



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 octobre 2016

néostigmine

PROSTIGMINE 0,5 mg/1 mL, solution injectable

Boîte de 6 ampoules de 1 mL (CIP : 34009 308 703 6 5)

Laboratoire MEDA PHARMA

Code ATC	N07AA01 (Anticholinestérasique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Myasthénie. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 04/03/1998 Rectificatif du 9 septembre 2011 (voir annexe)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2016 N N07 N07A N07AA N07AA01	Système nerveux central Autres médicaments du système nerveux central Parasympathomimétique Anticholinestérasiques Néostigmine

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité PROSTIGMINE réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31 décembre 2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 7 septembre 2011, la Commission a considéré que le Service Médical Rendu (SMR) de PROSTIGMINE était important dans la myasthénie.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

- « - Myasthénie.
- Test à la prostigmine pour le diagnostic de la myasthénie.
- Décurarisation post-opératoire (après curarisation par curares non dépolarisant). »

Ces deux dernières indications ne sont pas concernées par le remboursement en ville.

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité dans la myasthénie.

Les données fournies, relatives à l'indication « décurarisation post opératoire », indication non remboursable en ville, ne sont pas prises en compte dans cet avis.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} avril 2010 au 31 mars 2013). Deux signaux de tolérance ont été confirmés durant cette période :

- Arrêt cardiaque
- Bloc auriculo-ventriculaire

Ces effets indésirables étaient déjà listés dans le RCP de PROSTIGMINE, aucune action de pharmacovigilance supplémentaire n'a été mise en place.

► Dans le cadre du programme de révision systématique des anciennes AMM, l'ANSM a effectué une réévaluation du rapport bénéfice/risque de PROSTIGMINE, en date du 30 juin 2015, qui reste favorable.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications du RCP ont été réalisées et modifient notamment les rubriques 4.2 « Posologie et modes d'administration », 4.4 « mises en garde et précautions d'emploi » et 4.3 « contre-indications ». Le tableau présentant ces modifications est fourni en annexe.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données d'utilisation

Selon les données IMS (cumul mobil annuel Printemps 2016), PROSTIGMINE n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

Selon les données GERS (cumul mobile annuel juillet 2016), environ 9 000 boîtes ont été vendues en ville (soit 54 000 unités) et 1 770 000 unités ont été vendues à l'hôpital.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la myasthénie ainsi que leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte¹.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 7 septembre 2011, la place de PROSTIGMINE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) - Myasthénie autoimmune - Centre de références de pathologie neuromusculaire Paris Est - Juillet 2015.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 7 septembre 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▮ La myasthénie est une maladie auto-immune qui entraîne des faiblesses musculaires fluctuantes et une fatigabilité excessive, qui peuvent altérer la qualité de vie des patients.
- ▮ PROSTIGMINE 0,5mg/1 ml entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de PROSTIGMINE 0,5mg/1 ml est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques administrables par voie orale, notamment MYTELASE et MESTINON.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par PROSTIGMINE reste important dans la myasthénie.

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 le traitement de la myasthénie.

▮ **Taux de remboursement proposé : 65%**

▮ **Conditionnements**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

06 ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DES MODIFICATIONS DU RCP SURVENUES DEPUIS LA DERNIERE EVALUATION PAR LA CT

	AMM en vigueur lors de la dernière soumission à la Commission de la Transparence en juin 2011	AMM en vigueur Rectificatif du 9 septembre 2011 Rectificatif du 28 août 2015 Rectificatif du 28 Juillet 2016
4.2 Posologie et mode d'administration	Non renseigné	<u>Myasthénie</u> Injection sous cutanée ou intramusculaire. <u>Adulte</u>: 2 à 5 ampoules par jour, réparties en 4 à 6 administrations, <u>Enfant</u>: 0,04 mg/kg/injection. <u>Test à la prostigmine :</u> <u>Adulte</u> : 0,5 à 1 mg par voie intramusculaire ou intraveineuse, associé éventuellement à une injection de 0,25 mg de sulfate d'atropine (pour limiter une possible crise cholinergique). <u>Enfant</u> : 0,05 mg/kg par voie intramusculaire ou intraveineuse, associé éventuellement à une injection de sulfate d'atropine (pour limiter une possible crise cholinergique). Lorsque l'amélioration du syndrome myasthénique est obtenue, elle débute dans les 15 minutes après l'injection (réduction du ptosis, disparition progressive de la diplopie). <u>Décurarisation post-opératoire (après curarisation par curares non dépolarisant) :</u> Pour antagoniser l'action d'un curare non-dépolarisant, il est recommandé d'attendre la réapparition d'une ventilation spontanée ou de quatre réponses au train de quatre appliquée sur le nerf ulnaire L'injection doit être lente (3 mn environ) afin d'éviter la survenue de variation trop brutale du rythme cardiaque. Le calcul de la dose se fera sur le poids idéal théorique. <u>Adulte</u> : 0,04 à 0,05 mg/kg en injection intraveineuse, sans dépasser 0,06 mg/kg. <u>Enfant</u> : 0,03 mg/kg en injection intraveineuse. Il existe un effet plafond, et des doses supérieures peuvent induire une

