

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 décembre 2018

Date d'examen par la Commission : 21 novembre 2018

naloxone

PRENOXAD 0,91 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie

B/1 (CIP : 34009 301 545 7 1)

Laboratoire ETHYPHARM

Code ATC	V03AB15 (antidotes)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« PRENOXAD est indiqué chez l'adulte dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, caractérisés ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et/ou une dépression du système nerveux central, dans l'attente d'une prise en charge par une structure médicalisée. L'utilisation de PRENOXAD ne se substitue pas aux soins d'urgence dispensés par une structure médicale. »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication

SMR	important
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le profil connu d'efficacité et de tolérance de la naloxone sous sa forme injectable en structure médicalisée, - l'absence de donnée d'efficacité selon le schéma d'administration et l'AMM de PRENOXAD, - l'absence de donnée d'efficacité documentant l'intérêt de l'administration précoce de PRENOXAD par rapport à la prise en charge actuelle reposant sur les transports médicalisés d'urgence et la prise en charge hospitalière - sa voie d'administration et son conditionnement, exposant aux risques d'une levée brutale du syndrome de sevrage et d'accidents d'exposition au sang, <p>la Commission considère que PRENOXAD n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement d'urgence, chez l'adulte, des surdosages aux opioïdes, caractérisés ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et/ou une dépression du système nerveux central, dans l'attente d'une prise en charge par une structure médicalisée.</p>
ISP	PRENOXAD est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Compte tenu du profil d'efficacité et de tolérance connu de la naloxone utilisée en structure médicalisée et malgré l'absence de donnée avec le schéma d'administration de PRENOXAD, la Commission considère que cette spécialité peut être utilisée conformément à son AMM, « chez l'adulte dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, caractérisés ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et/ou une dépression du système nerveux central, dans l'attente d'une prise en charge par une structure médicalisée ».</p> <p>La Commission souligne l'absence d'AMM chez l'enfant.</p>
Recommandations	<p><u>Conditionnement</u></p> <p>La Commission souligne le caractère non adapté du conditionnement de PRENOXAD à l'indication car :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la seringue préremplie contient 5 doses uniquement identifiées par graduations, sans autre sécurité permettant le respect de la posologie et - le conditionnement inclut 2 aiguilles alors que 5 administrations sont théoriquement possibles sans dispositif sécurisant le risque d'accident d'exposition au sang, <p>dans un contexte où un tiers non professionnel de santé doit administrer, en urgence, le produit, et avec un risque accru de levée brutale des effets morphiniques chez le patient.</p> <p><u>Autre demande</u></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 PRENOXAD est prescrit ou dispensé. Les structures d'urgence doivent être immédiatement prévenues dès repérage d'une situation de surdosage par un tiers et avant l'injection de PRENOXAD.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 8 août 2018 Engagements dans le cadre de l'AMM : plan de gestion des risques et mesures de minimisation des risques (voir rubrique 9 de l'avis)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<u>Médicament non soumis à prescription médicale</u>
Classification ATC	2017 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 PRENOXAD, naloxone injectable par voie intramusculaire en seringue préremplie, dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, caractérisés ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et/ou du système nerveux central, dans l'attente d'une prise en charge par une structure médicalisée.

La naloxone est un antagoniste pur et spécifique des morphinomimétiques sans effet agoniste, administré en cas de surdosage aux opioïdes.

La spécialité PRENOXAD est un médicament hybride de la spécialité de référence NARCAN dosée à 0,4mg/ml, et qui peut être administré par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée¹. A la différence de NARCAN, PRENOXAD est disponible en prescription médicale facultative et peut être administré en dehors d'une structure médicalisée, par un usager. La spécialité NARCAN n'a jamais été évaluée par la Commission de la Transparence; le laboratoire n'ayant jamais sollicité de prise en charge.

La stratégie de prise en charge proposée dans le cadre de l'utilisation de PRENOXAD consiste à ce qu'un tiers disposant de cette spécialité, ayant identifié un surdosage aux opioïdes chez un usager de drogues, contacte les services de secours, lui administre la naloxone en intramusculaire, et le surveille dans l'attente de leur arrivée, avec réinjection possible de naloxone dans l'attente. L'utilisation de PRENOXAD ne se substitue pas aux soins d'urgence dispensés par une structure médicalisée. Une prise en charge médicalisée a posteriori doit être systématique.

La prescription ou dispensation de PRENOXAD doit s'accompagner d'une formation du patient et de son entourage sur les étapes de cette prise en charge.

Cette évaluation s'inscrit dans un contexte de mise en place d'un programme de distribution de naloxone en ville aux usagers de drogues ainsi qu'à leurs tiers, avec la possibilité de l'administrer

¹ Les médicaments dits « hybrides » sont des médicaments dont l'AMM repose en partie sur les résultats d'essais cliniques du médicament de référence et en partie sur de nouvelles données. Article 10(3) de la directive Européenne 2001/83/CE.

dans un milieu non médical² (voir rubrique « 09. Programme de prévention de la mortalité par surdosage aux opioïdes en France »).

