

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 24 juillet 2018

AVIS **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,** **de l'environnement et du travail**

portant sur une « demande d'avis relatif à un projet d'arrêté portant inscription sur les listes des substances vénéneuses »

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Anses a été saisie le 12 juillet 2018 par l'Agence nationale de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé pour un avis sur un projet d'arrêté portant inscription sur les listes des substances vénéneuses.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

A titre préliminaire, il convient de préciser que cet avis est sollicité en application des articles L. 5132-1, L. 5132-6 et R. 5132-1 du code de la santé publique (CSP) qui prévoient :

Article L. 5132-1

« Sont comprises comme substances vénéneuses :

1° (supprimé)

2° Les substances stupéfiantes ;

3° Les substances psychotropes ;

4° Les substances inscrites sur la liste I et la liste II définies à l'article L. 5132-6

Au sens de cette présente partie :

On entend par " substances " les éléments chimiques et leurs composés comme ils se présentent à l'état naturel ou tels qu'ils sont produits par l'industrie, contenant éventuellement tout additif nécessaire à leur mise sur le marché.

On entend par " préparations " les mélanges ou solutions composés de deux substances ou plus. »

Article L. 5132-6

« Les listes I et II mentionnées au 4° de l'article L. 5132-1 comprennent :

- 1° Certaines substances classées dangereuses pour la santé conformément à l'article L. 1342-2 ;
- 2° Les médicaments susceptibles de présenter directement ou indirectement un danger pour la santé ;
- 3° Les médicaments à usage humain contenant des substances dont l'activité ou les effets indésirables nécessitent une surveillance médicale ;
- 4° (Abrogé)
- 5° Tout autre produit ou substance présentant pour la santé des risques directs ou indirects.

La liste I comprend les substances ou préparations, et les médicaments et produits présentant les risques les plus élevés pour la santé. »

Article R. 5132-1 :

« Les dispositions de la présente section s'appliquent aux médicaments mentionnés à l'article L. 5111-1, lorsque ces médicaments :

- 1° Sont classés, sur proposition du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, par arrêté du ministre chargé de la santé, sur les listes I ou II définies à l'article L. 5132-6, ou comme stupéfiants ;
- 2° Ou renferment une ou plusieurs substances ou préparations classées, sur proposition du directeur général de l'agence par arrêté du ministre chargé de la santé, sur les listes I ou II ou comme stupéfiants.

Lorsque les substances, préparations ou médicaments mentionnés aux 1° et 2° sont utilisés en médecine vétérinaire, le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé sollicite, préalablement à sa proposition, l'avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.

Les médicaments mentionnés aux alinéas précédents peuvent faire l'objet d'un classement autre que celui de la ou des substances ou préparations classées qu'ils comportent. Ils sont alors soumis au régime se rapportant au classement mentionné au 1° ci-dessus.

Lorsqu'un médicament non classé contient plusieurs substances ou préparations relevant d'un classement différent, il est soumis au régime le plus strict se rapportant au classement de ces substances ou préparations selon l'ordre décroissant suivant : stupéfiant, liste I, liste II. »

Ce projet d'arrêté sera proposé à la signature du Ministre chargé de la santé par le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé après recueil de l'avis du directeur général de l'Anses pour les médicaments ou substances concernés par un usage vétérinaire.

L'avis de l'Anses est sollicité, pour les substances vénéneuses, sur la base de l'article R. 5132-1 CSP en raison de ses attributions d'autorité compétente dans le domaine des médicaments vétérinaires.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'analyse de ce texte a été effectuée par le département Autorisation de mise sur le marché et la mission des affaires juridiques et contentieux de l'Anses-Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DE L'ANSES

La proposition d'arrêté envisage d'une part l'inscription sur la liste I des substances actives suivantes, entrant pour la première fois dans la composition d'un médicament à usage humain dont l'autorisation de mise sur le marché a été octroyée entre novembre 2017 et juin 2018 :

- antigène glycoprotéine E du virus Varicelle-Zona (VZV) ;
- benralizumab ;
- bictégravir ;
- brigatinib
- burosumab ;
- cyclosilicate de zirconium sodique ;
- darvadstrocel ;
- durvalumab ;
- émicizumab
- ertugliflozine ;
- inotersen ;
- létermovir ;
- padéliporfine ;
- patisiran ;
- péramivir ;
- prasténone (déhydroépiandrosténone DHEA) ;
- rucaparib ;
- rurioctocog alfa pégol ;
- sémaglutide ;
- velmanase alfa.

