

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
5 FEVRIER 2020

naloxone
NYXOID 1,8 mg, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose

Première évaluation

► **L'essentiel**

Avis favorable au remboursement en tant que traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, connu ou suspecté, se manifestant par une dépression respiratoire et/ou du système nerveux central, à la fois dans un environnement non médical et un environnement de soins.

► **Quel progrès ?**

Un progrès thérapeutique, comme NALSCUE (naloxone), en tant que traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, connu ou suspecté, se manifestant par une dépression respiratoire et/ou du système nerveux central, à la fois dans un environnement non médical et un environnement de soins.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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.

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, (naloxone) à prescription médicale facultative, inscrite uniquement aux collectivités permettant notamment les délivrances aux structures hospitalières, aux CSAPA et aux CAARUD, sans mise à disposition en ville, faute d'accord sur le prix. Cette spécialité est indiquée en traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes chez l'adulte et l'enfant d'un mois et plus ;
- la spécialité PRENOXAD, solution injectable en seringue préremplie, (naloxone) pour administration par voie intramusculaire, non soumise à prescription médicale, disponible en ville et à l'hôpital. Cette spécialité est indiquée en traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes uniquement chez l'adulte.

Compte tenu des données de pharmacocinétique disponibles et du profil d'efficacité et de tolérance connu pour la naloxone, la Commission considère que NYXOID (naloxone) peut être utilisé conformément à son AMM, « en traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, connu ou suspecté, se manifestant par une dépression respiratoire et/ou du système nerveux central, à la fois dans un environnement non médical et un environnement de soins ».

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

► Recommandations particulières

La Commission rappelle que la dose recommandée de NYXOID (naloxone) est de 1,8 mg, correspondant à une seule pulvérisation administrée dans une seule narine (un pulvérisateur nasal), contrairement à la spécialité NALSCUE 0,9 mg (naloxone) nécessitant deux pulvérisations (un pulvérisateur par narine).

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	« NYXOID (naloxone) est destiné à une administration immédiate en tant que traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, connu ou suspecté, se manifestant par une dépression respiratoire et/ou du système nerveux central, à la fois dans un environnement non médical et un environnement de soins. NYXOID (naloxone) est indiqué chez les adultes et les adolescents âgés de 14 ans et plus. NYXOID (naloxone) ne se substitue pas aux soins d'urgence. »
SMR	Important
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les données de pharmacocinétique de la naloxone administrée par voie intranasale, - le profil connu d'efficacité et de tolérance de la naloxone sous sa forme injectable en structure médicalisée, - l'absence de donnée disponible sur la prise en charge ayant suivi l'administration de NYXOID (naloxone), <p>la Commission considère que NYXOID (naloxone) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) comme NALSCUE (naloxone) en tant que traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, connu ou suspecté, se manifestant par une dépression respiratoire et/ou du système nerveux central, à la fois dans un environnement non médical et un environnement de soins.</p>
ISP	NYXOID (naloxone) est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu des données de pharmacocinétique disponibles et du profil d'efficacité et de tolérance connu pour la naloxone, la Commission considère que NYXOID (naloxone) peut être utilisé conformément à son AMM, « en traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, connu ou suspecté, se manifestant par une dépression respiratoire et/ou du système nerveux central, à la fois dans un environnement non médical et un environnement de soins ». Toutes les personnes à risque de surdosage aux opioïdes devraient bénéficier d'un kit de pulvérisation nasale de naloxone.
Recommandations	<p>► Conditionnements</p> <p>Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. La Commission rappelle que la dose recommandée de NYXOID (naloxone) est de 1,8 mg, correspondant à <u>une seule pulvérisation administrée dans une seule narine</u> (un pulvérisateur nasal), contrairement à la spécialité NALSCUE 0,9 mg (naloxone) nécessitant 2 pulvérisations (un pulvérisateur par narine). Chaque boîte de NYXOID (naloxone) contient deux pulvérisateurs nasaux en récipient unidose, en cas de nécessité d'administration d'une seconde dose (cf. RCP).</p> <p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>La Commission regrette le fait que NYXOID (naloxone) soit soumis à une obligation de prescription médicale, limitant l'élargissement de la mise à disposition de la naloxone prête à l'emploi auprès des usagers. La mise à disposition dans le cadre d'une prescription médicale facultative, conformément aux autres traitements d'urgence de surdosage des opioïdes, serait davantage adaptée.</p> <p>► Autre demande</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 NYXOID (naloxone) est prescrit ou dispensé.</p> <p>Les structures d'urgence doivent être immédiatement prévenues dès repérage d'une situation de surdosage par un tiers et avant administration de NYXOID (naloxone).</p>