Pour rappel, la Commission a récemment évalué une spécialité à base de naloxone dans la même indication et également disponible en prescription médicale facultative. Il s'agit de la spécialité NALSCUE, naloxone en pulvérisation nasale, qui a obtenu un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), prenant en compte³ :

- « les seules données rapportées sur la survie issues de l'ATU de cohorte [...],
- 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 »

Il est notable que NALSCUE a une AMM élargie à la population pédiatrique, contrairement à PRENOXAD, uniquement indiqué chez l'adulte.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« PRENOXAD est indiqué chez l'adulte dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, caractérisés ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et/ou une dépression du système nerveux central, dans l'attente d'une prise en charge par une structure médicalisée.

L'utilisation de PRENOXAD ne se substitue pas aux soins d'urgence dispensés par une structure médicale. »

04 POSOLOGIE

« PRENOXAD pourra être délivré après formation et évaluation par le formateur de l'aptitude de la personne à administrer la naloxone dans les circonstances appropriées.

Dès lors, le formateur doit prendre les mesures nécessaires pour s'assurer que la personne formée comprend parfaitement les indications et l'utilisation de PRENOXAD.

Posologie

PRENOXAD est injecté par voie intramusculaire.

La dose initiale est une dose de 0,4 ml.

Si l'état du patient ne s'améliore pas, une nouvelle dose doit être administrée 2 à 3 minutes après la précédente. Une seringue contient 5 doses graduées (voir Mode d'administration).

[...]

Personne âgée :

L'utilisation de PRENOXAD chez la personne âgée ne nécessite pas d'adaptation posologique. Une surveillance après administration est nécessaire.

Patient souffrant d'une insuffisance rénale :

L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de naloxone chez les patients présentant une insuffisance rénale n'ont pas été établies lors des essais cliniques. PRENOXAD doit être utilisé avec précaution chez ces patients qui devront faire l'objet d'une surveillance après administration (voir rubrique 4.4 du RCP).

² 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 10/10/2018].

³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 7 février 2018 sur l'inscription de la spécialité NALSCUE.

https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16512_NALSCUE_PIC_INS_Avis3_CT16512.pdf [consulté le 10/10/2018].

Patients souffrant d'une insuffisance hépatique :

L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de naloxone chez les patients souffrant d'une maladie hépatique n'ont pas été établies lors d'essais cliniques contrôlés. PRENOXAD doit être administré avec précaution chez ces patients qui devront faire l'objet d'une surveillance après administration (voir rubrique 4.4 du RCP).

Mode d'administration

PRENOXAD s'administre par voie intramusculaire. Il se présente sous la forme d'une seringue préremplie graduée : chaque graduation correspond à une dose de 0,4 ml. Une seringue contient 5 doses (soit un total de 2 ml de solution).

L'emballage contient deux aiguilles au cas où la première serait endommagée.

La seringue préremplie de PRENOXAD est destinée à un patient unique et pour un seul épisode de surdosage.

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

- Prévenir **immédiatement et systématiquement** les structures d'urgence (appeler le 15 ou le 112).
- Allonger le patient sur le dos.
- Assembler PRENOXAD: enlever le capuchon de la seringue puis fixer une aiguille sur la seringue.
- Tenir la seringue de la même façon qu'un stylo.
- Injecter PRENOXAD à angle droit par rapport à la surface de la peau dans les zones où l'injection intramusculaire peut être pratiquée (muscle extérieur de la cuisse ou haut du bras), directement à travers les vêtements si nécessaire : pousser sur le piston jusqu'à la première graduation (ligne noire), soit une dose.
- Retirer l'aiguille du muscle et remettre la seringue dans la boîte de PRENOXAD: ne pas retirer l'aiguille de la seringue ni remettre le capuchon.
- Noter l'heure d'administration de PRENOXAD.
- 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. Dans ce cas, installer le patient en position latérale de sécurité.
- Si la fréquence respiratoire ou l'état d'éveil du patient ne s'améliore pas au bout de 2-3 minutes après l'administration de PRENOXAD, ou si après une légère amélioration, la fréquence respiratoire ou l'état du patient se dégrade, répéter l'administration de PRENOXAD jusqu'à la ligne noire suivante, en utilisant la même aiguille que précédemment et en suivant la même procédure.
- Répéter l'opération autant de fois que nécessaire et au maximum 4 fois.
- Attendez l'arrivée des secours et leur remettre la boîte de PRENOXAD, la seringue et les aiguilles.
- **Si le patient reprend complètement connaissance, le convaincre d'attendre les secours et rester près de lui jusqu'à leur arrivée.** 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 PRENOXAD 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 opioïdes⁴ :

- 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 5,4/1000⁵. 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 2016 (enquête DRAMES). Le nombre de cas fatals de surdosages aux opioïdes serait d'au moins 400 par an^{6,7,8}.

La prise en charge d'un surdosage aux opioïdes repose sur l'inversion des effets des opioïdes via l'administration dans un délai le plus court possible de naloxone. L'administration de naloxone peut être couplée à la ventilation du patient. Cette prise en charge en urgence se fait dans un contexte d'organisation territoriale des transports sanitaires et des structures d'urgence, selon les SROS (Schéma Régional d'Organisation des Soins), visant à améliorer la couverture du territoire en soins d'urgence.

