HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 septembre 2018

ondansétron

SETOFILM Gé 4 mg, film orodispersible

B/2, sachets (CIP : 34009 273 690 0 1)
B/4, sachets (CIP : 34009 273 691 7 9)

SETOFILM Gé 8 mg, film orodispersible

B/2, sachets (CIP : 34009 273 692 3 0)
B/4, sachets (CIP : 34009 273 694 6 9)

Laboratoire NORGINE SAS

Code ATC	**A04AA01 (Antagonistes de la sérotonine)**
Motif de l'examen	**Renouvellement de l'inscription**
Liste concernée	**Sécurité Sociale** (CSS L.162-17)
Indications concernées	**« 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). »**

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : 06/08/2010 Rectificatif en date du 13/03/2017 : modifie la rubrique « 4.9. Surdosage » du RCP (cf. rubrique « 04.2. Tolérance » et annexe)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament d'exception (Cf. fiche information thérapeutique SETOFILM Gé, JO n°0226 du 30 septembre 2015)
Classification ATC	2018 A Voies digestives et métabolisme A04 Antiémétiques et antinauséeux A04A Antiémétiques et antinauséeux A04AA Antagonistes de la sérotonine (5HT3) A04AA01 Ondansétron

02 CONTEXTE

Examen des spécialités inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 10 juillet 2013 par arrêté du 3 juillet 2013 (JO du 10 juillet 2013)[1].

Dans son avis d'inscription du 15 mai 2013, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) de SETOFILM Gé était important dans les indications de l'AMM similaires à celles mentionnées dans le RCP français du princeps ZOPHREN lyophilisat oral et pour lesquelles une demande de remboursement a été faite par le laboratoire, à savoir :

- 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 « Prévention et traitement des nausées et vomissements post-opératoires chez l'adulte et l'enfant de plus de 4 ans », le service médical rendu avait été initialement considéré comme insuffisant.

Dans son avis d'extension d'indication du 15 avril 2015[2], au regard notamment des données disponibles, la Commission a considéré que le SMR de SETOFILM Gé était important dans l'indication « Prévention et traitement des nausées et vomissements postopératoires chez l'adulte et l'enfant de 4 ans et plus ».

[1] Les spécialités SETOFILM Gé 4 mg et 8 mg, film orodispersible en boîtes de 2 et 4 sachets, ont été initialement inscrites sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans l'ensemble des indications hormis en « prévention et traitement des nausées post-opératoires chez l'adulte et l'enfant de plus de 4 ans » (arrêté du 3 juillet 2013 publié au JO du 10 juillet 2013). La prise en charge a été étendue par la suite à cette dernière indication (arrêté du 28 septembre 2015 publié au JO du 30 septembre 2015).

[2] Avis de la Commission du 15 avril 2015. Site HAS https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-05/setofilm_ge_pic_ei_avis2_ct14106.pdf [accédé le 31/07/2018]

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« 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). »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité issues d'une méta-analyse[3,] ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'ondansétron par rapport aux autres antagonistes des récepteurs 5-HT3 de la sérotonine dans les nausées et vomissements chimio-induits chez l'adulte et de deux méta-analyses[4,5] ayant évalué l'efficacité des antagonistes des récepteurs 5-HT3 de la sérotonine en prévention des nausées et vomissements postopératoires. Ces trois méta-analyses n'ont pas porté spécifiquement sur la forme orodispersible de l'ondansétron.

4.1.1 Nausées et vomissements chimio-induits

Une méta-analyse[3] a évalué l'efficacité et la tolérance de l'ondansétron par rapports aux autres antagonistes des récepteurs 5-HT3 de la sérotonine (granisétron, dolasétron, tropisétron et palonosétron) dans les nausées et vomissements chimio-induits chez l'adulte.
Au total, 26 études ont été incluses parmi lesquelles 23 études randomisées et 3 études de cohorte. Cette méta-analyse a suggéré :

[3] Simino GP, Marra LP, Andrade EI et al. Efficacy, safety and effectiveness of ondansetron compared to other serotonin-3 receptor antagonists (5-HT3RAs) used to control chemotherapy-induced nausea and vomiting: systematic review and meta-analysis. Expert Rev Clin Pharmacol. 2016 ; 9 : 1183-94
[4] Zhou C, Zhu Y, Liu Z et al. Antagonists versus Dexamethasone in the Prevention of PONV in Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy: A Meta-Analysis of RCTs. Biomed Res Int. 2016 ; 2016
[5] Tricco AC, Soobiah C., Blondal E. et al. Comparative efficacy of serotonin (5-HT3) receptor antagonists in patients undergoing surgery : a systematic review and network meta-analysis. BMC Med 2015 ; 13 :136

