

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis****7 février 2018***Date d'examen par la Commission : 13 décembre 2017**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 10 janvier 2018
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 7 février 2018.****naloxone*****NALSCUE 0,9 mg/0,1 ml, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose**
B/1 (CIP : 3400930110751)

Laboratoire INDIVIOR

Code ATC	V03AB15 (antidotes)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« NALSCUE 0,9 mg/0,1 ml, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose est indiqué chez l'adulte et l'enfant d'un mois et plus, dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, caractérisés ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et dans l'attente d'une prise en charge par une structure médicalisée. L'utilisation de NALSCUE 0,9 mg/0,1ml, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose ne se substitue pas aux soins d'urgence dispensés par une structure médicale ».

SMR	Important
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les seules données rapportées sur la survie issues de l'ATU de cohorte, non comparatives et non exhaustives, qui ont montré une évolution favorable chez 18 patients traités par naloxone intranasale pour un surdosage aux opioïdes, - le profil connu d'efficacité et de tolérance de la naloxone sous sa forme injectable, - l'absence de donnée disponible sur la prise en charge ayant suivi l'administration de NALSCUE, <p>la Commission considère que NALSCUE apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, caractérisés ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et dans l'attente d'une prise en charge par une structure médicalisée.</p>
ISP	NALSCUE est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Compte tenu des données de pharmacocinétique disponibles chez l'adulte et du profil d'efficacité et de tolérance connu pour la naloxone et malgré l'absence de donnée chez l'enfant et de donnée sur la survie de bon niveau de preuve, la Commission considère que NALSCUE peut être utilisé conformément à son AMM, « dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, caractérisés ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et dans l'attente d'une prise en charge par une structure médicalisée ».</p> <p>Toutes les personnes à risque de surdosage aux opioïdes devraient bénéficier d'un kit de pulvérisation nasale de naloxone.</p>
Recommandations	<p>▸ Autres demandes</p> <p>La Commission insiste sur le strict respect des conditions d'utilisation définies dans le RCP et sur la nécessaire formation des patients et de leur entourage au repérage des situations de surdosage aux opioïdes et aux instructions d'utilisation, dès que NALSCUE est prescrit ou dispensé.</p> <p>Les structures d'urgence doivent être immédiatement prévenues dès repérage d'une situation de surdosage chez un tiers et avant pulvérisation de NALSCUE.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 28 juillet 2017 Engagements dans le cadre de l'AMM : plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	- <u>Médicament non soumis à prescription médicale</u> - ATU de cohorte octroyée le 26 juillet 2016 et définition des structures autorisées à dispenser NALSCUE selon la note d'information du 20/12/2016 de la DGS, DSS et DGOS ¹ (voir rubrique « 8.3 Données issues de l'ATU : rapport périodique du 26 mai au 25 juin 2017 »)
Classification ATC	2016 V Divers V03 Tous les autres produits thérapeutiques V03A Tous les autres produits thérapeutiques V03AB Antidotes V03AB15 naloxone

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, et celle des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité NALSCUE, naloxone par pulvérisation nasale, dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, caractérisés ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et dans l'attente d'une prise en charge par une structure médicalisée, chez les patients âgés d'un mois et plus.

Pour rappel, la naloxone est déjà disponible pour la prise en charge des surdosages aux opioïdes mais uniquement par voie injectable. NALSCUE est une solution délivrée par pulvérisation nasale. La prise en charge proposée dans le cadre de l'utilisation de NALSCUE consiste à ce qu'un tiers contacte systématiquement les services de secours, administre la naloxone par pulvérisation nasale, et qu'une surveillance soit réalisée par la suite dans une structure médicale, avec ou sans réadministration de naloxone, sous forme injectable cette fois-ci, selon l'état du patient².

NALSCUE a fait l'objet d'une ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) de cohorte octroyée par l'ANSM le 26 juillet 2016. A la date du 5 décembre 2017, 1 543 patients y ont été inclus. Les structures autorisées à dispenser NALSCUE dans le cadre de cette ATU ainsi que les critères d'inclusion des patients dans la cohorte ont été actualisées dans la note d'information de la DSS, DGS et DGOS du 20 décembre 2016¹ (voir rubrique « 8.3 Données issues de l'ATU : rapport périodique du 26 mai au 25 juin 2017 »).

Conformément au libellé d'AMM de NALSCUE, l'utilisation de cette spécialité ne se substitue pas aux soins d'urgence dispensés par une structure médicalisée. Les instructions concernant le mode d'administration de NALSCUE doivent être fournies au patient et à son entourage dès la prescription et/ou la dispensation de NALSCUE². Les principes de l'administration de NALSCUE sont récapitulés dans la fiche pratique élaborée par l'ANSM concomitamment à la mise à disposition de cette spécialité en ATU (voir Annexe).

¹ Direction Générale de la Santé, Direction de la Sécurité Sociale, Direction Générale de l'Offre de Soins. Note d'information du 20/12/2016 complétant la note d'information n°DGS/SP3/PP2/DGOS/PF2 du 11 juillet 2016. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Mise-a-disposition-elargie-du-spray-nasal-de-naloxone-Nalscue-Point-d-information> [consulté le 16/10/2017].

² Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Fiche pratique NALSCUE. 2016. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ee910b7473cc1d58c4dba8964b776c6d.pdf [consulté le 16/10/2017].

NALSCUE est en prescription médicale facultative.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« NALSCUE 0,9 mg/0,1ml, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose est indiqué chez l'adulte et l'enfant d'un mois et plus, dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, caractérisés ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et dans l'attente d'une prise en charge par une structure médicalisée.