Les spécialités à base de naloxone disponibles actuellement en France sont :

- la spécialité NALSCUE³, solution pour pulvérisation nasale, à prescription médicale facultative, qui peut être administrée par un tiers dans l'attente d'une prise en charge médicalisée avec possible réadministration de naloxone selon l'état du patient. Dans son

⁴ World Health Organization. 2014. Community management of opioid overdose. http://www.who.int/substance_abuse/publications/management_opioid_overdose/en/ [consulté le 10/10/2018].

⁵ Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies. 2017. Usages de substances illicites, France. <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/France2017-2-0-UsagesFR.pdf> [consulté le 10/10/2018]

⁶ 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 10/10/2018]

⁷ 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 10/10/2018]

⁸ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances). 2016. https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5dfc3b8f413db7130062b63ca842b298.pdf [consulté le 10/10/2018].

avis du 7 février 2018, la Commission de la Transparence a estimé que le SMR de NALSCUE était important, avec une ASMR faible. Cette spécialité n'est à ce jour pas prise en charge par la solidarité nationale mais disponible dans certaines structures autorisées⁹.

- les spécialités de naloxone à prescription médicale obligatoire, sous forme injectable (voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée), dispensables uniquement dans les structures médicalisées et réservées aux professionnels de santé à l'hôpital ou en préhospitalier.

Compte tenu de sa demi-vie d'élimination courte, l'injection de naloxone doit être maintenue après amélioration de l'état clinique du patient, car les symptômes de surdosage peuvent réapparaître, notamment en cas d'intoxication aux opioïdes à demi-vie longue (méthadone). L'efficacité de la naloxone est limitée en cas de surdosage par agoniste partiel des récepteurs opioïdes tels que la buprénorphine.

La durée d'action de la naloxone dépend de l'opioïde responsable du surdosage ainsi que de la dose, de la voie d'administration et de l'intervalle séparant deux administrations de chlorhydrate de naloxone. Le schéma de doses administrées de naloxone sera également choisi, autant que possible, en fonction du profil de patient identifié (utilisateurs d'opioïdes sur du long terme à visée antalgique ou palliative ou utilisateurs naïfs d'opioïdes). Une grande variabilité des pratiques demeurent sur les schémas d'utilisation de la naloxone¹⁰.

L'administration titrée de la naloxone par voie intraveineuse sous surveillance médicale est recommandée en cas de coma ou de dépression respiratoire justifiant le recours à la ventilation mécanique, et ce afin d'éviter une intubation trachéale.

Par ailleurs, 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.

Compte tenu du nombre de décès liés à un surdosage aux opioïdes malgré l'administration de naloxone selon la prise en charge actuelle le besoin médical n'est que partiellement couvert.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

En France, la stratégie de prise en charge d'un surdosage aux opioïdes consiste à administrer en urgence de la naloxone couplée ou non à la ventilation du patient.

Dans l'attente d'une prise en charge médicalisée avec administration de naloxone injectable par des professionnels de santé, un tiers, témoin d'une situation suspecte de surdosage, peut administrer à l'utilisateur de la naloxone par voie nasale (NALSCUE), après avoir prévenu les secours. La spécialité NALSCUE a la même indication que PRENOXAD et peut être utilisée selon une stratégie comparable³.

Cette prise en charge en urgence se fait dans un contexte d'organisation loco-régionale des transports sanitaires et des structures d'urgence, ayant pour objectifs de prioriser et réduire les délais de prise en charge des patients nécessitant des soins d'urgence.

A noter, que NALSCUE n'est à ce jour pas pris en charge mais disponible dans certaines structures autorisées⁹.

⁹ 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 10/10/2018].

¹⁰ European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Preventing opioid overdose deaths with take-home naloxone. 2016. <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2089/TDXD15020ENN.pdf> [consulté le 10/10/2018].

Compte tenu de ces éléments et considérant que PRENOXAD ne peut être considéré indépendamment de sa stratégie d'utilisation qui comprend une prise en charge médicalisée systématique a posteriori, les comparateurs de PRENOXAD sont toutes les spécialités utilisées dans la prise en charge du surdosage aux opiacés et décrites dans le tableau ci-dessous.

NOM Laboratoire	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 Traitement des intoxications secondaires à des morphinomimétiques.	Important 30/11/2005	ASMR V par rapport aux autres spécialités à base de naloxone dosées à 0,4 mg/ml.	Oui (Coll)
NALOXONE MYLAN			Non évalué	Oui (Coll)
NARCAN Serb			Non évalué	Oui (Coll)
NALSCUE (Pulvérisation intranasale) Indivior	Chez l'adulte et l'enfant d'un mois et plus, traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, caractérisés ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire, dans l'attente d'une prise en charge par une structure médicalisée.	Important 07/07/2018	ASMR IV dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, caractérisés ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire, dans l'attente d'une prise en charge par une structure médicalisée.	Non

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Le maillage national en termes de transports médicalisés d'urgence, associé à l'administration de naloxone en structure médicalisée.

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont toutes les spécialités utilisées dans la prise en charge du surdosage aux opiacés à savoir les spécialités à base de naloxone injectable, NALSCUE (bien que non disponible), ainsi que le maillage national en transports médicalisés d'urgence.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Les pays dans lesquels PRENOXAD a obtenu l'AMM sont listés dans le tableau ci-dessous. A ce jour, la spécialité est prise en charge seulement au Royaume-Uni.