01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité NYXOID 1,8 mg, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose, à base de naloxone, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication suivante : « NYXOID (naloxone) est destiné à une administration immédiate en tant que traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, connu ou suspecté, se manifestant par une dépression respiratoire et/ou du système nerveux central, à la fois dans un environnement non médical et un environnement de soins. NYXOID (naloxone) est indiqué chez les adultes et les adolescents âgés de 14 ans et plus. »

Pour rappel, deux autres spécialités à base de naloxone indiquées dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes ont été évaluées par la Commission en 2018 :

- la spécialité NALSCUE 0,9 mg/0,1 ml, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose, pour laquelle la Commission a octroyé un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique prenant en compte (avis de la CT du 07/02/2018¹) :
 - o « les seules données rapportées sur la survie issues de l'ATU de cohorte, non comparatives et non exhaustives, ayant montré une évolution favorable chez 18 patients traités par naloxone intranasale pour un surdosage aux opioïdes,
 - o le profil connu d'efficacité et de tolérance de la naloxone sous sa forme injectable,
 - o l'absence de donnée disponible sur la prise en charge ayant suivi l'administration de NALSCUE »,
- la spécialité PRENOXAD 0,91 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie pour administration intramusculaire (IM), pour laquelle la Commission a octroyé un SMR important et une absence d'ASMR (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique prenant en compte (avis de la CT du 05/12/2018²) :
 - o « le profil connu d'efficacité et de tolérance de la naloxone sous sa forme injectable en structure médicalisée,
 - o l'absence de donnée d'efficacité selon le schéma d'administration et l'AMM de PRENOXAD,
 - o 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
 - o 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 spécialité NYXOID (naloxone) est la deuxième spécialité à base de naloxone en solution pour pulvérisation nasale à avoir l'AMM, PRENOXAD (naloxone) étant administré par voie IM. NYXOID (naloxone) diffère de NALSCUE (naloxone) par :

- sa population concernée restreinte à l'adulte et à l'adolescent âgé de 14 ans et plus, tandis que NALSCUE (naloxone) est également indiqué chez l'enfant d'un mois et plus
- sa dose de naloxone délivrée par pulvérisation (correspondant à une dose de 1,8 mg), nécessitant une seule pulvérisation dans une narine à chaque administration, là où la dose délivrée de NALSCUE (naloxone) deux fois moindre (0,9 mg/0,1 ml) nécessite 2 pulvérisations (une par narine).
- sa nécessité d'une prescription médicale là où NALSCUE (naloxone) est sous prescription médicale facultative

A noter que la spécialité NALSCUE (naloxone) a été inscrite uniquement sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités permettant notamment les délivrances aux structures hospitalières, aux CSAPA et aux CAARUD, sans mise à disposition en ville, faute d'accord sur le

¹ Avis de la Commission du 7 février 2018. Site HAS. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16512_NALSCUE_PIC_INS_Avis3_CT16512.pdf [accédé le 17/01/2020]

² Avis de la Commission du 5 décembre 2018. Site HAS. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17390_PRENOXAD_PIC_INS_Avis1_CT17390.pdf [accédé le 17/01/2020]

prix. Par ailleurs, le laboratoire commercialisant la spécialité NALSCUE (naloxone) a informé de l'arrêt de réapprovisionnement du marché français pour cette spécialité avec un écoulement des stocks prévu fin 2020³.