La proposition d'arrêté envisage, également, la classification sur la liste I des substances vénéneuses :

- du paracétamol lorsqu'il est administré par voie injectable ;

et rectifie l'inscription du folinate de calcium sur la liste I des substances vénéneuses afin d'inscrire :

- l'ensemble des sels d'acide folinique (sous forme de folinate de calcium ou de sodium) et des sels d'acide lévofolinique (sous forme de lévofolinate de calcium ou de sodium).

Enfin, ce projet d'arrêté classe sur la liste I des substances vénéneuses, les spécialités pharmaceutiques à usage humain contenant des sels de potassium administrés par voie orale en raison de leurs indications thérapeutiques dans le traitement préventif ou curatif des hypokaliémies ce qui est sans impact sur les spécialités pharmaceutiques vétérinaires.

S'agissant des substances actives entrant pour la première fois dans la composition d'un médicament à usage humain dont l'autorisation de mise sur le marché a été octroyée entre novembre 2017 et juin 2018, ces substances actives n'entrent pas dans la composition de

médicaments vétérinaires autorisés et leur classement est donc sans impact en médecine vétérinaire.

Le paracétamol est autorisé en médecine vétérinaire uniquement pour des présentations par voie orale chez les porcins. Le classement sur la liste I des substances vénéneuses du paracétamol ne portant que sur les formes pharmaceutiques administrables par voie injectable, ce classement est sans impact en médecine vétérinaire.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail émet un avis favorable à cette proposition d'inscription sur les listes des substances vénéneuses.

Roger GENET

MOTS-CLES

Substances vénéneuses, médicaments vétérinaires, prescription vétérinaire

Poisonous substances, veterinary medicinal products, veterinary prescription

ANNEXE 1- PROJET D'ARRETE

2018 -SA- 0 1 5 8

République Française

La Ministre des Solidarités et de la Santé

Arrêté du

portant classement sur les listes des substances vénéneuses

La ministre des solidarités et de la santé,

Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5132-1, L. 5132-6, L. 5132-7 et R. 5132-1 ;

Vu l'arrêté du 22 février 1990 modifié portant inscription sur les listes I et II des substances vénéneuses définies à l'article L. 5132-6 du code de la santé publique ;

Vu l'arrêté du 14 mai 2018 portant classement sur les listes des substances vénéneuses ;

Vu l'avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail en date du xxxxx ;

Sur proposition du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en date xxxxx,

Arrête :

Art. 1^{er} : Sont classés sur la liste I des substances vénéneuses les produits suivants sous toutes leurs formes :

- antigène glycoprotéine E du Virus Varicelle-Zona (VZV) ;
- benralizumab ;
- bictégravir ;
- brigatinib ;
- burosumab ;
- cyclosilicate de zirconium sodique ;
- darvadstrocel ;
- durvalumab ;
- émicizumab ;
- ertugliflozine ;
- inotersen ;
- létermovir ;
- padéliporfine ;
- patisiran ;
- péramivir ;
- prastérone ;
- rucaparib ;
- rurioctocog alfa pégol ;
- sémaglutide ;
- velmanase alfa.

Art. 2 : Est classé sur la liste I des substances vénéneuses le produit suivant sous toutes ses formes lorsqu'il est administré par voie parentérale :

- paracétamol.

Art. 3 : Sont classées sur la liste I des substances vénéneuses les spécialités pharmaceutiques suivantes disposant de l'autorisation de mise sur le marché prévue à l'article L. 5121-8 du code de la santé publique et dont la substance active est un sel de potassium :

- DIFFU K, gélule ;
- KALEORID LP 600 mg, comprimé à libération prolongée ;
- KALEORID LP 1000 mg, comprimé à libération prolongée ;
- NATI-K 500 mg, comprimé gastro-résistant ;
- POTASSIUM LIBERTY PHARMA 440 mg/ 15 ml, sirop en sachet-dose ;
- POTASSIUM LIBERTY PHARMA 3 %, sirop ;
- POTASSIUM H2 PHARMA 25 mg/mL, sirop.

8210-A2-8105

- Art. 4 :** L'article 2 de l'arrêté du 14 mai 2018 susvisé est modifié comme suit :
Les mots « folinate de calcium » sont remplacés par les termes suivants : « les sels d'acide folinique et d'acide lévofolinique sous toutes leurs formes ».
- Art. 5 :** Le directeur général de la santé et le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait le

PROJET