L'utilisation de NALSCUE 0,9 mg/0,1ml, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose ne se substitue pas aux soins d'urgence dispensés par une structure médicale ».

04 POSOLOGIE

« **Posologie**

La première dose correspond à l'administration de 2 pulvérisations (un pulvérisateur par narine).

Si l'état du patient ne s'améliore pas, une deuxième dose, correspondant à 2 autres pulvérisations (un pulvérisateur par narine), doit être administrée 3 à 5 minutes après la première dose.

Une dose de NALSCUE à administrer correspond à 1,8 mg de chlorhydrate de naloxone.

Un pulvérisateur délivre 0,9 mg de chlorhydrate de naloxone contenu dans 0,1 ml. Chaque pulvérisateur doit être utilisé pour une seule narine et ne peut délivrer qu'une seule pulvérisation. Une boîte contient 4 pulvérisateurs, soit 2 doses.

Population pédiatrique

NALSCUE peut être utilisé chez l'enfant d'un mois et plus. La posologie est la même que chez l'adulte. Cependant, une surveillance médicale appropriée est nécessaire après administration de NALSCUE chez l'enfant en raison d'un risque de syndrome de sevrage sévère.

En raison de la présence d'alcool benzylique, ce médicament est contre-indiqué chez les prématurés et les nouveau-nés à terme.

Population spéciale

En l'absence de données chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique ou rénale et chez les patients âgés de plus de 65 ans, ces patients devront faire l'objet d'une surveillance médicale appropriée après administration de NALSCUE.

Mode d'administration

Administration par voie nasale uniquement.

Un pulvérisateur ne peut délivrer qu'une seule pulvérisation.

Les instructions suivantes doivent être fournies au patient et à son entourage dès la prescription et/ou la dispensation de NALSCUE :

- Prévenir immédiatement et systématiquement les structures d'urgence (appeler le 15 ou le 112).
- Allonger le patient sur le dos.
- Administrer 2 pulvérisateurs, un pulvérisateur par narine.
- Noter l'heure d'administration de NALSCUE.
- Rester auprès du patient, surveiller son état d'éveil et sa fréquence respiratoire : le patient doit être capable de respirer sans aide à une fréquence de 10 à 12 inspirations par minute.
- Si la fréquence respiratoire ou l'état d'éveil du patient ne s'améliore pas au bout de 3-5 minutes après l'administration de NALSCUE, ou si après une légère amélioration, la fréquence respiratoire ou l'état du patient se dégrade, répéter l'administration de 2 nouvelles pulvérisations (un pulvérisateur par narine).
- Installer le patient en position latérale de sécurité, c'est-à-dire sur le côté en décubitus latéral.
- Attendez l'arrivée des secours et leur remettre les pulvérisateurs usagés.

- La demi-vie d'élimination de la naloxone étant courte, les symptômes d'un surdosage aux opioïdes peuvent réapparaître à distance d'une première amélioration. Dans tous les cas, une surveillance du patient de plusieurs heures en milieu hospitalier est nécessaire.

Il est important que le patient ayant une dispensation de NALSCUE informe les personnes de son entourage de l'existence de ce médicament chez lui ou sur lui et leur présente la notice d'instruction explicitant ses modalités d'administration. »

05 BESOIN MEDICAL

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. Un surdosage aux opioïdes peut être identifié par l'association de trois signes et symptômes : un trouble de la conscience pouvant aller jusqu'au coma, un myosis bilatéral serré et une bradypnée.

Selon l'OMS, les populations suivantes sont exposées à un risque plus élevé de surdosage aux opioïdes³ :

- les personnes ayant une addiction aux opioïdes, en particulier suite à une tolérance réduite (après une désintoxication, une incarcération ou une interruption du traitement),
- les personnes qui consomment des opioïdes sous forme injectable,
- les personnes qui consomment des opioïdes en association avec d'autres sédatifs et/ou de l'alcool ; cette triple association accroît les risques de dépression respiratoire et de décès,
- la famille des personnes en possession d'opioïdes (y compris ceux délivrés sur ordonnance) avec par exemple, l'intoxication accidentelle des enfants.

Par ailleurs le risque de surdosage est également observé chez les usagers de drogue vivant dans des conditions précaires, les polyconsommateurs et les personnes avec antécédent de surdosage. La prévalence et l'incidence de l'ensemble de ces populations exposées sont difficiles à estimer. En ce qui concerne les personnes ayant une addiction aux opioïdes, l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) a estimé qu'en France en 2013, environ 220 000 personnes étaient dépendantes d'opioïdes (IC 95 % : 185 000;320 000], pour une prévalence de 5,4/1000⁴.

En l'absence de données exhaustives, le nombre de cas fatals de surdosage aux opioïdes en France a été approché par la base de CapiDC (données de 2013), ainsi qu'une enquête de l'ANSM sur les décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances en 2015 (enquête DRAMES). Le nombre de cas fatals de surdosages aux opioïdes serait d'au moins 300 par an^{5,6}.

La prise en charge actuelle d'un surdosage aux opioïdes se base sur l'inversion des effets des opioïdes via l'injection dans un délai le plus court possible de naloxone, antagoniste pur et spécifique des morphinomimétiques sans effet agoniste, couplée à la ventilation du patient.