Il est rappelé que conformément au libellé de son AMM, l'utilisation de NYXOID (naloxone) ne se substitue pas aux soins d'urgence.

A noter que la spécialité NYXOID (naloxone) a obtenu le statut de médicament hybride de NALOXONE HCL B.BRAUN 0,4 mg/ml, solution pour injection, non commercialisée en France.

02 INDICATION THERAPEUTIQUE

« NYXOID (naloxone) est destiné à une administration immédiate en tant que traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, connu ou suspecté, se manifestant par une dépression respiratoire et/ou du système nerveux central, à la fois dans un environnement non médical et un environnement de soins. NYXOID (naloxone) est indiqué chez les adultes et les adolescents âgés de 14 ans et plus. NYXOID (naloxone) ne se substitue pas aux soins d'urgence. »

03 POSOLOGIE

« Posologie

Adultes et adolescents âgés de 14 ans et plus

La dose recommandée est de 1,8 mg, administrée dans une narine (un pulvérisateur nasal).

Dans certains cas, des doses supplémentaires peuvent être nécessaires. La dose maximale appropriée de NYXOID (naloxone) est spécifique à la situation. Si l'état du patient ne s'améliore pas, il est recommandé d'administrer une deuxième dose 2 à 3 minutes après. Si l'état du patient s'améliore à la première administration puis rechute encore en dépression respiratoire, il est recommandé d'administrer immédiatement une deuxième dose. Il convient d'administrer les doses supplémentaires (si disponible) dans l'autre narine et de surveiller l'état du patient jusqu'à l'arrivée des secours. Les services d'urgence peuvent administrer des doses supplémentaires selon les recommandations locales.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de NYXOID (naloxone) chez les enfants de moins de 14 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie nasale.

NYXOID (naloxone) doit être administré dès que possible pour éviter des lésions du système nerveux central ou le décès. NYXOID (naloxone) contient seulement une dose, il ne doit donc pas être amorcé ou testé avant son administration.

Des instructions détaillées sur l'utilisation de NYXOID (naloxone) sont présentées dans la notice. Un guide d'initiation rapide est également imprimé sur le verso de chaque plaquette. En outre, une formation est mise à disposition via une vidéo ainsi qu'une carte d'information destinée au patient.

Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque boîte contient deux pulvérisateurs nasaux en récipient unidose. »

³ https://www.leguotidiendupharmacien.fr/actualite-pharmaceutique/article/2019/04/19/overdose-une-triste-fin-pour-nalscue_277901 [accédé le 20/01/2020]

04 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,
- l'entourage proche 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 (IC₉₅ % : 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 CepiDC (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 NALSCUE (naloxone), solution pour pulvérisation nasale, à prescription médicale facultative, inscrite uniquement aux collectivités permettant notamment les délivrances aux structures hospitalières, aux CSAPA et aux CAARUD, sans mise à disposition en ville, faute d'accord sur le prix. A noter par ailleurs que le laboratoire commercialisant cette spécialité a informé de l'arrêt de réapprovisionnement du marché français avec un écoulement des stocks prévu fin 2020³. Cette spécialité est indiquée en traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes chez l'adulte et l'enfant d'un mois et plus.

⁴ 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]

⁵ Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies. 2017. Usages de substances illicites en population générale et spécifique, France. <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/France2016-2-0-UsagesFR.pdf> [consulté le 20/01/2020]

⁶ CepiDC. 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 20/01/2020]

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 20/01/2020]

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 20/01/2020].

- la spécialité PRENOXAD (naloxone), solution injectable en seringue préremplie pour administration par voie intramusculaire, non soumise à prescription médicale, disponible en ville et à l'hôpital. Cette spécialité est indiquée en traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes uniquement chez l'adulte.
- les spécialités de naloxone injectables à prescription médicale obligatoire, dispensables uniquement dans les structures médicalisées ;

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 demeure sur les schémas d'utilisation de la naloxone⁹.

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.

