

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

15 avril 2015

SETOFILM Gé 4 mg, film orodispersible

B/2 (CIP : 34009 273 690 0 1)

B/4 (CIP : 34009 273 691 7 9)

B/30 (CIP : 34009 584 292 7 9)

SETOFILM Gé 8 mg, film orodispersible

B/2 (CIP : 34009 273 692 3 0)

B/4 (CIP : 34009 273 694 6 9)

B/30 (CIP : 34009 584 293 3 0)

Laboratoire NORGINE PHARMA

DCI	ondansétron
Code ATC (2013)	A04AA01 (Antagonistes de la sérotonine)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Prévention et traitement des nausées et vomissements postopératoires chez l'adulte et l'enfant de 4 ans et plus »

SMR	Important
ASMR	Dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements postopératoires chez l'adulte et l'enfant de 4 ans et plus, SETOFILM Gé n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'ondansétron intraveineux (notamment ZOPRHEN solution injectable).
Place dans la stratégie thérapeutique	SETOFILM Gé 4 mg et 8 mg s'inscrit dans la stratégie de prise en charge des nausées et vomissements postopératoires tardifs en chirurgie ambulatoire, chez l'adulte et chez l'enfant à risque de nausées et vomissements postopératoires.
Recommandations	La Commission de la transparence souhaite disposer de données complémentaires documentant l'intérêt thérapeutique de l'ondansétron dans sa forme galénique film orodispersible (SETOFILM Gé), en conditions réelles d'utilisation, dans le traitement des nausées et vomissements postopératoires. Ces données concerneront notamment les caractéristiques des patients traités, les conditions d'utilisation de SETOFILM Gé (posologie, durée de traitement) et les traitements complémentaires utilisés.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure décentralisée)	Date de l'AMM initiale : 06/08/2010
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament d'exception (Cf. fiche information thérapeutique ZOPHREN forme orale, JO n°0281 du 4 décembre 2007)
Classification ATC	2013 A Voies digestives et métabolisme A04 Antiémétiques et antinauséux A04A Antiémétiques et antinauséux A04AA Antagonistes de la sérotonine (5HT ₃) A04AA01 Ondansétron

02 CONTEXTE

Les spécialités SETOFILM Gé 4 mg et 8 mg ont été inscrites au Répertoire des Médicaments Génériques dans les groupes ZOPHREN 4 mg et 8 mg lyophilisat oral, respectivement. Un avis de la Commission de la transparence a été rendu en date du 15 mai 2013, qui a conclu à un service médical rendu important dans toutes les indications en ligne avec les indications des spécialités ZOPHREN 4 mg et 8 mg lyophilisat oral.

Les spécialités SETOFILM Gé 4 mg et 8 mg ont été enregistrées en France en 2010 sur la base d'une procédure décentralisée. La bioéquivalence de SETOFILM Gé a été démontrée versus la spécialité ZOFRAN 4 mg et 8 mg (Allemagne) et a été approuvé ainsi en prévention et traitement des nausées et vomissements postopératoires (NVPO) chez l'adulte et l'enfant de plus de quatre ans. Cette indication supplémentaire par rapport à celles de ZOPHREN 4 mg et 8 mg lyophilisat oral en France, n'a pas fait l'objet de revendication lors de la première demande d'inscription de la part des laboratoires NORGINE PHARMA. En l'absence de données fournies soutenant une inscription de cette indication, la Commission de la Transparence, dans l'avis du 15 mai 2013, a attribué un SMR « Insuffisant » à cette indication.

La présente demande concerne l'inscription de SETOFILM Gé 4 mg et 8 mg sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (pour les boîtes de 2, 4 et 30 films orodispersibles) et sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux (pour les boîtes de 2 et 4 films orodispersibles) dans l'indication que le produit de référence en France (ZOPHREN 4 mg et 8 mg, lyophilisat oral) ne possède pas, à savoir « Prévention et traitement des nausées et vomissements postopératoires (NVPO) chez l'adulte et l'enfant de 4 ans et plus » (libellé approuvé en date du 15 Mars 2013 par le RMS Belgique).

L'ondansétron est antagoniste du récepteur 5-HT₃ à la sérotonine (AR-5HT₃).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Adultes :

- Prévention des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie moyennement émétisante

- Prévention et traitement des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie moyennement à hautement émétisante
- Prévention et traitement des nausées et vomissements aigus et retardés induits par la radiothérapie hautement émétisante
- **Prévention et traitement des nausées et vomissements postopératoires (NVPO)**

Population pédiatrique :

- Prise en charge des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie chez l'enfant âgé de 6 mois et plus (≥ 6 mois).
- **Prévention et traitement des nausées et vomissements postopératoires (NVPO) chez l'enfant de 4 ans et plus (≥ 4 ans). »**

04 POSOLOGIE

« Adultes :

- Prévention des nausées et vomissements postopératoires (NVPO)

Pour la prévention des nausées et vomissements post-opératoires, la dose orale recommandée est de 16 mg une heure avant l'anesthésie.

Alternativement, 8 mg peuvent être administrés une heure avant l'anesthésie suivis de deux autres prises de 8 mg, à huit heures d'intervalle.

- Traitement des nausées et vomissements postopératoires avérés

Pour le traitement des nausées et vomissements postopératoires avérés, l'administration intraveineuse ou intramusculaire est recommandée.

Population pédiatrique :

- Nausées et vomissements postopératoires

Pour la prévention et le traitement des NVPO, une injection intraveineuse lente est recommandée.

Alternativement, chez les enfants de poids égal ou supérieur à 40 kg, une dose orale de 4 mg de SETOFILM peut être utilisée une heure avant l'anesthésie, suivis d'une autre prise de 4 mg 12 heures après.

Aucune donnée relative à l'utilisation de l'ondansétron dans le traitement des NVPO chez les enfants de moins de 2 ans n'est disponible.