En France, la naloxone est actuellement disponible et prise en charge uniquement sous forme injectable (voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée) et son utilisation est réservée aux professionnels de santé à l'hôpital ou en préhospitalier. L'administration titrée de la naloxone par voie intraveineuse sous surveillance médicale est recommandée en cas de coma ou de

³ World Health Organization. 2014. Community management of opioid overdose. http://www.who.int/substance_abuse/publications/management_opioid_overdose/en/. [accédé le 28/11/2017]

⁴ Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies. 2016. Usages de substances illicites en population générale et spécifique, France. <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/France2016-2-0-UsagesFR.pdf> [consulté le 28/11/2017]

⁵ CapiDC. 2013. Surdoses mortelles par usage de stupéfiants et médicaments opiacés en France, 1985-2013. <https://www.ofdt.fr/statistiques-et-infographie/series-statistiques/evolution-du-nombre-de-deces-par-surdose/> [consulté le 28/11/2017]

⁶ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Commission Nationale des stupéfiants et psychotropes. Retour sur la séance du 12 février 2015. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/624b2176705c4cc770a9d6e3dee4b2de.pdf [consulté le 28/11/2017]

dépression respiratoire justifiant le recours à la ventilation mécanique, et ce afin d'éviter une intubation trachéale.

La réversion des signes de dépression neuro-respiratoire constitue un test pharmacodynamique qui confirme le diagnostic d'une intoxication aux opioïdes, difficile à établir du fait des troubles de la conscience du patient.

Par ailleurs, l'injection de naloxone doit être maintenue après amélioration de l'état clinique du patient, en cas d'intoxication aux opioïdes à demi-vie longue (méthadone).

Compte tenu du nombre de décès liés à un surdosage aux opioïdes malgré l'administration des soins d'urgence disponibles uniquement dans les structures médicalisées, le besoin médical n'est que partiellement couvert.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

La stratégie de prise en charge actuelle d'un surdosage aux opioïdes consiste à administrer en urgence l'antagoniste pur et spécifique des opioïdes à savoir la naloxone, disponible sous forme injectable (intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée) et réservée aux professionnels de santé à l'hôpital et en préhospitalier.

La spécialité NALSCUE, solution à base de naloxone pour pulvérisation nasale, est indiquée dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes se manifestant par une dépression respiratoire et dans l'attente d'une prise en charge par une structure médicalisée. La stratégie de prise en charge proposée dans le cadre de l'utilisation de NALSCUE consiste à ce qu'un tiers contacte systématiquement les services de secours, administre la naloxone par pulvérisation nasale, et qu'une surveillance soit réalisée par la suite dans une structure médicalisée, avec ou sans réadministration de naloxone, sous forme injectable cette fois-ci, selon l'état du patient².

Il n'existe à ce jour pas d'autre spécialité ayant l'AMM en amont de toute prise en charge médicalisée d'un surdosage aux opioïdes.

Compte tenu de ces éléments et sachant que NALSCUE ne peut être considéré indépendamment de sa stratégie d'utilisation qui comprend une prise en charge médicalisée systématique a posteriori, le comparateur de la stratégie de prise en charge intégrant NALSCUE est la stratégie de prise en charge actuelle qui comprend l'administration des spécialités à base de naloxone injectable couplée à la ventilation.

Ces spécialités appartiennent à un groupe générique dont le princeps est la spécialité NARCAN et sont présentées dans le tableau ci-dessous.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	SMR (date de l'avis)	ASMR (Libellé)	Prise en charge
NALOXONE AGUETTANT	Traitement des dépressions respiratoires secondaires aux morphinomimétiques en fin d'interventions chirurgicales à but thérapeutique ou diagnostique	Important 30 nov. 2005	(ASMR V par rapport aux autres spécialités à base de naloxone dosées à 0,4 mg/ml.	Oui (Coll)
NALOXONE MYLAN	Traitement des intoxications secondaires à des morphinomimétiques.	Non évalué		Oui (Coll)
NARCAN		Non évalué		Oui (Coll)

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Il n'existe à ce jour pas d'autre spécialité ayant l'AMM en amont de toute prise en charge médicalisée d'un surdosage aux opioïdes.

La stratégie de prise en charge intégrant l'administration de NALSCUE consiste à ce qu'après l'administration de cette spécialité, une surveillance soit systématiquement réalisée en milieu hospitalier avec la possibilité d'une nouvelle administration de naloxone par voie injectable couplée à la ventilation.

Ainsi, le comparateur cliniquement pertinent de la stratégie intégrant NALSCUE est la stratégie de prise en charge actuelle qui consiste à administrer une spécialité à base de naloxone par voie injectable, couplée à la ventilation du patient.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Ce médicament n'a pas d'autre AMM à l'étranger.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans le cadre de la demande d'inscription de NALSCUE, le laboratoire a fourni les données suivantes :

- données de pharmacocinétique et de tolérance issues de deux études de phase I ayant comparé NALSCUE à la naloxone par voie injectable, chez des sujets sains.
- données de suivi recueillies dans le cadre de l'ATU de cohorte entre le 26 juillet 2016 et le 25 juin 2017.

Le laboratoire a de plus fourni les publications concernant :

- deux études prospectives^{7,8}, en ouvert et de deux études rétrospectives^{9,10}, ayant comparé l'efficacité de la naloxone administrée par voie intranasale à la voie injectable (intramusculaire et intramusculaire),
- trois publications dont une revue de la littérature de l'EMCDDA (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction), une métaanalyse et une étude de série temporelle, ayant montré l'impact des programmes d'utilisation de naloxone à domicile sur le taux de décès par surdosage aux opioïdes^{11,12,13}.

Dans ces études, le dispositif utilisé pour l'administration de naloxone intranasale était différent de celui de NALSCUE, impliquant une biodisponibilité différente. De plus la dose étudiée était différente de celle de l'AMM. Par ailleurs, la naloxone utilisée et évaluée dans les programmes d'utilisation à domicile pouvait être également administrée par voie injectable.

Compte tenu de ces éléments et des autres limites méthodologiques de ces études (caractère ouvert ou rétrospectif, non transposabilité des résultats notamment), ces résultats ne peuvent être pris en compte et ces études ne seront donc pas présentées.

⁷ Kerr D, Kelly AM, Dietze P et al. Randomized controlled trial comparing the effectiveness and safety of intranasal and intramuscular naloxone for the treatment of suspected heroin overdose. *Addiction*.2009;104:2067-74.

⁸ Kelly AM1, Kerr D, Dietze P et al. Randomised trial of intranasal versus intramuscular naloxone in prehospital treatment for suspected opioid overdose. *Med J Aust*.2005;182:24-7.

⁹ Robertson TM, Hendey GW, Stroh G et Shalit M. Intranasal naloxone is a viable alternative to intravenous naloxone for prehospital narcotic overdose. *Prehosp Emerg Care*.2009;13:512-5.

¹⁰ Merlin MA, Saybolt M, Kapitanyan R et al. Intranasal naloxone delivery is an alternative to intravenous naloxone for opioid overdoses. *Am J Emerg Med*.2010;28:296-303.

¹¹ Giglio R, Li G, et DiMaggio CJ. Effectiveness of bystander naloxone administration and overdose education programs: a meta-analysis. *Inj Epidemiol*.2015;2:10.

¹² Walley AY, Xuan Z, Hackman HH et al. Opioid overdose rates and implementation of overdose education and nasal naloxone distribution in Massachusetts : interrupted time series analysis. *BMJ*.2013;346:f174.

¹³ European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Preventing fatal overdoses: a systematic review of the effectiveness of take-home naloxone. 2015.

http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_234376_EN_TDAU14009ENN.web_.pdf [accédé le 28/11/2017]

08.1 Efficacité

Deux études de phase I (étude NLX1201 et NLX1301) ont été réalisées aux Etats-Unis chez des sujets sains.

L'étude NLX1201 ayant inclus 20 sujets sains adultes avait pour objectif principal de déterminer le profil pharmacocinétique de la naloxone selon différentes voies d'administration et à différentes doses : intranasal à la dose de 0,9 mg, 1,8 mg ou 2 mg (dispositif différent pour cette dose), injectable en intraveineuse à la dose de 0,4 mg, en intramusculaire ou en sous cutanée à la dose de 1 mg.

L'étude NLX1301 ayant inclus 36 sujets sains adultes avait pour objectif principal de comparer l'exposition systémique d'une solution d'hydrochlorure de naloxone administrée par voie intranasale (0,9 mg/0,1 ml par spray dans chaque narine), par rapport à une forme injectable en intramusculaire (0,4 mg/ml) déjà commercialisée, en termes de concentration maximale (C_{max}) et d'aire sous la courbe (AUC).

Ces études ont principalement montré qu'après administration nasale d'une dose de 1,8 mg de chlorhydrate de naloxone, le T_{max} médian de naloxone a été atteint en 20 minutes (variant de 15 à 45 minutes), avec une C_{max} moyenne de 1,78 ng/mL (\pm 0,97), contre 10 minutes après administration d'une dose de 0,4 mg de naloxone par voie intramusculaire avec une C_{max} moyenne de 1,05 ng/mL (\pm 0,35).

L'aire sous la courbe a été réduite de moitié par rapport à une administration d'1 mg de naloxone injecté par voie IV mais augmenté de moitié par rapport à l'injection de 0,4 mg de naloxone en IM.

La demi-vie plasmatique moyenne de la naloxone chez les sujets sains est estimée 1,39 heure (\pm 0.33) avec la voie intranasale et à 1,34 heure (\pm 0,24) avec la voie intramusculaire.

Ces résultats ont montré l'atteinte d'une concentration systémique plus importante de naloxone après administration de 1,8 mg par voie intranasale, survenant 10 minutes plus tard qu'après administration de 0,4 mg par voie intramusculaire, avec une exposition 1,5 fois plus prolongée pour la voie intranasale.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études de phase I

Pour rappel, les événements indésirables décrits ci-après ont été rapportés dans les études de phase I chez des sujets sains, en l'absence d'exposition aux opioïdes.

Dans l'étude NLX1201, sept sujets sains sur 12 ont rapporté au moins un événement indésirable en cours de traitement par 1,8 mg de naloxone par voie intranasale. Il s'agissait de dysgueusie pour cinq sujets, de congestion nasale modérée, de parosmie modérée et de paresthésie chacun rapporté chez un sujet. Tous ces événements indésirables étaient imputables au traitement. Deux sujets sur 12 ont rapporté une douleur au site d'injection, une pharyngite et une parosmie au cours du traitement par 0,4 mg de naloxone par voie intraveineuse.

Les événements indésirables rapportés ont été de gravité légère à modérée.

Dans l'étude NLX1301, 18 sujets sains sur 36 ont rapporté au moins un événement indésirable au cours du traitement. Il s'agissait le plus fréquemment de dysgueusie chez huit sujets dont quatre survenus après traitement par 1,8 mg de naloxone par voie intranasale et aucun après traitement par 0,4 mg de naloxone par voie intramusculaire. Les événements indésirables survenus au cours du traitement ont été de gravité légère.

