

NOTE DE METHODOLOGIE

RECOMMANDATIONS NATIONALES SUR LES MEDICAMENTS NECESSAIRES DANS UN CONTEXTE DE PANDEMIE GRIPPALE

- Principes de sélection des médicaments –

Liste modèle, version 1 - Janvier 2008 -

Contexte général

Le Délégué Inter-ministériel à la Grippe Aviaire (DILGA), a saisi l'Afssaps en 2006 pour que celle-ci établisse une liste des médicaments indispensables en cas de pandémie de grippe aviaire. Cette demande s'inscrit dans le cadre du Plan Gouvernemental visant notamment à définir les produits de santé dont l'approvisionnement et la distribution devrait être maintenue de façon prioritaire en cas de crise sanitaire majeure. L'établissement d'une telle liste constitue la première phase de ce plan, les étapes suivantes consistant en la mise en place de stocks de médicaments identifiés comme indispensables, et à leur approvisionnement au plan national.

Spécifications de l'objectif de l'élaboration d'une liste de médicaments indispensables

L'objectif est d'identifier les médicaments dont l'approvisionnement doit être garanti en priorité en cas de désorganisation, nationale et/ou internationale de l'ensemble du tissu industriel par suite du déclenchement d'une pandémie grippale (cas particulier de crise sanitaire majeure).

Dans un scénario de crise sévère, il est en effet possible que la première, la deuxième voire la troisième vague d'une pandémie puisse affecter le fonctionnement des industries (par suite de la maladie de certains des personnels et/ou par suite de décisions des autorités de limiter les échanges, les circulations, etc...), ce qui in fine pourrait retentir sur la production, la libération, et l'approvisionnement de certains (voire de tous) médicaments.

Il convient donc d'identifier la liste des médicaments pour lesquels il est indispensable de déterminer une stratégie d'approvisionnement précise.

Basé sur ces considérations, deux catégories de médicaments ont été identifiées et différenciées :

◇ Les médicaments nécessaires **à la prise en charge des patients grippés**, avec ou sans complications. Cette liste a déjà été établie dans le cadre du « plan de préparation pandémie grippe ».

◇ Les médicaments nécessaires en vue **d'assurer une prise en charge médicale de la population générale** en cas de tension ou de rupture de stocks de médicaments sur le territoire national.

L'objectif de ce travail a donc été d'établir une liste modèle nationale pour la seconde catégorie de médicaments, en collaboration avec les groupes d'experts de l'Afssaps et a été validée par la commission d'AMM en janvier 2008.

Remarques importantes

Cette liste est à visée **informative**, principalement à destination des laboratoires pharmaceutiques et de l'ensemble des acteurs de la chaîne d'approvisionnement, ainsi que des professionnels de santé. Ce document n'a pas pour objectif à être utilisée à des fins réglementaires, légales ou économiques en vue de remboursement de ses produits

Cette liste « modèle » a pour objectif de fournir une **liste indicative** des **médicaments dont l'approvisionnement devrait être assuré en priorité** dans un contexte de crise sanitaire, type pandémie grippale.

L'absence de certains médicaments dans la liste ne signifie pas que ces produits ne présentent pas un intérêt thérapeutique pour une population spécifique ou à un niveau individuel.

Il est important de rappeler que les médicaments qui ne seraient pas classés comme « indispensables / nécessaires » peuvent néanmoins être « **importants** » **pour les patients dans un contexte « habituel** », hors crise sanitaire.

Les médicaments qui ont été retenus, sont ceux qui ont été considérés comme **prioritaires** car utilisés fréquemment pour le traitement de pathologies graves, ou de populations de patients les plus fragiles (exemple : les enfants), ou jugés nécessaires pour des raisons de santé publique (exemple : vaccins).

L'inclusion, ou non, de certains médicaments dans cette liste particulière ne préjuge ni de leur niveau individuel de Service Médicale Rendu (SMR), ni de l'amélioration du SMR apportée par ces médicaments.

1. Principes et Méthodologie

1.1. Principes généraux pour la sélection des médicaments

L'approche a été de proposer une liste de médicaments dont l'approvisionnement devrait être assuré pour permettre la prise en charge des pathologies graves, aiguës ou chroniques, et qui ne supporteraient pas un arrêt prolongé et/ou une absence de traitement. Les critères de base sous-jacents à la catégorisation des médicaments ont été le type de pathologie clinique et l'impact en santé publique qu'entraînerait une rupture d'approvisionnement:

- ❖ Conditions mettant en jeu le **pronostic vital**, à court (quelques heures) ou moyen terme (quelques jours)
- ❖ Conditions graves avec risque de **mortalité** ou de **morbidity**, à court ou moyen terme
- ❖ Conditions pour lesquelles une rupture d'approvisionnement pourrait **aggraver le pronostic de pathologie** avec risque accru de mortalité ou de morbidité, **à moyen ou long terme**
- ❖ Conditions chroniques pour lesquelles une interruption temporaire du médicament pourrait entraîner une **aggravation des symptômes, un risque de poussée ou de rechute** de la maladie
- ❖ Conditions à risque pour le patient ou la société
- ❖ Conditions avec risque **d'invalidité**, ou risque **d'aggravation d'un handicap grave**, si le traitement n'est pas disponible
- ❖ Conditions qui pourraient aboutir à une augmentation du taux de consultations médicales ou d'hospitalisations