Pays	AMM	
	Date d'obtention	Indication
Danemark	Oui (06/06/2016)	PRENOXAD est destiné à être utilisé en situation d'urgence à domicile ou dans un autre environnement non médical par des personnes compétentes ou dans un environnement médical pour la réversion totale ou partielle de la dépression du système nerveux central, en particulier avec une dépression respiratoire concomitante, induite par des opioïdes naturels ou synthétiques. Pour le diagnostic d'un surdosage aux opioïdes suspecté. Utilisation chez les adultes et adolescents de 16 ans ou plus.
Estonie	Oui (04/08/2016)	
Finlande	Oui (20/02/2017)	
Irlande	Oui (23/09/2016)	
Suède	Oui (05/10/2016)	
Royaume-Uni	Oui (29/06/2012)	PRENOXAD INJECTABLE est destiné à être utilisé en situation d'urgence à domicile ou dans un autre environnement non médical par des personnes compétentes ou dans un environnement médical pour l'inversion complète ou partielle de la dépression respiratoire induite par les opioïdes naturels ou synthétiques, comprenant la méthadone, la diamorphine (diacétylmorphine (DCI)) et certains autres opioïdes comme le dextropropoxyphène et certains antalgiques agonistes/ antagonistes mixtes : nalbuphine et pentazocine. Pour cette raison, les personnes à risque de présenter de tels événements doivent en avoir sur elles. PRENOXAD INJECTABLE peut être aussi utilisé pour le diagnostic d'un surdosage aux opioïdes suspecté.

08 ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

Dans le cadre de la procédure d'enregistrement de PRENOXAD, médicament hybride de NARCAN, le laboratoire n'a produit aucune étude et a effectué une revue de la littérature visant à documenter :

- la pharmacocinétique du chlorhydrate de naloxone par voie intramusculaire ;
- l'inversion de la dépression respiratoire induite par un opioïde après injection de chlorhydrate de naloxone, et comparée à la voie intranasale ;
- l'organisation et les résultats des programmes nationaux de mise à disposition du chlorhydrate de naloxone aux usagers de drogue et à leurs tiers.

Le laboratoire a de plus fourni les résultats d'une étude sur l'utilisation de PRENOXAD en Ecosse.

08.1 Efficacité

Aucune des publications fournies par le laboratoire sur la pharmacocinétique du chlorhydrate de naloxone^{11,12,13,14}, ou sur son efficacité sur l'inversion de la dépression respiratoire induite par un opioïde^{15,16,17,18,19,20,21}, n'a été effectuée selon le schéma et le contexte d'utilisation de PRENOXAD, à savoir l'injection avant toute prise en charge par une structure médicalisée de 0,4 ml de chlorhydrate de naloxone dihydraté, pouvant être répétée jusqu'à 4 fois à 2 ou 3 minutes d'intervalle en fonction de l'évolution de l'état du patient. Par conséquent, ces données ne sont pas présentées.

Selon le RCP de NARCAN, médicament de référence pour la procédure hybride, les données de pharmacocinétique sont les suivantes :

- « Le délai d'action du chlorhydrate de naloxone varie de une demi à deux minutes après administration I.V., à trois minutes après administration I.M. ou S.C.
- La demi-vie plasmatique est de 45 à 90 minutes.
- La durée d'action par voie I.V. est de 20 à 30 minutes environ. Par voie I.M. ou S.C., elle est de 2h30 à 3 h. »

Une revue de la littérature publiée en 2015 suggère que la durée d'action de la naloxone dépend du type et de la dose d'opioïde responsable du surdosage, de la voie d'administration et de l'intervalle séparant deux administrations de chlorhydrate de naloxone¹¹. Le délai d'action de la naloxone est allongé en cas de surdosage à la buprénorphine (agoniste partiel) et des doses supérieures à 2 mg de naloxone mais inférieures à 4 mg sont requises afin d'inverser la dépression respiratoire induite¹¹.

¹¹ Kim HK, Nelson LS. Reducing the harm of opioid overdose with the safe use of naloxone: a pharmacologic review. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:1137-46.

¹² Dowling J, Isbister GK, Kirkpatrick CM, et al. Population pharmacokinetics of intravenous, intramuscular, and intranasal naloxone in human volunteers. *Ther Drug Monit* 2008;30:490-6.

¹³ Kaufman RD, Gabathuler ML, Bellville JW. Potency, duration of action and pA2 in man of intravenous naloxone measured by reversal of morphine-depressed respiration. *J Pharmacol Exp Ther* 1981;219:156-62.

¹⁴ Gufford BT, Ainslie GR, White JR et al. Comparison of a New Intranasal Naloxone Formulation to Intramuscular Naloxone: Results from Hypothesis-generating Small Clinical Studies. *Clin Transl Sci* 2017;10:380-6.

¹⁵ Evans LE, Swainson CP, Roscoe P, Prescott LF. Treatment of drug overdosage with naloxone, a specific narcotic antagonist. *Lancet* 1973;1:452-5.

¹⁶ Longnecker DE, Grazis PA, Eggers GWN Jr. Naloxone for antagonism of morphine-induced respiratory depression. *Anesth Analg* 1973; 52:447-453.

¹⁷ Johnstone R, Jobes DR, Kennell EM et al. Reversal of Morphine Anesthesia with Naloxone. *Anesthesiology* 1974; 41:361-367.