⁹ 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 20/01/2020]

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

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'usager de la naloxone par voie nasale (NALSCUE) ou par voie intramusculaire (PRENOXAD), après avoir prévenu les secours.

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 la spécialité NALSCUE (naloxone) a été inscrite uniquement aux collectivités permettant notamment les délivrances aux structures hospitalières, aux CSAPA et aux CAARUD, sans mise à disposition en ville, faute d'accord sur le prix et que par ailleurs, le laboratoire commercialisant cette spécialité a informé de l'arrêt de réapprovisionnement du marché français avec un écoulement des stocks prévu fin 2020.

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

05.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
NALSCUE 0,9 mg/0,1 ml, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose <i>Indivior</i>	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.	07/02/2018 (Inscription)	Important	Prenant en compte : <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, 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.	Oui (Coll uniquement)

PRENOXAD 0,91 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie <i>Ethypharm</i>	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.	05/12/2018 Inscription	Important	<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>	Oui
NALOXONE AGUETTANT 0,4 mg/ml, solution injectable	Traitement des dépressions respiratoires secondaires aux morphinomimétiques en fin d'interventions chirurgicales à but thérapeutique ou diagnostique.	30/11/2005 (Inscription)	Important	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	
NARCAN <i>Serb</i>				Non évalué	

*classe pharmaco-thérapeutique

Deux autres spécialités à base de naloxone prêtes à l'emploi sous forme de spray nasal, NALOXONE ADAPT PHARMA et VENTIZOLVE ont obtenu une AMM dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes respectivement le 27 mars 2018 et le 8 octobre 2018¹⁰. Ces spécialités ne sont pas commercialisées à l'heure actuelle et n'ont pas fait l'objet d'une évaluation par la Commission. Compte tenu d'un développement concomitant, on ne dispose pas de donnée comparative entre ces spécialités et NYXOID (naloxone). Elles sont néanmoins considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents dans l'attente de l'évaluation par la Commission.

¹⁰ <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Surdosage-et-overdose-d-opioides-point-sur-l-offre-therapeutique-de-la-naloxone-en-France-Point-d-information> [accédé le 17/01/2020]

05.2 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 de NYXOID (naloxone) 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 qu'il soit uniquement disponible aux collectivités et non en ville), PRENOXAD ainsi que le maillage national en transports médicalisés d'urgence. Les spécialités NALOXONE ADAPT PHARMA (naloxone), et VENTIZOLVE (naloxone), solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose, sont considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents dans l'attente de leur évaluation par la Commission. Compte tenu d'un développement concomitant, on ne dispose pas de donnée comparative entre ces dernières spécialités et NYXOID (naloxone).

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

NYXOID (naloxone) a obtenu une AMM européenne dans l'indication concernée par cette évaluation.

Les informations de prise en charge de NYXOID (naloxone) sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON/EN COURS Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	AMM
Allemagne	Non nécessaire	AMM
Irlande	Non (demande à l'étude)	AMM
Danemark	Oui (Prise en charge par les municipalités)	AMM
Suède	Oui	Indication de l'AMM
Norvège		
Portugal	Evaluation en cours	Indication de l'AMM
Italie		
Suisse		

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de la spécialité NYXOID (naloxone) repose sur les données suivantes fournies par le laboratoire et sur lesquelles a reposé le développement clinique de NYXOID (naloxone) :

- une étude de bioéquivalence (MR903-1501) réalisée au Royaume-Uni ayant eu pour objectif principal de comparer le profil pharmacocinétique de la naloxone intranasale (IN) aux doses uniques de 1 mg, 2 mg et 4 mg avec celui de la naloxone intramusculaire (IM) et intraveineuse (IV) à la dose unique de 0,4 mg chez 89 sujets sains,
- une étude de biodisponibilité (OXN1001) réalisée aux Etats-Unis ayant eu pour objectif principal de comparer la biodisponibilité absolue de la naloxone selon différentes voies d'administration et à différentes doses : intranasale à la dose de 8 mg ou 16 mg, sublinguale à la dose de 16 mg ou intraveineuse à la dose de 1 mg. Cette étude ayant

porté sur un faible nombre de sujets sains (n=12) et ayant évalué des fortes doses intranasales de naloxone ne correspondant pas à l'AMM de NYXOID (8 mg et 16 mg), elle ne sera pas détaillée.

Le laboratoire a également fourni des données issues de la littérature ayant évalué l'efficacité de la naloxone par voie IN :

- deux études prospectives^{11,12} en ouvert et une étude rétrospective¹³ ayant comparé l'efficacité de la naloxone administrée par voie intranasale à la voie injectable (IM et IV)
- une étude prospective non comparative¹⁴ ayant évalué l'efficacité de la naloxone administrée par voie intranasale.

Dans ces études, le dispositif utilisé pour l'administration de naloxone intranasale était différent de celui de NYXOID (naloxone), impliquant une biodisponibilité différente. De plus la dose étudiée était différente de celle de l'AMM. Compte tenu de ces éléments et des autres limites méthodologiques de ces études (caractère ouvert, rétrospectif ou non comparative, non transposabilité des résultats notamment), ces résultats ne peuvent être pris en compte et ces études ne seront donc pas présentées.

07.1 Efficacité

L'étude MR903-1501 réalisée au Royaume-Uni ayant inclus 89 sujets sains adultes avait pour objectif principal de comparer le profil pharmacocinétique de la naloxone selon différentes voies d'administration et à différentes doses : intranasal à la dose de 1 mg, 2 mg ou 4 mg, injectable en intraveineuse à la dose de 0,4 mg ou injectable en intramusculaire à la dose de 0,4 mg.

Cette étude a principalement montré que le t_{max} médian associé à l'administration intranasale de naloxone était de 15 (10-60) minutes pour des doses intranasales de 1 mg, de 30 (8-60) minutes pour des doses intranasales de 2 mg et de 15 (10-60) minutes pour des doses intranasales de 4 mg tandis qu'il était de 10 (4-90) minutes pour des doses IM de 0,4 mg et de 2 (1-15) minutes pour des doses IV de 0,4 mg.

Les C_{max} moyennes respectives ont été de 2,87 ng/mL à la dose intranasale de 2 mg et 1,27 ng/mL à la dose IM de 0,4 mg. Le temps moyen pendant lequel des concentrations plasmatiques supérieures ou égales à la moitié de la C_{max} ont été maintenues, a été plus long avec la voie intranasale (intranasal 1 mg : 1,31h ; intranasal 2 mg : 1,27h ; intranasal 4 mg : 1,25h) comparativement à la voie IM (IM 0,4 mg : 1,09h). Une durée d'action plus longue avec la voie intranasale est donc anticipée.

La demi-vie plasmatique moyenne de la naloxone chez les sujets sains a été estimée à 1,4 heure (\pm 0,4) à la dose de 2 mg par voie intranasale et à 1,3 heure (\pm 0,27) à la dose de 0,4 mg par voie intramusculaire.

07.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude MR903-1501 dont les données d'efficacité sont décrites dans le présent l'avis.

¹¹ Kelly AM, 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.

¹² 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

¹³ 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.

¹⁴ Barton ED, Colwell CB, Wolfe T et al. Efficacy of intranasal naloxone as a needleless alternative for treatment of opioid overdose in the prehospital setting. *J Emerg Med.* 2005 ; 29 : 265-71.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Risques importants identifiés	- Récidive de dépression respiratoire - Précipitation des effets indésirables opiacés
Risques importants potentiels	- Manque d'efficacité lié à une erreur médicamenteuse - Utilisation chez la femme enceinte et pendant la grossesse - Utilisation chez la personne âgée
Informations manquantes	- Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique - Utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale - Réaction au site d'administration - Diminution de la réponse en relation avec une altération de la muqueuse nasale

En sus des mesures de routine, les plans de pharmacovigilance et de minimisation du risque prévoient une carte d'information patient dans le cadre du matériel éducationnel pour répondre aux risques importants et potentiels identifiés.