Patients âgés :

L'expérience de l'utilisation de l'ondansétron dans la prévention et le traitement des NVPO chez les sujets âgés est limitée. Cependant l'ondansétron est bien toléré chez les patients de plus de 65 ans recevant une chimiothérapie. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{1,2}

Les nausées et vomissements postopératoires (NVPO) peuvent être précoces, c'est-à-dire survenir dans les 6h après la fin de l'intervention, ou tardifs, pouvant alors durer plusieurs jours. Ce sont des effets indésirables particulièrement pénibles, redoutés et fréquents au décours d'une intervention chirurgicale. Approximativement 30% de l'ensemble des patients sont sujets à des NVPO et, dans certains groupes à risque, cette incidence peut atteindre 80%. L'incidence des NVPO est plus élevée en chirurgie pédiatrique que chez l'adulte ; l'incidence globale des vomissements postopératoires (VPO) est de l'ordre de 30% en pédiatrie (la notion de nausée est difficile à objectiver chez l'enfant), tout type chirurgical et tous âges confondus. La chirurgie du strabisme, l'amygdalectomie, la chirurgie de la hernie inguinale et la neurochirurgie sont des interventions associées à une incidence élevée de NVPO, pouvant atteindre 80%.

Outre un mal-être général, les NVPO peuvent augmenter la douleur postopératoire et avoir des conséquences psychologiques (gêne, inconfort, humiliation, peur des interventions ultérieures, crainte d'un recours à l'analgésie par opiacés). Les NVPO peuvent être sources de complications pouvant menacer le pronostic vital telles que la pneumopathie d'inhalation, les troubles hydro électrolytiques, les lésions œsophagiennes et ophtalmologiques, les désunions des sutures et retard à la mobilisation. Chez l'enfant, les vomissements peuvent être graves du fait notamment d'un risque de déshydratation et de troubles électrolytiques.

En chirurgie ambulatoire, les NVPO affectent la prise en charge en prolongeant la durée du séjour et en retardant ainsi le retour à domicile. Après leur retour à domicile, entre un tiers et la moitié des patients auraient des NVPO. Le plus souvent ces patients n'ont pas accès à un traitement puisque les traitements par voie IV ne sont plus accessibles. Les NVPO augmentent alors le risque d'admission imprévue : les NVPO sont en effet la première cause d'hospitalisation imprévue en chirurgie ambulatoire, de l'ordre de 0,1 à 0,2% des patients².

L'incidence des NVPO dépend de différents facteurs liés au patient (sexe féminin, enfants et adolescents, antécédents de NVPO et/ou de mal de transport, non-fumeur), à l'anesthésie (anesthésie générale par inhalation) et à l'intervention et aux modalités de la prise en charge postopératoire (administration péri opératoire d'opiacés et celle de néostigmine (> 2,5 mg), durée de l'anesthésie et de la chirurgie, type de chirurgie et technique mise en œuvre). Plusieurs scores prédictifs ont été développés qui tiennent compte de ces différents facteurs de risques. Les plus couramment utilisés sont le score d'Apfel³ (Annexe 1) et le score de Koivuranta⁴. Certains facteurs de risque étant spécifiques à l'enfant (durée de chirurgie supérieure à 30 min, âge supérieur à 3 ans, chirurgie du strabisme, antécédents de VPO chez le patient ou dans la famille) un score dédié a été développé pour les VPO, il s'agit du score d'Eberhart⁵ (Annexe 2).

Selon le score d'Apfel, l'incidence de PONV avec 0, 1, 2, 3, 4 et 5 facteurs de risques est respectivement d'environ 10%, 20%, 30%, 50%, 60% et 80%. Les patients sont alors répartis en patients à bas risque (score 0-1), risque modéré (score 2-3) ou risque élevé (score 4-5) de présenter des NVPO⁶.

Les stratégies de prise en charge des NVPO sont définies selon le niveau de risque du patient. Plusieurs classes thérapeutiques ont montré leur efficacité : les antagonistes du récepteur 5-HT₃ à la sérotonine (AR-5HT₃), les corticoïdes (dexaméthasone), les butyrophénones (dropéridol

¹ Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Prise en charge des nausées et vomissements postopératoires. Conférence d'experts. Septembre 2007.

² Pospiech A et al. Prise en charge des nausées et des vomissements postopératoires : une priorité. Louvain Med 2014 ;133 :077-085

³ Apfel CC et al. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. Anesthesiology 1999 ; 91:693-700.

⁴ Koivuranta M et al. A survey of postoperative nausea and vomiting. Anaesthesia 1997 ; 52 : 443-9.

⁵ Eberhart LH, et al. The Development and Validation of a Risk Score to Predict the Probability of Postoperative Vomiting in Pediatric Patients. Anesthesia & Analgesia 2004; 99 : 1630-37.

⁶ Gan TJ et al. Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. Anesth Analg 2014;118:85-113.

(DROLEPTAN)), et les antagonistes de récepteur à la neurokinine I (aprépitant (EMEND)). La scopolamine en patch et certains antihistaminiques sont également cités.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

En France, SETOFILM Gé est la seule spécialité à base d'ondansétron par voie orale à disposer de l'indication « Prévention et traitement des nausées et vomissements postopératoires chez l'adulte et l'enfant de 4 ans et plus ».

Deux antagonistes du récepteur 5-HT₃ à la sérotonine ont l'AMM sous forme injectable dans le traitement des nausées et vomissements post-opératoires chez l'adulte : il s'agit de l'ondansétron (ZOPHREN), et du granisétron (KYTRIL). Seul le ZOPHREN est également indiqué chez l'enfant (à partir de 1 mois) pour la prévention et le traitement des NVPO.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
ZOPHREN 2mg/ml, solution injectable en ampoule (IV) (ondansétron) GlaxoSmithKline	oui	Prévention et traitement des nausées et vomissements post- opératoires chez l'enfant à partir de 1 mois. Traitement des nausées et vomissements post- opératoires chez l'adulte.	9 mai 2007	Important.	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.	oui

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Autres technologies de santé

Non applicable.

