



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

20 Juin 2012

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 2 mars 2007 (JO du 28 février 2008)

APOKINON 10 mg/ml, solution injectable (SC)
B/10 ampoules de 5 ml (CIP : 355 622-9)

APOKINON 5 mg/ml solution injectable (SC)
B/10 ampoules de 10 ml (CIP : 497 406.4)

APOKINON 30 mg/3 ml, solution injectable en stylo pré-rempli
Boîte de 1 (CIP : 338 705-7)
Boîte de 5 (CIP : 338 706-3)

Laboratoire AGUETTANT

chlorhydrate d'apomorphine

Liste I

Code ATC : N04BC07 (agonistes dopaminergiques)

Dates des AMM (procédure nationale) :

APOKINON 30 mg/3 ml, solution injectable en stylo pré-rempli : 16/03/1995

APOKINON 10 mg/ml, solution injectable en ampoule : 30/11/2000

APOKINON 5 mg/ml, solution injectable en ampoule : 23/11/2010

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Indication thérapeutique :

« Traitement d'appoint des fluctuations sévères d'activité de la dopathérapie au cours de la maladie de Parkinson (phénomène on-off). »

Posologie : cf. RCP

Données de prescription :

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel novembre 2011) ces spécialités ont fait l'objet de 2 000 prescriptions. Le faible nombre de prescription ne permet pas l'analyse qualitative des données.

Analyse des données disponibles :

Le laboratoire fait état d'une étude¹ de suivi de 82 patients traités par des injections continues d'apomorphine pendant une durée moyenne de 20 mois.

Les données de tolérance fournies par le laboratoire couvrent la période du 1^{er} mars 2005 au 28 février 2010. Depuis le dernier renouvellement d'inscription, les paragraphes 4.3, 4.4, 4.5, 4.7, 4.9 ont été modifiés. (cf. annexe).

Les données acquises de la science sur la maladie de parkinson et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte.

L'ensemble de ces données ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport aux avis précédents de la Commission de la transparence du 9 mai 2007 et du 6 juillet 2011.

Réévaluation du Service Médical Rendu :

L'affection concernée par ces spécialités se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

Ces spécialités sont un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésitables de ces spécialités dans cette indication est important.

Les alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses existent mais sont peu nombreuses.

Le service médical rendu par ces spécialités **reste important**.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescriptions

Taux de remboursement : 65 %

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique.

¹ Garcia Ruiz et al, Efficacy of long term continuous Subcutaneous Apomorphine Infusion in advanced Parkinson's Disease with motor fluctuations : a multicenter Study, Movement Disorders, 2008; 23,: 1130-1137.

| Apokinon 30 mg/3 ml (1 %), solution injectable en stylo pré-rempli Apokinon 10 mg/ml, solution injectable (SC) | | |
|---|---|--|
| | Rectificatif du 8 Novembre 2007 | Rectificatif du 6 Décembre 2011 |
| 4.3 Contre Indications | <p>Ce médicament est contre-indiqué en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - hypersensibilité à l'apomorphine - insuffisance hépatique - déficience intellectuelle - confusion mentale - manifestations psychotiques - association aux neuroleptiques antiémétiques (voir rubrique 4.5). <p>Ce médicament est généralement déconseillé lors de la grossesse (voir rubrique 4.6).</p> | <p>Ce médicament est contre indiqué en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • hypersensibilité à l'apomorphine ou aux excipients du produit, • insuffisance hépatique, • déficience intellectuelle, • confusion mentale, • manifestations psychotiques, • association aux neuroleptiques antiémétiques (voir rubrique 4.5) |
| 4.4 Mise en garde spéciales et précautions | <p>L'apomorphine doit être utilisée avec prudence en cas d'antécédents de troubles psychiques après administration d'antiparkinsoniens, d'affections cardiovasculaires récentes et sévères.</p> | <p>L'apomorphine doit être utilisée avec prudence en cas d'antécédents de troubles psychiques après administration d'antiparkinsoniens, d'affections cardiovasculaires récentes et sévères.</p> <p>L'apomorphine, particulièrement à doses élevées, pouvant causer un allongement de l'intervalle QT, une attention particulière est nécessaire chez les patients traités ayant un risque de présenter des «torsades de pointes».</p> |
| 4.4 Mise en garde spéciales et précautions d'emploi | <p>Les troubles digestifs et l'hypotension orthostatiques seront prévenus par l'administration de dompéridone par voie orale : débiter le dompéridone 4 jours avant le début du traitement par apomorphine, à la dose de 20 mg trois fois par jour ; arrêter progressivement le dompéridone à partir de la troisième semaine à raison d'une réduction de 10 mg tous les 3 jours sauf en cas d'apparition d'effets indésirables.</p> <p>[...]</p> <p>Des cas de jeu pathologique (compulsion au jeu), d'hypersexualité et d'augmentation de la libido ont été rapportés, chez des patients atteints de la maladie de Parkinson traités par des agonistes dopaminergiques, et notamment de l'apomorphine. Ces cas sont principalement survenus chez des patients traités par des posologies</p> | <p>Les troubles digestifs et l'hypotension orthostatique seront prévenus par l'administration de dompéridone par voie orale: débiter la dompéridone 4 jours avant le début du traitement par apomorphine, à la dose de 20 mg trois fois par jour; arrêter progressivement la dompéridone à partir de la troisième semaine à raison d'une réduction de 10 mg tous les 3 jours sauf en cas d'apparition d'effets indésirables.</p> <p>[...]</p> <p>Une dilution du produit permettrait de limiter l'apparition de nodules. (cf. Apokinon 10 mg/ml)</p> <p>Des cas de jeu pathologique (compulsion au jeu), d'hypersexualité et d'augmentation de la libido ont été rapportés, chez des patients atteints de la maladie de Parkinson traités par des agonistes dopaminergiques, et notamment de l'apomorphine. Ces cas sont principalement survenus chez des patients traités par des posologies</p> |

| | | Apokinin 30 mg/3 ml (1 %), solution injectable en stylo pré-rempli Apokinin 10 mg/ml, solution injectable (SC) | |
|---|---|--|--|
| | | Rectificatif du 8 Novembre 2007 | Rectificatif du 6 Décembre 2011 |
| | | élevées et ont été généralement réversibles après diminution des doses ou arrêt du traitement par agoniste dopaminergique (voir rubrique 4.8). | élevées et ont été généralement réversibles après diminution des doses ou arrêt du traitement par agoniste dopaminergique (voir rubrique 4.8). Ce médicament contient du métabisulfite de sodium et peut provoquer des réactions allergiques sévères et un bronchospasme |
| 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions | 1.1. Association contre indiquée + Neuroleptiques antiémétiques : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques. <i>Utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux</i> <u>Association déconseillée</u> + Neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine) : Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques. Chez le patient parkinsonien, l'agoniste dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques chez les parkinsoniens traités par agonistes dopaminergiques, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (l'arrêt brutal des dopaminergiques expose à un risque de « syndrome malin des neuroleptiques »). | <u>Associations contre-indiquées</u> + Neuroleptiques antiémétiques Antagonisme réciproque de la lévodopa et des neuroleptiques. Utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux.. <u>Associations déconseillées</u> Il est recommandé d'éviter l'association d'apomorphine avec d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT. + Neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine) Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques. L'agoniste dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques chez les parkinsoniens traités par agonistes dopaminergiques, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (l'arrêt brutal des dopaminergiques expose à un risque de « syndrome malin des neuroleptiques »). + Tétrabenazine Antagonisme réciproque entre le dopaminergique et la tétrabenazine. + Consommation d'alcool Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de | |

| Apokinin 30 mg/3 ml (1 %), solution injectable en stylo pré-rempli Apokinin 10 mg/ml, solution injectable (SC) | | |
|---|---|---|
| | Rectificatif du 8 Novembre 2007 | Rectificatif du 6 Décembre 2011 |
| | | <p>machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool</p> <p>Associations à prendre en compte</p> <p>+Autres médicaments sédatifs Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines</p> |
| 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines | Les patients traités par apomorphine présentant une somnolence, doivent être informés qu'ils ne doivent pas conduire de véhicules ni exercer une activité où une altération de leur vigilance pourrait les exposer eux-mêmes ou d'autres personnes à un risque d'accident grave ou de décès (par exemple l'utilisation de machines) jusqu'à sa disparition (voir rubrique 4.4). | L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament |
| 4.8 Effets indésirables | - des cas de jeu pathologique (compulsion au jeu), d'hypersexualité et d'augmentation de la libido ont été rapportés depuis la mise sur le marché (voir rubrique 4.4) | |
| 4.9 Surdosage | - Dépression respiratoire sévère : traitement par la naloxone. - Bradycardie : traitement par l'atropine. | - Dépression respiratoire sévère. - Bradycardie : traitement par l'atropine |