7.3.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données de tolérance issues des deux premiers PBREER couvrant la période du 10/11/2017 au 09/05/2019).

Aucun nouveau signal spécifique de tolérance de la naloxone intranasale n'a été mis en évidence.

7.3.3 Données issues du RCP

« L'effet indésirable le plus fréquemment observé après administration de naloxone est la nausée (très fréquent). Un syndrome de sevrage aux opioïdes typique est attendu avec la naloxone. Il peut être induit par le sevrage brutal en opioïdes chez les personnes physiquement dépendantes.

Les autres effets indésirables fréquemment observés avec NYXOID (naloxone) et/ou d'autres médicaments contenant de la naloxone au cours des études cliniques et de l'expérience post-commercialisation ont été les suivants : sensation vertigineuse, céphalée, tachycardie, hypotension et hypertension. »

07.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de NYXOID 1,8 mg, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidosé (naloxone), indiqué chez l'adulte et l'adolescent dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, connu ou suspecté, se manifestant par une dépression respiratoire et/ou du système nerveux central s'appuie principalement sur les données de pharmacocinétique comparant l'administration de naloxone par voie intranasale à la voie injectable (IV ou IM) chez des sujets sains.

Les données de pharmacocinétique ont montré que le t_{max} médian associé à l'administration intranasale de naloxone était de 15 (10-60) minutes pour des doses intranasales de 1 mg, de 30 (8-60) minutes pour des doses intranasales de 2 mg et de 15 (10-60) minutes pour des doses intranasales de 4 mg tandis qu'il était de 10 (4-90) minutes pour des doses IM de 0,4 mg. Le RCP précise que le début d'action après administration intranasale peut être raisonnablement attendu pour chaque patient avant que le t_{max} ne soit atteint.

Les C_{max} moyennes respectives ont été de 2,87 ng/mL à la dose intranasale de 2 mg et 1,27 ng/mL à la dose IM de 0,4 mg. Le temps moyen pendant lequel des concentrations plasmatiques supérieures ou égales à la moitié de la C_{max} ont été maintenues, a été plus long avec la voie intranasale (intranasal 1 mg : 1,31h ; intranasal 2 mg : 1,27h ; intranasal 4 mg : 1,25h) comparativement à la voie IM (IM 0,4 mg : 1,09h). Une durée d'action plus longue avec la voie intranasale est donc anticipée.

La demi-vie plasmatique moyenne de la naloxone chez les sujets sains a été estimée à 1,4 heure ($\pm 0,4$) à la dose de 2 mg par voie intranasale et à 1,3 heure ($\pm 0,27$) à la dose de 0,4 mg par voie intramusculaire.

Les publications fournies par le laboratoire issues de la littérature contenant des données d'efficacité de la naloxone administrée par voie intranasale 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 NYXOID (naloxone), impliquant une biodisponibilité différente.

Remarques

L'examen de la demande d'inscription de NYXOID (naloxone) 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 par l'AMM. On ne dispose d'aucune donnée permettant d'évaluer l'efficacité et la tolérance de NYXOID (naloxone) chez les patients en situation de surdosage d'opioïdes. Toutefois, l'impact suggéré des programmes d'utilisation de naloxone à domicile sur le taux de décès par surdosage aux opioïdes¹, et le profil d'efficacité et de tolérance connu de la naloxone injectable sont rassurants quant au profil attendu de NYXOID (naloxone).

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,
- de l'impact suggéré des programmes d'utilisation de naloxone à domicile sur le taux de décès par surdosage aux opioïdes¹,
- 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 NYXOID (naloxone) un impact sur la morbi-mortalité, au même titre que NALSCUE. En l'absence de donnée sur le suivi des patients traités par NYXOID, l'impact sur l'organisation des soins n'est pas établi.

En conséquence, NYXOID (naloxone) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié, au même titre que NALSCUE.