► Conclusion

Le comparateur cliniquement pertinent est ZOPHREN 2 mg/ml, solution injectable en ampoule (IV), autre spécialité à base d'ondansétron, sous forme injectable.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Belgique	Oui (8mg uniquement – Hôpital – remboursement conditionnel)	Indications de l'AMM
Allemagne	Oui	Indications de l'AMM
Danemark	Non commercialisé	-
Espagne	Oui	Indications de l'AMM
Finlande	Non commercialisé	-
Irlande	Non commercialisé	-
Italie	Oui	Indications de l'AMM
Luxembourg	Oui (8 mg uniquement)	Indications de l'AMM
Pays-Bas	Non commercialisé	-
Norvège	Non commercialisé	-
Portugal	Non commercialisé	-
Suède	Evaluation en cours	-
Royaume-Uni	Oui	Indications de l'AMM

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	15 mai 2013 (Inscription)
Indication	« - Prévention des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie moyennement émétisante chez l'adulte. - Prévention et traitement des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie moyennement à hautement émétisante chez l'adulte. - Prévention et traitement des nausées et vomissements chimio-induits chez l'enfant âgé de plus de 6 mois. - Prévention et traitement des nausées et vomissements induits par la radiothérapie hautement émétisante chez l'adulte. -Prévention et traitement des nausées et vomissements post-opératoires chez l'adulte et l'enfant de plus de 4 ans. »
SMR (libellé)	La Commission considère que le service médical rendu par les spécialités SETOFILM est important dans les indications suivantes : - Prévention des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie moyennement émétisante chez l'adulte. - Prévention et traitement des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie moyennement à hautement émétisante chez l'adulte. - Prévention et traitement des nausées et vomissements chimio-induits chez l'enfant âgé de plus de 6 mois. - Prévention et traitement des nausées et vomissements induits par la radiothérapie hautement émétisante chez l'adulte. En l'absence de donnée clinique dans l'indication « la prévention et le traitement des nausées et vomissements post-opératoires chez l'adulte et l'enfant de plus de 4 ans », le service médical rendu est insuffisant .
ASMR (libellé)	Absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à ZOPHREN 4 mg et 8 mg, lyophilisat oral.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

Le laboratoire a présenté six études cliniques et une méta-analyse publiées entre 2002 et 2014 qui étudient l'efficacité de l'ondansétron sous forme orodispersible dans la prévention des nausées et vomissements post-opératoires chez l'adulte ou chez l'enfant. SETOFILM Gé n'a cependant pas fait l'objet d'essais cliniques spécifiques, la plupart des études ayant été effectuées avec la forme lyophilisat oral.

Le laboratoire a également fait état des quatre revues^{7,8,9,10} déposées dans le dossier d'AMM en 2008 sur l'ondansétron oral (non orodispersible) et IV utilisé dans le cadre de la prévention et du traitement des nausées et vomissements post-opératoires. Ces revues qui ne concernent pas spécifiquement la forme orodispersible ont mis en évidence l'efficacité de l'ondansétron dans le cadre de la prévention et du traitement des nausées et vomissements post-opératoire, elles ne seront pas décrites.

9.1.1 Prévention des nausées et vomissements post-opératoires chez l'adulte

► Etude Grover VK, et al (2009)¹¹, (chirurgie en ambulatoire)

L'objectif de cette étude prospective, randomisée, en double aveugle, était de comparer l'efficacité de l'ondansétron orodispersible à la posologie de 8 mg à celle de l'ondansétron 4 mg en IV et celle du placebo, dans la prévention des nausées et vomissement postopératoires chez des patients devant subir une cholécystectomie laparoscopique en ambulatoire. L'administration de l'ondansétron oral 8 mg avait lieu une demi-heure avant le début de l'anesthésie, les patients du groupe placebo et ondansétron IV recevaient alors du placebo oral. Au cours de l'anesthésie, les patients du groupe IV ont reçu de l'ondansétron IV 4 mg. L'intervention durait environ 30 min. Le principal critère de jugement de l'étude était l'incidence des nausées et vomissements postopératoires. Elle était mesurée dans les 0-6h après l'opération, puis le jour suivant l'intervention les patients étaient joints par téléphone afin de se renseigner sur la survenue de nausées et vomissements et au sujet de leur satisfaction liée au traitement (sur une échelle de 0 à 10 points). Le temps de sortie du service était également recueilli. Les données de 103 patients ont été analysées. Vingt-trois des 34 patients (67,7%) dans le groupe oral et 24 des 33 patients (72,7%) dans le groupe par voie intraveineuse n'ont présenté aucun épisode de nausée ou de vomissement pendant la 24 h après l'opération, alors que seulement 17 des 36 patients (47,2%) étaient exempts de nausées et de vomissements dans le groupe placebo. Un résultat similaire semble observé pour la période 6-24h. La satisfaction liée au traitement a été significativement plus élevée dans les bras ondansétron oral et IV en comparaison au bras placebo ($p=0,01$) sans qu'il n'y ait de différence entre les deux bras ondansétron. Le temps de sortie de l'hôpital n'a pas différé dans les trois groupes ($p=0,27$).

Au total, cette étude a démontré l'efficacité de l'ondansétron versus placebo dans la prévention des nausées et vomissements chez l'adulte après cholécystectomie laparoscopique, et suggère une absence de différence entre la forme orodispersible (8 mg pris 30 min avant l'intervention) et

⁷ Markham A & Sorkin EM. Ondansetron. An update of its therapeutic use in chemotherapy-induced and postoperative nausea and vomiting. *Drugs*. 1993;45:931-52.

⁸ Cooke CE & Mehra IV. Oral ondansetron for preventing nausea and vomiting. *Am J Hosp Pharm* 1994;51:762-71

⁹ Cox F. Systematic review of ondansetron for the prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting in adults. *British Journal of Theatre Nursing* 1999;9:556-66.

¹⁰ Culy C, Bhana N & Plosker GL. Ondansetron. A review of its use as an antiemetic in children. *Paediatric Drugs* 2001;3:441-79.