¹⁸ Bailey PL, Clark NJ, Pace NL et al. Antagonism of postoperative opioid-induced respiratory depression: nalbuphine versus naloxone. *Anesth Analg* 1987;66:1109-14.

¹⁹ Boysen K, Hertel S, Chraemmer-Jørgensen B et al. Buprenorphine antagonism of ventilatory depression following fentanyl anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988;32:490-2.

²⁰ Dahan A, Aarts L, Smith TW. Incidence, Reversal, and Prevention of Opioid-induced Respiratory Depression. *Anesthesiology* 2010;112:226-38.

²¹ WHO. Substance use. Community management of opioid overdose. 2014.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des PSUR et du RCP

Le laboratoire a fourni les données du PSUR couvrant la période du 7 juin 2017 au 9 mai 2018, PRENOXAD étant déjà utilisé au Royaume-Uni.

Les effets indésirables référencés dans le RCP sont les suivants, par fréquence :

- très fréquents ($\geq 10\%$) : nausées,
- fréquents ($\geq 1\%$, $< 10\%$) : étourdissements, céphalées, tachycardie ventriculaire, hypo ou hypertension artérielle, vomissements
- peu fréquents ($>0,1\%$, $< 1\%$) : tremblement, sudation, arythmies, bradycardie, diarrhée, sécheresse de la bouche, hyperventilation, irritation et inflammation locale après injection, syndrome de sevrage
- rare ou très rare ($< 0,1\%$) : crises convulsives, agitation, oedème pulmonaire, réactions allergiques, choc anaphylactique, fibrillation auriculaire, arrêt cardiaque, érythème polymorphe

Sur le syndrome de sevrage, le RCP précise que : « Chez les sujets ayant consommé des opioïdes, la levée brutale et complète de l'action des opioïdes par la naloxone peut précipiter l'apparition d'un syndrome de sevrage important [...] : courbatures, diarrhées, tachycardie, fièvre, écoulement nasal, éternuements, pilo-érection, transpiration, bâillements, nausées ou vomissements, nervosité, agitation ou irritabilité, frissons ou tremblements, crampes abdominales, fatigue et augmentation de la tension artérielle. »

8.2.2 Plan de Gestion des Risques et actions de minimisation des risques

Les risques suivis dans le cadre du Plan de Gestion des Risques qui accompagne l'AMM sont les suivants (Version 1.3 du 24 juillet 2018) :

- Risques importants identifiés :
 - Reprise de la dépression respiratoire
 - Précipitation du syndrome de sevrage aux opioïdes
 - Effets cardiovasculaires
 - Moindre efficacité dans le cas d'une surdose avec des agonistes partiels
 - Hypersensibilité
- Informations manquantes concernant la tolérance : Utilisation lors de la grossesse et de l'allaitement, chez les personnes âgées, les enfants, les patients avec atteinte hépatique ou rénale.

Des actions de minimisation de risques sont également prévues dans le cadre de l'AMM. Une formation par la personne qui fournit le kit de chlorhydrate de naloxone est indispensable. Le laboratoire s'engage à proposer et mettre à disposition des matériels pédagogiques appropriés : guide professionnel de santé, guide patient, site internet, carte patient.

08.3 Utilisation

Le laboratoire a fourni les résultats du dernier rapport de 2015/2016 réalisé par les NHS (National Health Services) en Ecosse faisant l'état des lieux de l'utilisation de PRENOXAD, suite au déploiement d'un programme national de mise à disposition de naloxone aux usagers en Ecosse ²².

²² NHS - Information Services Division. National Naloxone Programme Scotland. Monitoring report 2015/16. 2016. <http://www.isdscotland.org/Health-Topics/Drugs-and-Alcohol-Misuse/Publications/2016-10-25/2016-10-25-Naloxone-Report.pdf> [consulté le 10/10/2018].

Entre avril 2011 et mars 2016, une distribution de kits de PRENOXAD a été organisée via le réseau communautaire spécialisé dans la réduction des risques et des dommages liés à l'usage de drogue, ainsi que dans les prisons.

En 2015/2016, 8 146 kits ont été distribués en Ecosse (dont 7 214 par le réseau communautaire et 932 à la sortie de prison) représentant une augmentation de 11 % par rapport à l'année 2014/2015.

Parmi les 7 124 kits distribués en réseau communautaire, 51 % correspondaient à une première délivrance pour l'usager et 40 % à une nouvelle délivrance suite à la perte ou l'expiration du précédent kit (environ un tiers des cas pour chacune des situations), ou suite à son utilisation sur un tiers (environ un quart des cas). La majorité de ces kits a été distribué à des personnes à risque de surdosage aux opioïdes (89 %), 11 % à des professionnels et 2 % aux familles d'usagers.

Parmi les 932 kits distribués à la sortie de prison chez les personnes à risque de surdosage, 71 % correspondaient à une première délivrance.

En 2015, le nombre total de décès liés à un surdosage aux opioïdes a été de 493 en Ecosse, soit une augmentation de 10 % par rapport à l'année précédente. Sur l'ensemble de ces décès :

- 4,7 % sont survenus parmi des personnes qui avaient été libérées de prison dans les 4 semaines précédentes²³, versus 9,8 % observés avant le déploiement du programme, soit avant 2011 ;
- 10,3 % sont survenus dans les 4 semaines suivant la sortie d'hospitalisation d'un usager versus 9,7 % avant le déploiement²³.

Le laboratoire a de plus fourni des publications concernant des programmes locaux ou nationaux de mise à disposition de la naloxone auprès des usagers de drogues, principalement au Royaume-Uni et aux Etats-Unis^{24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41}.

²³ Le nombre de décès liés à un surdosage aux opioïdes survenant dans les 4 semaines après la sortie de prison ou bien la sortie d'une hospitalisation a été utilisé comme mesure d'impact du programme national écossais.

²⁴ Strang J, Manning V, Mayet S, Best D, Titherington E, Santana L, Offor E, Semmler C. Overdose training and take-home naloxone for opiate users: prospective cohort study of impact on knowledge and attitudes and subsequent management of overdoses *Addiction*. 2008;103:1648-57.

²⁵ McAuley A, Lindsay G, Woods M, Louttit D. Responsible management and use of a personal take-home naloxone supply: A pilot project. *Drugs: Education, Prevention and Policy* 2010;17:388-99.

²⁶ Bennett T, Holloway K. The impact of take-home naloxone distribution and training on opiate overdose knowledge and response: an evaluation of the THN Project in Wales. *Drugs: Education, Prevention and Policy* 2012;19:320-328.

²⁷ Seal KH, Thawley R, Gee L et al. Naloxone distribution and cardiopulmonary resuscitation training for injection drug users to prevent heroin overdose death: a pilot intervention study. *J Urban Health* 2005;82:303-11.

²⁸ Galea S, Worthington N, Piper TM et al. Provision of naloxone to injection drug users as an overdose prevention strategy: early evidence from a pilot study in New York City. *Addict Behav* 2006;31:907-12.

²⁹ Maxwell S, Bigg D, Stanczykiewicz K, Carlberg-Racich S. Prescribing naloxone to actively injecting heroin users: a program to reduce heroin overdose deaths. *J Addict Dis* 2006;25:89-96.

³⁰ Piper TM, Stancliff S, Rudenstine S et al. Evaluation of a naloxone distribution and administration program in New York City. *Subst Use Misuse* 2008;43:858-70.

³¹ Sherman SG1, Gann DS, Scott G et al. A qualitative study of overdose responses among Chicago IDUs. *Harm Reduct J*. 2008;5:2.

³² Doe-Simkins M, Walley AY, Epstein A, Moyer P. Saved by the nose: bystander-administered intranasal naloxone hydrochloride for opioid overdose. *Am J Public Health* 2009;99:788-91.

³³ Tobin KE, Sherman SG, Beilenson P, Welsh C, Latkin CA. Evaluation of the Staying Alive programme: training injection drug users to properly administer naloxone and save lives. *Int J Drug Policy*. 2009 Mar;20(2):131-6.

³⁴ Enteen L, Bauer J, McLean R et al. Overdose prevention and naloxone prescription for opioid users in San Francisco. *J Urban Health* 2010 ;87:931-41.

³⁵ Wagner KD, Valente TW, Casanova M et al. Evaluation of an overdose prevention and response training programme for injection drug users in the Skid Row area of Los Angeles, CA. *Int J Drug Policy* 2010;21:186-93.

³⁶ Bennett AS, Bell A, Tomedi et al. Characteristics of an overdose prevention, response, and naloxone distribution program in Pittsburgh and Allegheny County, Pennsylvania. *J Urban Health* 2011;88:1020-30.

³⁷ Yokell MA, Green TC, Bowman S et al. Opioid overdose prevention and naloxone distribution in Rhode Island. *Med Health R* 2011;94:240-2.

³⁸ Lankenau SE, Wagner KD, Silva K et al. Injection drug users trained by overdose prevention programs: responses to witnessed overdoses. *J Community Health* 2013;38:133-41.

³⁹ 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.

De par les limites méthodologiques de ces études (petits échantillons, données déclaratives, non connaissance du schéma de naloxone administré) et en l'absence de comparaison à la stratégie thérapeutique actuelle française (voir rubrique « 05. Besoin médical »), les résultats ne peuvent que suggérer l'intérêt de la formation accompagnant la mise à disposition de la naloxone (identification d'une situation de surdosage à une drogue, potentiellement un opiacé et conduite à tenir) et n'ont pas vocation à démontrer la supériorité de la stratégie d'utilisation de PRENOXAD par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle.

08.4 Résumé et discussion

Il s'agit de la demande d'inscription de PRENOXAD (naloxone injectable par voie intramusculaire, médicament hybride de NARCAN) dans le traitement des surdosages aux opioïdes dans l'attente d'une prise en charge par une structure médicalisée, chez les patients adultes.

La prise en charge proposée dans le cadre de l'utilisation de PRENOXAD consiste à ce que, face à une situation suspecte de surdosage aux opioïdes, un tiers disposant de cette spécialité contacte immédiatement les services de secours puis administre la naloxone en intramusculaire à l'usager, et le surveille dans l'attente de leur arrivée.

Une surveillance par la suite dans une structure médicalisée, avec ou sans réadministration de naloxone, selon l'état du patient, est indispensable. La prescription ou dispensation de PRENOXAD doit s'accompagner d'une formation du patient et de son entourage sur les étapes de cette prise en charge.

Il est à noter que PRENOXAD est délivrée sous prescription médicale facultative.

Cette demande d'inscription s'appuie principalement sur les données issues d'une revue de la littérature visant à documenter :

- la pharmacocinétique du chlorhydrate de naloxone par voie intramusculaire ;
- l'inversion de la dépression respiratoire induite par un opioïde après injection de chlorhydrate de naloxone, et comparée à la voie intranasale ;
- l'organisation et les résultats des programmes nationaux de mise à disposition du chlorhydrate de naloxone aux usagers de drogue et à leurs tiers.

Aucune des publications fournies par le laboratoire sur la pharmacocinétique du chlorhydrate de naloxone ou sur son efficacité sur l'inversion de la dépression respiratoire induite par un opioïde n'a été effectuée selon le schéma et le contexte d'utilisation de PRENOXAD (administration par un tiers). Il est rappelé que la durée d'action de la naloxone dépend du type et de la dose d'opioïde responsable du surdosage, de la voie d'administration et de l'intervalle séparant deux administrations de chlorhydrate de naloxone. De plus, une grande variabilité des pratiques demeurent sur les schémas d'utilisation de la naloxone.

En ce qui concerne les programmes locaux ou nationaux de mise à disposition de naloxone auprès des tiers, les études publiées les décrivant, du fait de nombreuses limites, ne peuvent que suggérer l'intérêt de la formation accompagnant la mise à disposition de la naloxone et, en l'absence de comparaison, n'ont pas vocation à démontrer la supériorité de la stratégie d'utilisation de PRENOXAD par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle n'autorisant l'injection de naloxone que dans une structure médicalisée.

La spécialité PRENOXAD est déjà disponible au Royaume-Uni et fait notamment l'objet d'un suivi en Ecosse, avec une utilisation croissante chaque année. Un rapport annuel décrit le pourcentage d'usagers décédés suite à un surdosage aux opioïdes dans les 4 semaines suivant une sortie de prison ou une sortie d'hospitalisation comme mesure d'impact du programme. Ce pourcentage est

⁴⁰ Leece PN, Hopkins S, Marshall C et al. Development and implementation of an opioid overdose prevention and response program in Toronto, Ontario. *Can J Public Health* 2013;104:e200-4.

⁴¹ Oluwajenyo Banjo MPHc, Tzemis D, Al-Qutub D et al. A quantitative and qualitative evaluation of the British Columbia Take Home Naloxone program. *CMAJ Open* 2014;2:153-61.

passé de 9,8 % avant déploiement du programme à 4,7% après déploiement pour les usagers sortis de prison et respectivement de 9,7 à 10,3 % pour les usagers sortis d'hospitalisation.

En termes d'événements indésirables, 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 PRENOXAD repose sur des données bibliographiques uniquement et dans un contexte où l'efficacité et la tolérance de la naloxone utilisée en structure médicalisée sont connues. Aucune donnée d'efficacité n'est disponible avec le schéma d'administration et selon l'AMM de PRENOXAD.

Les publications décrivant les programmes d'utilisation de naloxone à domicile locaux ou nationaux ne peuvent que suggérer l'intérêt de la formation qui accompagne la distribution de naloxone. La transposabilité à la population française des données suivies dans le cadre de ces programmes et du programme écossais en particulier (distribution de naloxone et décès liés à un surdosage aux opioïdes) n'est pas assurée de par, notamment, les différences en termes de couverture et d'organisation territoriale des transports sanitaires et des structures d'urgence.

De plus, aucune donnée n'a permis de démontrer l'efficacité supplémentaire d'une administration précoce de naloxone par rapport à la prise en charge uniquement médicalisée sur la morbidité et la mortalité globale.

Enfin, la Commission regrette le caractère non adapté du conditionnement sous forme de seringue préremplie avec 5 doses uniquement identifiées par graduations, sans autre sécurité permettant le respect de la posologie, dans un contexte où un tiers doit administrer en urgence le produit, avec un risque accru de levée brutale des effets morphiniques chez le patient.

Compte tenu :

- du profil d'efficacité et de tolérance connu de la naloxone injectable, antidote permettant d'inverser les effets morphiniques,
- 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,
- de 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 naloxone, tels que suggérés par les études décrivant les programmes locaux ou nationaux à l'étranger,

il est attendu de PRENOXAD un impact sur la morbi-mortalité, au même titre que NALSCUE.

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

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

09 PROGRAMME D'ETUDES

Un recueil de données en conditions réelles d'utilisation est prévu dans le cadre de l'AMM.

010 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 2015⁷.

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.

011 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.

A ce jour, les spécialités à base de naloxone disponibles en France sont :

- les spécialités de naloxone injectables à prescription médicale obligatoire, dispensables uniquement dans les structures médicalisées,
- la spécialité NALSCUE, solution pour pulvérisation nasale, à prescription médicale facultative, distribué uniquement dans le cadre du post-ATU dans les structures autorisées définies dans la note d'information de la DSS, DGS et DGOS du 20 décembre 2016⁴².

Compte tenu du profil d'efficacité et de tolérance connu pour la naloxone utilisée en structure médicalisée et malgré l'absence de donnée avec le schéma d'administration de PRENOXAD, la Commission considère que cette spécialité peut être utilisée conformément à son AMM, « chez l'adulte dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, caractérisés ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et/ou une dépression du système nerveux central, dans l'attente d'une prise en charge par une structure médicalisée ».