07.5 Programme d'études

Une étude d'efficacité post-autorisation (PAES) est prévue afin d'évaluer l'efficacité de l'administration de NYXOID (naloxone intranasale) par des non professionnels de santé sur la capacité à inverser un surdosage aux opioïdes (calendrier : T4 2022).

08 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 2015¹⁵.

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.

Le 25 juillet 2019, le Ministère des Solidarités et de la Santé a publié une feuille de route 2019-2022 sur la stratégie de prévention et de prise en charge des surdosages d'opioïdes¹⁶ inscrivant l'élargissement de la mise à disposition de la naloxone prête à l'emploi auprès des usagers comme l'un des 5 objectifs visés.

09 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, (naloxone) à prescription médicale facultative, inscrite uniquement aux collectivités permettant notamment les délivrances aux structures hospitalières, aux CSAPA et aux CAARUD, sans mise à disposition en ville, faute d'accord sur le prix. A noter par ailleurs que le laboratoire commercialisant cette spécialité a informé de l'arrêt de réapprovisionnement du marché français avec un écoulement des stocks

¹⁵ 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 20/01/2020]

¹⁶ Ministère des Solidarités et de la Santé -Feuille de route 2019-2022 – Prévenir et agir face aux surdoses d'opioïdes. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/strategie_prevention_des_surdoses_opioides-juillet_2019.pdf

prévu fin 2020³. Cette spécialité est indiquée en traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes chez l'adulte et l'enfant d'un mois et plus ;

- la spécialité PRENOXAD, solution injectable en seringue préremplie, (naloxone) pour administration par voie intramusculaire, non soumise à prescription médicale, disponible en ville et à l'hôpital. Cette spécialité est indiquée en traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes uniquement chez l'adulte.

Compte tenu des données de pharmacocinétique disponibles et du profil d'efficacité et de tolérance connu pour la naloxone, la Commission considère que NYXOID (naloxone) peut être utilisé conformément à son AMM, « en traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, connu ou suspecté, se manifestant par une dépression respiratoire et/ou du système nerveux central, à la fois dans un environnement non médical et un environnement de soins ».

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 socioéducatif et de réinsertion de la personne dépendante, aspects qui impliquent un travail en réseau et une démarche interinstitutionnelle.

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

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 pulvérisation de NYXOID (naloxone). L'heure de pulvérisation nasale doit être notée.

Une boîte de NYXOID (naloxone) contient 2 pulvérisateurs : chacun délivre 1,8 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 1 pulvérisation dans une narine (un pulvérisateur). Si l'état du patient ne s'améliore pas, une deuxième dose, correspondant à 1 autre pulvérisation dans une narine (un pulvérisateur), doit être administrée 2 à 3 minutes après la première dose.

La Commission rappelle que la dose délivrée de naloxone par pulvérisation est deux fois plus concentrée avec la spécialité NYXOID que la spécialité NALSCUE (1,8 mg/0,1 ml vs 0,9 mg/0,1 ml respectivement), ne nécessitant ainsi qu'une seule pulvérisation de NYXOID (naloxone) dans une narine, là où l'administration de NALSCUE (naloxone) nécessite 2 pulvérisations (une par narine).

Par ailleurs, la Commission regrette l'absence de mise à disposition de la spécialité NALSCUE (naloxone) en ville depuis son évaluation en 2018¹, limitant l'élargissement de l'accès à la naloxone prête à l'emploi auprès des usagers.

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 peut précipiter un syndrome de sevrage chez 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 :

010.1 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.

► La spécialité NYXOID (naloxone) entre dans le cadre d'un traitement curatif.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de NYXOID (naloxone) est important.

► L'alternative à la stratégie de prise en charge intégrant l'administration de NYXOID (naloxone) est la stratégie de prise en charge actuelle qui comprend, l'administration de naloxone intranasale ou intramusculaire par un tiers s'il en dispose, 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 des données de pharmacocinétique disponibles et du profil d'efficacité et de tolérance connu pour la naloxone, la Commission considère que NYXOID (naloxone) peut être utilisé conformément à son AMM, « en traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, connu ou suspecté, se manifestant par une dépression respiratoire et/ou du système nerveux central, à la fois dans un environnement non médical et un environnement de soins ».