¹¹ Grover VK et al. Efficacy of orally disintegrating ondansetron in preventing postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy: a randomized, double-blind placebo controlled study. *Anaesthesia* 2009;64:595-600.

la forme IV (4 mg en peropératoire) en termes d'efficacité, de satisfaction patient, et de temps de sortie du service.

► Etude Gan TJ, et al (2002)¹², (chirurgie en ambulatoire)

L'objectif de cette étude était de déterminer l'efficacité et la tolérance de l'ondansétron orodispersible versus celle du placebo chez des patientes subissant une intervention gynécologique (laparoscopie) en ambulatoire. L'ensemble des patientes recevait une dose prophylactique d'ondansétron IV de 4 mg lors de l'induction de l'anesthésie, puis immédiatement après sortie de l'unité de chirurgie ambulatoire, les patientes étaient randomisées dans l'un des deux bras de traitement : ondansétron 8 mg orodispersible (n=30) ou placebo (n=30), une prise puis une autre 12 heures plus tard. Le critère principal de l'étude était l'incidence des vomissements post opératoires 2 h et 24 h après l'opération. L'acceptabilité du médicament était également évaluée à 24 h en utilisant une échelle de 0 à 10 pour répondre à la question « Comment avez-vous évalué le goût de la drogue? » (0 représentant « totalement inacceptable » et 10 représentant "très acceptable."). Les patientes traitées par ondansétron ont rapporté moins d'épisodes de vomissement après sortie de l'unité de chirurgie ambulatoire en comparaison avec les patientes traitées par placebo (3% versus 23% (p<0,05)). L'étude n'a pas mis en évidence de différence significative entre ondansétron et placebo concernant le nombre de nausées, mais les nausées étaient cependant moins sévères dans le groupe ondansétron (p<0,05). L'acceptabilité de l'ondansétron a été plus faible que celle du placebo, les patients évaluant le goût de l'ondansétron orodispersible moins acceptable que celui du placebo (score moyen de 5.5/10 dans le groupe ondansétron versus 10/10 dans le groupe placebo, p<0.01).

► Etude Hartsell T, et al (2005)¹³

Cette étude prospective, randomisée, réalisée en double aveugle, contrôlée versus placebo, a été menée afin de tester l'hypothèse que l'ondansétron (IV puis voie orale) permettait de réduire la fréquence et la sévérité des NVPO chez des patients adultes subissant une craniotomie pour résection d'un neurinome de l'acoustique. L'ensemble des patients a été réparti en deux groupes et a reçu une dose d'ondansétron IV 8 mg (n=28) ou de placebo IV (n=32) au début de l'opération puis de la dexaméthasone pour réduire l'œdème cérébral. A l'issue de la chirurgie, les patients ont reçu respectivement ondansétron orodispersible 8 mg deux fois par jour ou placebo deux fois par jour pour une durée allant jusqu'à 72 heures. La première administration d'ondansétron ou de placebo a été administrée entre 4 et 8 heures après l'extubation trachéale. Le métoprololamide IV 10 mg toutes les 8 heures a été fourni en tant que traitement de secours pour chaque patient si besoin en cas de nausées et/ou vomissements postopératoires. Au cours de la période postopératoire immédiate, le score selon l'EVA pour les nausées était significativement plus faible (p<0,001) chez les patients traités par ondansétron IV (3,3 ± 4,1) que chez ceux traités par placebo IV (7,3 ± 4,2). Dans le bras placebo, 11/32 patients ont présenté des vomissements postopératoires immédiats contre 3/28 dans le bras ondansétron (p<0,01). Après 24 heures, aucune différence n'a été observée dans les deux groupes concernant le nombre de vomissements (1 patient dans le bras ondansétron et 2 dans le bras placebo). Néanmoins, un nombre plus important de patients du bras placebo nécessitait encore un traitement dit de secours (métoprololamide) (26/32 patients versus 16/28 dans le bras ondansétron; p<0,01) au cours du J1 postopératoire. Lors du 2ème jour, cette différence était non significative (5/21 versus 2/22 dans le bras ondansétron).

Au total, ces deux études ont permis de démontrer l'efficacité de l'ondansétron orodispersible pris en post-opératoire sur la réduction du nombre d'épisodes de vomissements retardés chez l'adulte, notamment en ambulatoire.

¹² Gan TJ et al. Ondansetron orally disintegrating tablets versus placebo for the prevention of postdischarge nausea and vomiting after ambulatory surgery. *Anesth Analg* 2002;94:1199-200

¹³ Hartsell T, et al. The efficacy of postoperative ondansetron (Zophran®) orally disintegrating tablets for preventing nausea and vomiting after acoustic neurona surgery. *Anesth Analg* 2005;101:1492-6.

► Etude Thagaard KS et al (2003)¹⁴, (chirurgie en ambulatoire)

Cette étude contrôlée randomisée en double aveugle, a été menée afin de déterminer si la prise d'ondansétron orodispersible durant les 3 jours suivant une chirurgie par laparoscopie en ambulatoire diminuait l'incidence des nausées et vomissements survenant au domicile. L'ensemble des patients (n=96) était randomisé dans l'un des deux bras de traitement : ondansétron 8 mg orodispersible (n=50) ou placebo (n=26), une prise le premier matin après l'opération, puis toutes les 12h pendant 3 jours. L'incidence des nausées et des vomissements était similaire entre les deux groupes durant le premier jour (28% de nausées dans le bras placebo versus 48% dans le bras ondansétron ; 8% de vomissements dans le bras placebo versus 12% dans le bras ondansétron), ainsi que durant les 24-72h après l'opération (21% de nausées dans le bras placebo versus 35% dans le bras ondansétron ; 8,7% de vomissements dans le bras placebo versus 13% dans le bras ondansétron). Ce résultat est cependant à considérer avec réserve car les bras placebo et ondansétron n'étaient pas comparables de façon significative (p<0,05) pour trois facteurs de risque de nausées et vomissements post-opératoires. Les patients du bras ondansétron étaient plus jeunes, avaient une plus grande incidence d'antécédents de mal des transports et une plus faible proportion d'intervention de fundoplication et une plus forte proportion de cholécystectomies.

