



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ  
**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

9 mai 2007

**ZOPHREN 2mg/ml, solution injectable en ampoule (IV)**

**B/1 ampoule de 2mL – CIP 335 392-8**

**B/1 ampoule de 4mL – CIP 335 393-4**

**Laboratoires GlaxoSmithKline**

Ondansétron

Liste I

Médicament d'exception

Date de l'AMM : AMM initiale : 5 mars 1990 – rectificatif du 14 novembre 2006  
(extension d'indications chez l'enfant en dessous de 2 ans) :

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans deux extensions d'indications :

- dans le cadre des nausées vomissements chimio-induits :
  - en prévention : utilisation dans la tranche d'âge de 6 mois à 2 ans
  - en traitement : première utilisation en pédiatrie à partir de 6 mois
  
- dans le cadre des nausées et vomissements post-opératoires
  - en prévention : première utilisation en pédiatrie à partir de 1 mois
  - en traitement : utilisation dans la tranche d'âge de 1 mois à 2 ans

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

# 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

## 1.1. Principe actif

ondansétron

## 1.2. Indications thérapeutiques

### Ancien libellé d'AMM

- 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.
- Traitement des nausées et vomissements post-opératoires chez l'adulte et l'enfant.

NB : aucune utilisation avant l'âge de 2 ans n'était autorisée.

### Nouveau libellé d'AMM (rectificatif du 14/11/2006) :

- 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.
- Traitement des nausées et vomissements postopératoires chez l'adulte.
- **Prévention et traitement des nausées et vomissements post-opératoires (NVPO) chez l'enfant (à partir d'1 mois).**
- **Traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique (NVCI) chez l'enfant (à partir de 6 mois).**

## 1.3. Posologie

### Adultes à partir de 15 ans

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

La dose initiale habituelle est de 8 mg administrée soit en IV lente 30 minutes avant la chimiothérapie ou la radiothérapie, soit en comprimé, lyophilisat 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 des antécédents de vomissements après 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.

#### Nausées et vomissements postopératoires

4 mg en IV lente.

## **Enfants**

### **Nausées et vomissements induits par les traitements cytotoxiques (à partir de 6 mois)**

Chez les enfants dont la surface corporelle est inférieure à 0,6 m<sup>2</sup>, une dose IV initiale de 5 mg/m<sup>2</sup> est administrée immédiatement avant la chimiothérapie, suivie 12 heures plus tard par une dose orale de 2 mg d'ondansétron sirop. Un traitement par ondansétron de 2 mg deux fois par jour par voie orale peut être poursuivi sur une durée maximale de 5 jours.

Chez les enfants dont la surface corporelle est comprise entre 0,6 et 1,2 m<sup>2</sup>, l'ondansétron est administré en une dose IV unique de 5 mg/m<sup>2</sup> immédiatement avant la chimiothérapie, suivie 12 heures plus tard de 4 mg par voie orale. Un traitement par ondansétron de 4 mg deux fois par jour par voie orale peut être poursuivi sur une durée maximale de 5 jours.

Chez les enfants dont la surface corporelle est supérieure à 1,2 m<sup>2</sup>, une dose IV initiale de 8 mg est administrée immédiatement avant la chimiothérapie, suivie 12 heures plus tard de 8 mg par voie orale. Un traitement par ondansétron de 8 mg deux fois par jour par voie orale peut être poursuivi sur une durée maximale de 5 jours.

Chez les enfants âgés de 6 mois ou plus, l'ondansétron peut également être administré en une dose IV unique de 0,15 mg/kg (ne pas dépasser 8 mg) immédiatement avant la chimiothérapie. Cette dose peut être répétée toutes les 4 heures à raison de 3 doses maximum. Un traitement par ondansétron de 4 mg deux fois par jour par voie orale peut être poursuivi sur une durée maximale de 5 jours. Les doses pour adultes ne doivent pas être dépassées.

### **Nausées et vomissements post-opératoires (à partir de 1 mois)**

Pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements postopératoires chez les enfants ayant subi une intervention chirurgicale sous anesthésie générale, l'ondansétron peut être administré par injection IV lente à la dose de 0,1 mg/kg jusqu'à un maximum de 4 mg, que ce soit avant, pendant ou après l'induction de l'anesthésie, ou après l'opération chirurgicale.

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2005)

A : VOIES DIGESTIVES ET METABOLISME  
A04 : ANTIEMETIQUES ET ANTINAUSEEUX  
A04A : ANTIEMETIQUES ET ANTINAUSEEUX  
A04AA : Antagoniste de la sérotonine  
A04AA01 : Ondansétron

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Prévention et traitement des NVCI moyennement à hautement émétisante chez l'enfant et le nourrisson de plus de 6 mois

Seul KYTRIL 200 µg/ml ENFANT ET NOURRISSON, solution buvable (granisétron), agréé aux collectivités, est indiqué en prévention des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie moyennement à hautement émétisante chez l'enfant et le nourrisson à partir de 6 mois. Cependant, cette spécialité n'est plus commercialisée.

Prévention et traitement des NVPO chez l'enfant et le nourrisson à partir d'1 mois.

Néant

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les spécialités pouvant être utilisées dans le traitement symptomatique des nausées et vomissements chez l'enfant et/ou le nourrisson.

PRIMPÉРАН (métoclopramide)

VOGALENE (métopimazine)

PLITICAN (Aliprazide)

DROLEPTAN (dropéridol), solution injectable IV, médicament réservé à l'usage hospitalier, est indiqué dans le traitement des NVPO chez l'enfant.

### 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les études réalisées antérieurement dans les indications nausées et vomissements induits par chimiothérapie cytotoxiques ainsi que dans les nausées et vomissements post-opératoires (S3A380, S3GT11 et S3GT09) ont concerné une tranche d'âge qui ne correspondait pas à celle revendiquée dans l'extension d'indication (à partir de 1 an et non 1 mois pour les NVPO).

Les extensions d'indications actuelles s'appuient sur les études suivantes :

- en chimiothérapie : une étude nouvelle de phase III (S3A40320) et une étude ancienne de phase III (S3A3006) précédemment évaluée
- en post opératoire : une nouvelle étude de phase III (S3A40323) et trois études anciennes précédemment évaluées (S3A380, S3GT11 et S3GT09) ainsi qu'une étude de phase IV de pharmacocinétique (S3A40319) qui ne sera pas décrite dans ce document.

#### 3.1. Efficacité

##### Prévention et traitement des NVCI chez l'enfant à partir de 6 mois

Deux études de phase III ayant inclus 491 enfants âgés de 6 mois à 18 ans ont été déposées par le laboratoire en prévention et dans le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement à hautement émétisante :

- Une étude (S3A3006) randomisée en double aveugle ayant comparé, chez des enfants âgés de 1 à 18 ans, deux schémas de traitement à base d'ondansétron en fonction du poids ou de la surface corporelle.
- Une étude (étude S3A40320) non comparative ayant spécifiquement évalué l'efficacité d'ondansétron solution injectable. Seule cette nouvelle étude sera détaillée ci après.

Etude	Patients inclus	Protocole	Critère principal de jugement	Résultats
S3A40320 (prévention)	N = 76 patients Age : 6 à 48 mois	Etude non comparative  Posologie : dose journalière de 0,45 mg/kg à raison de 0,15 mg/kg trois fois par jour	Proportion de patients sans épisode de vomissement dans les 24 heures post chimiothérapie	Une réponse complète (définie comme l'absence d'épisode de vomissement) a été observée chez 56 % des patients traités ainsi qu'une réponse partielle (définie par la présence de 1 ou 2 épisodes de vomissements) chez 11 % des patients.

Dans une étude non comparative chez 76 patients traités par chimiothérapie, il n'a pas été observé d'épisodes de vomissement dans les 24 heures post chimiothérapie sous Zophren injectable chez environ la moitié des patients. En l'absence de groupe contrôle, les résultats de cette étude ne permettent de quantifier l'effet du traitement.

Les données cliniques fournies dans le traitement des NVCI chez les enfants sont issues d'un essai comparatif entre deux schémas thérapeutiques. Il n'a pas été conduit versus placebo ni comparateur actif. Ces données ne permettent donc pas d'étayer l'efficacité clinique revendiquée par le laboratoire.

L'extension d'indication dans cette population a été obtenue à partir de données pharmacocinétiques validant un schéma posologique en fonction du poids.

### **Prévention et traitement des NVPO chez l'enfant à partir de 1 mois**

Les 4 études fournies ne portent que sur la prévention des épisodes de vomissement. Elles sont toutes contrôlées versus placebo, en double aveugle, randomisées et à dose unique avec le même critère de jugement (proportion de patients sans épisode de vomissement durant les 24 heures d'évaluation). Leurs résultats sont présentés dans le tableau suivant :

<b>Etude</b>	<b>Patients inclus</b>	<b>Protocole</b>	<b>Critère principal de jugement</b>	<b>Résultats</b>
S3A40323 (prévention)	N = 689 patients  Age : 1 à 24 mois	Etude comparative versus placebo, randomisée en double aveugle  Posologie : Dose unique IV de 0,1 mg/kg d'ondansétron	Proportion de patients avec au moins un épisode de vomissement durant les 24 heures d'évaluation	ondansétron 89 % placebo 72%  OR = 0,33 , IC95% [0,22 ; 0,5]
S3A380 (prévention)	N = 433 patients  Age : 1 à 12 ans	Etude comparative versus placebo, randomisée en double aveugle  Posologie : Dose unique IV de 0,1 mg/kg d'ondansétron ou 4 mg pour les enfants de plus de 40 kg	Proportion de patients sans épisodes de vomissement dans les 24 heures après traitement	ondansétron 68% placebo 40 % (p < 0,001)
S3GT11 (prévention)	N = 427 patients  Age : 1 à 12 ans	Etude comparative versus placebo, randomisée en double aveugle  Posologie : Dose unique IV de 0,1 mg/kg d'Ondansétron ou 4 mg pour les enfants de plus de 40 kg	Proportion de patients sans épisodes de vomissement dans les 24 heures après traitement	ondansétron 60% placebo 47 % (p = 0,004)

S3GT09 (prévention)	N = 234 patients  Age : 2 à 16 ans	Etude comparative versus placebo, randomisée en double aveugle  Posologie : Dose unique IV de 0,1 mg/kg d'Ondansétron ou 4 mg pour les enfants de plus de 40 kg	Proportion de patients sans épisode de vomissement dans les 24 heures après traitement	ondansétron 58% placebo 35 % (p < 0,001)
------------------------	--	---	--	--

Zophren injectable a été supérieur au placebo en termes de prévention des épisodes de vomissement dans les 24 heures suivant la chirurgie dans toutes les études présentées.

Aucune étude d'efficacité n'a été fournie dans le traitement des NVPO chez les enfants de moins de 2 ans. L'extension d'indication dans cette population a été obtenue à partir de données pharmacocinétiques validant un schéma posologique en fonction du poids.

### **3.2. Effets indésirables/Sécurité**

Globalement, le profil de tolérance de Zophren en pédiatrie n'a pas différé de celui déjà connu dans ses indications chez l'adulte.

Dans le cadre de son utilisation en chimiothérapie, les événements indésirables les plus fréquents ont été : nausées (7%), irritabilité (4%) et trouble digestif (3%).

Dans le cadre de son utilisation en post-opératoire, les événements les plus fréquents ont été : fièvre (4%), diarrhée (2%), bronchospasme (1%).

### **3.3. Conclusion**

#### **Nausées et vomissements chimio-induits**

L'efficacité de ZOPHREN, solution injectable, dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements chimio-induits chez l'enfant à partir de 6 mois repose sur une étude non comparative. Une absence d'épisode de vomissement dans les 24 heures après chimiothérapie a été observée chez environ la moitié des patients. Cependant, en l'absence de groupe contrôle, ces résultats ne permettent de quantifier l'apport du traitement.

#### **Nausées et Vomissements Post-Opératoires**

En prévention des nausées et vomissements post-opératoire chez les enfants à partir de 1 mois, ZOPHREN a été supérieur au placebo en termes de prévention d'épisodes émétiques dans les 24 heures suivant la chirurgie (89% des patients n'ont pas présenté d'épisodes émétiques dans le groupe Zophren versus 72% dans le groupe placebo,  $p < 0,0001$ ).

Globalement, le profil de tolérance de Zophren en pédiatrie n'a pas différé de celui déjà connu dans ses indications chez l'adulte.

## **4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

### **4.1. Service médical rendu**

#### **Nausées et vomissements chimio-induits**

Les nausées et vomissements induits par les chimiothérapies anticancéreuses moyennement à hautement émétisantes sont particulièrement pénibles pour ces enfants fragilisés par la maladie et le traitement cytotoxique. Les complications immédiates sont des risques de déshydratation et de troubles métaboliques. Ils entraînent une dégradation marquée de la qualité de la vie.

ZOPHREN, dans ces extensions d'indications chez l'enfant et le nourrisson, entre dans le cadre d'un traitement préventif et curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est important. Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse, excepté KYTRIL Enfant/nourrisson, solution buvable, uniquement agréé aux collectivités. Cette spécialité n'est plus commercialisée depuis 2005.

En termes de santé publique, le fardeau induit par les nausées et vomissements associés à une chimiothérapie cytotoxique chez l'enfant est modéré.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des vomissements chimio-induits en pédiatrie constitue une préoccupation de santé publique. La mise à disposition d'une forme pédiatrique de sétron est un besoin identifié (Cf : liste des besoins en médicaments pédiatriques du Comité d'orientation pédiatrique de l'Afssaps<sup>1</sup>).

Chez l'enfant à partir de 6 mois, les données cliniques disponibles dans le traitement et la prévention des nausées et vomissements chimio-induits ne permettent pas d'apprécier l'effet préventif et curatif de l'ondansétron. Toutefois, en dépit d'une démonstration insuffisante, la mise à disposition de l'ondansétron dans cette population peut apporter une réponse au besoin identifié.

En conséquence, un intérêt de santé publique peut être attendu pour ZOPHREN dans cette extension d'indication. Cet intérêt est de niveau faible.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

### **Nausées et Vomissements Post-Opératoires**

Les nausées et vomissements post opératoires sont invalidantes et entraînent une dégradation marquée de la qualité de la vie.

ZOPHREN, dans ces extensions d'indications chez l'enfant et le nourrisson, entre dans le cadre d'un traitement préventif et curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est important. Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe une alternative médicamenteuse, le DROLEPTAN, réservé à l'usage hospitalier, dans le traitement des NVPO.

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse en prévention des NVPO.

Les NVPO peuvent entraîner des complications post-opératoires et dégrader la qualité de vie des patients. Cependant, ils sont transitoires, de courte durée, et n'engagent pas le pronostic vital. Le fardeau qu'ils représentent est faible.

Bien qu'il existe un besoin d'améliorer la prise en charge thérapeutique des vomissements post-opératoires en pédiatrie, les NVPO ne s'inscrivent pas dans le cadre d'une priorité de santé publique identifiée.

Chez l'enfant à partir de 1 mois, les données de la seule étude disponible dans cette tranche d'âge montrent un effet préventif de l'ondansétron dans la prévention des épisodes émétiques post-opératoires par rapport au placebo. Aucune donnée clinique n'est disponible dans le traitement des nausées et vomissement post-opératoires.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour ZOPHREN dans cette extension d'indication.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

## **4.2. Amélioration du service médical rendu**

### **Nausées et vomissements chimio-induits**

Dans la prévention des NVCI dans la population pédiatrique âgée de 6 mois à 2 ans et dans le traitement des NVCI chez l'enfant à partir de 6 mois, la Commission de la Transparence considère que ZOPHREN apporte une amélioration du service médical rendu modérée de niveau III dans la stratégie thérapeutique.

### **Nausées et Vomissements Post-Opératoires**

Dans le traitement des NVPO dans la population pédiatrique âgée de 1 mois à 2 ans et dans la prévention des NVPO chez l'enfant à partir de 1 mois, la Commission de la Transparence considère que ZOPHREN apporte une amélioration du service médical rendu modérée de niveau III dans la stratégie thérapeutique.

---

<sup>1</sup> <http://afssaps.sante.fr/htm/1/grtrav/enfants/cancero.pdf>

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Il n'existe pas en France de recommandation officielle de prise en charge chez l'enfant et le nourrisson des nausées et vomissements, chimio-induits ou post-opératoires. La stratégie thérapeutique repose sur des recommandations internationales.

#### NVCI

Les recommandations préconisent l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs 5-HT3 de la sérotonine (anti 5-HT3) associé à un corticoïde pour les nausées et vomissements associés aux chimiothérapies cytotoxiques moyennement ou hautement émétisantes<sup>2</sup>. L'ondansétron solution injectable et le granisétron solution buvable sont les seuls anti 5-HT3 à disposer d'une AMM en France chez l'enfant et le nourrisson. Cependant, la forme pédiatrique du granisétron n'est plus commercialisée.

#### NVPO

Chez l'enfant, l'incidence de NVPO est deux fois plus élevée que chez l'adulte.

La thérapeutique des NVPO doit prendre en compte plusieurs éléments : les facteurs de risque du patient (âge, type et durée de la chirurgie, anesthésique utilisé, antécédent de NVPO) et le risque de complications associées (rupture de sutures, reprise d'un saignement, inhalation de liquide gastrique,...)<sup>3</sup>.

Si un traitement médicamenteux est envisagé, l'ondansétron est le seul produit à avoir une AMM chez l'enfant et le nourrisson en prévention. Dans le cadre du traitement curatif, le dropéridol IV dispose également d'une AMM chez l'enfant de plus de 2 ans mais son utilisation est limitée en raison de sa mauvaise tolérance (toxicité cardiaque notamment)<sup>4</sup>.

### 4.4. Population cible

#### NVCI

Concernant les vomissements chimio-induits chez les enfants à partir de 6 mois, la population cible doit tenir compte d'une part de la fréquence des pathologies malignes chez l'enfant et d'autre part du potentiel émétisant de chaque chimiothérapie.

L'incidence annuelle des cancers de l'enfant est de 1 400 nouveaux cas de patients âgés de moins de 15 ans<sup>5</sup>. Parmi ceux-ci, 45 % environ sont âgés de moins de 4 ans.

L'ensemble des cancers de l'enfant représente moins de 3 % des cancers. La population cible de l'extension d'indication d'A.M.M aux enfants de 6 mois à 2 ans pour la prévention et aux patients de plus de 6 mois pour le traitement est jugée comme marginale selon avis d'expert.

D'après la base de données PMSI 2005, le nombre de cycles de chimiothérapie reçues par des enfants de 6 mois à 15 ans a été de 26 580.

---

<sup>2</sup> Kris MG et al. American society of clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology: Update 2006. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2932-47.

<sup>3</sup> Gan TJ et al. Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2003;97:62-71

<sup>4</sup> Carlisle JB, Stevenson CA. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD004125. DOI: 10.1002/14651858.CD004125.pub2.

<sup>5</sup> Desandes E et al. Cancer incidence among children in France, 1990-1999. *Pediatr Blood Cancer*. 2004 Dec;43(7):749-57.

## NVPO

L'incidence des nausées et vomissements post-opératoires augmente progressivement avec l'âge. Selon une étude<sup>6</sup>, elle a été évaluée à 5 % chez le nourrisson, 20 % chez l'enfant entre 1 et 5 ans et 30 % à partir de 6 ans.

Dans une étude sur 29 220 enfants, l'incidence a été estimée à 25 %<sup>7</sup>. Les vomissements post-opératoires sont deux fois plus fréquents chez l'enfant que chez l'adulte.

Contrairement au cas de l'adulte, il n'existe pas pour l'enfant de score prédictif permettant d'identifier les groupes de patients à risque. Cependant, chez l'enfant, il semble que le type de chirurgie soit prédominant. D'autre part, le risque est généralement moins élevé lors d'anesthésie loco-régionale qu'au cours d'anesthésie générale<sup>8</sup>.

En l'absence de consensus et de données épidémiologiques précises chez l'enfant et le nourrisson, une estimation de la population cible peut être approchée par le nombre d'actes chirurgicaux dits à risque de NVPO selon les experts (adéno-amygdalectomie, chirurgie oculaire, testicules ectopiques, hernie inguinale, laparotomie,...).

Ainsi, selon les données PMSI pour 2005, le nombre total d'enfants de plus de 6 mois et de moins de 15 ans opérés en hôpital de jour est d'environ 500 000 par an en France. Environ 200 000 enfants et nourrissons ont subi des actes chirurgicaux dits à risque de NVPO en 2005 et seraient susceptibles de relever d'un traitement préventif.

### **4.5. Recommandations de la commission de la transparence**

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

4.5.1. Conditionnements : Adaptés aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 65 %

4.5.3. Médicament d'exception

---

<sup>6</sup> Baujard C. Nausées-vomissements post-opératoires chez l'enfant. 21<sup>èmes</sup> Journées Internationales du MAPAR; Paris, France, 23-24 mai 2003.

<sup>7</sup> Baujard C. Nausées-vomissements posopératoires chez l'enfant. 21<sup>èmes</sup> Journées Internationales du MAPAR, mises au point en anesthésie-réanimation; Paris, France, 23-24 mai 2003. In : Dartayet B. Communications scientifiques MAPAR 2003. Paris : MAPAR Editions, 2003 : 167-76.

<sup>8</sup> ASHP therapeutic guidelines on the pharmacologic management of nausea and vomiting in adult and pediatric patients receiving chemotherapy or radiation or undergoing surgery. Am J Health Syst Pharm. 1999; 56: 729-64.