Ces critères ont été affinés après une première étape du travail et les deux éléments suivants ont été précisés afin de faciliter le travail de sélection :

- Catégorisation des médicaments en « indispensable » ou « nécessaire », basée sur l'impact en santé publique
- Prise en compte pour la sélection de deux délais différents de rupture d'approvisionnement :
 - de 0 à 14 jours¹
 - de 15 jours à 3 mois

☞ La liste des « Médicaments Essentiels » établie par l'OMS (14^{ème} édition, mars 2005, site de l'OMS) n'a pas été retenue compte tenu des nombreux éléments divergents entre l'objectif de cette liste établie par l'OMS et celui du contexte de santé publique différent et de l'absence d'une évaluation basée sur le rapport coût/efficacité des médicaments. En effet, la liste de l'OMS est ainsi définie :

« La **liste principale** correspond aux besoins minimaux en médicaments d'un système de santé de base et indique les médicaments qui ont la meilleure efficacité, la meilleure innocuité et le meilleur rapport coût/efficacité concernant les maladies prioritaires. Ces maladies sont sélectionnées en fonction de leur importance actuelle et future estimée pour la santé publique, ainsi que de l'existence d'un traitement sans danger et d'un bon rapport coût/efficacité. »

« La **liste complémentaire** présente des médicaments essentiels pour les maladies prioritaires pour lesquelles des moyens de diagnostic ou de surveillance spécifiques et/ou de soins médicaux spécialisés et/ou une formation spécialisée sont nécessaires. En cas de doute, des médicaments peuvent également être rangés dans la liste complémentaire en raison de leur coût systématiquement plus élevé et/ou de rapport coût/efficacité moins bon dans certains contextes. »

☞ Aucun critère d'ordre économique ou de coût-efficacité n'a été pris en compte du fait du contexte particulier de crise sanitaire ciblé.

☞ Il n'a pas été pris comme critère de sélection la nature « générique » ou de « principe actif » des médicaments.

¹ Délai estimé à partir d'une hypothèse basée sur la durée moyenne des stocks disponibles en France dans les hôpitaux

☞ Les produits sanguins et les produits biologiques de type thérapie cellulaire ou tissulaire ont été exclus de ce travail.

☞ Tous les médicaments utilisés **pour traiter la grippe aviaire ou leurs complications** sont déjà classés dans la catégorie des médicaments indispensables et ont été identifiés séparément.

1.2. Éléments de Méthodologie

• Catégorisation en « indispensable » versus « nécessaire »

⇒ Médicament jugé « indispensable » :

Médicament dont la rupture d'approvisionnement d'une durée de moins de 15 jours entraînerait un risque d'augmentation du risque de mortalité ou de morbidité à court terme ou moyen terme, dans la population générale

⇒ Médicament jugé « nécessaire » :

Médicament dont la rupture d'approvisionnement d'une durée de 15 jours à 3 mois, entraînerait d'augmentation du risque de mortalité ou de morbidité dans la population générale

• Autres critères de sélection:

Les autres critères de base retenus à la catégorisation des médicaments ont été leur impact en santé publique qu'entraînerait une rupture d'approvisionnement, à savoir :

- ❖ impact sur la **mortalité** (directe ou indirecte), à court ou moyen terme
- ❖ impact sur la **morbidité**, à court ou moyen terme

Concernant la morbidité, les paramètres pris en compte plus spécifiquement, ont été :

- ❖ le risque **d'invalidité**, si le traitement n'est pas disponible
- ❖ le risque **d'aggravation d'un handicap grave**, en cas d'indisponibilité (exemple : troubles graves de la vision, troubles psycho-moteurs, etc...)
- ❖ la nécessité d'une **intervention chirurgicale**, si le traitement médicamenteux n'était pas disponible

• Autres éléments pris en considération :

En plus de ces principes de bases, il a été inclus d'autres critères de sélection des médicaments, dans un contexte d'urgence sanitaire sur le territoire national.

◇ Il n'a pas été de recommander de sélectionner nécessairement un seul médicament pour chaque sous-classe thérapeutique. En effet, le but était d'éviter un transfert de l'ensemble des prescriptions médicamenteuses sur un seul produit, dont l'approvisionnement pourrait alors se trouver alors insuffisant pour l'ensemble de la population concernée par la pathologie.

◇ Sélectionner plutôt des sous-classes de médicaments que des classes entières, si possible et si ce choix semble judicieux, afin de limiter le nombre de médicaments à retenir. Parmi les sous-classes identifiées, identifier un seul médicament en particulier, si ce choix peut être justifié

◇ En cas de doute concernant le critère « indispensable / nécessaire » d'un médicament, il a été recommandé de choisir celui qui favorise le plus l'intérêt des patients (ou d'une sous catégorie de patients)

◇ Sélectionner les médicaments qui peuvent être utilisés pour plusieurs indications thérapeutiques.

