forme comprimé n'étant pas adaptée en raison du risque de fausse-route, les formes lyophilisat (dissout dans un verre d'eau) et sirop sont donc recommandées.

*Sujet âgé*

Chez le sujet âgé de plus de 65 ans, l'efficacité et la tolérance ont été semblables à ce qui est observé chez l'adulte plus jeune.

*Insuffisant hépatique*

Il est recommandé de ne pas dépasser une dose totale journalière de 8 mg chez ce patient, et donc d'administrer l'ondansétron par voie orale ou IV.

*Patient métaboliseur lent*

Le métabolisme de la spartéine et de la débrisoquine au niveau du cytochrome P450 n'est pas modifié. Aucune adaptation posologique n'est donc nécessaire chez ce type de patients.

### III. – Intérêt clinique

*Chimiothérapie cytotoxique*

Les critères d'efficacité utilisés dans les essais ont été le taux de contrôle complet ou partiel des nausées, vomissements ou efforts de vomissements, en séparant l'activité sur les premières 24 heures (nausées et vomissements aigus), et l'activité les jours suivants (nausées et vomissements retardés). Les études ont porté sur une ou plusieurs cures de chimiothérapie hautement émétisante (avec cisplatine) ou moyennement émétisante (les autres agents cytotoxiques), le plus souvent de durée brève, et chez des patients non antérieurement exposés à une chimiothérapie.

Chez l'adulte

Forme intraveineuse (l'évaluation a été faite uniquement sur les 24 premières heures) :

- au cours des chimiothérapies hautement émétisantes, deux études comparant ondansétron et métoclopramide à forte dose IV démontrent la supériorité de l'ondansétron utilisé à 32 mg en une fois ou

8 mg, suivi d'une perfusion de 1 mg/heure pendant 24 heures. Par la suite, d'autres études ont permis d'obtenir des résultats cliniques comparables avec une injection unique d'ondansétron 8 mg. Cependant, la posologie de 32 mg semble donner des résultats supérieurs quand le cisplatine est utilisé à plus de 100 mg/m<sup>2</sup> ;

- pour les chimiothérapies moyennement émétisantes, trois études ont démontré la supériorité au premier jour de 8 mg d'ondansétron par rapport au métoclopramide.

L'efficacité de la forme IV a été reconnue dans les nausées et vomissements aigus, aussi bien à titre préventif qu'à titre curatif après la survenue d'un premier vomissement.

Formes orales (l'efficacité a été étudiée sur une durée de 5 jours maximum) :

Une étude a montré l'équivalence, en terme d'efficacité, de 8 mg/8 heures et de 8 mg/12 heures.

Au cours de chimiothérapies moyennement émétisantes, cinq études montrent la supériorité de l'ondansétron comprimé, en relais de la forme IV, sur le métoclopramide ou l'alizapride dans le contrôle des nausées et vomissements retardés (du 2<sup>e</sup> au 5<sup>e</sup> jour). Par ailleurs, une dose d'ondansétron 8 mg administrée *per os* dès le premier jour donne des résultats équivalents à la forme IV 8 mg ou au métoclopramide et a été significativement plus efficace que le placebo ou l'alizapride IV.

En l'état actuel, l'intérêt du traitement oral n'a pas été évalué au-delà de 5 jours.

Dans toutes les situations, l'adjonction de corticoïdes (IV au premier jour, oraux ensuite) améliore les résultats de façon significative.

#### Chez l'enfant de plus de 2 ans

Il n'y a pas eu d'études comparatives. Une large étude ouverte au cours de chimiothérapies très variées, avec une dose de charge de 5 mg/m<sup>2</sup> en IV lente juste avant la chimiothérapie, puis un traitement oral pendant 3 à 5 jours a confirmé l'efficacité de l'ondansétron chez l'enfant, avec un contrôle majeur des nausées et vomissements de 60 % durant l'ensemble du traitement.

Remarques :

Le pouvoir émétisant d'une chimiothérapie est variable ; il est lié à plusieurs paramètres relatifs :

Au type de chimiothérapie :

- agent : le cisplatine est l'agent le plus émétisant, des nausées et vomissements survenant dans plus de 90 % des cas ;
- dose : les hautes doses de cytotoxique sont plus émétisantes que les doses conventionnelles ;
- mode d'administration : une perfusion continue est moins émétisante que l'injection en bolus.

Au patient :

- antécédents de nausées et/ou vomissements lors de chimiothérapies antérieures ;
- sexe : les femmes sont plus sensibles ;
- âge : les enfants et les adultes de moins de 40 ans sont plus sensibles.

Au type de cancer : les patients présentant des localisations digestives (en particulier hépatiques ou péritonéales) ou cérébrales sont également plus susceptibles d'intolérance digestive.

L'utilisation de l'ondansétron :

- est justifiée au cours des chimiothérapies moyennement ou hautement émétisantes ;
- n'est pas justifiée :
  - au cours des chimiothérapies faiblement ou non émétisantes, en première intention ;
  - dans les nausées et vomissements survenant avant la chimiothérapie (phénomènes anticipatoires).

Les essais thérapeutiques ont été réalisés au cours de chimiothérapies émétisantes administrées le plus souvent sur un seul jour. Néanmoins, en pratique, l'administration des cytotoxiques émétisants peut s'étaler sur plusieurs jours consécutifs. Les formes *per os* sont parfois inadaptées dans cette situation ; elles peuvent alors être remplacées avantageusement par la forme intraveineuse. Les nausées et vomissements dits « retardés » surviennent surtout dans les premières quarante-huit heures qui suivent la fin du traitement chimiothérapique, mais, chez un petit nombre de patients, ils peuvent se poursuivre au-delà de 5 jours. La poursuite de l'administration de la forme orale au-delà de 5 jours peut être utile chez de tels patients.

