

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

11 janvier 2017

*apomorphine (chlorhydrate)***APOKINON 10 mg/mL, solution injectable (SC)**

B/10 ampoules de 5 ml (CIP : 34009 355 622 9 6)

**APOKINON 5 mg/mL solution injectable (SC)**

B/10 ampoules de 10 ml (CIP : 34009 497 406 4 2)

**APOKINON 30 mg/3 mL, solution injectable en stylo pré-rempli**

B/1 (CIP : 34009 338 705 7 7)

B/5 (CIP : 34009 338 706 3 8)

Laboratoire AGUETTANT

Code ATC	<b>N04BC07 (agoniste dopaminergique stimulant les récepteurs D1 et D2)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indication concernée	<b>« Traitement des fluctuations motrices (phénomène on-off) chez les patients atteints de la maladie de parkinson insuffisamment contrôlés par un traitement antiparkinsonien par voie orale. »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : <ul style="list-style-type: none"><li>- APOKINON 30 mg/3 ml, solution injectable en stylo pré-rempli : 16/03/1995</li><li>- APOKINON 10 mg/ml, solution injectable en ampoule : 30/11/2000</li><li>- APOKINON 5 mg/ml, solution injectable en ampoule : 23/11/2010</li></ul>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2016 N                    Système nerveux N04                Antiparkinsoniens N04B              Dopaminergiques N04BC            Agonistes dopaminergiques N04BC07        Apomorphine.

## 02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 02/03/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 20 juin 2012, la Commission a considéré que le SMR de APOKINON restait important dans l'indication de l'AMM.

L'indication d'APOKINON a été harmonisée le 29/12/2015 avec le RCP européen de la spécialité APO-GO pen (SmPC UK, date de dernière révision du texte : 28/08/2015). L'ancien libellé d'indication était le « traitement d'appoint des fluctuations sévères d'activité de la dopathérapie au cours de la maladie de Parkinson (phénomène on-off). » Cette modification ne modifie ni la place dans la stratégie thérapeutique d'APOKINON (figurant dans le guide HAS sur le parcours de soins de la maladie de Parkinson, cf. p 81 du guide), ni la population cible. La prescription d'apomorphine ne doit être envisagée qu'après échec d'un traitement associant les antiparkinsoniens des classes pharmacothérapeutiques suivantes : agoniste dopaminergique (voie orale ou transdermique), COMT et IMAO B.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indication thérapeutique

« Traitement des fluctuations motrices (phénomène on-off) chez les patients atteints de la maladie de parkinson insuffisamment contrôlés par un traitement antiparkinsonien par voie orale. »

### 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.

### 04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données de tolérance.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques « contre-indications », « effets indésirables » et « mises en garde et précautions d'emploi ». Il concerne notamment :

- L'ajout des contre-indications suivantes : « enfants et adolescents de moins de 18 ans », « dépression respiratoire » et « démence ».

Le RCP précise aussi que :

- o pour le Stylo injecteur « un traitement intermittent à l'apomorphine n'est pas indiqué pour les patients ayant une réaction « on » à la lévodopa accompagnée de dyskinésies ou dystonies sévères. ».
- o Pour les ampoules : « un traitement intermittent à l'apomorphine, additionnel à la perfusion continue, n'est pas indiqué pour les patients ayant une réaction « on » à la lévodopa accompagnée de dyskinésies ou dystonies sévères. »
- La rubrique mises en gardes et précautions d'emploi fait état de troubles du contrôle des impulsions (rubrique 4.4). Le RCP précise que « les patients doivent être surveillés de façon régulière à la recherche de l'apparition de troubles du contrôle des impulsions. Les patients et leur entourage doivent être avertis sur le fait que des troubles du contrôle des impulsions incluant des jeux pathologiques, une augmentation de la libido, une hypersexualité, des dépenses ou achats compulsifs, une consommation excessive de nourriture et une alimentation compulsive peuvent survenir chez des patients traités par agonistes dopaminergiques, y compris APOKINON. Une réduction de la dose ou un arrêt progressif du traitement doivent être envisagés si de tels symptômes apparaissent. »
- L'ajout des effets indésirables « agressivité » et « agitation » (rubrique 4.8).

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

### 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel été 2016), APOKINON a fait l'objet de 3 462 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative de ces données.

Le laboratoire a fait état d'autres données d'utilisation :

- le laboratoire estime que le nombre de patients traités par stylos pré-remplis (injections intermittentes) à un peu moins de 400 et le nombre de patients sous perfusion continue (avec les ampoules) à environ 1 800, sur la base de données de ventes.
- d'une étude de suivi française, monocentrique<sup>1</sup> de 23 patients traités par des injections continues d'apomorphine pendant une durée moyenne de 12 mois
- d'une étude de cohorte, prospective, ouverte, multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer en France en situation réelle<sup>2</sup>, l'impact des perfusions SC continue d'APOKINON sur la qualité de vie des patients. Le critère de jugement a été la différence entre les scores PDQ-39 mesurés au début du traitement et 6 mois plus tard. Les données tendent à confirmer

<sup>1</sup> Drapier S et al. Perfusions d'apomorphine chez des patients atteints d'une maladie de Parkinson évoluée et chez lesquels la stimulation sous-thalamique est contre-indiquée. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18 :40-4.