◇ Pour les médicaments qui sont utilisés pour plusieurs indications thérapeutiques, il a été recommandé de mentionner le médicament le plus adapté pour la pathologie concernée

◇ Parmi les médicaments d'une même sous-classe thérapeutique, ceux ayant une indication ou une posologie adaptée à la population pédiatrique ont été sélectionnés en priorité.

◇ Il a été décidé que les médicaments dont l'une des formulations galéniques ou des indications thérapeutiques étaient spécifiquement adaptées à un usage pédiatrique, devaient être classés prioritairement comme « indispensables/nécessaires » parmi d'autres produits d'une même classe ou sous-classe thérapeutique.

◇ Sélectionner les médicaments contenant un seul principe actif, plutôt qu'une association fixe de plusieurs médicaments, sauf si justifié.

1.3. Procédure

La liste établie par les experts a été croisée avec la liste de l'OMS, la liste des médicaments prioritaires en pédiatrie de l'EMA et la liste des médicaments utilisés par les pharmacies de l'AP-HP. Certains ajustements ont été fait en conséquence.

2. Résultats

2.1. Catégorisation générale

Au total, plus de 350 médicaments ont été classés comme « indispensables ». Le nombre de médicaments jugés « nécessaires » est d'une centaine. La catégorisation des médicaments a été effectuée pour chaque aire thérapeutique, selon la classification ATC, par classes et sous-classes thérapeutiques, et en utilisant les DCI des médicaments.

Certaines sous-classes thérapeutiques ont été classifiées *a priori* comme indispensables (ou nécessaires), du fait qu'il n'a pas été possible de sélectionner 1 ou 2-3 produits /DCIs. ⇒ *Dans ce cas, la sous-classe est indiquée dans la liste en italique. Dans ce cas de figure, il est qu'un médicament au moins, voire plusieurs, de cette même sous-classe, soit disponible en cas de crise sanitaire.*

Dans la section « commentaires » de la liste, l'indication pour laquelle le médicament a été retenu a parfois été précisée. La forme galénique (ou la voie d'administration) est aussi mentionnée quand celle-ci est importante à prendre en compte.

Pour certaines classes de médicaments (notamment en cardiologie, endocrinologie, ou diabétologie), les experts ont sélectionné une sous-classe entière (ex : insulines). Ceci a été comptabilisé comme un seul médicament (ex : pour l'insuline, ce produit a été compté comme un seul alors qu'il y a 40 DCI différentes dans une même sous-classe).

2.2. Sélection spécifique de certains médicaments

Les médicaments dérivés des plantes, homéopathiques ou en prescription médicale facultative ont été considérés *a priori* comme non « indispensables » et non « nécessaires ».

Pour certaines aires thérapeutiques, il a été jugé que l'ensemble des médicaments de ce domaine était *a priori* tous indispensable :

- Médicaments de réanimation
- Médicaments d'anesthésie
- Médicaments pour les greffes de moelle ou d'organe
- Médicaments anti-HIV
- Tous les produits dérivés du sang ont été retenus comme indispensables sauf l'albumine classé comme nécessaire
- Médicaments en Infectiologie
Les vaccins ont été inclus dans la catégorie des médicaments ATC en « Infectiologie ».
Seuls ceux utilisés en cas de prophylaxie « post-contact » ont été catégorisés en « indispensables », les autres ont été classés comme « nécessaires ».
- Médicaments en Cancérologie
Il n'a finalement été retenu comme « indispensable » que les produits nécessaires pour le traitement des cancers impliquant le pronostic vital immédiat (ex : LAL, localisations neurologiques compressives, etc.), ou ceux nécessitant une prise quotidienne.
Les autres médicaments ont été catégorisés comme « nécessaires », notamment du fait aussi de la fréquence de traitement par cures espacées de plusieurs semaines.
- Médicaments en Endocrinologie/ Gynécologie

Les médicaments oestro-progestatifs (pilules) et les médicaments pour les IVG ont été considérés comme « indispensables » pour des considérations de santé publique.

2.3. Autres recommandations pour les médicaments sans AMM

Produits en ATU :

Concernant les médicaments actuellement en Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU individuelle ou de cohorte), il existe actuellement plus de 160 produits avec un statut d'ATU pour l'année 2007. L'Afssaps recommande d'inclure ces produits dans la liste des médicaments « indispensables ».

Conclusion

L'utilisation de ce type de liste modèle doit rester flexible en fonction du niveau de sévérité de la crise sanitaire et doit être adaptée par les autorités de santé les professionnels de santé et les industries pharmaceutiques et des grossistes distributeurs sur le territoire national.

L'Afssaps recommande que cette liste soit actualisée régulièrement et mise à jour après la survenue de toute crise sanitaire.

La méthodologie décrite et les résultats présentés dans ce document ont été validés par la commission d'AMM en date du 10 janvier 2008.