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,
 - de l'incidence des décès liés à ces surdosages et la prévalence des personnes à risque (usagers dépendants, consommateurs d'opioïdes injectables, polyconsommateurs ou famille des personnes consommatrices),
 - du besoin médical partiellement couvert en raison de la persistance de décès malgré l'administration des soins d'urgence disponibles dans les structures médicalisées, dans un contexte où l'administration de naloxone peut être retardée,
 - de la réponse partielle au besoin médical identifié (données d'efficacité reposant sur des études de faible niveau de preuve : données pharmacocinétiques),
 - 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 NYXOID (naloxone),
 - de l'absence de démonstration d'impact sur l'organisation des soins,
- NYXOID est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

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

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 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- les données de pharmacocinétique de la naloxone administrée par voie intranasale,
- le profil connu d'efficacité et de tolérance de la naloxone sous sa forme injectable en structure médicalisée,
- l'absence de donnée disponible sur la prise en charge ayant suivi l'administration de NYXOID (naloxone),

la Commission considère que NYXOID (naloxone) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) comme NALSCUE (naloxone), en tant que traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, connu ou suspecté, se manifestant par une dépression respiratoire et/ou du système nerveux central, à la fois dans un environnement non médical et un environnement de soins.

010.3 Population cible

La population cible de NYXOID (naloxone) est représentée par les patients adultes et adolescents âgés de 14 ans et plus à risque de surdosage aux opioïdes, caractérisés ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et/ou une dépression du système nerveux central nécessitant un traitement d'urgence. L'ensemble de ces patients devraient disposer d'un kit de NYXOID 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 NYXOID (naloxone) ne peut être administré que chez l'adulte et l'adolescent âgés de 14 ans ou plus.

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 (IC₉₅ % : 185 000 ; 320 000], pour une prévalence de 5,4/1000⁵.

La population cible de NYXOID (naloxone) 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.

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. La Commission rappelle que la dose recommandée de NYXOID (naloxone) est de 1,8 mg, correspondant à une seule pulvérisation administrée dans une seule narine (un pulvérisateur nasal), contrairement à la spécialité NALSCUE 0,9 mg (naloxone) nécessitant 2 pulvérisations (un pulvérisateur par narine).

Chaque boîte de NYXOID (naloxone) contient deux pulvérisateurs nasaux en récipient unidose, en cas de nécessité d'administration d'une seconde dose (cf. RCP).

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission regrette le fait que NYXOID (naloxone) soit soumis à une obligation de prescription médicale, limitant l'élargissement de la mise à disposition de la naloxone prête à l'emploi auprès des usagers. La mise à disposition dans le cadre d'une prescription médicale facultative, conformément aux autres traitements d'urgence de surdosage des opioïdes, serait davantage adaptée.

► 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 NYXOID (naloxone) est prescrit ou dispensé.

Les structures d'urgence doivent être immédiatement prévenues dès repérage d'une situation de surdosage par un tiers et avant administration de NYXOID (naloxone).

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 5 février 2020
Parties prenantes Expertise externe	Oui : association AIDES Non
Présentation concernée	<u>NYXOID 1,8 mg. solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose</u> B/2 flacons pulvérisateurs en verre de 0,1 ml (CIP : 34009 301 813 9 3)
Demandeur	MUNDIPHARMA
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 10/11/2017 Médicament hybride de NALOXONE HCL B.BRAUN 0,4 mg/ml, solution pour injection, non commercialisée en France ¹⁷ Des mesures additionnelles de minimisation du risque prévues dans le cadre du PGR accompagnent la mise à disposition de NYXOID (carte d'information patient dans le cadre du matériel éducatif pour répondre aux risques importants et potentiels identifiés)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription médicale
Code ATC	V03AB15

¹⁷ AMM octroyée en application de l'article 10(3) de la directive N°2001/83/EC.