	AMM en vigueur lors de la dernière soumission à la Commission de la Transparence en juin 2011	AMM en vigueur Rectificatif du 9 septembre 2011 Rectificatif du 28 août 2015 Rectificatif du 28 Juillet 2016
		faiblesse musculaire des muscles des voies aériennes supérieures pouvant se traduire notamment par une apnée. L'administration simultanée de sulfate d'atropine à une posologie égale à la moitié de celle de la néostigmine, ou de glycopyrrolate à une posologie égale au quart de celle de la néostigmine est recommandée. Une surveillance attentive de la décurarisation l'état ventilatoire devra être poursuivie.
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	Non renseigné	<u>Mise en garde spéciales :</u> L'utilisation de fortes doses de néostigmine expose au risque de blocage neuromusculaire paradoxal. <u>Précautions d'emploi :</u> L'effet dépresseur respiratoire des dérivés de la morphine et des barbituriques peut être renforcé par le méthylsulfate de néostigmine. L'utilisation de néostigmine impose l'élimination préalable de toute cause physicochimique ou biochimique d'altération de la contraction musculaire. Utiliser la néostigmine avec précaution en cas de : • bronchite asthmatiforme, • hypotension, bradycardie, arythmie, hypotension, troubles de la conduction, traitement par des médicaments bradycardisants ou ralentissant la conduction cardiaque, • traitement par les β-bloquants (quelques cas de bradycardie extrême ont été rapportés après administration de néostigmine associée à de l'atropine)
4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	Non renseigné	<u>Associations déconseillées</u> + Fingolimod Potentialisation des effets bradycardisants pouvant avoir des conséquences fatales. Surveillance clinique et ECG pendant les 24 heures suivant la première dose <u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u>

	AMM en vigueur lors de la dernière soumission à la Commission de la Transparence en juin 2011	AMM en vigueur Rectificatif du 9 septembre 2011 Rectificatif du 28 août 2015 Rectificatif du 28 Juillet 2016
		+ Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque : (bisoprolol, carvedilol, métoprolol, nébivolol) Risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants). Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association. + Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique. Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (amiodarone, amisulpride, arsenieux, bepridil, chlorpromazine, cisapride, cyamemazine, diphémanil, disopyramide, dofetilide, dolasetron, droperidol, érythromycine, flupentixol, fluphenazine, halofantrine, haloperidol, hydroquinidine, ibutilide, levomepromazine, lumefantrine, methadone, mizolastine, moxifloxacin, pentamidine, pimozide, pipamperone, pipotiazine, quinidine, sertindole, sotalol, spiramycine, sulpiride, sultopride, tiapride, toremifène, vincamine, zuclopenthixol). Associations à prendre en compte + Médicaments atropiniques (imipraminiques, neuroleptiques phénothiaziniques, antispasmodiques, certains antihistaminiques H1 ...) : Il convient de prendre en compte le risque lié à l'association d'un médicament à action atropinique (imipraminiques, neuroleptiques phénothiaziniques, antispasmodiques, certains antihistaminiques H1...) chez un patient traité par anticholinestérasique. Outre la possible diminution de l'effet thérapeutique des médicaments atropiniques, de ce dernier, l'interruption brutale du traitement atropinique expose au risque de dévoiler alors les effets muscariniques du parasymphomimétique avec symptomatologie de type « crise cholinergique », pouvant se manifester notamment par des convulsions. Médicaments bradycardisants De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas notamment des antiarythmiques de classe Ia, des bêta bloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, des digitaliques, de la pilocarpine, des anticholinestérasiques... etc. + Autres médicaments anticholinestérasiques (donnés dans la maladie d'Alzheimer) : Il convient de prendre en compte l'association d'un médicament

	AMM en vigueur lors de la dernière soumission à la Commission de la Transparence en juin 2011	AMM en vigueur Rectificatif du 9 septembre 2011 Rectificatif du 28 août 2015 Rectificatif du 28 Juillet 2016
		anticholinestérasique, donné dans une indication telle que la myasthénie ou l'atonie intestinale, à un autre anticholinestérasique donné dans la maladie d'Alzheimer, en raison d'un Risque d'addition des effets indésirables de type cholinergiques, notamment digestifs. + Pilocarpine : Risque d'addition des effets indésirables cholinergiques, notamment digestifs et risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants). + Suxaméthonium : Risque d'allongement du bloc moteur, majoré en cas de déficit partiel en pseudocholinestérase. + Autres bradycardisants Risque de bradycardie excessive (addition des effets). Autres médicaments anticholinestérasiques Il convient de prendre en compte l'association d'un médicament anticholinestérasique, donné dans une indication telle que la myasthénie ou l'atonie intestinale, à un autre anticholinestérasique donné dans la maladie d'Alzheimer, en raison d'un risque d'addition des effets indésirables de type cholinergique, notamment digestifs. Médicaments atropiniques Il convient de prendre en compte le risque lié à l'association d'un médicament à action atropinique (imipraminiques, neuroleptiques phénothiaziniques, antispasmodiques, certains antihistaminiques H₁.) chez un patient traité par anticholinestérasique. Outre la possible diminution de l'effet thérapeutique de ce dernier, l'interruption brutale du traitement atropinique expose au risque de dévoiler alors les effets muscariniques du parasymphomimétique avec symptomatologie de type « crise cholinergique », pouvant se manifester notamment par des convulsions. Médicaments bradycardisants De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas notamment des antiarythmiques de classe Ia, des bêta bloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, des digitaliques, de la pilocarpine, des anticholinestérasiques ... etc. Associations faisant l'objet de précautions d'emploi Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvedilol, métoprolol, nébivolol)

	AMM en vigueur lors de la dernière soumission à la Commission de la Transparence en juin 2011	AMM en vigueur Rectificatif du 9 septembre 2011 Rectificatif du 28 août 2015 Rectificatif du 28 Juillet 2016
		Risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants). Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association. Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique. Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (amiodarone, amisulpride, arsenieux, bepridil, chlorpromazine, cisapride, cyamemazine, diphemanil, disopyramide, dofetilide, dolasetron, droperidol, érythromycine, flupentixol, fluphenazine, halofantrine, haloperidol, hydroquinidine, ibutilide, levomepromazine, lumefantrine, methadone, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, pimozide, pipamperone, pipotiazine, quinidine, sertindole, sotalol, spiramycine, sulpiride, sultopride, tiapride, toremifene, vincamine, zuclopenthixol). Associations à prendre en compte Pilocarpine Risque d'addition des effets indésirables cholinergiques, notamment digestifs et risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants). Suxaméthonium Risque d'allongement du bloc moteur, majoré en cas de déficit partiel en pseudocholinestérase. Autres bradycardisants Risque de bradycardie excessive (addition des effets).
4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines	Non renseigné	Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a été effectuée. Le myosis et les troubles d'accommodation potentiellement dus à la néostigmine peuvent affecter l'acuité visuelle et par conséquent les capacités de réaction lors de la conduite ou de l'utilisation de machines.
4.8. Effets indésirables	Non renseigné	La néostigmine peut avoir des effets indésirables fonctionnels sur le système nerveux autonome liés à une augmentation de l'activité pharmacologique cholinergique. Les effets peuvent être muscariniques ou nicotiniques et s'observent plus particulièrement chez les sujets vagotoniques. Les effets indésirables suivants ont été observés : Affections cardiaques Fréquence indéterminée : Arythmie (incluant bradycardie, tachycardie, blocs auriculo-ventriculaires, les lipothymies), syncope et hypotension. Affections du système immunitaire Fréquence indéterminée : Réactions anaphylactiques.

	AMM en vigueur lors de la dernière soumission à la Commission de la Transparence en juin 2011	AMM en vigueur Rectificatif du 9 septembre 2011 Rectificatif du 28 août 2015 Rectificatif du 28 Juillet 2016
		Affections oculaires Fréquence indéterminée : Myosis, augmentation de la sécrétion lacrymale. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Fréquence indéterminée : Augmentation de la sécrétion bronchique, bronchospasmes. Affections gastro-intestinales Fréquence indéterminée : Nausées, vomissement, augmentation de la salivation, flatulence, diarrhée, crampes abdominales et augmentation du péristaltisme. Affections de la peau et du tissu sous-cutané Fréquence indéterminée : Hyperhidrose, éruption maculopapuleuse, urticaire. Affections musculo-squelettiques et systémiques Fréquence indéterminée : Crampes musculaires, asthénie musculaire, fasciculation et soubresauts musculaires. Les effets cholinergiques cèdent en réduisant la posologie de néostigmine ou en injectant par voie sous-cutanée ou intramusculaire 1/4 de mg de sulfate d'atropine à renouveler si nécessaire. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr
5.3. Données de sécurité préclinique	Non renseigné	Bien que les données disponibles sur le pouvoir mutagène de la néostigmine soient limitées, elles ne semblent pas suggérer d'effet mutagène. Il n'existe pas de données sur le pouvoir tumorigène potentiel.