L'année 2009 du médicament : trop peu de progrès pour soigner et trop de régressions

Résumé

● **Parmi les 104 nouvelles spécialités avec un nouveau nom ou nouvelles indications de spécialités déjà commercialisées cotées par *Prescrire* en 2009, seules 3 apportent un certain progrès thérapeutique. Mais 19 ont une balance bénéfices-risques défavorable. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) ne protège pas assez les patients.**

● **Des copies intéressantes pour les soins, à un moindre coût, sont apparues, alors que des firmes qui commercialisent de nouveaux médicaments ont des pratiques anticoncurrentielles visant à freiner des firmes de génériques.**

● **La qualité des médicaments proposés pour l'automédication ou vendus en "libre accès" n'est pas au rendez-vous : gammes "ombrelles", etc.**

● **La protection des patients n'est pas la priorité des agences du médicament européenne (EMA) et française (Afssaps) : trop de dépendance financière vis-à-vis des firmes pharmaceutiques ; décisions timorées en termes de retraits du marché de médicaments à balance bénéfices-risques défavorable ; trop peu de transparence sur les effets indésirables.**

● **Autres signes de l'influence excessive laissée aux firmes, aux dépens des patients : trop de prix médicaments déconnectés du progrès thérapeutique, par exemple en cancérologie ; trop de dépendance financière des associations de patients vis-à-vis des firmes pharmaceutiques ; propositions par la Commission européenne de déréguler la communication des firmes auprès du public et de renforcer la mainmise des firmes sur l'information, y compris en pharmacovigilance ; etc.**

● **Aux pouvoirs publics de reprendre la main, et aux patients et soignants de s'allier pour contrer l'intrusion toujours forte des firmes auprès des patients.**

Rev Prescrire **2010 ; 30 (316) : 136-142.**

En 2009, *Prescrire* a publié une analyse indépendante de 325 dossiers de médicaments, dont 91 nouvelles spécialités : 46 spécialités avec de nouveaux noms commerciaux ; 25 compléments de gamme, et 20 copies avec un nom commercial de fantaisie (alias "copies démasquées") (**a**).

Voici les principales tendances observées au cours de l'année 2009.

Progrès thérapeutiques : peau de chagrin

Parmi les 325 dossiers de médicaments présentés en 2009, 104 ont fait l'objet d'une cotation pour évaluer le progrès : 46 nouvelles spécialités (dont une évaluée dans deux indications), 31 nouvelles indications, 1 "avec plus de recul", 25 compléments de gamme. Pour 62 spécialités, soit plus de la moitié, la cotation a été "n'apporte rien de nouveau", dont 17 des 25 compléments de gamme.

Associations à doses fixes : "non-nouveautés". Parmi les 46 nouvelles spécialités avec un nouveau nom commercial, on compte 7 associations à doses fixes de substances déjà connues, c'est-à-dire des "non-nouveautés". 3 d'entre elles sont commercialisées principalement dans l'hypertension artérielle, qui concerne un grand nombre de patients : *amlodipine* + *périndopril* (Coveram° - n° 311 p. 653), *amlodipine* + *olmésartan* (Axeler°, Sevikar° - n° 309 p. 490), *énalapril* + *lercanidipine* (Zanextra°, Lercapress° - 309 p. 490). S'y ajoutent : *calcipotriol* + *bétaméthasone* (Xamiol° - n° 314 p. 893) dans le psoriasis, *sitagliptine* + *metformine* (Janumet°, Velmetia° - n° 304 p. 90 et n° 314 p. 889) dans le diabète, *timolol* + *brinzolamide* (Azarga° - n° 308 p. 410) dans l'hypertension intraoculaire, *follitropine alfa* + *lutropine alfa* (Pergoveris° - n° 303 p. 8) dans la stimulation ovarienne.

Progrès thérapeutiques : rares et modestes. En 2009, comme en 2008, aucun progrès majeur n'a été observé : pas de cotation "bravo" ni "intéressant" et seulement 3 "apporte quelque chose" (lire la note **c** du tableau des cotations page 139).

Pour 6 nouvelles spécialités ou nouvelles indications, les données disponibles n'étaient pas suffisantes pour conclure sur l'intérêt éventuel du médicament (cotation "ne peut se prononcer").

Les espoirs de guérison fondés sur la réparation ou le remplacement de gènes défectueux ne se sont pas concrétisés, et aucun médicament de thérapie génique n'était autorisé dans l'Union européenne en 2009 (n° 308 p. 461-465).

Médicaments à écarter : toujours trop. La cotation "pas d'accord" est attribuée aux médicaments avec une balance bénéfices-risques défavorable dans une ou plusieurs indications. La proportion élevée de la cotation "pas d'accord" constatée en 2008 (23 sur 120 cotations, soit 19 %) s'est hélas maintenue en 2009 (19 cotations sur 104 cotations, soit 18 %) (lire la note **d** du tableau des cotations page 139). L'autorisation de mise sur le marché (AMM) est une garantie nécessaire mais non suffisante pour protéger les patients (n° 304 p. 89).