8.2.2 Données issues du RCP

Les effets indésirables identifiés dans les études cliniques, chez des sujets non exposés à un surdosage aux opioïdes, ont été les suivants, par fréquence :

- très fréquents ($\geq 10\%$) : dysgueusie
- fréquents ($\geq 1\%$, $< 10\%$) : céphalées, paresthésie, parosmie, congestion nasale, hypersécrétion du sinus paranasal.

Le RCP précise de plus que : « La levée brutale des effets morphiniques chez les sujets ayant consommé un opioïde peut précipiter l'apparition d'un syndrome de sevrage important caractérisé par les signes et symptômes suivants : courbatures, fièvre, transpiration, écoulement nasal, éternuements, pilo-érection, bâillements, fatigue, frissons ou tremblements, agitation ou irritabilité, diarrhées, nausées ou vomissements, crampes abdominales augmentation de la tension artérielle, tachycardie. »

8.2.3 Plan de gestion des risques

Un plan de gestion des risques (PGR) est prévu afin de contrôler certains aspects liés à la sécurité d'emploi. Selon la dernière version du PGR, les risques surveillés sont :

- risques importants identifiés : effets indésirables chez le patient dépendant aux opioïdes (symptômes de sevrage), efficacité limitée en cas d'utilisation d'agonistes partiels ou d'agonistes/antagonistes, durée de l'effet clinique comparativement à la durée d'antagonisation ;
- risques importants potentiels : impact du délai entre l'administration et la réversion des symptômes, effet d'une anomalie des structures nasales sur le taux d'absorption, hypersensibilité, effets indésirables cardiaques après suppression de l'effet des opioïdes chez les patients non dépendants ayant des problèmes cardiaques, interactions avec d'autres médicaments cardio-vasculaires, inhalation de contenu gastrique, exposition des jeunes enfants à l'alcool benzylique ;
- informations manquantes : utilisation du dispositif et concentration plasmatique/dose efficace chez le jeune enfant, utilisation chez la femme enceinte, effet sur le fœtus de la naloxone et de l'alcool benzylique, utilisation en cas d'insuffisance rénale ou hépatique et chez la personne âgée.

08.3 Données d'utilisation issues de l'ATU (rapport périodique du 26 mai au 25 juin 2017)

L'ANSM a accordé le 26 juillet 2016 une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte pour NALSCUE dans l'indication de l'AMM, c'est-à-dire, le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, caractérisés ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et dans l'attente d'une prise en charge par une structure médicalisée, chez l'adulte et l'enfant d'un mois et plus.

La dispensation de NALSCUE était initialement restreinte aux pharmacies à usage intérieur (PUI) autorisées à rétrocéder et aux centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) à gestion hospitalière ou membre d'un groupement de coopération sanitaire ayant mis en commun une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé.

La dispensation de NALSCUE a ensuite été élargie, le 20 décembre 2016, à tous les CSAPA notamment associatifs sans PUI, dans les structures hospitalières disposant d'une PUI non autorisée à rétrocéder, dans les unités de soins des structures pénitentiaires, dans les structures disposant d'équipes mobiles de soins gérés par des organismes à but non lucratif¹.

Selon le dernier rapport périodique disponible, à la date du 25 juin 2017, 949 patients ont été inclus dans l'ATU par 114 médecins et NALSCUE a été dispensé à 644 patients selon les notifications disponibles. Les patients inclus avaient 38 ans en moyenne et 23 % étaient des

femmes. Les opioïdes les plus fréquemment utilisés par les patients étaient la méthadone (78 %) et l'héroïne (48%) suivis de la morphine (12 %) et la buprénorphine (11 %). De plus, 372 patients (39 %) étaient régulièrement traités par des benzodiazépines. Sur les 949 patients, 89 % étaient traités par un traitement substitutif des opioïdes.

Selon ce rapport, NALSCUE a été administré à 10 personnes dans le traitement d'un surdosage aux opioïdes, dont 3 patients inclus dans l'ATU et 7 tiers usagers ayant bénéficié du traitement d'urgence via un patient inclus dans l'ATU. L'ensemble de ces patients ont survécu à l'overdose.

Selon des données actualisées de l'ANSM, à la date du 5 décembre 2017, 1 543 patients étaient inclus dans l'ATU et 1 069 kits ont été distribués selon les notifications disponibles. NALSCUE a été utilisé en situation de surdosage aux opioïdes par 18 personnes au total dont 5 étaient des patients de l'ATU, avec une évolution favorable.

08.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de NALSCUE, naloxone par voie intranasale, chez l'adulte et l'enfant à partir d'un mois, dans le traitement des surdosages aux opioïdes dans l'attente d'une prise en charge par une structure médicalisée se manifestant par une dépression respiratoire et, s'appuie principalement sur :

- les données de pharmacocinétique comparant l'administration de naloxone par voie intranasale à la voie injectable (IV, IM, SC) chez des sujets sains,
- les données de l'ATU de cohorte.

Il est rappelé que la prise en charge proposée dans le cadre de l'utilisation de NALSCUE consiste à ce qu'un tiers contacte systématiquement les services de secours, administre la naloxone par pulvérisation nasale, et qu'une surveillance voire une injection de naloxone en supplément soit par la suite réalisée dans une structure médicalisée.

Par ailleurs NALSCUE est sous prescription médicale facultative.

Les données de pharmacocinétique ont montré qu'après administration de 1,8 mg par voie intranasale chez des sujets non exposés à un surdosage par opioïdes, la concentration systémique de naloxone était plus importante qu'après administration de 0,4 mg par voie intramusculaire (Cmax moyenne de 1,78 ng/mL (\pm 0,97), versus 1,05 ng/mL (\pm 0,35 respectivement), cette forme étant déjà commercialisée. Le pic de concentration survenait 10 minutes plus tard pour la voie intranasale par rapport à la voie intramusculaire (Tmax médian à 20 minutes versus 10 minutes). L'allongement de ce délai a été estimé acceptable dans le cadre de l'AMM, au regard des conditions d'accès à ces deux produits. En effet, la naloxone par voie intranasale peut être administrée avant toute prise en charge médicalisée et potentiellement dans des délais plus courts, contrairement à la voie intramusculaire.

De plus, l'exposition systémique après administration intranasale a été 1,5 fois plus prolongée par rapport à la voie intramusculaire (dose de 0,4 mg), suggérant une antagonisation plus longue. La demi-vie plasmatique moyenne de la naloxone chez les sujets sains est estimée à 1,39 heure (\pm 0,33) avec la voie intranasale et à 1,34 heure (\pm 0,24) avec la voie intramusculaire.

Les publications fournies par le laboratoire contenant des données de survie liée à l'administration de naloxone intranasale lors d'un surdosage aux opioïdes, aux Etats-Unis n'ont pas été retenues, en raison de nombreuses limites méthodologiques, dont l'utilisation d'un système et d'un dosage différents de ceux relatifs à NALSCUE, impliquant une biodisponibilité différente.

Une ATU de cohorte a été accordée le 26 juillet 2016. Selon les données actualisées, à la date du 5 décembre 2017, 1 543 patients étaient inclus dans l'ATU et 1 069 kits de NALSCUE ont été distribués selon les notifications disponibles. NALSCUE a été utilisé en situation de surdosage aux opioïdes par 18 personnes au total avec une évolution favorable. Parmi ces 18 patients, 5 étaient des patients inclus dans l'ATU et 13 étaient des tiers usagers ayant bénéficié de ce traitement d'urgence via un patient inclus dans l'ATU.

En termes d'événements indésirables, chez les sujets non exposés à un surdosage aux opioïdes, la dysgueusie a été rapportée le plus fréquemment, suivie de céphalées, paresthésie, parosmie,

congestion nasale et hypersécrétion du sinus paranasal. Il est à noter que la levée brutale des effets morphiniques chez les sujets ayant consommé un opioïde peut précipiter l'apparition d'un syndrome de sevrage important.

Remarques

L'examen de la demande d'inscription de NALSCUE repose sur des données de pharmacocinétique qui suggèrent pour la voie intranasale un allongement du délai d'atteinte de la concentration maximale systémique de naloxone par rapport à la voie intramusculaire. Cet allongement de délai a été estimé acceptable au regard d'un accès plus rapide aux kits de NALSCUE. Il est à noter qu'aucune donnée de pharmacocinétique n'est disponible chez l'enfant d'un mois et plus pour la voie intranasale, malgré le fait que la dose injectée par voie intraveineuse recommandée soit réduite de moitié dans la population pédiatrique dans la prise en charge d'urgence par voie injectable.

Les seules données permettant d'évaluer l'efficacité et la tolérance de NALSCUE chez les patients en situation de surdosage d'opioïdes sont issues de l'ATU de cohorte et de faible niveau de preuve.

Toutefois, l'impact suggéré des programmes d'utilisation de naloxone à domicile sur le taux de décès par surdosage aux opioïdes, et le profil d'efficacité et de tolérance connu de la naloxone injectable sont rassurants quant au profil attendu de NALSCUE.

Compte tenu :

- des données de pharmacocinétique de la naloxone administrée par voie intranasale au regard du profil d'efficacité et de tolérance connu de la naloxone injectable,
- des seules données disponibles sur la survie issues de l'ATU de cohorte qui, bien que de faible niveau de preuve, ont montré une évolution favorable chez 18 patients traités par naloxone intranasale pour un surdosage aux opioïdes,
- de la nécessité de mise en place d'un programme de distribution de naloxone auprès de personnes à risque de surdosage aux opioïdes (usagers dépendants d'opioïdes, consommateurs d'opioïdes injectables, polyconsommateurs ou famille des personnes consommatrices), identifiée par la Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes de l'ANSM et par la Commission Addictions de la DGS, pour réduire la mortalité par surdosage aux opioïdes en France,

il est attendu de NALSCUE un impact sur la morbi-mortalité.

En l'absence de donnée sur le suivi des patients traités par NALSCUE, l'impact sur l'organisation des soins n'est pas établi.

En conséquence, NALSCUE apporte une réponse partielle au besoin médical en partie couvert identifié.

08.5 Programme d'études

Un recueil de données en conditions réelles d'utilisation est prévu dans le cadre de l'AMM. Les variables recueillies sont :

- le nombre de kits commandés ;
- la répartition géographique des commandes par région ;
- un recueil de l'information sur l'utilisation du kit : âge et sexe du patient, substance responsable du surdosage, évolution (favorable, favorable avec prise en charge complémentaire, décès).

Un rapport périodique de recueil des données devra être produit tous les 3 mois dès la commercialisation et jusqu'à un an après que le remboursement aux assurés sociaux soit effectif, puis tous les 6 mois pendant 1 an, puis tous les 2 ans.

09 PROGRAMME DE PREVENTION DE LA MORTALITE PAR SURDOSAGE AUX OPIOÏDES EN FRANCE

La mise en place d'un programme de distribution de naloxone auprès d'usagers de drogues ou de tiers pour réduire la mortalité par surdosage aux opioïdes en France a été abordée lors de la séance de la Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes de l'ANSM du 12 février 2015⁶.

Il a alors été rappelé que la mise en place d'un tel programme a fait l'objet d'un avis favorable de la Commission Addictions de la DGS du 26 novembre 2008 ainsi que de la Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes de l'ANSM du 8 janvier 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 la faible proportion de syndromes de sevrage.

A la suite des recommandations de l'OMS en 2014 visant à améliorer la disponibilité de la naloxone auprès des usagers de drogue et notamment des personnes susceptibles d'être témoins d'un surdosage, 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 ;
- 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 ;
- 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.

Par ailleurs cette mise à disposition s'accompagne d'une formation du patient et d'un tiers dont les éléments sont rappelés dans la fiche pratique élaborée par l'ANSM dans le cadre de l'ATU de cohorte².

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge d'un surdosage aux opioïdes repose sur l'inversion des effets des opioïdes via l'administration en urgence de naloxone, antagoniste pur et spécifique des morphinomimétiques sans effet agoniste, couplée à la ventilation du patient.

En France, la naloxone est historiquement disponible sous forme injectable (voie intraveineuse, intramusculaire ou sous cutanée) et son utilisation est réservée aux professionnels de santé à l'hôpital ou en préhospitalier dans le cadre d'une prise en charge médicalisée.

La spécialité NALSCUE est à ce jour le seul dispositif prêt à l'emploi d'une solution de naloxone pour pulvérisation nasale ayant l'AMM dans le traitement d'un surdosage aux opioïdes et administrable avant toute prise en charge médicalisée.

Compte tenu des données de pharmacocinétique disponibles chez l'adulte et du profil d'efficacité et de tolérance connu pour la naloxone et malgré l'absence de donnée chez l'enfant et de donnée sur la survie de bon niveau de preuve, la Commission considère que NALSCUE peut être utilisé conformément à son AMM, « dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, caractérisés ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et dans l'attente d'une prise en charge par une structure médicalisée ».

Toutes les personnes à risque de surdosage aux opioïdes devraient bénéficier d'un kit de pulvérisation nasale de naloxone.

En présence d'une pharmacodépendance aux opioïdes déjà connue ou détectée à la suite d'une situation de surdosage prise en charge en urgence, la dispensation de cette spécialité devra s'intégrer dans un processus global d'accompagnement, de suivi médico-psychologique et socio-éducatif et de réinsertion de la personne dépendante, aspects qui impliquent un travail en réseau et une démarche interinstitutionnelle.

► **Respect des conditions d'utilisation de NALSCUE définies dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP)**

La Commission insiste sur le strict respect des conditions d'utilisation définies dans le RCP et sur la nécessaire formation des patients et de leur entourage au repérage des situations de surdosage aux opioïdes et aux instructions d'utilisation, dès que NALSCUE est prescrit ou dispensé (voir rubrique « 4.2 Posologie et mode d'administration » du RCP) ².

La demi-vie d'élimination de la naloxone étant courte, les symptômes d'un surdosage aux opioïdes peuvent réapparaître à distance d'une première amélioration. Une surveillance du patient de plusieurs heures en milieu hospitalier est donc nécessaire.

De ce fait, les structures d'urgence doivent être immédiatement prévenues dès repérage d'une situation de surdosage chez un tiers et avant pulvérisation de NALSCUE. L'heure de pulvérisation nasale doit être notée.

Un kit de NALSCUE contient 4 pulvérisateurs : chacun délivre 0,9 mg de chlorhydrate de naloxone contenu dans 0,1 ml. Ce conditionnement permet d'administrer 2 doses : la première dose correspond à l'administration de 2 pulvérisations (un pulvérisateur par narine). Si l'état du patient ne s'améliore pas, une deuxième dose, correspondant à 2 autres pulvérisations (un pulvérisateur par narine), doit être administrée 3 à 5 minutes après la première dose.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

► 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.

► Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de NALSCUE est important.

► Il n'existe à ce jour pas d'autre spécialité ayant l'AMM en amont de toute prise en charge médicalisée d'un surdosage aux opioïdes. Toutefois, l'alternative à la stratégie de prise en charge intégrant l'administration de NALSCUE est la stratégie de prise en charge actuelle qui consiste à administrer les spécialités à base de naloxone par voie injectable, couplée à la ventilation du patient. Dans cette stratégie, l'administration de naloxone injectable est dépendante de l'arrivée des secours et peut être retardée.

► Compte tenu des données de pharmacocinétique disponibles chez l'adulte et du profil d'efficacité et de tolérance connu pour la naloxone et malgré l'absence de données chez l'enfant et de données sur la survie de bon niveau de preuve, la Commission considère que NALSCUE peut être utilisé conformément à son AMM, « dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, caractérisés ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et dans l'attente d'une prise en charge par une structure médicalisée ».

Toutes les personnes à risque de surdosage aux opioïdes devraient bénéficier d'un kit de pulvérisation nasale de naloxone.

► Intérêt de santé publique

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,
 - la réponse partielle au besoin médical identifié (données d'efficacité reposant sur des études de faible niveau de preuve : données pharmacocinétiques, et données de survie provenant de l'ATU de cohorte),
 - 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 NALSCUE,
 - l'absence de démonstration d'impact sur l'organisation des soins, et la prescription médicale facultative,
- NALSCUE est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NALSCUE est important dans l'indication de l'AMM.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- les seules données rapportées sur la survie issues de l'ATU de cohorte, non comparatives et non exhaustives, qui ont montré une évolution favorable chez 18 patients traités par naloxone intranasale pour un surdosage aux opioïdes,
- le profil connu d'efficacité et de tolérance de la naloxone sous sa forme injectable,
- l'absence de donnée disponible sur la prise en charge ayant suivi l'administration de NALSCUE,

la Commission considère que NALSCUE apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, caractérisés ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et dans l'attente d'une prise en charge par une structure médicalisée.

011.3 Population cible

La population cible de NALSCUE est représentée par les patients à risque de surdosage aux opioïdes, caractérisés ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire nécessitant un traitement d'urgence. L'ensemble de ces patients devraient disposer d'un kit de NALSCUE en prévention d'une situation de surdosage aux opioïdes.

Selon l'OMS, les populations suivantes sont exposées à un risque plus élevé de surdosage aux opioïdes³ :

- les personnes ayant une addiction aux opioïdes, en particulier suite à une tolérance réduite (après une désintoxication, une incarcération ou une interruption du traitement),
- les personnes qui consomment des opioïdes sous forme injectable,
- les personnes qui consomment des opioïdes en association avec d'autres sédatifs et/ou de l'alcool, cette triple association accroissant les risques de dépression respiratoire et de décès,

- la famille des personnes en possession d'opioïdes (y compris ceux délivrés sur ordonnance) avec par exemple, l'intoxication accidentelle des enfants.

Par ailleurs le risque de surdosage est également observé chez les usagers de drogue vivant dans des conditions précaires, les polyconsommateurs et les personnes avec antécédent de surdosage.

La prévalence et l'incidence de l'ensemble de ces populations exposées sont difficiles à estimer. En ce qui concerne les personnes ayant une addiction aux opioïdes, l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) a estimé qu'en France en 2013, environ 220 000 personnes étaient dépendantes d'opioïdes (IC 95 % : 185 000;320 000], pour une prévalence de 5,4/1000⁴. Pour information, le nombre de patients hospitalisés pour un surdosage aux opioïdes a été estimé à 5 789 patients selon une étude réalisée par le laboratoire à partir des données du PMSI.

La population cible de NALSCUE est estimée à environ 220 000 patients. Cette estimation est une sous-estimation considérant l'absence de donnée dans les autres populations à risque de surdosages aux opioïdes définies par l'OMS.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

► Conditionnement

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

► Autres demandes

La Commission insiste sur le strict respect des conditions d'utilisation définies dans le RCP et sur la nécessaire formation des patients et de leur entourage au repérage des situations de surdosage aux opioïdes et aux instructions d'utilisation, dès que NALSCUE est prescrit ou dispensé.

Les structures d'urgence doivent être immédiatement prévenues dès repérage d'une situation de surdosage chez un tiers et avant pulvérisation nasale de NALSCUE.

ANNEXE : EXTRAIT DE LA FICHE PRATIQUE SUR L'UTILISATION DE NALSCUE (ANSM)²

Comment s'administre Nalscue® ?

Il est important que les personnes susceptibles d'utiliser Nalscue® aient reçues une formation sur les signes d'un surdosage aux opioïdes et le mode d'administration de Nalscue®. Il est fortement recommandé que l'entourage reçoive les mêmes informations, soit par le patient lui-même, soit en participant également à la formation.

ÉTAPE 1

Appelez **immédiatement** et systématiquement le 15 ou le 112 pour prévenir les services de secours.



Nalscue® ne se substitue pas aux soins d'urgence dispensés par une structure médicale.

ÉTAPE 2

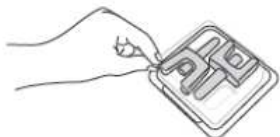
Allongez la personne sur le dos.

Tenez la tête et le cou de la personne afin qu'elle puisse respirer normalement.



ÉTAPE 3

Sortez les 2 pulvérisateurs de Nalscue® de la boîte, un pulvérisateur pour chaque narine.



Un pulvérisateur est à usage unique et ne peut délivrer qu'un seul spray. **Ne pas tester avant utilisation.**

ÉTAPE 4

Tenez le pulvérisateur délicatement entre les doigts et le pouce.

Ne pressez pas encore le piston.



ÉTAPE 5

Placez le pulvérisateur complètement dans la narine de la personne vers les parois de la narine, à l'opposé de la cloison nasale.

Appuyez maintenant fermement sur le piston avec le pouce jusqu'au "click".



Répétez les étapes 3 et 4 en utilisant le deuxième pulvérisateur dans l'autre narine.



ÉTAPE 6

Noter l'heure d'administration de Nalscue®.

ÉTAPE 7

Restez avec la personne et surveillez ses réactions.

La personne doit être capable de respirer, sans aide, à une fréquence de 10 à 12 inspirations par minute.

Si les symptômes ne s'améliorent pas au bout de 3-5 minutes après l'administration de Nalscue® ou si les signes de surdosage réapparaissent, répétez le processus (étapes 2 à 4) avec 2 nouveaux pulvérisateurs.

ÉTAPE 8

Placer la personne en position latérale de sécurité, c'est-à-dire légèrement sur le côté.



ÉTAPE 9

Attendez l'arrivée des secours et remettez-leur les pulvérisateurs usagés.

Une surveillance du patient de plusieurs heures en milieu hospitalier est nécessaire.