⁴² 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].

La Commission souligne l'absence d'AMM chez l'enfant.

De plus, elle regrette le caractère non adapté du conditionnement de PRENOXAD à l'indication, car :

- la seringue préremplie contient 5 doses uniquement identifiées par graduations, sans autre sécurité permettant le respect de la posologie et
- le conditionnement inclut 2 aiguilles alors que 5 administrations sont théoriquement possibles sans dispositif sécurisant le risque d'accident d'exposition au sang,

dans un contexte où un tiers non professionnel de santé doit administrer, en urgence, le produit, et avec un risque accru de levée brutale des effets morphiniques chez le patient.

► **Respect des conditions d'utilisation de PRENOXAD 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 PRENOXAD est prescrit ou dispensé (voir rubrique « 4.2 Posologie et mode d'administration » du RCP).

La Commission remet toutefois en cause la pertinence de réaliser l'injection après avoir allongé le patient sur le dos, tel que décrit dans le RCP, dans une situation de dépression respiratoire et/ou du système nerveux central, dans laquelle la position latérale de sécurité est recommandée.

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 et avant injection intramusculaire de PRENOXAD.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>). Chez une femme enceinte dépendante aux opioïdes, l'administration de naloxone en fin de grossesse peut précipiter un syndrome de sevrage chez le fœtus ou le nouveau-né, lequel devra donc être étroitement surveillé en structure médicalisée.

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

012.1 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 PRENOXAD est important, compte tenu du profil d'efficacité connu de la naloxone utilisée au sein d'une structure médicalisée et malgré l'absence de donnée selon le schéma d'administration défini dans l'AMM.

► L'alternative à la stratégie de prise en charge intégrant l'administration de PRENOXAD est la stratégie de prise en charge actuelle qui comprend, l'administration de naloxone intranasale par un tiers s'il en dispose⁹, dans l'attente d'une prise en charge médicalisée. Celle-ci consiste par la suite à administrer ou réadministrer les spécialités à base de naloxone par voie injectable, couplée à la ventilation du patient. L'administration de naloxone injectable en structure médicalisée est dépendante de l'arrivée des secours et peut être retardée, malgré un maillage loco-régional des transports sanitaires et structures d'urgence.

► Compte tenu du profil d'efficacité et de tolérance connu pour la naloxone utilisée en structure médicalisée et malgré l'absence de donnée avec le schéma d'administration de PRENOXAD, la Commission considère que cette spécialité peut être utilisée conformément à son AMM, « chez l'adulte dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, caractérisés ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et/ou une dépression du système nerveux central, dans l'attente d'une prise en charge par une structure médicalisée ».

► 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 (profil d'efficacité et de tolérance connu de la naloxone utilisée en structure médicalisée mais absence de donnée selon le schéma d'utilisation de PRENOXAD, intérêt des formations accompagnant la délivrance de naloxone suggéré dans les études), au même titre que NALSCUE, chez l'adulte,
- 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 PRENOXAD,
- l'absence de démonstration d'impact sur l'organisation des soins, et la prescription médicale facultative,

PRENOXAD est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

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

012.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- le profil connu d'efficacité et de tolérance de la naloxone sous sa forme injectable en structure médicalisée,
- l'absence de donnée d'efficacité selon le schéma d'administration et l'AMM de PRENOXAD,
- l'absence de donnée d'efficacité documentant l'intérêt de l'administration précoce de PRENOXAD par rapport à la prise en charge actuelle reposant sur les transports médicalisés d'urgence et la prise en charge hospitalière
- sa voie d'administration et son conditionnement, exposant aux risques d'une levée brutale du syndrome de sevrage et d'accidents d'exposition au sang,

la Commission considère que PRENOXAD n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement d'urgence, chez l'adulte, des surdosages aux opioïdes, caractérisés ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et/ou une dépression du système nerveux central, dans l'attente d'une prise en charge par une structure médicalisée.

012.3 Population cible

La population cible de PRENOXAD est représentée par les patients adultes 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 PRENOXAD 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 opioïdes⁴ :

- 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,
- l'entourage des personnes en possession d'opioïdes (y compris ceux délivrés sur ordonnance) ; pour rappel PRENOXAD ne peut être administré que chez l'adulte.

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 5,4/1000⁵. 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 PRENOXAD 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, notamment l'entourage des personnes en possession d'opioïdes.

013 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**

La Commission souligne le caractère non adapté du conditionnement de PRENOXAD à l'indication car :

- la seringue préremplie contient 5 doses uniquement identifiées par graduations, sans autre sécurité permettant le respect de la posologie et
- le conditionnement inclut 2 aiguilles alors que 5 administrations sont théoriquement possibles sans dispositif sécurisant le risque d'accident d'exposition au sang,

dans un contexte où un tiers non professionnel de santé doit administrer, en urgence, le produit, et avec un risque accru de levée brutale des effets morphiniques chez le patient.

► **Autre demande**

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 PRENOXAD est prescrit ou dispensé.

Les structures d'urgence doivent être immédiatement prévenues dès repérage d'une situation de surdosage par un tiers et avant injection de PRENOXAD.