Multiplication d'indications : HIV, psychotropes et cytotoxiques. En 2009, le "saucissonnage" des indications, qui permet de faire souvent parler de la spécialité mais en général sans correspondre à un progrès quelconque, a surtout concerné :
– des antirétroviraux en première ligne, l'*atazanavir* (Reyataz° - n° 304 p. 92) et le *darunavir* (Prezista° - n° 309 p. 488) ;
– des psychotropes, l'*aripiprazole* (Abilify°) dans la schizophrénie chez les adolescents à partir de 15 ans et l'agitation aiguë (n° 306 p. 254 et n° 312 p. 729) ; la *duloxétine* (Cymbalta°) dans l'anxiété généralisée (n° 303 p. 9) ; la *rispéridone* (Risperdal° ou autre) orale dans l'agressivité liée à la maladie d'Alzheimer (n° 309 p. 487) et la *rispéridone* injectable en relais de tout neuroleptique oral (n° 307 p. 341) ;

Téléchargé sur prescrire.org le 19/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

– des cytotoxiques (lire le bilan thérapeutique n° 315 p. 31-32).

Pour les enfants : un seul progrès notable. 11 nouvelles spécialités, nouvelles indications ou extensions d'indications pour une utilisation chez les enfants ont été présentées en 2009. Malgré les dispositions incitatives pour les firmes prévues dans le Règlement pédiatrique européen, l'évaluation minutieuse de médicaments utiles pour les enfants reste à développer.

Un progrès notable concerne un antifongique, la *caspofungine* (Cancidas°), dans une maladie rare, l'aspergillose invasive, en dernier recours (n° 306 p. 253). L'association *atovaquone + proguanil* (Malarone Enfants°) présente un petit intérêt pour le traitement de l'accès palustre chez les enfants à partir de 5 kg (n° 304 p. 91).

Mais la majorité des médicaments présentés dans des indications pédiatriques en 2009 n'améliorent pas la qualité des soins, par exemple : l'*adalimumab* (Humira°) dans l'arthrite juvénile idiopathique (n° 306 p. 248), l'*atomoxétine* (Strattera°) dans l'hyperactivité avec déficit de l'attention (n° 312 p. 731-735), l'*insuline glulisine* (Apidra°) dans le diabète de type 1 à partir de 6 ans (n° 304 p. 91), la *lamotrigine* (Lamictal° ou autre) dans les absences (n° 309 p. 489). Et les données sont insuffisantes pour se prononcer sur la place de l'*étanercept* (Enbrel°) dans le psoriasis en plaques (n° 309 p. 486).

Copies : freinées par des pratiques anticoncurrentielles, mais quelques substances utiles. Une enquête menée en 2008 par la Direction générale de la Concurrence de la Commission européenne a rapporté des pratiques anticoncurentielles des firmes produisant des nouveaux médicaments à l'encontre des firmes produisant des génériques (alias copies) pour en freiner l'arrivée (n° 307 p. 375 et 385-388). Ces pratiques sont coûteuses pour les patients et la collectivité.

34 nouvelles substances copiées (commercialisées ou annoncées en France) ont été présentées en 2009, dont la moitié ont un certain intérêt pour les soins. Par exemple : le *clopidogrel* (n° 313 p. 823), le *losartan* (n° 311 p. 664), le *topiramate* (n° 311 p. 665), le *valaciclovir* (n° 314 p. 902). Mais deux ont une balance bénéfices-risques défavorable : le *nimésulide* (n° 313 p. 824), un anti-inflammatoire non stéroïdien et le *benfluorex* (n° 314 p. 901), un amphétaminique finalement retiré du marché français fin 2009 (n° 315 p. 13).

Peu de biosimilaires. Les copies de médicaments princeps dits biologiques sont qualifiées de biosimilaires. En 2009, deux seulement ont été présentées : des copies du *filgrastim*, un facteur de croissance granulocytaire (n° 306 p. 262-263) et l'*époétine zêta* (n° 304 p. 105).

Une copie d'*interféron bêta* (Extavia°) n'a pas eu le statut de biosimilaire, car produite exactement selon les mêmes modalités que le médicament princeps (n° 309 p. 504).

Pour la pratique, quel que soit le statut, biosimilaire ou non, la balance bénéfices-risques des copies de médicaments dits biologiques est comparable à celle du princeps.

Automédication : la qualité des soins oubliée

En 2009, le marché de l'automédication, tant convoité par certaines firmes, n'a quasiment pas été étoffé de médicaments intéressants pour les soins.

"Libre accès" : pas les meilleurs choix. En 2009, la liste des médicaments autorisés en "libre accès" a été allongée, principalement avec des médicaments qui ne sont pas les meilleurs choix pour traiter des troubles symptomatiques bénins. Par exemple : la *guaïfénésine* (Vicks Expectorant adultes°), un mucolytique dans les toux grasses (n° 306 p. 257) ; la *phéniramine* (associée au *paracétamol* et la *vitamine C* dans Fervex°) un antihistaminique H1 sédatif et atropinique dans l'écoulement nasal (n° 306 p. 257) ; la *trolamine* (Biafineact°) dans les brûlures légères et les plaies non infectées (n° 309 p. 492).

Médicaments "switchés" : un petit plus avec le pantoprazole. En 2009, trois substances ont été dispensées de prescription médicale (alias "switch", pour désigner le passage d'un statut de médicament de prescription à un statut de médicament sans prescription). Deux l'ont été via une procédure européenne : l'*orlistat* (Alli°) dans le surpoids (n° 305 p. 175, n° 308 p. 420-421 et n° 312 p. 790) ; et le *pantoprazole* (Pantozol Control°) dans le reflux gastro-œsophagien (n° 311 p. 652). Et une, le *racécadotril* (Tiorfast°) dans les diarrhées aiguës, via une procédure nationale française (n° 304 p. 97). Un seul apporte un plus dans son domaine : le *pantoprazole*.