9.1.2 Prévention des nausées et vomissements post-opératoires chez l'enfant

► Etude Cohen IT, et al (2005)¹⁵

L'objectif de cette étude randomisée en double aveugle, contrôlée versus placebo était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'ondansétron orodispersible comparée à celle du placebo dans le cadre de la prévention des nausées et vomissements postopératoires chez des enfants âgés de 5 à 11 ans devant subir une ablation des amygdales. Les enfants inclus dans l'essai (n=62) ont été randomisés de manière à recevoir l'un des traitements à l'étude immédiatement avant l'intervention chirurgicale : ondansétron orodispersible 4 mg ou placebo. Chaque patient recevait également de la dexaméthasone 0,5 mg/kg (maximum 12 mg) en IV avant le début de l'intervention. Un traitement de secours constitué de métoprolamide 0,15 mg/kg en IV (maximum 10 mg) était administré si les enfants présentaient un épisode de haut le cœur ou de vomissement. Si ces événements survenaient plus de trois fois, de l'ondansétron IV 0,1 mg/kg (maximum 4 mg) était administré. Le principal critère de jugement de l'étude était l'incidence des nausées et vomissements postopératoires, calculé entre l'extubation trachéale et le jour suivant (24 heures). Les critères secondaires ont été l'acceptabilité du traitement et la tolérance. Bien qu'il soit difficile d'évaluer la sensation de nausée chez les enfants, l'incidence des nausées et/ou sensations vertigineuses semble être comparable entre les deux groupes (respectivement 34,5% vs 30,0% et 37,9% vs 36,7%). Tous les patients (n=33) qui ont connu des vomissements ont reçu du métoprolamide 0,15 mg/kg (dose maximum : 12 mg). Parmi ces patients, 17 ont continué à avoir des vomissements, et 10 avaient de multiples épisodes. L'incidence des vomissements, vomissements sévères (plus de deux épisodes) et tardifs (6-24 heures) a été significativement plus faible dans le bras ondansétron en comparaison du bras placebo (respectivement 37,9% vs 73,3% (p=0,001) ; 0% vs 26,7% (p=0,01) ; 6,9% vs 30,0% (p=0,01)). Le risque relatif de diminution des vomissements était de 50% (IC95% [44,3 ; 55,7]). Globalement, les enfants ont évalué l'ondansétron comme acceptable. Néanmoins les patients du groupe ondansétron ont moins apprécié le goût que ceux du groupe placebo (« bon » : 5 vs 12 ; p=0,043). Seuls 4/31 patients (soit 13%) ont indiqué qu'ils ne reprendraient pas le traitement à l'avenir.

Au total, l'ondansétron orodispersible en traitement préventif (4 mg avant l'opération) s'est révélé efficace (RR=0.50 ; IC95% [0,443 ; 0,557]) par rapport au placebo pour réduire les vomissements postopératoires (épisode simple) chez des enfants âgés de 5 à 11 ans devant subir une ablation des amygdales.

¹⁴ Thagaard KS, Steine S, Raeder J. Ondansetron disintegrating tablets of 8 mg twice a day for 3 days did not reduce the incidence of nausea or vomiting after laparoscopic surgery. *European Journal of Anaesthesiology* 2003;20:153-7.

¹⁵ Cohen IT, et al. Ondansetron oral disintegrating tablets: acceptability and efficacy in children undergoing adenotonsillectomy. *Anesth Analg* 2005;101:59-63.

► Etude Davis PJ, et al (2008)¹⁶, (chirurgie en ambulatoire)

L'objectif de cette étude monocentrique randomisée en double aveugle, contrôlée versus placebo était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'ondansétron orodispersible comparées à celles du placebo dans le cadre de la prévention des vomissements postopératoires à domicile chez des enfants âgés de 5 à 16 ans ayant subi une chirurgie ORL en ambulatoire. Les patients (n=200) ont été randomisés dans l'un des deux bras (ondansétron orodispersible 8 mg, 5 prises, n=103) ou placebo (n=97). L'ensemble des patients a reçu de l'ondansétron IV 0,1 mg/kg avec un maximum de 4 mg au cours de l'anesthésie, ainsi que dexaméthasone 0,5 mg/kg avec un maximum de 25 mg. Après la sortie d'anesthésie, les patients ont été transférés à l'unité de réveil puis à l'unité de soins de jours postopératoires. Au cours de cette période, un traitement de recours par métoclopramide avait lieu après trois épisodes de vomissements au cours d'une période de 15 minutes ou à la discrétion de l'investigateur, ou à la demande des parents ou de l'enfant. Les parents devaient donner le traitement oral à leur enfant dès l'arrivée au domicile : soit ondansétron orodispersible 8 mg, soit un placebo. Une autre prise devait avoir lieu le matin et le soir des deux journées suivantes, soit 5 prises au total après le retour à domicile. Le principal critère de jugement de l'étude était le suivi des vomissements à domicile. Une différence a été observée en termes de recours à un traitement de secours à l'hôpital (10 patients dans le bras ondansétron et 24 patients dans le bras placebo ; p=0,008). Ces patients n'avaient pas encore reçu le traitement oral à l'étude. Aucun patient n'a reçu de traitement antiémétique supplémentaire à domicile. Les vomissements survenus à domicile ont été plus sévères le jour de l'intervention (15 patients dans le bras ondansétron et 24 patients dans le bras placebo). Au cours de la période d'étude de 3 jours, 15 enfants du bras ondansétron (15%) et 31 du bras placebo (32%) ont présenté des vomissements (p=0,004). Les enfants du bras ondansétron ont présenté 25 épisodes de vomissements contre 55 dans le bras placebo. Du fait de différences dans les traitements de rattrapage avant l'utilisation des traitements à l'étude, une analyse en sous-groupes basée sur le recours ou non à un traitement de rattrapage a été réalisée. Sur les 93 patients traités par ondansétron n'ayant pas reçu de traitement de secours, seuls 7 (7,5%) ont présenté des vomissements à leur domicile contre 19 des 73 patients (26%) pour le bras placebo (p=0,002). Pour les 10 patients du bras ondansétron ayant eu recours au traitement de secours, 8 d'entre eux (80%) ont présenté des vomissements à la maison contre 12 des 24 (50%) patients du bras placebo (p=0,14).