#### Radiothérapie cytotoxique

Trois études randomisées ont montré la supériorité de l'ondansétron administré par voie orale à la dose de 8 mg trois fois par 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.

En l'état actuel des données, l'ondansétron améliore de façon significative la tolérance digestive immédiate, au cours :

- des irradiations corporelles totales ;
- des irradiations abdominales étendues à fortes doses.

Il n'y a pas de données pertinentes concernant l'efficacité au cours de la radiothérapie conventionnelle.

Remarques :

Le pouvoir émettant d'une radiothérapie est variable et lié à plusieurs paramètres :

- dose par fraction ;
- champ d'irradiation.

Les irradiations les plus fortement émettantes sont :

- les irradiations corporelles totales, pratiquées le plus souvent dans le cadre d'un traitement de conditionnement des greffes de moelle osseuse ;
- les irradiations hémicorporelles totales et les irradiations abdominales à forte dose et étendues, pratiquées le plus souvent à titre palliatif.

Le traitement préventif et curatif par l'ondansétron apparaît justifié dans ces indications, à la période aiguë des nausées et vomissements, le premier jour. Il n'y a pas d'intérêt démontré à utiliser l'ondansétron au cours des irradiations conventionnelles à doses fractionnées et potentiellement émettantes.

Il n'y a pas eu d'études chez l'enfant.

#### *Postopératoire*

Au cours d'un essai randomisé en double aveugle contre métoclopramide 10 mg IV, l'ondansétron 4 mg IV s'est montré statistiquement plus efficace dans le contrôle des vomissements postopératoires au cours des 24 premières heures.

#### **IV. – Evaluation du risque thérapeutique**

L'ondansétron est, dans la majorité des cas, un médicament bien toléré.

Contre-indications : allergie connue à l'ondansétron.

Effets indésirables : les effets indésirables immédiats le plus fréquemment observés sont les céphalées, la constipation et les bouffées de chaleur. Les autres effets indésirables, dont de rares réactions allergiques, exceptionnellement sévères, sont rares. Ces effets indésirables ne sont pas plus fréquents ni plus sévères chez l'enfant ou chez le sujet âgé.

Terrains à risque :

- chez l'insuffisant hépatique, il est recommandé de ne pas dépasser une dose totale journalière de 8 mg ;
- durant la grossesse et l'allaitement, de même que la chimiothérapie cytotoxique ou la radiothérapie, l'administration de l'ondansétron est déconseillée.

Dans tous les cas, le prescripteur doit se conformer au résumé actualisé des caractéristiques de l'AMM : contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi, effets indésirables, interactions médicamenteuses.

Mode d'utilisation :

Précautions particulières de conservation : l'ondansétron doit être conservé à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de la lumière dans son étui d'origine.

Compatibilité de l'ondansétron injectable : la solution injectable ne doit pas être administrée dans la même seringue ou dans la même perfusion que d'autres médicaments ; l'ondansétron ne doit être administré en perfusion qu'avec les liquides de perfusion recommandés, mentionnés à l'AMM.

#### **V. – Amélioration du service médical rendu**

Les spécialités génériques à base d'ondansétron n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux spécialités ZOPHREN correspondantes.

#### **VI. – Spécifications économiques et médico-sociales**

Coût de traitement :

PRÉSENTATION	PPTC (en euros)
ZOPHREN 8 mg (chlorhydrate d'ondansétron dihydraté), lyophilisats oraux (B/2) (Laboratoires Glaxo Wellcome).....	19,49
ONDANSETRON 8 mg, comprimés orodispersibles (B/2).....	11,66
ZOPHREN 8 mg (chlorhydrate d'ondansétron dihydraté), lyophilisats oraux (B/4) (Laboratoires Glaxo Wellcome).....	37,55

PRÉSENTATION	PPTC (en euros)
ONDANSETRON 8 mg, comprimés orodispersibles (B/4).....	22,27
ZOPHREN 4 mg (chlorhydrate d'ondansétron dihydraté), comprimés pelliculés (B/2) (Laboratoires Glaxo Wellcome).....	10,82
ONDANSETRON 8 mg, comprimés pelliculés (B/2).....	11,66
ZOPHREN 4 mg, comprimés pelliculés (B/4) (Laboratoires Glaxo Wellcome).....	21,08
ONDANSETRON 8 mg, comprimés pelliculés (B/4).....	22,27

Conditions de délivrance : l'ondansétron est inscrit sur la liste I des substances vénéneuses.

Conditions de prise en charge : taux de remboursement 65 %.

L'ondansétron est remboursé aux assurés sociaux selon les modalités définies pour les médicaments particulièrement coûteux et d'indications précises.

Présentations :

Solution injectable IV 2 mg/ml, ampoules 4 mg et 8 mg ;

Comprimés 4 mg et 8 mg.

Classification : code ATC :

A : Voies digestives et métabolisme ;

A04 : Antiémétiques et antinauséeux ;

A04A : Antiémétiques et antinauséeux ;

A04AA : Antagonistes de la sérotonine ;

A04AA01 : Ondansétron.

Toute remarque ou demande d'information complémentaire doit être adressée à la Haute Autorité de santé, DEAPS, service évaluation des médicaments, 2, avenue du Stade-de-France, 93218 Saint-Denis - La Plaine Cedex.