En 2009, la Commission d'AMM européenne a rendu un avis défavorable à une demande de switch du *sildénafil* (Viagra°) dans les troubles de l'érection. Cet avis négatif a été motivé par les effets indésirables gênants, voire graves du *sildénafil*. Pour la firme, c'est une occasion ratée de faire de la publicité pour sa spécialité. En effet, dans l'Union européenne, la publicité auprès du public reste autorisée uniquement pour les médicaments non soumis à prescription (n° 308 p. 421).

Prolifération des gammes ombrelles : dangers. Les gammes dites "ombrelles" rassemblent sous un segment de nom commercial commun diverses spécialités de compositions différentes, voire de statuts différents. Pour les firmes, l'objectif est commercial, avec des noms connus et aisés à mémoriser par les consommateurs. Pour les patients, ces gammes "ombrelles" exposent à des risques, notamment la prise d'une même substance sous des noms différents (n° 307 p. 380-382). ▶▶

a- Il faut ajouter : nouvelles indications et analyses "avec plus de recul" d'indications de médicaments déjà commercialisés, substances copiées, changements de libellé, changements divers, changements de nom, arrêts de commercialisation.

Téléchargé sur prescrire.org le 19/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Médicaments à balance bénéfices-risques défavorable : un nettoyage s'impose

● En 2009, une vingtaine de nouveaux médicaments (ou nouvelles indications de médicaments déjà sur le marché) ont été cotés "pas d'accord" par *Prescrire*, en raison des risques disproportionnés ou injustifiés auxquels ils exposent les patients.

● Les autorités mettent en général de nombreuses années avant d'enclencher une procédure de retrait du marché, procédure souvent précédée de demi-mesures insuffisantes du type restrictions d'indications ou diminution du taux de remboursement par la Sécurité sociale.

La proportion de nouveaux médicaments et de nouvelles indications de médicaments déjà commercialisés avec une balance bénéfices-risques défavorable (cotation *Prescrire* "pas d'accord") est préoccupante. En 2009, comme depuis le milieu des années 2000, elle a été d'environ 20 % (voir le tableau page 139). S'y ajoutent de nombreux autres médicaments, dont certains commercialisés depuis des lustres.

Médicaments à retirer du marché : la liste est longue. Lorsque la balance bénéfices-risques d'un médicament est défavorable, la seule mesure efficace pour protéger les patients est de le retirer du marché. Mais ces retraits sont trop rares alors que certains de ces médicaments, parfois très prescrits, représentent de véritables dangers. *Prescrire* a continué à informer sur plusieurs d'entre eux en 2009 et à réclamer leur retrait du marché :
– les coxibs, le *célécoxib* (Celebrex°), l'*étoricoxib* (Arcoxia°, non encore commercialisé en France) et le *parécoxib* (Dynastat°), en raison d'une absence d'avantage sur d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en termes d'efficacité et d'effets indésirables digestifs, et d'un surcroît de risques cardiovasculaires et cutanés (n° 311 p. 656-657, n° 314 p. 894) ;
– le *nimésulide* (Nexen° ou autre), en raison du risque d'hépatites mortelles injustifié (n° 313 p. 824) ; le *piroxicam* (Feldène° ou autre), en raison d'un surcroît de troubles digestifs et cutanés graves (n° 312 p. 736, n° 314 p. 895) alors que ces AINS sont par ailleurs sans avantage sur les autres ;
– les glitazones, la *pioglitazone* (Actos°) et surtout la *rosiglitazone* (Avandia°), en raison d'une absence de progrès thérapeutique dans le diabète de type 2, et d'un profil d'effets indésirables très chargé (n° 306 p. 245 et 255, n° 308 p. 428) ;
– les décongestionnants vasoconstricteurs commercialisés dans le rhume, en raison de leurs effets indésirables cardiovasculaires graves, voire mortels, pour une affection bénigne (n° 312 p. 751-753) ;
– la *duloxétine* (Cymbalta°), un psychotrope inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, en raison d'une efficacité proche des celle des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) mais avec un profil d'effets indésirables plus défavorable (augmentation dose-dépendante de la pression artérielle et atteintes hépatiques) (n° 314 p. 895) ;
– la *trimétazidine* (Vastarel° ou autre) commercialisée dans l'angor, des troubles visuels, les vertiges et les acouphènes, en raison d'effets indésirables graves (syndromes parkinsoniens, tremblements, troubles de la marche) pour une absence d'efficacité démontrée (n° 309 p. 493, et n° 315 p. 28) ;
– la *quinine* (associée à l'*aubépine* dans Okimus°), en raison d'une balance bénéfices-risques défavorable dans les crampes (n° 309 p. 494) ;
– etc.

Dextropropoxyphène : retrait bienvenu annoncé pour 2010. Le retrait du marché européen du *dextropropoxyphène* (associé au *paracétamol* dans Di-Antalvic° ou autre), un antalgique opioïde faible avec une balance bénéfices-risques défavorable et à l'origine de centaines de décès par an, est annoncé pour mi-2010 au plus tard (n° 306 p. 265, n° 309 p. 493, n° 311 p. 659) ;

Les effets indésirables de cette substance commercialisée depuis plus de 40 ans en France sont connus depuis longtemps. Il n'est jamais trop tard pour bien faire, mais en attendant les mesures énergiques des autorités de santé, les ventes de ces médicaments continuent, et des patients restent exposés.

Demi-mesures des autorités en réponse aux risques. En réponse au constat d'une balance bénéfices-risques défavorable d'un médicament, les autorités ont tendance à tergiverser et à prendre des demi-mesures hypocrites qui ne sont pas efficaces pour protéger les patients :
– une baisse de la cotation du service médical rendu (SMR) suivie d'une baisse du taux de remboursement pour les spécialités à base de *piroxicam* (n° 312 p. 736, n° 314 p. 895) et celles à base de *rosiglitazone* (n° 306 p. 245 et 255, n° 308 p. 428) ;
– une baisse de la cotation de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) suivie d'une baisse de prix pour les spécialités à base de *célécoxib* (n° 314 p. 894).

Pour le *benfluorex* (avant la suspension des autorisations de mise sur le marché fin 2009) et le *nimésulide,* l'Agence française des produits de santé (Afssaps) a même autorisé les copies au lieu de retirer du marché les princeps (n° 313 p. 824, n° 314 p. 901, n° 315 p. 13).

Agir. Face à ces graves défaillances des autorités, il revient aux soignants de ne pas prescrire ces substances et de déclarer sans relâche aux centres de pharmacovigilance les effets indésirables de ces médicaments, même si ces effets sont déjà très connus.

©Prescrire

Téléchargé sur prescrire.org le 19/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Nouveautés et arrêts de commercialisation présentés dans *Prescrire* depuis 10 ans (a)

Nature des dossiers		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Nouveaux noms de spécialités vendues en officine	présentées aux médecins et/ou aux pharmaciens	38	40	18	41	39	34	37	38	23 (**c**)	28 (**f**)
	"ciblées" pharmaciens ou grand public	1	15	8	0	3	3	7	4	3	3 (**g**)
Nouveaux noms de spécialités vendues seulement à l'hôpital		13	10	24	14	12	16	12	18	23 (**d**)	9
Compléments de gamme (formes, dosages, présentations) de médicaments déjà commercialisés		46	37	25	12	67	38	40	26	20	25 (**g**)
Changements du libellé du RCP (dont nouvelles indications)		60	37	32	37 (22)	56 (25)	52 (23)	77 (46)	74 (47)	88 (47)	66 (31)
Changements divers		69	37	23	31	29	26	28	15	18	7
Changements de nom		22	13	32	11	10	7	8	6	9	13
Changements de composition		10	8	12	5	0	4	4	2	0	0
Arrêts de commercialisation pour raisons de pharmacovigilance		3	14	3	5	5	11	2	14 (**b**)	3 (**e**)	3 (**h**)
Arrêts de commercialisation pour autres raisons		193	216	243	206	229	143	166	120	117	164
Réanalyses "avec plus de recul"		3	7	5	2	2	2	1	2	1	1
ATU (autorisation temporaire d'utilisation)		1	4	1	1	2	0	0	0	1	6
Hors AMM		0	1	0	0	0	0	0	1	1	0
Nombre total de dossiers présentés		**459**	**439**	**426**	**365**	**454**	**336**	**382**	**320**	**307**	**325**

a- Ce tableau regroupe l'ensemble des nouveautés présentées, et pas seulement les nouvelles spécialités ou indications, qui font l'objet du tableau ci-dessous relatif aux cotations *Prescrire*.
b- Dont le retrait du marché de 11 spécialités à base de *buflomédil* 300 mg en novembre 2006, et présenté dans *Prescrire* en janvier 2007.
c- Dont 9 non encore commercialisées au 2 janvier 2009.
d- Dont 2 non encore commercialisées au 2 janvier 2009.
e- Dont 2 signalés dans le n° 303 (janvier 2009).
f- Dont 8 non encore commercialisées au 2 janvier 2010.
g- Dont 1 non encore commercialisé au 2 janvier 2010.
h- Dont 1 signalé dans le n° 315 (janvier 2010).

Cotations des nouvelles spécialités ou indications dans *Prescrire* depuis 10 ans (a)

Cotation Prescrire	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Bravo	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
Intéressant	4	2	4	4	0	1	1	2	0	0
Apporte quelque chose	9	11	9	5	6	4	8	14	6	3 (**c**)
Éventuellement utile	24 (**b**)	17	18	23	12	20	31	27	25	14
N'apporte rien de nouveau	53	36	35	34	41	38	69	79	57	62
Pas d'accord	2	9	6 (**b**)	7 (**b**)	7	19	17	15	23	19 (**d**)
La Rédaction ne peut se prononcer	5	7	0	6	4	2	8	3	9	6 (**e**)
Total	**97**	**82**	**72**	**79**	**70**	**84**	**135**	**141**	**120**	**104**

a- Pour des raisons de place, ce tableau reprend les résultats de 10 ans d'analyse. Les lecteurs intéressés par les résultats des années précédentes (1981 à 1999) peuvent les retrouver dans le n° 213 p. 59 et le n° 224 p. 56.
Ce tableau comprend les nouvelles spécialités (hormis les copies) et indications présentées à la fois aux médecins et aux pharmaciens par les firmes pharmaceutiques en ville ou à l'hôpital, et depuis 2005 les compléments de gamme (nouveaux dosages, nouvelles formes et présentations de médicaments déjà commercialisés), et les spécialités de conseil officinal et d'automédication qui ont fait l'objet d'une cotation *Prescrire*. Une spécialité est comptée plusieurs fois si les cotations ont été différentes selon ses indications.
b- Dont 2 en co-commercialisation.
c- Il s'agit :
– de la *caspofungine* (Cancidas°) dans les aspergilloses invasives en dernier recours chez les enfants (n° 306 p. 253) ;
– du *thalidomide* (Thalidomide Pharmion°, devenu Thalidomide Celgene°) en 1e ligne dans certaines myélomes chez les patients âgés (n° 303 p. 12) ;
– du *vaccin grippal* à virus fragmenté sans adjuvant (Panenza°) dans la grippe A/H1N1v (n° 313 p. 806-810).
d- Il s'agit :
– de l'association *acide nicotinique + laropiprant* (Tredaptive°) dans les dyslipidémies (n° 312 p. 726-729) ;
– de l'*agomélatine* (Valdoxan°) dans la dépression (n° 311 p. 646-650) ;
– de l'*ambrisentan* (Volibris°) dans l'hypertension artérielle pulmonaire stade II (n° 303 p. 10-11) ;
– du *bosentan* (Tracleer°) dans l'hypertension artérielle pulmonaire stade II (n° 303 p. 11) ;
– du *certolizumab pégol* (Cimzia°) dans la maladie de Crohn en dernier recours (n° 304 p. 95) ;
– de la *dapoxétine* (Priligy°) dans l'éjaculation prématurée (n° 313 p. 811-814) ;
– de la *duloxétine* (Cymbalta°) dans l'anxiété généralisée (n° 303 p. 9) ;
– du *géfitinib* (Iressa°) dans certains cancers du poumon non à petites cellules (n° 304 p. 94) ;
– de la *gemcitabine* (Gemzar° ou autre) dans certains cancers de l'ovaire en rechute (n° 306 p. 254) ;
– du *glatiramère* (Copaxone°) dans la sclérose en plaques (n° 312 p. 730) ;
– de l'*ibritumomab* (Zevalin°) dans le traitement de consolidation du lymphome folliculaire (n° 308 p. 415-418) ;
– de l'association *lévodopa + carbidopa + entacapone* (Stalevo°) dosage fort (n° 309 p. 501) et dosages intermédiaires (n° 314 p. 898) dans la maladie de Parkinson ;
– de la *micafungine* (Mycamine°) dans les candidoses graves (n° 305 p. 177) ;
– de la *moxifloxacine* (Izilox°) dans les infections gynécologiques hautes (n° 305 p. 174) ;
– de l'association *paracétamol + tramadol* (Ixprim°, Zaldiar°) en comprimés effervescents dans les douleurs (n° 314 p. 900) ;
– de la *ranolazine* (Ranexa°) dans l'angor stable (n° 305 p. 168-171) ;
– de la *rotigotine* (Neupro°) dans le syndrome des jambes sans repos (n° 307 p. 331) ;
– du *tacrolimus* dermique (Protopic°) dans la prévention des poussées dans l'eczéma atopique (n° 311 p. 653).
e- Il s'agit :
– de la *caspofungine* (Cancidas°) dans les infections fongiques présumées chez les enfants (n° 306 p. 253) ;
– du *cétuximab* (Erbitux°) dans les cancers des voies aérodigestives récidivants ou métastasés (n° 308 p. 419) ;
– du *cinacalcet* (Mimpara°) dans l'hyperparathyroïdie primaire (n° 308 p. 411) ;
– de l'*étanercept* (Enbrel°) dans le psoriasis en plaques chez les enfants (n° 309 p. 486) ;
– de la *témoporfine* (Foscan°) dans les cancers des voies aérodigestives en échec des traitements classiques (n° 308 p. 412-415) ;
– du *vaccin grippal* à virus entier inactivé (Celvapan°) dans la grippe A/H1N1v (n° 313 p. 806-810).

Téléchargé sur prescrire.org le 19/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Les soins de qualité exigent l'accès aux données

Depuis notamment l'adoption de la Directive européenne 2004/27/CE sur le médicament, des améliorations ont été notées en matière de transparence des autorités de santé. Mais certaines mauvaises habitudes ont la vie dure. Il importe aux citoyens, patients et soignants de maintenir la pression pour obtenir la transparence que leur doivent les autorités de santé.

Évaluation des médicaments : des zones d'ombre. Les résultats décevants des essais cliniques restent souvent non publiés, à la différence des résultats favorables au médicament testé. Ce "biais de publication" fausse la perception de la réalité de l'évaluation (n° 311 p. 649).

Selon une étude rétrospective, seulement 17 % des résultats d'"essais de phase I" réalisés chez des volontaires sains ont été publiés ; mais aucune étude avec des résultats négatifs n'a été publiée (n° 313 p. 857). Les effets indésirables graves ne sont pas non plus systématiquement rapportés dans les publications (n° 305 p. 219). Certaines données défavorables au médicament n'ont parfois pas été transmises à l'agence chargée de l'évaluation, comme cela a été le cas pour le *rofécoxib* (ex-Vioxx°) (n° 303 p. 57).

Et la découverte, en 2009, de la publication dans des revues spécialisées de 21 essais inventés de toutes pièces ne rassure pas (n° 311 p. 695 ; n° 313 p. 868).

Pour limiter les zones d'ombre sur l'évaluation d'un médicament, il importe de croiser différentes sources : essais publiés, agences, registres d'essais cliniques, firmes elles-mêmes, etc.

Accès aux données de l'EMA : des manquements graves. Pourtant un bilan de *Prescrire* sur 4 années d'évaluation du respect des obligations de transparence de l'Agence européenne du médicament (EMA) montre des défaillances et de l'opacité. Par exemple : réticences à fournir des informations complètes, lenteurs des réponses, refus de transmettre des données cliniques d'agences nationales et des rapports de pharmacovigilance, etc. (n° 309 p. 534-540). Ainsi certains documents d'évaluation ou de pharmacovigilance demandés par *Prescrire* à l'EMA ont été largement censurés : 18 pages noircies (totalement ou partiellement) sur 28 pages d'une discussion scientifique sur la *rispéridone* (Risperdal°) (n° 309 p. 485) ; 3 pages lisibles sur 68 pages d'un rapport d'évaluation du *rimonabant* (ex-Acomplia°), le reste étant méthodiquement noirci, ligne par ligne, y compris la date du rapport (n° 309 p. 537, site www.prescrire.org).

Afssaps : améliorer la publication des données d'évaluation. Du côté de l'Agence française (Afssaps), le bilan n'est guère plus positif. Les ordres du jour des commissions d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et de la pharmacovigilance ne sont pas rendus publics et les comptes rendus sont publiés avec plusieurs mois de retard. Ceux de la Commission d'AMM restent très laconiques.

Conflits d'intérêts : les autorités doivent mieux faire. Les liens d'intérêts de certains membres de commissions ou de groupes de travail de l'EMA, ne sont pas disponibles en ligne mais uniquement sur demande expresse auprès de l'EMA (n° 309 p. 539-540). La Haute autorité de santé (HAS) en France accepte que des spécialistes et des responsables participent à des groupes de travail ou des comités de pilotage sans avoir déclaré leurs liens d'intérêts avec les firmes, ou malgré leurs liens avec des firmes concernées par les travaux (n° 309 p. 546).

©Prescrire

► En 2009, des gammes ombrelles ont encore été élargies, par exemple : Humex° dans les maux de gorge, le rhume, l'allergie (n° 308 p. 426, n° 312 p. 745, n° 313 p. 818, n° 314 p. 897) ; Imo° et Imodium° dans les diarrhées (n° 307 p. 342, n° 312 p. 740) ; Vicks° dans le rhume et les maux de gorge (n° 306 p. 257, n° 311 p. 661).

Automédication : exiger des médicaments de qualité. L'automédication est bienvenue dans certains cas pour traiter des troubles symptomatiques bénins, si une écoute et les conseils du pharmacien permettent d'exclure des affections graves. Et à condition de disposer de médicaments de qualité : balance bénéfices-risques favorable ; conditionnement adapté et pleinement informatif ; étiquetages mettant en valeur la dénomination commune internationale (DCI), le vrai nom du médicament ; dispositifs doseurs adaptés et précis pour les formes buvables multidoses ; etc. (lire dans ce numéro p. 143-145).

Une enquête du Centre de pharmacovigilance de Toulouse a exposé les erreurs survenues lors de l'automédication des enfants par leurs parents : administration d'un même médicament sous deux noms de fantaisie, interversion de dispositifs doseurs de médicaments différents, etc. (n° 313 p. 834).

Les autorités de santé doivent soigneusement sélectionner les médicaments à mettre ainsi à disposition, et exiger des firmes la mise sur le marché de médicaments de qualité pour éviter ces erreurs.

Protection insuffisante des patients

Une des missions des agences du médicament est la protection de la santé des patients. Tant que les agences du médicament, et certains experts qui participent à des commissions de ces agences, seront sous la dépendance financière des firmes, cette mission ne sera pas correctement menée (n° 306 p. 245, n° 309 p. 481). Ce constat a encore été nourri de nombreux exemples en 2009.

Retraits du marché de médicaments dangereux : trop peu et trop lents. En 2009, seulement 3 médicaments ont été retirés du marché en raison de leurs effets indésirables : le *benfluorex* (ex-Mediator°), un amphétaminique commercialisé depuis plus de 30 ans en France, en raison de troubles

Téléchargé sur prescrire.org le 19/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

neuropsychiques et cardiovasculaires (dont des hypertensions artérielles pulmonaires et des valvulopathies) (n° 314 p. 885, 901 et 912, n° 315 p. 13) ; l'*éfalizumab* (ex-Raptiva°), qui avait été autorisé 5 ans auparavant dans le psoriasis malgré une balance bénéfices-risques déjà défavorable (n° 306 p. 255-256) ; et le *propacétamol* injectable (ex-Propacétamol Mylan°), en raison d'un risque accru de troubles cutanés comparé au *paracétamol* injectable (Perfalgan° ou autre) (n° 313 p. 825).

C'est trop peu, comparé aux nombreux médicaments à balance bénéfices-risques défavorable qui restent commercialisés, et certains depuis plusieurs dizaines d'années (lire en encadré page 138).

Informations sur les risques : retenues ou trop peu visibles. Les effets indésirables repérés après commercialisation des médicaments sont ajoutés dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP). Mais ces modifications (alias variations) sont en général peu visibles, car noyées dans les RCP.

Depuis 2004, l'Agence européenne du médicament (EMA) informe des variations qu'elle qualifie de "majeures" pour chaque médicament, dans un document dénommé "steps taken after authorisation" (en français "mesures prises après autorisation"), consultable sur son site internet.

Le repérage par les patients et les soignants est plus aisé, mais les informations sont souvent laconiques et mises en ligne avec retard. Ainsi, des demandes spécifiques d'accès aux données sont régulièrement adressées par *Prescrire* à l'EMA (lire en encadré page 140).

L'Agence française des produits de santé (Afssaps) ne publie pas de document récapitulatif des "mesures prises après autorisation".

Aussi, lorsqu'aucune information attirant l'attention sur les risques n'est diffusée par l'Afssaps, seule une comparaison ligne par ligne de deux versions du RCP permet le repérage.

Divers exemples de variations repérées en 2009 montrent combien la transparence des agences et l'accès à de telles données sont essentiels à l'actualisation des connaissances : troubles cardiaques avec la *dompéridone* (Motilium° ou autre - n° 313 p. 821) ; risque accru de thromboses avec les dispositifs transdermiques à base d'*éthinylestradiol* + *norelgestromine* (Evra° - n° 311 p. 663) ; troubles visuels et cardiaques avec l'*oséltamivir* (Tamiflu° - n° 304 p. 107 et n° 308 p. 476) ; risques suicidaires avec la *varénicline* (Champix° - n° 311 p. 661 et 666) ; troubles auditifs et cardiaques avec le *sildénafil* (Viagra°, Revatio°), le *tadalafil* (Cialis°) et le *vardénafil* (Levitra°) (n° 306 p. 261 et 265).

Refus d'AMM : une protection efficace. En 2009, les refus d'AMM ou les abandons de demande d'AMM par les firmes suite à un avis défavorable de la Commission d'AMM européenne (CHMP) ont été bienvenus. Ils ont évité d'exposer la population à des dangers injustifiés.

Par exemple : la *desvenlafaxine* (Ellefore°) dans la dépression, en raison d'un surcroît d'effets indésirables cardiaques comparé à d'autres antidépresseurs (n° 308 p. 421) ; le *rameltéon*, un agoniste des récepteurs à la mélatonine, dans l'insomnie, en raison d'effets indésirables injustifiés par rapport à l'inconsistance des résultats sur l'insomnie (n° 305 p. 179). ►►

Pharmacovigilance, "information" et "éducation des patients" : à ne pas confier aux firmes

Plusieurs projets en cours début 2010 laissent une place trop importante aux firmes, aux dépens des autorités de santé, des soignants et des patients.

Pharmacovigilance : projet inacceptable en Europe. Fin 2008, la Commission européenne a publié des propositions de modification de la législation concernant l'organisation de la pharmacovigilance en Europe.

Mais plusieurs de ces propositions constituent une régression de la protection des citoyens européens : généralisation d'autorisations de mise sur le marché (AMM) prématurées ; sous-traitance de la pharmacovigilance aux firmes, du recueil à l'interprétation des données ; fin de l'obligation du financement public des activités de pharmacovigilance, etc.

L'expérience démontre que les firmes ont tout intérêt à minimiser voire dissimuler l'information sur les effets indésirables. Selon la Commission européenne elle-même, les effets indésirables des médicaments sont à l'origine d'au moins 5 % des hospitalisations et sont la 5e cause de décès à l'hôpital.

À condition d'être fortement amendées, ces propositions dangereuses de la Commission peuvent être réorientées dans l'intérêt des patients (n° 311 p. 641 et 696-702, site www.prescrire.org).

À suivre.

"Information patients" par les firmes : le retour d'un projet à combattre. Depuis plusieurs années, une idée fixe des firmes pharmaceutiques et de la Direction générale entreprises (DGE) de la Commission européenne est de faire autoriser en Europe la publicité directe auprès du public pour les médicaments de prescription, très rentable financièrement.

Pour servir les intérêts financiers des firmes et atteindre cet objectif, la Commission européenne a rebaptisé la "publicité directe" en "information patients" (site www.prescrire.org).

Malgré une forte opposition des acteurs de santé contre ce projet en 2007 et 2008, la Commission européenne s'entête (n° 315 p. 63).

"Éducation thérapeutique" : abandonnée aux firmes en France. En France, en 2009, le concept d'"éducation thérapeutique" des patients, ayant « *pour objectif de rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie* » a été inscrit dans la loi (articles L.1611-1 à L.1161-6 du Code de la santé publique).

Ce concept d'"éducation thérapeutique" englobe plusieurs actions : des programmes d'"éducation thérapeutique", des actions d'"accompagnement", des programmes d'"apprentissage".

La loi prévoit que les firmes pharmaceutiques puissent prendre part au financement de certaines de ces actions.

L'application de ces dispositions est particulièrement à surveiller : les conflits d'intérêts des firmes sont trop importants pour laisser entre leurs mains l'"éducation" des patients.