<sup>2</sup> Drapier S et al. Quality of life in Parkinson's disease improved by apomorphine pump: the OPTIPUMP cohort study. *J Neurol* 2016;6:1111-9.

l'intérêt de l'apomorphine dans la prise en charge de ces patients en notant cependant leur très faible niveau de preuve compte tenu de la méthodologie mise en œuvre pour les recueillir : 100 patients ont terminé l'étude sur les 142 inclus, analyse per protocole évaluation de type avant/après...).

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la maladie de Parkinson et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>34</sup>.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 20 juin 2012, la place d'APOKINON dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

L'information du RCP a été modifiée pour renforcer le bon usage de ce médicament. Il précise désormais (critères de sélection des patients candidats au traitement par APOKINON) que « les patients chez qui le traitement par APOKINON est indiqué doivent pouvoir reconnaître les symptômes annonciateurs de la phase « off » et être capables de se faire leurs injections ou disposer d'un accompagnant capable de faire les injections à leur place si nécessaire. » Le traitement par l'apomorphine doit être instauré par un spécialiste. Le patient doit être suivi par un médecin expérimenté dans le traitement de la maladie de Parkinson (neurologue). Le traitement du patient par la lévodopa, seule ou en association avec d'autres agonistes dopaminergiques, doit être optimisé avant le début du traitement par APOKINON.

**Bien que les spécialités à base de dompéridone n'aient pas d'AMM en prévention des nausées et vomissements**, selon le RCP d'APOKINON, chez les patients traités par l'apomorphine, l'administration de dompéridone est envisageable pour prévenir les troubles digestifs et l'hypotension orthostatique. Le RCP précise qu'il existe une « légère augmentation du risque d'effets indésirables cardiaques graves liés à l'utilisation de la dompéridone ». Ce risque a particulièrement été observé chez les patients âgés de plus de 60 ans, chez les patients traités par une dose quotidienne de plus de 30 mg, ou en cas de prise concomitante de médicaments qui allongent l'intervalle QT ou d'inhibiteurs du cytochrome P450 3A4. Aussi, le RCP précise que la dose de dompéridone doit être ajustée à la dose minimale efficace et le traitement arrêté dès que possible. Avant la décision d'instaurer le traitement par dompéridone et apomorphine, les facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT doivent être évalués soigneusement chez chaque patient avant le début du traitement et pendant le traitement. Les facteurs de risque importants comprennent les affections cardiaques sous-jacentes telles que l'insuffisance cardiaque congestive, l'insuffisance hépatique sévère ou les déséquilibres électrolytiques significatifs. De plus, un traitement ayant un effet possible sur l'équilibre électrolytique, le métabolisme par le CYP3A4 ou l'intervalle QT doit être évalué. La surveillance d'un effet sur l'intervalle QTc est recommandée. Le patient doit être informé qu'il doit signaler les symptômes cardiaques éventuels incluant palpitations, syncope ou lipothymie. Ils doivent également signaler les modifications cliniques susceptibles d'entraîner une hypokaliémie telles que gastro-entérite ou instauration d'un traitement diurétique. Lors de chaque consultation, les facteurs de risque doivent être réévalués. Pour rappel, l'utilisation de la dompéridone a fait l'objet d'une lettre aux prescripteurs en 2014<sup>5</sup> et d'une réévaluation par la Commission en juillet 2015.

<sup>3</sup> Maladie de Parkinson, Guide du parcours de soins, Haute Autorité de Santé, septembre 2016.

<sup>4</sup> Trenkwalder C et al. Mise au point. Rapport de consensus d'un groupe d'experts sur l'utilisation de l'apomorphine dans le traitement de la maladie de Parkinson. Recommandations de pratique clinique. Parkinsonism Relat Disord 2015 ;21:1023-30.

<sup>5</sup> Médicaments contenant de la dompéridone : Nouvelles recommandations visant à minimiser les risques cardiaques. Lettre aux professionnels de santé, ANSM, septembre 2014.

## 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 20 juin 2012 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

- ▶ La maladie de Parkinson 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 indésirables de l'apomorphine dans le traitement des fluctuations motrices (phénomène on-off) chez les patients atteints de la maladie de Parkinson insuffisamment contrôlés par un traitement antiparkinsonien par voie orale reste important.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de seconde intention.
- ▶ Il n'y a pas de comparateur pour la forme injectable en injections intermittentes (stylo pré-rempli) qui est utilisée en cas de fluctuations motrices (phénomène on-off) insuffisamment contrôlées par un traitement oral ou transdermique bien conduit. Pour la forme injectable utilisée en perfusion continue (ampoules), DUODOPA représente une alternative. Les alternatives thérapeutiques médicamenteuses (administration entérale de lévodopa-carbidopa) ou non médicamenteuses (stimulation cérébrale profonde) existent mais sont peu nombreuses.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par APOKINON reste important dans l'indication 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 l'indication 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.