

juillet 2011

Point d'information

Méthode de « priorisation » de la réévaluation du rapport bénéfices-risques des médicaments ayant une autorisation de mise sur le marché antérieure à 2005

1. Principes de la réévaluation bénéfice-risque des médicaments enregistrés en France

La réévaluation du bénéfice et du risque après la commercialisation des produits de santé faisant l'objet d'une Autorisation de mise sur le marché est un processus récurrent tout au long de leur cycle de vie. Cette réévaluation est le garant de l'adaptation de l'arsenal thérapeutique mis à la disposition des professionnels de santé et du public en termes d'efficacité et de sécurité d'emploi aux besoins de santé publique.

Trois modes d'entrée dans le processus de réévaluation du bénéfice-risque sont possibles.

1.1. Réévaluation basée sur un signal récent de risque ou de perte de bénéfice

Tout produit, quelles que soient sa procédure d'enregistrement et sa date de commercialisation, pour lequel un signal validé de pharmacovigilance a été récemment identifié ou pour lequel un constat d'inefficacité posant un problème de perte de chance pour le patient a été reconnu, pose la question d'une modification de la balance bénéfices/risques et peut alors être réévalué.

1.2 Réévaluation à l'occasion du renouvellement quinquennal d'AMM

Le processus de renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché, étant donné son caractère prévisible dans le temps représente une opportunité de réévaluation du rapport bénéfice / risque pour les médicaments ayant obtenu une AMM nationale. Ce renouvellement s'effectue 5 ans après la délivrance initiale de l'AMM et doit s'accompagner (en règle générale) d'une réévaluation du rapport bénéfice / risque. Sauf si des considérations de pharmacovigilance exigent qu'il soit procédé à un nouveau renouvellement, (article L.5121-8), ce renouvellement est définitif.

1.3. Démarche systématique

En complément de ces critères classiques de révision du rapport bénéfice-risque, l'Afssaps va engager une démarche systématique de révision des produits anciens enregistrés en France avant l'année 2005, fondée sur une analyse multicritères.

Dans le cadre de cette révision systématique des produits ayant une AMM nationale, et à partir de la liste des produits enregistrés, la sélection des spécialités à examiner sera effectuée en deux temps en fonction des critères décrits ci-dessous, classés selon les deux modes possibles (automatisables et manuels) de recherche des informations :

Critères automatisables (critères pour lesquels la requête peut se faire de façon automatique par croisement de bases de données) :

1. médicaments présents sur le marché Français depuis au moins 7 ans (AMM antérieure à 2005 – source Afssaps),
2. existence d'un SMR faible ou insuffisant (source HAS),
3. produits dont la forme pharmaceutique (ex : forme injectable) est susceptible d'entraîner un risque supplémentaire en raison d'une biodisponibilité importante ou variable et mal établie (ex : voie rectale, voie locale), (source Afssaps),
4. produits dont le volume de ventes est important ou au contraire très restreint (source Afssaps).

Critères manuels (critères qui nécessitent une recherche individuelle pour chaque médicament):

5. produit retiré du marché dans un autre pays européen ou non,
6. médicaments associés à un risque identifié ou potentiel, qu'il s'agisse

- a. d'un signal de pharmacovigilance ayant conduit au déclenchement d'une enquête,
 - b. d'un signalement comme cas marquant lors des réunions du CTPV,
 - c. d'un produit appartenant à une classe connue pour un risque potentiel,
 - d. ou d'un signal préclinique ou toxicologique chez l'animal,
7. utilisation hors-AMM identifiée en dehors du cadre de protocoles thérapeutiques ou de recommandations officielles (hors-AMM « sauvage »),
 8. utilisation dans une population dite « à risque » telle que les enfants ou les personnes âgées
 9. produits non enregistré dans d'autres pays européens en procédure RM/DC (base CTS) ou en national.

2/ Attribution d'un score à chaque médicament (cf. tableau joint)

A chacun des 10 critères précédents est attribué un coefficient d'importance coté de 1 à 20. Ce coefficient est pour chacun des critères le même pour tous les médicaments. Il sert à classer les critères en fonction de leur importance.

Dans un second temps, chaque médicament sera évalué au regard de chaque critère. Une note pondérée, comprise entre 0 et 20 sera attribuée. .

Un score pourra ainsi être calculé pour chaque critère en multipliant le coefficient par la pondération obtenue.

La somme des différents scores permettra d'attribuer un score global à chaque médicament et de les classer par ordre décroissant.

Les médicaments aux scores les plus élevés seront réévalués prioritairement.

3/ Mode opératoire

Pour chaque classe thérapeutique de médicaments, définie par ses codes ATC, l'application des critères automatisables permettra une hiérarchisation initiale (par ordre décroissant des scores basés sur les critères automatisables), les médicaments considérés comme nécessitant une révision de leur bénéfice/risque de façon prioritaire se retrouvant en tête de listes des différentes classes thérapeutiques.

Dans un deuxième temps, la classification de la tranche haute de la liste ainsi définie sera affinée en utilisant les scores des critères manuels.

Une procédure dite « de rattrapage » sera enfin mise en œuvre en soumettant l'intégralité de la liste à l'avis des évaluateurs des unités cliniques et de la Pharmacovigilance ainsi qu'aux experts des groupes de travail concernés. En fonction de la connaissance qu'ils ont des produits et de leur balance bénéfice-risque, ils pourront ainsi ajouter à la liste initiale des produits sélectionnés par les critères automatiques, un certain nombre de médicaments supplémentaires qui seront classés de la même manière en utilisant l'ensemble des critères (automatiques et manuels).

Cette méthode de classement sera validée en testant les scores de certains médicaments ayant fait l'objet d'une décision de retrait ces derniers mois.

Cette approche de hiérarchisation des révisions permettra l'examen d'une sélection de médicaments dont l'AMM est antérieure à 2005, en favorisant le passage prioritaire des produits qui présentent les scores les plus élevés et donc le profil de bénéfice-risque le moins favorable.

Cette grille de sélection a vocation à être rendue publique une fois validée de façon à ce que la démarche de l'Agence soit parfaitement transparente.

Calendrier :

Finalisation des critères et de la méthodologie de travail :

Démarrage du criblage des produits :

septembre 2011

Tableau récapitulatif des critères de sélection des produits

N°	Item	Coefficient	Cotation	Score
1	Date AMM	5	< 1978	20
			> 1978 et < 2005	10
2	Service Médical Rendu	10	Absent ¹	20
			SMR insuffisant	20
			SMR Faible	10
			Autre SMR	0
3	Forme pharmaceutique	2	Injectable	20
			Voie rectale	10
			Voie locale	5
			Voie Orale	0
4	Volume de ventes (unités ville 2009)	3	90-100%% les plus forts	20
			80-90% les plus forts	10
			10-20% les plus faibles	10
			0-10% les plus faibles	20
			Intermédiaire	0
5	Retrait autres pays	20	Oui	20
			Non	0
6	Signal de risque - enquête PV	5	Présent	20
			Absent	0
	Signal de risque - signalements cas marquants CTPV	5	Présent >15	20
			Présent 5-15	10
			Présent 1- 5	5
			Absent	0
	Signal de risque - Classe thérapeutique à risque	5	Présent	20
			Absent	0
Signal de risque - Signal toxicologique préclinique	5	Présent	20	
		Absent	0	
7	Hors AMM "sauvage" (en % des prescriptions)	5	>50%	20
			20-50%	10
			<20%	0
8	Population à risque	4	Enfants	20
			Patients âgés	15
			Autres	0
9	Commercialisation en national hors France	2	Non	20
			Oui	0
	Processus RM/DC (Base CTS)	3	Absent	20
			Présent	0

	Renouvellement Quinquennal ²			
--	---	--	--	--

¹ SMR absent : produits inscrits n'ayant pas bénéficié d'une réévaluation du SMR ou produit non inscrit au remboursement.

² Critère complémentaire associé au classement obtenu par les filtres décrits ci-dessus (cf. 1.2)