- une absence de différence de l'ondansétron par rapport au granisétron (RR=1,02 ; $IC_{95\%}$ [0,96 ; 1,09]), au tropisétron (RR=0,82 ; $IC_{95\%}$ [0,51 ; 1,31]) et au palonosétron (RR=1,14 ; $IC_{95\%}$ [0,78 ; 1,66]) sur les nausées aiguës induites par la chimiothérapie ;
- une absence de différence de l'ondansétron par rapport au granisétron (RR=0,97 ; $IC_{95\%}$ [0,91 ; 1,03]) et au tropisétron (RR=1,16 ; $IC_{95\%}$ [0,96 ; 1,40]) sur les vomissements aigus induits par la chimiothérapie ;
- la supériorité de l'ondansétron par rapport au dolasétron sur les vomissements aigus (RR=0,85 ; $IC_{95\%}$ [0,73 ; 0,98])
- la supériorité du palonosétron par rapport à l'ondansétron sur les nausées retardées (RR=1,25 ; $IC_{95\%}$ [1,01 ; 1,56]) et les vomissements aigus (RR=1,28 ; $IC_{95\%}$ [1,02 ; 1,59]) et retardés (RR=1,31; $IC_{95\%}$ [1,01 ; 1,69]).

4.1.2 Nausées et vomissements post-opératoires

Une méta-analyse[4] a évalué l'efficacité des antagonistes des récepteurs 5-HT3 de la sérotonine par rapport à la dexaméthasone dans la prévention des nausées et vomissements post-opératoires chez les patients adultes devant subir une cholécystectomie par laparoscopie. Cette méta-analyse a inclus 7 études randomisées ayant inclus 682 patients au total. Elle a suggéré une absence de différence entre les antagonistes des récepteurs 5-HT3 de la sérotonine et la dexaméthasone sur la prévention des nausées et vomissements dans les 24 heures suivant la chirurgie par laparoscopie (RR=1,12 ; $IC_{95\%}$ [0,86 ; 1,45]).

Une méta-analyse en réseau[5] a comparé l'efficacité des antagonistes des récepteurs 5-HT3 de la sérotonine par rapport au placebo ou à d'autres antiémétiques dans la diminution des nausées et vomissements post-opératoires chez des patients de tout âge, quel que soit le type de chirurgie. Au total, 450 études ont été incluses correspondant à 80 410 patients. Les comparaisons indirectes ont suggéré les résultats suivants :
- sur l'incidence des vomissements : la méta-analyse a inclus 238 études cliniques randomisées (N = 12 781 patients) et a suggéré un nombre moins élevé de patients présentant des vomissements sous antagonistes des récepteurs 5-HT3 de la sérotonine seuls ou en association à des corticostéroïdes par rapport au placebo excepté pour l'association palonosétron + dexaméthasone (OR = 1,43 ; $IC_{95\%}$ [0,20 ; 10,14]) ;
- sur l'incidence des nausées : la méta-analyse a inclus 195 études cliniques randomisées (N= 24 230 patients) et a suggéré un nombre moins élevé de patients présentant des nausées sous antagonistes des récepteurs 5-HT3 de la sérotonine seuls ou en association à des corticostéroïdes par rapport au placebo excepté pour l'association ondansétron + métoclopramide (OR = 0,30 ; $IC_{95\%}$ [0,07 ; 1,37]) ;
- sur l'incidence à la fois des nausées et vomissements post-opératoires : la méta-analyse a inclus 125 études cliniques randomisées (N= 16 667 patients) et a suggéré un nombre moins élevé de patients présentant des nausées et vomissements post-opératoires sous antagonistes des récepteurs 5-HT3 de la sérotonine seuls ou en association à des corticostéroïdes par rapport au placebo.

◗ Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance

◗ Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance issues de deux méta-analyses[6,7]. Ces méta-analyses n'ont pas spécifiquement porté sur l'ondansétron sous forme orodispersible.

Une méta-analyse en réseau[6] a eu pour objectif de comparer le risque d'arythmie (critère de jugement principal) des antagonistes des récepteurs 5-HT3 de la sérotonine (dolasétron, granisétron, ondansétron, palonosétron, tropésitron) seuls ou en association à des corticostéroïdes chez les patients de tout âge devant recevoir une chimiothérapie. Cette méta-analyse a inclus 299 études ayant inclus 58 412 patients au total. Aucune n'a rapporté d'effets indésirables pour chaque principe actif en comparaison au placebo. La comparaison indirecte ajustée sur le risque d'arythmie (3 études, 627 adultes) et la mortalité (critère secondaire, 8 études, 4 823 adultes) n'a pas mis en évidence de différence entre ces principes actifs. L'intervalle QTc à l'ECG a été davantage prolongé pour l'association dolasétron + dexaméthasone que pour l'association ondansetron + dexaméthasone (4 études, 3 358 enfants et adultes, OR = 2,94, $IC_{95\%}$ [2,13 ; 4,17]).

Une méta-analyse d'essais comparatifs randomisés[7] a comparé la tolérance des antagonistes des récepteurs 5-HT3 de la sérotonine chez les patients de tout âge en prévention et traitement des nausées et vomissements postopératoires. Au total, 120 études (N= 27 787 patients) ont été incluses. La comparaison indirecte a inclus 31 essais cliniques randomisés (N = 6 623 patients de tous âges). Un nombre plus élevé de patients sous granisetron + dexaméthasone ont eu une arythmie en comparaison au placebo (OR = 2,96 ; IC95% [1,11 ; 7,94]), à l'ondansétron seul (OR = 3,23 ; IC95% [1,17 ; 8,95]), au dolasétron seul (OR = 4,37 ; IC95% [1,51 ; 12,62]), au tropisétron seul (OR = 3,27 ; IC95% [1,02 ; 10,43]) et à l'ondansétron + dexaméthasone (OR = 5,75, IC95% [1,71 ; 19,34]). Mais, parmi ces études, 21 ont été exclues en raison de l'absence d'événement rapporté. De plus, la majorité des études incluses ont eu un risque de biais classé comme élevé ou incertain.

◗ Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 3 juin 2014 au 2 juin 2017).

◗ Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées en date du 13 mars 2017 concernant notamment la rubrique « 4.9. Surdosage » avec l'ajout de cas compatibles avec un syndrome sérotoninergique suite à un surdosage dans la population pédiatrique (cf. annexe).

◗ Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel printemps 2018), le nombre de prescriptions de la spécialité SETOFILM Gé est estimé à 137.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

[6] Tricco AC, Blondal E, Veroniki AA et al. Comparative safety and effectiveness of serotonin receptor antagonists in patients undergoing chemotherapy: a systematic review and network meta-analysis. BMC Med 2016 ; 14 :216

[7] Tricco AC, Soobiah C, Blondal E et al. Comparative safety of serotonin (5-HT3) receptor antagonists in patients undergoing surgery: a systematic review and network meta-analysis. BMC Med. 2015 ; 13:142

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie, la radiothérapie ou postopératoires et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte[8,9,10,11].

Depuis les dernières évaluations par la Commission du 15 mai 2013 et du 15 avril 2015, la place de SETOFILM Gé dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 15 mai 2013 et du 15 avril 2015 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

◗ Les nausées et vomissements sont un des effets indésirables récurrents des chimiothérapies et sont des complications fréquentes de l'anesthésie. Ils conduisent à une dégradation marquée de la qualité de vie.
◗ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif et curatif.
◗ Le rapport efficacité/effet indésirable de l'ondansétron dans les indications de l'AMM reste important.
◗ Il existe des alternatives médicamenteuses, notamment les autres antagonistes de la sérotonine.
◗ Ces spécialités sont des traitements de 1ère intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SETOFILM Gé reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

◗ Taux de remboursement proposé : 65 %

◗ Conditionnements

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

[8] Roila F., A. Molassiotis A., Herrstedt J. et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v119–v133, 2016
[9] Hesketh PJ., Kris MG., Basch E et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update J Clin Oncol 2017 ; 35 : 3240-61
[10] NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Guidelines – Antiemesis. Version 2.2017.
[11] Diemunsch P. Société française d'anesthésie et de réanimation – Prise en charge des nausées et vomissements postopératoires. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 27 (2008) 866–78

06 ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DU RCP DE SETOFILM GE SUITE AUX MODIFICATIONS DE L'AMM

RCP présenté à la précédente soumission à la Commission	RCP en vigueur à la date du 5 juillet 2017
4.9. Surdosage Actuellement, peu d'information concernant le surdosage d'ondansétron est disponible, cependant un nombre limité de patients a eu des surdosages. Les manifestations qui ont été signalées incluent des troubles visuels, une constipation sévère, une hypotension et des épisodes vaso-vagaux avec un bloc auriculo-ventriculaire transitoire du second degré. Dans tous les cas, la résolution a été totale. L'ondansétron prolonge l'intervalle QT de façon dose-dépendante. Une surveillance par ECG est recommandée dans les cas de surdosage. Il n'existe pas d'antidote spécifique de l'ondansétron, par conséquent en cas de surdosage suspecté, on doit instaurer un traitement symptomatique et d'appoint approprié. L'utilisation d'ipécacunha pour traiter le surdosage par ondansétron n'est pas recommandé, puisqu'il est peu probable que les patients répondent à cause de l'action antiémétique de l'ondansétron lui-même.	**4.9. Surdosage** Actuellement, peu d'informations concernant le surdosage d'ondansétron sont disponibles, cependant un nombre limité de patients a eu des surdosages. Les manifestations qui ont été signalées incluent des troubles visuels, une constipation sévère, une hypotension et des épisodes vaso-vagaux avec un bloc auriculo- ventriculaire transitoire du second degré. Dans tous les cas, la résolution a été totale. L'ondansétron prolonge l'intervalle QT de façon dose-dépendante. Un contrôle de l'ECG est recommandé en cas de surdosage. Il n'existe pas d'antidote spécifique de l'ondansétron. Par conséquent, en cas de surdosage suspecté, un traitement symptomatique et d'appoint approprié doit être instauré. L'utilisation d'ipécacuanha pour traiter le surdosage par ondansétron n'est pas recommandée, puisqu'il est improbable que les patients répondent à cause de l'action anti-émétique de l'ondansétron lui-même. **Population pédiatrique** Des cas compatibles avec un syndrome sérotoninergique ont été rapportés dans la population pédiatrique suite à un surdosage accidentel en ondansétron par voie orale (ingestion estimée supérieure à 4 mg/kg) chez des nourrissons et des enfants âgés de 12 mois à 2 ans.