Au total, l'utilisation de l'ondansétron orodispersible à domicile a permis de réduire les vomissements chez les enfants au cours des trois premiers jours suivant une amygdalectomie. Les patients qui ont eu recours après l'opération à un traitement de secours par métoclopramide pour des nausées et/ou des vomissements à l'hôpital n'ont cependant pas répondu de manière significative au traitement par l'ondansétron orodispersible à la maison.

► Revue systématique et méta-analyse de Bolton CM, et al (2006)¹⁷

Cette méta-analyse ne sera pas détaillée car seulement deux études sur la forme spécifique orodispersible d'ondansétron ont été incluses.

¹⁶ Davis PJ et al. The effects of oral ondansetron disintegrating tablets for prevention of at-home emesis in pediatric patients after ear-nose-throat surgery. *Anesth Analg* 2008;106:1117-21.

¹⁷ Bolton CM, Myles PS, Nolan T and Sterne JA. Prophylaxis of postoperative vomiting in children undergoing tonsillectomy: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia* 2006;97:593-604.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

▀ Données issues des études cliniques

Peu de données de tolérance sont disponibles avec l'ondansétron orodispersible dans les études cliniques décrites.

▀ Données issues du RCP

D'après le RCP des spécialités SETOFILM Gé, les effets indésirables les plus fréquents sont les céphalées et les bouffées de chaleur.

▀ Données issues des PSUR

Du fait de la non commercialisation de SETOFILM Gé entre le 10 avril 2010 et le 15 février 2012, aucune exposition n'est disponible et aucun cas n'a été rapporté dans le premier PSUR international (n°1) couvrant la période du 12/04/2010 au 11/04/2012. Une revue des données disponibles a été effectuée entre le 15 juin 2010 et le 02 juin 2014 suite à une inspection du système de pharmacovigilance. Aucun nouveau signal spécifique de tolérance n'a été mis en évidence au cours de cette revue des événements indésirables survenus au cours de la première année de commercialisation.

▀ Evaluation de l'ondansétron par le PRAC et l'ANSM

L'ondansétron a fait l'objet de discussion lors des PRAC du 1er au 3 octobre 2012, du 29 au 31 octobre 2012 et du 8 au 11 avril 2013. Il a été soulevé un risque d'allongement du QT et la survenue de torsades de pointes. Ce signal a été lié à l'utilisation de la forme injectable (ZOFRAN IV) et n'a pas été apparenté aux autres formes d'ondansétron. Seules des mesures liées à l'utilisation de l'ondansétron injectable ont été mises en place (modifications du RCP, de la posologie chez les patients adultes, mise en place d'un PGR). Deux lettres adressées aux professionnels de santé ont été adressées par l'ANSM en août 2012 et septembre 2013¹⁸ au sujet du risque d'allongement du QT lié à l'utilisation de l'ondansétron IV. Aucune action des autorités de santé n'a à ce jour remis en cause l'utilisation de l'ondansétron oral dont le profil de tolérance est largement décrit et connu.

09.3 Données d'utilisation

L'introduction sur le marché de SETOFILM Gé est relativement récente (septembre 2013). L'utilisation de SETOFILM Gé est encore limitée. Aucune donnée spécifique n'est encore disponible.

09.4 Résumé & discussion

Plusieurs études publiées ont confirmé l'efficacité de l'ondansétron orodispersible versus placebo dans la prévention des nausées et vomissements post-opératoires chez l'adulte et l'enfant, et suggèrent un effet semblable à la forme intraveineuse de 4 mg.

Ces études sont cependant de faibles effectifs et la prise d'opiacés en post-opératoire ainsi que le score d'Apfel ou d'Eberhart ne sont pas toujours précisés. L'étude de Grover VK et al¹¹ n'a pas mis en évidence de différence entre l'ondansétron orodispersible et la voie IV en termes d'efficacité sur la prévention des NVPO, de satisfaction du patient, et de temps de sortie du service. L'ondansétron orodispersible pris en post-opératoire est cependant efficace sur la réduction du nombre d'épisodes de vomissements retardés chez l'adulte et l'enfant, notamment en ambulatoire. Du fait de la disponibilité de la voie IV au cours d'une intervention, l'ondansétron par voie orale a

¹⁸ Ondansétron (ZOPHREN et génériques) et allongement dose-dépendant de l'intervalle QT : Mise à jour de l'information concernant la posologie de la forme pour administration intraveineuse (IV) - Lettre aux professionnels de santé.02/10/2013. <http://ansm.sante.fr>

davantage sa place dans la prévention et le traitement des NVPO en postopératoire tardif, notamment au domicile des patients ayant subi une opération en ambulatoire.

Il convient toutefois de noter qu'on ne dispose pas de données ayant évalué spécifiquement l'effet de SETOFILM Gé dans le traitement les nausées et vomissements post-opératoires chez l'enfant et l'adulte. En effet, dans les études fournies par le laboratoire, l'ondansétron orodispersible était donné en systématique et non en cas de NVPO avérés.

Le profil de tolérance de l'ondansétron oral est largement décrit et connu. Il n'a pas été remis en cause dans le précédent avis de la Commission de la Transparence du 15 mai 2013 concernant la spécialité SETOFILM Gé¹⁹. La Commission de la Transparence n'a pas non plus remis en cause la tolérance de l'ondansétron oral pour la spécialité ZOPHREN²⁰ en 2013.

09.5 Programme d'études

Sans objet.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE⁶

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,...). Plusieurs classes thérapeutiques ont montré leur efficacité : les antagonistes du récepteur 5-HT₃ à la sérotonine (AR-5HT₃), les corticoïdes (dexaméthasone), les butyrophénones (dropéridol (DROLEPTAN)), et les antagonistes de récepteur à la neurokinine I (aprépitant (EMEND)). La scopolamine en patch et certains antihistaminiques sont également cités.

►Prévention des NVPO :

Les données actuelles montrent qu'il n'est pas utile de donner des antiémétiques en prophylaxie à tous les patients qui subissent une chirurgie. Il est recommandé de réduire autant que possible le risque de base, en proposant une technique anesthésique la moins émetisante possible. Une stratégie préventive est indiquée pour les patients à risque modéré ou élevé en privilégiant les associations d'antiémétiques, supérieures aux monothérapies. Aucun algorithme ne permet d'éviter complètement la survenue de vomissements postopératoires²¹.

Chez les patients à risque modéré, selon les recommandations de la Société d'Anesthésiologie Ambulatoire (Society for Ambulatory Anesthesiology) de 2014⁶, l'ondansétron est considéré comme le traitement de référence en comparaison des autres traitements antiémétiques pour la prévention des PONV. La dose recommandée est de 4 mg dans le cadre de la prévention des vomissements (nombre de patients nécessaires à traiter de 6) et des nausées (nombre de patients nécessaires à traiter de 7). Il doit être administré en fin d'intervention. Les recommandations indiquent que l'effet de l'ondansétron orodispersible 8 mg est équivalent à celui de l'ondansétron IV 4 mg, sans préciser la place de l'ondansétron par voie orale.

Chez les patients à risque élevé, il est recommandé d'avoir recours à une association d'antiémétiques de classes différentes ou une approche multimodale combinant une anesthésie à bas risque émetogène et plusieurs antiémétiques.

La prise en charge thérapeutique des NVPO de l'enfant est largement extrapolée de celle de l'adulte. En première intention, la prophylaxie se compose de dexaméthasone et d'ondansétron². La place de l'ondansétron orodispersible en prophylaxie chez l'enfant n'est pas non plus précisée dans les recommandations.

¹⁹ Avis du 15/05/2013 de la Commission de la transparence relatif à SETOFILM Gé.

²⁰ Avis du 06/03/2013 de la Commission de la transparence relatif à ZOPHREN.

²¹ Kranke P et al. Algorithms for the prevention of postoperative nausea and vomiting: an efficacy and efficiency simulation. Eur J Anaesthesiol 2007;24:856-67.

► Traitement des NVPO :

Avant toute mesure thérapeutique, il est nécessaire de reconnaître une autre cause aux NVPO (douleur, hypertension intracrânienne, hypotension artérielle, occlusion intestinale etc.) La majorité des traitements efficaces pour la prévention des NVPO l'est aussi pour le traitement des NVPO constitués sauf ceux à durée d'action longue (dexaméthasone). Lorsque les NVPO surviennent dans les 6h après l'administration de la prophylaxie, il est recommandé d'utiliser une autre classe de médicaments. S'ils surviennent 6h après la première prise du médicament, une deuxième prise est envisageable (exceptée pour la dexaméthasone). Si aucune prophylaxie n'a été administrée, les AR-5HT₃ sont recommandés en première intention¹. Le dropéridol ne sera utilisé qu'en cas d'échec des autres classes et seulement si le patient est hospitalisé en raison de ses effets secondaires potentiels (toxicité cardiaque notamment).

En ce qui concerne la chirurgie ambulatoire, le traitement des NVPO survenant après la sortie du patient de l'unité de chirurgie ambulatoire repose sur la prescription d'antiémétiques validés en prophylaxie, en changeant de classe et sous une forme galénique adaptée. La combinaison d'antiémétiques par voie IV et per os à divers moments périopératoire semblent diminuer les nausées et vomissements survenant au domicile. En 2013, l'association MAPAR (Mises Au Point en Anesthésie-Réanimation) indique que la lutte contre les NVPO au domicile inclut la prophylaxie classique péri-opératoire associée à la prise orale d'antagonistes des 5-HT₃ ou de scopolamine transdermique²². La prise en charge efficace des nausées et vomissements post opératoires, autant chez l'adulte que chez l'enfant s'inscrit dans le souhait des autorités de santé de favoriser la chirurgie ambulatoire²³.

Place de SETOFILM Gé, film orodispersible dans la stratégie thérapeutique :

SETOFILM Gé 4 mg et 8 mg s'inscrit dans la stratégie de prise en charge des NVPO tardifs en chirurgie ambulatoire chez l'adulte et chez l'enfant à risque de NVPO (selon le score d'Apfel ou de d'Eberhart (pédiatrie)).

Néanmoins, avant toute mesure thérapeutique, il est nécessaire de reconnaître une autre cause aux NVPO : douleur, hypertension intracrânienne, hypotension artérielle, etc. En cas de vomissements incoercibles, une visite médicale est nécessaire rapidement et le fait d'avoir un traitement per os à disposition du patient ne doit pas retarder un diagnostic grave.

²² Lebuffe Gilles, Capron Benoît, Lescut Capucin et al. Nausées et vomissements postopératoires en ambulatoire : tolérance zéro ? (MAPAR, Communications 2013 / page 265).

²³ Tarification de la chirurgie ambulatoire en France et à l'étranger – état des lieux et perspectives – rapport d'orientation. HAS Juin 2013.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

- ▀ Les nausées et vomissements postopératoires sont invalidants et entraînent une dégradation marquée de la qualité de la vie.
- ▀ SETOFILM Gé entre dans le cadre d'un traitement préventif et curatif.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est important.
- ▀ L'ondansétron par voie IV (ZOPHREN) représente une alternative thérapeutique.
- ▀ Cette spécialité est un médicament de première intention.

▀ Intérêt de santé publique :

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 poids qu'ils ont sur la santé publique est faible.

Les nausées et vomissements postopératoires ne s'inscrivent pas dans le cadre d'une priorité de santé publique identifiée. Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu de l'ondansétron orodispersible un impact supplémentaire en termes d'amélioration de la qualité de vie ou de réduction de la morbidité liée aux nausées et vomissements postopératoires par rapport à la prise en charge actuelle.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour SETOFILM Gé dans cette extension d'indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SETOFILM Gé 4mg et 8 mg film orodispersible est important dans l'indication «Prévention et traitement des nausées et vomissements postopératoires chez l'adulte et l'enfant de 4 ans et plus ».

La Commission donne un avis favorable à l'inscription

- sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux des spécialités SETOFILM Gé 4 mg et 8 mg, films orodispersibles, présentée en B/2 et B/4 - sachets
- et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités des spécialités SETOFILM Gé 4 mg et 8 mg, films orodispersibles, présentée en B/2, B/4 et B/30 sachets,

dans l'indication «Prévention et traitement des nausées et vomissements postopératoires chez l'adulte et l'enfant de 4 ans et plus », et aux posologies de l'AMM.

▀ Taux de remboursement proposé : 65 %

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Absence d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) par rapport à l'ondansétron intraveineux (notamment ZOPRHEN solution injectable).

011.3 Population cible

Chez l'adulte

La population cible de SETOFILM Gé est celle des patients subissant une intervention chirurgicale et identifiés comme étant à risque de nausées et vomissements postopératoires sur le score simplifié d'Apfel (au moins deux facteurs de risques).

En l'absence de données épidémiologiques précises, une estimation de la population cible peut être approchée par le nombre de chirurgie à risque de NVPO²⁴.

Décomptes des actes chirurgicaux à risque de NVPO

Type de chirurgie	Total actes CDAM-CCAM
Système digestif	1 049 109
Gynécologie (ovaires, trompes, utérus, + transformation sexuelle)	432 813
Appareil urinaire (vessie, rein)	210 658
Chirurgie ORL (nez, gorge, oreille interne et moyenne, thyroïde)	309 780
Prostate	69 799
Sein	168 224
Œil (strabisme)	15 027
Neurochirurgie (tête)	32 522
Orthopédie (chirurgie de l'épaule)	12 300
Total	2 300 232

Selon les données PMSI, 2.3 millions de patients ont subi des interventions chirurgicales à risque de NVPO en 2004.

Le risque habituellement constaté de NVPO est de 30%.

La population cible peut donc être estimée à 700 000 patients par an.

Chez l'enfant

Selon l'avis de la Commission du 9 mai 2007 rendu pour la spécialité ZOPHREN²⁵, médicament de première intention dans le traitement prophylactique des NVPO ayant un risque modéré à sévère, la population cible avait été estimée à environ 200 000 patients.

Estimation/conclusion

Au total, la population cible relevant des indications serait au maximum de 900 000 patients.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

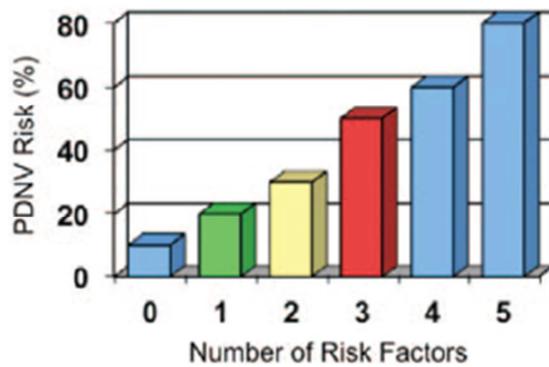
► Demandes de données

La Commission de la transparence souhaite disposer de données complémentaires documentant l'intérêt thérapeutique de l'ondansétron dans sa forme galénique film orodispersible (SETOFILM Gé), en conditions réelles d'utilisation, dans le traitement des nausées et vomissements postopératoires. Ces données concerneront notamment les caractéristiques des patients traités et les conditions d'utilisation de SETOFILM Gé (posologie, durée de traitement).

²⁴ Avis du 16/04/2008 de la Commission de la transparence relatif à DROLEPTAN.

²⁵ Avis du 09/05/2007 de la Commission de la transparence relatif à ZOPHREN.

Annexe 1 : Score d'Apfel et niveau de risque de nausées et vomissements post-opératoires⁶

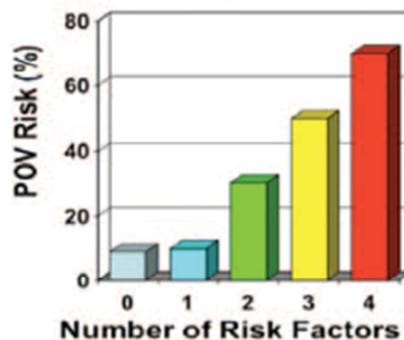


Risk Factors	Points
Female sex	1
History of PONV	1
Age <50 years	1
Use of opioids in the PACU	1
Nausea in the PACU	1
Sum	0...5

Simplified risk score for PDNV in adults. Simplified risk score from Apfel et al. to predict the risk for PDNV in adults. When 0, 1, 2, 3, 4, and 5 risk factors are present, the corresponding risk for PDNV is approximately 10%, 20%, 30%, 50%, 60%, and 80%, respectively. PDNV = postdischarge nausea and vomiting; PONV = postoperative nausea and vomiting; PACU = postanesthesia care unit.

Annexe 2 : Score d'Eberhart et niveau de risque de vomissements post-opératoires⁶

Risk Factors	Points
Surgery ≥ 30 min.	1
Age ≥ 3 years	1
Strabismus surgery	1
History of POV or PONV in relatives	1
Sum =	0...4



Simplified risk score for POV in Children. Simplified risk score from Eberhart et al. to predict the risk for POV in children. When 0, 1, 2, 3, or 4 of the depicted independent predictors are present, the corresponding risk for PONV is approximately 10%, 10%, 30%, 50%, or 70%, respectively. POV = postoperative vomiting; PONV = postoperative nausea and vomiting.