À chacun sa place. La pharmacovigilance, l'information et l'éducation des patients sont du ressort des pouvoirs publics, en toute indépendance vis-à-vis des firmes.

©Prescrire

Téléchargé sur prescrire.org le 19/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Prix et remboursements : déconnectés des progrès thérapeutiques

Les prix accordés par les pouvoirs publics restent trop souvent déconnectés du progrès apporté pour les patients.

L'envolée est particulièrement édifiante en cancérologie, où les attentes des malades sont importantes. Ainsi en 2009 : environ 70 € par jour pour le *géfitinib* (Iressa°), malgré une balance bénéfices-risques défavorable dans le cancer du poumon non à petites cellules (n° 304 p. 94) ; 5 727,85 € la séance de traitement par la *témoporfine* (Foscan°) dans les cancers des voies aérodigestives malgré une balance bénéfices-risques incertaine (n° 308 p. 412-415) ; et même 10 900 € la dose d'*ibritumomab* (Zevalin°) à laquelle il faut ajouter la dépense médicamenteuse pour le *rituximab* (Mabthera°) et l'*yttrium* 90 (Ytracis°) soit environ 15 700 € au total, alors que l'intérêt de ce traitement dans les lymphomes folliculaires n'est pas démontré (n° 308 p. 415-417).

En 2009, certains remboursements dérogatoires dans certaines maladies rares ou chroniques ont été mis en place par les pouvoirs publics : le *thalidomide*, dans certaines indications hors AMM ; des produits non inscrits au remboursement tels que les écrans solaires et les lunettes de soleil dans le xeroderma pigmentosum (lire dans ce numéro pages 106-107).

Publicité, "information" par les firmes : toujours plus

Suite à une enquête évaluant la satisfaction des médecins vis-à-vis de la visite médicale, une agence de marketing a conclu : « *il existe une relation totalement directe entre la quantité de contacts engagée par un laboratoire et le nombre de prescriptions rédigées par la suite* » (n° 306 p. 295).

En parallèle à ces influences, l'intrusion des firmes auprès des patients et du grand public pour élargir leur marché a persisté en 2009.

Firmes et associations de patients : un partenariat à risques. De plus en plus, les firmes axent leurs stratégies marketing en direction des associations de patients (n° 305 p. 215). Elles investissent les associations en vue d'obtenir des pouvoirs publics, sous la pression des patients, des mises sur le marché plus rapides, des prix élevés, etc. Certaines associations ont fait le choix d'accepter des financements des firmes, ou leur participation à "l'éducation thérapeutique" des patients (n° 312 p. 777). Pourtant, les associations de patients financées par les firmes ont beaucoup à perdre en crédibilité auprès des pouvoirs publics, des soignants ou de l'opinion publique.

Ainsi, dans le bulletin d'une association, la proposition d'une firme d'"éclairage" sur la sclérose en plaques, alors que cette firme ne commercialise en France que deux médicaments, tous deux dans cette maladie (n° 307 p. III de couv.).

Parrainage télé par les firmes : un moyen de communication supplémentaire. Depuis le 1er janvier 2009, le parrainage d'émissions de télévision par les firmes pharmaceutiques commercialisant des médicaments soumis à prescription médicale est autorisé par les pouvoirs publics (n° 312 p. 736).

L'autorisation, certes limitée à la promotion du nom et de l'image des firmes et non des médicaments, constitue un moyen supplémentaire pour communiquer auprès du public.

Dérives publicitaires : trop nombreuses. En 2009, 10 publicités pharmaceutiques destinées aux soignants, interdites par l'Afssaps, ont été présentées dans *Prescrire*. Dans la plupart des cas, il s'est agi de la promotion d'un médicament en dehors des indications de l'AMM ou d'une minimisation de ses effets indésirables (n° 308 p. 423, n° 314 p. 897-899).

Sans compter les nombreux encarts publicitaires dans les revues dites "professionnelles" qui valorisent le médicament en masquant ou en omettant les effets indésirables graves.

Ainsi, la publicité pour le remboursement d'un contraceptif estroprogestatif oral dit de "3e génération" qui ne mentionne pas le surcroît d'effets indésirables thromboemboliques (n° 313 p. III de couv.). Ainsi, les publicités pour des spécialités à base de *tramadol* + *paracétamol* (Ixprim° - n° 311 p. III de couv.) ou d'un vasoconstricteur nasal (Rhinofluimucil° - n° 314 p. III de couv.) dans lesquelles les effets indésirables graves sont inscrits en caractères minuscules et sont peu visibles, comparés au message publicitaire flatteur pour le médicament. Ainsi, la publicité pour le *fondaparinux* (Arixtra°) qui renvoie vers le Dictionnaire Vidal pour les effets indésirables (n° 303 p. III de couv.).

Reprendre la main

Au fond, les firmes occupent le terrain laissé vacant par les pouvoirs publics, qui font trop souvent passer les intérêts économiques immédiats des firmes avant la santé publique ; par des patients, parfois trop naïfs ou insuffisamment organisés ; et par des soignants, parfois trop crédules ou sous influence.

Patients et soignants ont intérêt à s'allier pour que les pouvoirs publics prennent leurs responsabilités, en particulier en termes de protection de la santé des populations.

©Prescrire

Téléchargé sur prescrire.org le 19/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement