

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

Arrêté du 17 octobre 2016 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux

NOR : AFSS1626880A

Le ministre de l'économie et des finances et la ministre des affaires sociales et de la santé,

Vu le code de la santé publique ;

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 162-17 et R. 163-2 à R. 163-14 ;

Vu l'arrêté du 26 juin 2006 pris pour l'application des articles R. 163-2 et R. 165-1 du code de la sécurité sociale et relatif aux spécialités remboursables et aux produits et prestations mentionnés à l'article L. 165-1 dudit code ;

Vu l'arrêté du 14 juin 2016 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux,

Arrêtent :

Art. 1^{er}. – La fiche d'information thérapeutique relative à ONDANSETRON EG qui figurait en annexe II de l'arrêté du 14 juin 2016 susvisé est supprimée et remplacée par l'annexe jointe au 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 son annexe au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 17 octobre 2016.

*La ministre des affaires sociales
et de la santé,*

Pour la ministre et par délégation :

*La sous-directrice de la politique
des produits de santé et de la qualité
des pratiques et des soins,*

C. CHOMA

*Le ministre de l'économie
et des finances,*

Pour le ministre et par délégation :

*Le sous-directeur
du financement
du système de soins,*

T. WANECQ

*Le sous-directeur
du financement
du système de soins,*

T. WANECQ

ANNEXE I

FICHE D'INFORMATION THÉRAPEUTIQUE

ONDANSETRON EG

(EG LABO LABORATOIRES EUROGENERICs)

La fiche d'information thérapeutique établie par la Commission de la transparence précise les conditions d'utilisation ainsi que l'intérêt clinique de ce médicament.

D'une manière générale, ce médicament est administré avant la chimiothérapie ; si nécessaire, le traitement peut être poursuivi pendant une durée de 2 à 3 jours.

Pour des raisons médico-économiques, le remboursement de ce médicament aux assurés sociaux est subordonné à la prescription sur une « ordonnance de médicament d'exception » attestant de la conformité aux indications de la fiche d'information thérapeutique.

ONDANSETRON EG est un antiémétique qui appartient à la classe des antagonistes des récepteurs 5HT3 de la sérotonine. De même que les autres antagonistes des récepteurs 5HT3 de la sérotonine, il s'agit d'un médicament particulièrement coûteux dont la prise en charge par l'assurance maladie n'est justifiée que dans les indications de l'A.M.M. 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.

Suppositoire :

- prévention et traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique modérément émétisante dans les cas où la voie orale n'est pas adaptée.

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

Solution injectable en seringue :

- 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 ;
- traitement des nausées et vomissements postopératoires chez l'adulte.

II. – POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

Adulte à partir de 15 ans :

Nausées et vomissements aigus induits par les traitements cytotoxiques :

Comprimé pelliculé, lyophilisat oral, sirop, 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, 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 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.

Suppositoire : la dose initiale habituelle est de 1 suppositoire à 16 mg administré 1 à 2 heures avant la chimiothérapie moyennement émétisante. Dans certaines circonstances (cf supra), une association à une corticothérapie pourra être utilisée d'emblée.

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

Comprimé pelliculé, lyophilisat oral, sirop, suppositoire : la dose est de 8 mg administrés toutes les 12 heures par voie orale, ou, dans le cas de nausées ou vomissements retardés induits par la chimiothérapie moyennement émétisante, de 1 suppositoire par jour, 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.

Nausées et vomissements postopératoires :

Solution injectable : 4 mg en IV lente.

Enfant :

La seringue préremplie d'ondansétron n'est pas adaptée à l'utilisation chez l'enfant de moins de 15 ans en raison de la nécessité d'adapter la posologie en fonction de la surface corporelle. Aussi, 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 (à partir de 6 mois) :

Solution injectable en ampoule, lyophilisat oral, sirop :

Chez les enfants dont la surface corporelle est inférieure à $0,6 \text{ m}^2$, une dose IV initiale de 5 mg/m^2 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 $1,2 \text{ m}^2$, l'ondansétron est administré en une dose IV unique de 5 mg/m^2 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 $1,2 \text{ m}^2$, 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 $0,15 \text{ mg/kg}$ (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.

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

Comprimé pelliculé : la dose est de 4 mg administrés 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.

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

Solution injectable en ampoule :

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 $0,1 \text{ mg/kg}$ jusqu'à un maximum de 4 mg , que ce soit avant, pendant ou après l'induction de l'anesthésie, ou après l'opération chirurgicale.

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

1. 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 I.V. 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^2 .
- 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 I.V 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 I.V., sur le métoclopramide ou l'alizapride dans le contrôle des nausées et vomissements retardés (du 2^e au 5^e jour). Par ailleurs, une dose d'ondansétron 8 mg administrée per os dès le premier jour donne des résultats équivalents à la forme I.V. 8 mg ou au métoclopramide et a été significativement plus efficace que le placebo ou l'alizapride I.V.

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 (I.V. au 1^{er} jour, oraux ensuite) améliore les résultats de façon significative.

Chez l'enfant à partir de 6 mois :

Il n'y a pas eu d'études comparatives. Plusieurs études ont été réalisées chez l'enfant à partir de 6 mois en prévention et dans le traitement des nausées et vomissements induits par une chimiothérapie cytotoxique moyennement à hautement émétisante. Les résultats observés ont montré une efficacité de l'ondansétron de l'ordre de 60% sur le contrôle complet des nausées et vomissements, défini par l'absence de vomissement et l'absence de recours à un traitement de secours.

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 ;

Age : les enfants et les adultes de moins de quarante 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 ONDANSETRON EG :

– 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.

2. 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 émétisant d'une radiothérapie est variable et lié à plusieurs paramètres :

- dose par fraction ;
- champ d'irradiation.

Les irradiations les plus fortement émétisantes 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 émétisantes.

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

3. Post-opératoire

Forme intraveineuse :

Chez l'adulte :

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 post-opératoires au cours des 24 premières heures.

Chez l'enfant à partir d'1 mois :

Au cours de 4 études contrôlées versus placebo, randomisées, en double aveugle, réalisées chez des enfants à partir d'1 mois, ondansétron s'est montré statistiquement supérieur au placebo en termes de contrôle des vomissements dans les 24 heures après l'intervention chirurgicale.

IV. – ÉVALUATION DU RISQUE THÉRAPEUTIQUE

ONDANSETRON EG 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'A.M.M. : contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi, effets indésirables, interactions médicamenteuses.

Mode d'utilisation :

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

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

V. – SPÉCIFICATIONS ÉCONOMIQUES ET MÉDICO-SOCIALES

Coût de traitement :

N° CIP	PRÉSENTATION	PPTTC
34009 300 316 5 0	ONDANSETRON EG 8 mg, comprimés orodispersibles (B/2) (laboratoires EG LABO LABORATOIRES EUROGENERIC)	7,78 €
34009 300 316 6 7	ONDANSETRON EG 8 mg, comprimés orodispersibles (B/4) (laboratoires EG LABO LABORATOIRES EUROGENERIC)	16,03 €

Conditions de délivrance : ONDANSETRON EG est inscrit sur la liste I des substances vénéneuses.

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

ONDANSETRON EG 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 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 :

Haute Autorité de santé – DEMESP, 5, avenue du Stade-de-France, 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex.