



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 février 2020

seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. NYXOÏD – Inscription

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Pour ce dossier, M. Thierry ne peut ni participer aux débats ni au vote.

[REDACTED], pour la HAS.- Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité NYXOÏD 1,8 mg, en solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose prête à l'emploi, à base de naloxone des laboratoires Mundi Pharma sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication suivante : « NYXOÏD est destiné à une administration immédiate en tant que traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, connu ou suspecté, se manifestant par une dépression respiratoire et/ou du système nerveux central, à la fois dans un environnement non médical et un environnement de soins. ».

NYXOÏD est ainsi destiné à une administration en urgence dans l'attente des services de secours et d'une prise en charge médicalisée avec administration de naloxone injectable par des professionnels de santé.

Pour rappel, vous avez évalué deux autres spécialités à base de naloxone indiquées dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes en 2018. La première était la spécialité NALSCUE, également une solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose, pour laquelle vous avez octroyé un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique. L'argumentaire vous a été rappelé en page 3 du projet d'avis. Vous avez également évalué la spécialité PRENOXAD, solution injectable en seringue préremplie pour administration intramusculaire, pour laquelle vous avez octroyé un SMR important et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique.

Pour ces deux spécialités, vous aviez également octroyé un ISP, également sollicité pour la spécialité NYXOÏD.

Pour la suite de la présentation, je ferai principalement un parallèle entre NYXOÏD et NALSCUE qui sont les deux formes destinées à une administration nasale.

Il est à noter que ces deux spécialités diffèrent sur les points suivants : la population concernée par naloxone est restreinte à l'adulte et à l'adolescent âgé de 14 ans et plus tandis que NALSCUE est également indiqué chez l'enfant d'un mois et plus. La dose de naloxone délivrée par pulvérisation pour le NYXOÏD nécessite une seule pulvérisation dans une narine à chaque administration, là où la dose délivrée de NALSCUE était deux fois moindre en termes de concentration et nécessitait deux pulvérisations. La spécialité NYXOÏD nécessite d'une prescription médicale là où NALSCUE est sous prescription médicale facultative.

Un élément de contexte est à prendre en considération, la spécialité NALSCUE a été inscrite uniquement sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, permettant la délivrance à la fois l'hôpital, dans les CSAPA et les CAARUD, mais sans mise à disposition en ville, faute d'accord sur le prix. Par ailleurs, le laboratoire commercialisant la spécialité NALSCUE a informé de l'arrêt de réapprovisionnement du marché français pour cette spécialité courant fin 2020.

Concernant le besoin médical, il est à rappeler qu'en raison de leur effet sur les centres cérébraux de commande de la respiration, les opioïdes consommés à haute dose peuvent provoquer une dépression respiratoire pouvant conduire au décès. Les principaux signes et symptômes du surdosage aux opioïdes sont un trouble de la conscience pouvant aller jusqu'au coma, un myosis bilatéral serré et une bradypnée.

L'OMS a défini en 2014, les populations exposées à un risque plus élevé de surdosage aux opioïdes. C'étaient à la fois les personnes ayant une addiction aux opioïdes, en particulier suite à une tolérance réduite, les personnes consommant des opioïdes sous forme injectable, les personnes consommant des opioïdes en association avec d'autres sédatifs et/ou de l'alcool et enfin l'entourage proche des personnes en possession d'opioïdes avec, par exemple, l'intoxication accidentelle des enfants.

L'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies a estimé qu'en France en 2013, environ 220 000 personnes étaient dépendantes d'opioïdes et le nombre de cas fatals de surdosage aux opioïdes approché par la base de CepiDC et l'enquête DRAMES a été estimé à au moins 400 par an.

Pour rappel, la prise en charge actuelle du surdosage aux opioïdes repose sur l'inversion des effets des opioïdes via l'administration, dans un délai le plus court possible, de naloxone. Cette prise en charge en urgence se fait dans un contexte d'organisation territoriale des transports sanitaires et des structures d'urgence, visant à améliorer la couverture du territoire en soins d'urgence. Les spécialités à base de naloxone disponibles actuellement en France sont les deux spécialités NALSCUE et PRENOXAD à prescription médicale facultative et on a également les spécialités de naloxone injectables à prescription médicale obligatoire mais dispensables uniquement dans les structures médicales.

De ce fait, le besoin médical est considéré comme partiellement couvert compte tenu du nombre de décès liés à un surdosage aux opioïdes malgré l'administration de naloxone selon la prise en charge actuelle.

Concernant les données fournies dans le dossier NYXOÏD, nous avons des données de pharmacocinétique issues d'une étude réalisée chez 89 sujets sains adultes ayant pour objectif de comparer le profil pharmacocinétique de la naloxone selon différentes voies d'administration et à différentes doses : trois doses par voie intranasale, une dose par voie injectable et une dose par voie intramusculaire.

Cette étude a principalement montré que le t_{max} médian associé à l'administration intranasale de naloxone était de 30 minutes pour des doses intranasales de 2 mg (la dose validée par l'AMM de NYXOÏD est de 1,8 mg) et de 10 minutes pour des doses de 0,4 mg en intramusculaire.

Les C_{max} moyennes respectives ont été de 2,87 ng/ml à la dose intranasale de 2 mg et 1,27 ng/ml à la dose intramusculaire de 0,4 mg. Le temps moyen pendant lequel des concentrations plasmatiques supérieures ou égales à la moitié de la C_{max} ont été maintenues a été plus long avec la voie intranasale (1,27 heure à la dose de 2 mg) comparativement à la voie intramusculaire (1,09 heure). Une durée d'action plus longue avec la voie intranasale est donc anticipée.

La demi-vie plasmatique moyenne de la naloxone chez les sujets sains a été quant à elle estimée à 1,4 heure à la dose de 2 mg par voie intranasale et à 1,3 heure à la dose de 0,4 mg par voie intramusculaire.

À titre de comparaison, lors de l'évaluation de la spécialité NALSCUE en 2018, les données étaient issues de deux études de pharmacocinétique comparant également le profil pharmacocinétique de la naloxone intranasale à la naloxone intramusculaire chez respectivement 20 et 36 sujets dans chaque étude. Vous aviez également des données d'ATU (une ATU de cohorte avait été mise en place pour le NALSCUE) ayant rapporté 1543 patients inclus et 1069 kits distribués avec une utilisation en situation de surdosage aux opioïdes chez 18 personnes au total, toutes avec une évolution favorable.

Concernant la tolérance pour le NYXOÏD, les risques importants identifiés dans le cadre du PGR qui accompagne l'AMM sont la récurrence de dépression respiratoire et la précipitation des effets indésirables opiacés. Selon le RCP, l'effet indésirable le plus fréquemment observé après administration de naloxone est la nausée. Les autres effets indésirables fréquemment observés au cours des études cliniques et de l'expérience post-commercialisation étaient les sensations vertigineuses, céphalées, tachycardies, hypotension et hypertension.

D'un point de vue national, il est important de rappeler l'histoire concernant le programme de prévention de la mortalité par surdosage aux opioïdes en France. La mise en place d'un tel programme avait initialement fait l'objet d'un avis favorable de la Commission Addictions de la DGS en 2008 ainsi que de la Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes de l'ANSM en 2009. Cet avis avait été rendu en considérant notamment, d'après la revue de la littérature, l'absence d'incitation à la consommation d'opioïdes avec ce type de programme, l'absence de récurrence de la dépression respiratoire consécutive à un effet rebond et une faible proportion de syndromes de sevrage. En 2015, il y a eu des recommandations de l'OMS visant à améliorer la disponibilité de la naloxone auprès des usagers de drogue et notamment des personnes susceptibles d'être témoins d'un surdosage. À la suite de ces recommandations, la Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes de l'ANSM a rendu un avis favorable à ce que la voie nasale soit envisagée pour l'administration de la naloxone par les usagers de drogues et les tiers ; que la voie injectable soit retenue pour son administration afin de permettre une mise à disposition rapide de la naloxone auprès des usagers de drogue et des tiers ; que la mise à disposition de la naloxone pour les détenus à leur sortie de prison ainsi qu'auprès des usagers après un sevrage aux opiacés soit une priorité.

Enfin, le Ministère des Solidarités et de la Santé a publié en juillet 2019 une feuille de route 2019-2022 sur la stratégie de prévention et de prise en charge des surdosages d'opioïdes qui a mentionné la nécessité d'un élargissement de la mise à disposition de la naloxone prête à l'emploi auprès des usagers parmi les cinq objectifs visés.

Dans le cadre de cette demande d'inscription, le laboratoire sollicite un SMR important, une ASMR IV au même titre que la spécialité NALSCUE et un ISP comme la spécialité NALSCUE.

Par ailleurs, nous avons également reçu une contribution de l'association AIDES.

M. LE PRÉSIDENT. - M^{me} Simonin va nous la présenter.

M^{me} SIMONIN.- Nous avons reçu une contribution de l'association AIDES. Elle est soutenue également par France patients experts addictions, Fédération Française des addictions, SOS Addictions, la Fédé addictions, L630, Safe.

Ils notent une augmentation de la mortalité liée au surdosage des opioïdes et de nouveaux profils d'usagers notamment sur les traitements de substitution, ainsi que ceux sous antalgique aux opioïdes qui peuvent être confrontés à des surdosages.

Le surdosage aux opioïdes demande une action rapide et nécessaire. Il y a un temps court pour agir et donc le spray nasal est une galénique adaptée pour avoir agi rapidement. Ils rappellent ce qui a été donné au niveau scientifique. Ils relèvent également qu'avec le Brexit, la forme fabriquée en Grande-Bretagne ne sera pas disponible en décembre 2020, que cette forme n'avait pas d'accord sur le prix au niveau du CEPS et que c'était une absence de délivrance dans les pharmacies d'officine.

La plus-value par rapport à la forme injectable, c'est qu'il y a possibilité d'erreur sur la forme injectable puisque la seringue peut injecter cinq doses à la fois. L'absence de bague de sécurité expose à une injection par erreur de cinq doses en une fois.

Dans la synthèse, c'est la facilité d'utilisation, l'autre forme qui ne sera pas disponible en décembre 2020. La forme intranasale, si on forme les aidants, peut être administrée par un aidant. Le mode d'administration est plus facile à administrer que la forme intramusculaire et les secours qui parfois peinent à arriver pour administrer les formes en IV sur les lieux de l'incident.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour ces précisions.

Quelqu'un veut-il prendre la parole ?

M^{me} le D^r GARNIER.- Une interrogation par rapport à NALSCUE et PRENOXAD, qui étaient sous prescription médicale facultative alors que celui-ci est sous prescription médicale obligatoire. Y a-t-il une raison de le mettre sur liste I ? Est-ce une harmonisation européenne ? Comment est-il délivré dans les autres pays européens ?

[REDACTED] pour la HAS.- C'est lié au contexte des AMM. NALSCUE et PRENOXAD avaient des AMM nationales. Sur NYXOÏD, c'est une AMM centralisée. C'est pourquoi une prescription obligatoire a été décidée pour ce produit.

M. le D^r BLONDON.- Cela limite son intérêt pour l'accès aux usagers.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous pouvons que regretter que NALSCUE, évalué ici de façon assez positive, n'ait pas été commercialisé.

[REDACTED] pour la HAS.- En discutant avec l'ANSM, il faudrait que le laboratoire dépose une demande de variation pour modifier ses conditions de prescription, mais ce n'est pas à l'ordre du jour. Dans votre avis, vous pouvez mentionner dans les recommandations inhérentes à la prise en charge qu'une prescription médicale facultative serait bienvenue pour NYXOÏD comme pour les deux autres spécialités, là où il y avait un intérêt.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela paraît important. Cela avait été longuement discuté pour NALSCUE. Il y avait eu des discussions longues et précises. Nous nous félicitons de mettre à disposition de patients à risque un produit qui n'était pas prescription médicale obligatoire. Nous avons un produit tout à fait comparable à NALSCUE mais avec prescription médicale obligatoire, ce que nous pouvons regretter. Nous pourrions le dire peut-être.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous regrettons vraiment que NALSCUE n'ait pas été mis à disposition malgré les efforts que nous avons faits pour cela.

M. Le P^r MERCIER.- Le Brexit a bon dos. C'est juste un problème commercial.

M. LE PRÉSIDENT.- Tout à fait. Nous allons laisser Michel Barnier travailler. Apparemment, il n'y aura pas de problème sur le plan commercial entre la Grande-Bretagne et la France. Parler du Brexit pour un médicament, c'est curieux.

Y a-t-il d'autres questions ?

(Réponse négative)

L'exposé de [REDACTED] était très complet. Nous sommes dans le cas de figure typique de NALSCUE, avec cette petite réticence sur la mise à disposition.

Pour le SMR, celui demandé par le laboratoire est important, qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 19 voix.

Pour l'ASMR, nous avons vu que c'était un produit vraiment proche de NALSCUE qui avait un ASMR IV. Nous proposons de voter pour un ASMR identique, en précisant que c'est ASMR IV « comme NALSCUE ». C'est de ouïl y aurait de plus précis dans le libellé.

M. Le P^r MERCIER.- Si NALSCUE avait continué sa vie, ce serait ASMR V par rapport à NALSCUE. Est-ce qu'on aligne sur le fait que l'on prend acte du décès virtuel de NALSCUE ?

M^{me} KONE, pour la HAS.- Quand les développements sont concomitants, nous mettons l'ASMR « au même titre que telle spécialité ». C'est le cas. Nous avons vu NALSCUE il y a moins de deux ans.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui. Nous sommes dans une situation différence.

M. Le P^r MERCIER.- Très bien. Excusez-moi.

M. LE PRÉSIDENT.- Non, c'est une remarque pertinente.

Qui est pour un ASMR IV comme NALSCUE ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR IV : 18 voix

Abstention : 1

Le laboratoire sollicite un ISP. Lorsque nous avons évalué NALSCUE, il avait un ISP. Vous connaissez les critères. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

Reconnaissance d'un ISP : 18 voix

Abstention : 1 voix

M^{me} le D^r DEGOS.- En ajoutant la demande d'élargir la prescription. L'ISP est conditionné par cela à la limite.

M. LE PRÉSIDENT.- Pour le mode de prescription, il faut regretter. C'est un retour en arrière que la prescription médicale soit obligatoire. Nous pouvons le regretter et l'écrire.

L'ANSM s'empare de ce problème aussi ?

M^{me} FERARD, pour l'ANSM.- De ce que je sais de la position de la direction produits, nous sommes dans le même sens. Ils auraient préféré avoir le même statut que pour les autres, en national. Après, comme cela a été dit, c'est une procédure européenne. Si cela a été mis au niveau de l'AMM centralisée, cela doit s'appliquer aussi pour la France. La seule solution serait que le laboratoire demande une variation pour modifier l'AMM, ce qui a été fait ou va être fait ? Je n'ai pas l'information.

[REDACTED], pour la HAS.- Je ne sais pas. Ce n'était pas connu.

M^{me} FERARD, pour l'ANSM.- A priori, il faudrait que le laboratoire demande une variation au niveau européen, pour modifier ce qu'il y a dans le RCP. Après, c'est plutôt national.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous le préciserons. Si cela peut aider la progression de ce dossier, ce dont je ne suis pas certain.

M. Le P^r MERCIER.- Dans le domaine des regrets, puisque nous en avons exprimé, pourrions-nous exprimer le regret que l'association de patients utilise la novlangue du style usager/usagère ? Cela a été introduit, mais cela perturbe les vieux que nous sommes.

M. LE PRÉSIDENT.- Il faudra s'y faire.

M^{me} SIMONIN.- France Assos Santé, ce sont les usagers de la santé. Nous le sommes de la naissance à la mort. Ce n'est pas uniquement le curatif, mais aussi la prévention.

M. Le P^r MERCIER.- C'était la rédaction orthographique d'usager/usagère, citoyen/citoyenne.

M^{me} SIMONIN.- C'est l'inclusif.

M. le P^r CLANET.- Cela ne nous améliore pas vis-à-vis de l'innovation.

M. LE PRÉSIDENT.- Il faut se méfier de ces réflexions. Nous sommes enregistrés. Nous notons ta remarque, mais nous ne l'inscrirons pas dans le projet d'avis.

Si nous pouvions adopter sur table, ce serait bien.

██████████, pour la HAS.- Nous voulions vous proposer les libellés.

Concernant le SMR, c'est un SMR important dans l'indication de l'AMM

Pour l'ASMR, ce serait le libellé suivant : « Prenant en compte les données de pharmacocinétique de la naloxone administrée par voie intranasale, le profil connu d'efficacité et de tolérance de la naloxone sous sa forme injectable en structure médicalisée, et l'absence de donnée disponible sur la prise en charge ayant suivi l'administration de NYXOÏD, la Commission considère que NYXOÏD apporte une ASMR IV comme NALSCUE en tant que traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, connu ou suspecté se manifestant par une dépression respiratoire et/ou du système nerveux central à la fois dans un environnement non médical et un environnement de soins. »

C'est un libellé aligné sur celui de NALSCUE.

Pour l'ISP, nous proposons aussi un libellé aligné sur celui de NALSCUE et PRENOXAD.

« Compte tenu de la gravité de la situation de surdosage aux opioïdes, l'incidence des décès liés à ces surdosages et la prévalence des personnes à risque (usagers dépendants, consommateurs d'opioïdes injectables, polyconsommateurs ou famille des personnes consommatrices), du besoin médical partiellement couvert en raison de la persistance de décès malgré l'administration des soins d'urgence disponibles dans les structures médicalisées dans un contexte où l'administration de naloxone peut être retardée, de la réponse partielle au besoin médical identifié (données d'efficacité reposant sur des études de faible niveau de preuve : données pharmacocinétiques), la possibilité de repérage et d'accompagnement des patients dépendants, et de renforcement des messages de réduction des risques au cours des formations accompagnant la dispensation de NYXOÏD, et de l'absence de démonstration d'impact sur l'organisation des soins, NYXOÏD est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique. »

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, ██████████, personnellement, cela me convient.

Et vous ?

(Réponse positive)

Nous pouvons adopter sur table. Il faut voter.

(Il est procédé au vote.)

Adopté à l'unanimité.

██████████, pour la HAS.- Pour information, une fiche de bon usage sera réalisée pour l'usage des trois spécialités à base de naloxone vues récemment.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous la verrons ici en commission.

M^{me} le P^r BRAGUER.- C'est la peine de mettre NALSCUE, s'il n'est plus commercialisé ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Avec les médicaments non disponibles, c'est confusant.

[REDACTED], pour la HAS.- Le laboratoire a annoncé un arrêt d'approvisionnement fin 2020. Nous prévoyons la fiche dans les mois qui arrivent, donc récemment.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Merci beaucoup.
La fiche de bon usage passera par chez nous.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Oui, la Commission.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est important. La fiche a un bon retentissement. La validation par la CT me paraît importante compte tenu des retombées que cela peut avoir.

seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire