

LES PALMARÈS PRESCRIRE 2023

Les trois Palmarès annuels de *Prescrire* sont élaborés en toute indépendance par la Rédaction (règlements disponibles sur Prescrire.org).



Le Palmarès 2023 des médicaments

Chaque mois, dans la rubrique "Rayon des Nouveautés", la Rédaction de *Prescrire* aide à faire le tri parmi les très nombreuses nouveautés médicamenteuses, en distinguant celles qui sont à ajouter à la liste des moyens thérapeutiques utiles pour mieux soigner de celles qui sont à écarter des soins. Pour cela, la Rédaction analyse de façon méthodique les données d'évaluation disponibles et pertinentes concernant les nouveaux médicaments, nouvelles indications, nouvelles formes pharmaceutiques et nouveaux dosages. Le Palmarès 2023 des médicaments a été élaboré à partir des synthèses publiées dans *Prescrire* au cours de l'année 2023.

Depuis 43 ans, l'équipe pluriprofessionnelle de *Prescrire* travaille en totale indépendance vis-à-vis des firmes du domaine de la santé.

En 2023, pas de Pilule d'Or et seulement un médicament primé

En 2023, aucun des médicaments analysés par *Prescrire* n'a apporté de progrès thérapeutique décisif à même de justifier une Pilule d'Or. Seul un médicament est primé, et est inscrit au Tableau d'Honneur.

Tableau d'Honneur : le blinatumomab (Blinicyto®) dans la leucémie aiguë lymphoblastique lors d'une première rechute à haut risque chez les enfants. Environ 15 % à 20 % des enfants atteints d'une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) ont une rechute après un traitement de première ligne. La rechute est dite à haut risque quand elle survient dans les 18 mois suivant le diagnostic ou dans les 6 mois après la fin du traitement de première ligne. Le traitement est alors le plus souvent constitué de plusieurs phases de chimiothérapie, sans protocole de référence.

Chez les enfants atteints d'une LAL avec chromosome Philadelphie négatif ayant une première rechute à haut risque, le *blinatumomab* (un anticorps monoclonal anti-CD19 et anti-CD3) a été évalué en traitement dit de consolidation versus chimiothérapie dans un essai randomisé, sans procédure d'aveugle, chez 108 patients. Après un suivi d'au moins 31 mois pour la moitié des patients, la mortalité a été d'environ 17 % dans le groupe *blinatumomab* versus 43 % dans le groupe chimiothérapie. Des données avec plus de recul ont été publiées après la mise à jour de la recherche documentaire de notre texte (1). Selon ces données, obtenues après un suivi d'au moins 44 mois pour la moitié des patients, la mortalité à 4 ans a été estimée à 23 % dans le groupe *blinatumomab* versus 51 % dans le groupe témoin. Ces différences de mortalité sont statistiquement significatives.

Un autre essai randomisé, sans procédure d'aveugle, a comparé le *blinatumomab* à une posologie différente de celle préconisée dans le résumé des caractéristiques

(RCP) européen, versus chimiothérapie. Les résultats ont aussi montré une diminution de la mortalité dans le groupe *blinatumomab*.

Le *blinatumomab* expose notamment à des : troubles neurologiques, pancréatites, syndromes de lyse tumorale, atteintes hématologiques. Dans ces essais, les effets indésirables graves du *blinatumomab* ont paru moins fréquents que ceux des chimiothérapies. Mais l'absence de procédure d'aveugle fragilise ces données.

Une diminution notable de la mortalité, démontrée dans deux essais randomisés comparatifs chez des enfants atteints d'une LAL en première rechute à haut risque, est un progrès net qui justifie l'inscription du *blinatumomab* au Tableau d'Honneur de ce Palmarès.

Le cas du *blinatumomab* illustre le fait que la balance bénéfices-risques d'un médicament dépend de la situation clinique. En effet, faute de démonstration d'un avantage clinique, la balance bénéfices-risques du *blinatumomab* est défavorable chez les adultes atteints d'une LAL en rémission avec des cellules tumorales résiduelles (lire n° 443, p. 653-654).

©Prescrire

1- Locatelli F et coll. "Improved survival and MRD remission with blinatumomab vs. chemotherapy in children with first high-risk relapse B-ALL" *Leukemia* 2023 ; **37** (1) : 222-225.

Pilule d'Or

Une Pilule d'Or est attribuée à un médicament qui constitue un progrès thérapeutique décisif dans un domaine où patients et soignants étaient particulièrement démunis

Non attribuée en 2023

Tableau d'Honneur 2023

Un médicament inscrit au Tableau d'Honneur apporte un progrès net pour certains patients par rapport aux moyens thérapeutiques déjà disponibles, avec certaines limites

Blinicyto® (*blinatumomab*) Amgen

Dans la leucémie aiguë lymphoblastique lors d'une première rechute à haut risque, chez les enfants (n° 472)

Cité au Palmarès

Un médicament Cité au Palmarès contribue à améliorer, modestement, les moyens de prise en charge des patients

Aucun médicament cité en 2023



Le Palmarès 2023 du conditionnement

Quand *Prescrire* évalue la balance bénéfiques-risques d'un médicament ou étudie sa praticité, le conditionnement

est un élément important à analyser. Contribue-t-il à assurer la sécurité des patients et de leur entourage ? Les éléments qui le composent sont-ils sources d'erreurs ou de dangers ? Le conditionnement permet-il une utilisation pratique du médicament, notamment une mesure précise de la dose ?

L'analyse du conditionnement tient compte de nombreux paramètres : situation clinique ; patients concernés, en particulier femmes enceintes, enfants, personnes âgées ; personnes éventuellement impliquées dans la préparation et l'administration du médicament (infirmier, entourage, aidant) ; contexte des soins, notamment en urgence, dans un établissement de soins, ou en dehors d'un hôpital dans le cadre d'une prescription, d'un conseil pharmaceutique, d'un achat via internet ; etc.

Tous les aspects du conditionnement sont analysés sous l'angle de la qualité des soins et de la sécurité des utilisateurs et de leur entourage, notamment :

- la lisibilité des dénominations communes internationales (DCI) et la différenciation des dosages au sein d'une gamme de médicaments ;
- la clarté des informations présentées sous forme de schémas, plans de prise, pictogrammes ;
- les dispositifs de préparation, de mesure ou d'administration des doses ;
- le risque pour une personne, tout particulièrement un enfant, d'ingérer le médicament alors qu'il ne lui est pas destiné, à l'insu de son entourage ;
- l'intérêt informatif et pédagogique des notices, notamment les parties qui concernent les instructions d'utilisation, les effets indésirables, les situations et groupes de patients à risque particulier, ainsi que l'information accessible via un QR code présent sur certaines boîtes.

Ce Palmarès du conditionnement porte sur les conditionnements de médicaments analysés par *Prescrire* au cours de l'année 2023. Deux "Palmes du conditionnement" récompensent des conditionnements particulièrement bien conçus. Mais divers médicaments aux conditionnements sources d'erreurs ou de dangers font l'objet d'un "Carton rouge du conditionnement".



PALMES 2023 DU CONDITIONNEMENT

Un conditionnement bien conçu pour administrer de fortes doses de dexaméthasone par voie orale

Dexliq^o solution buvable (**dexaméthasone**) - Theravia (n^o 473)

La **dexaméthasone** est un corticoïde autorisé notamment dans le myélome multiple, à la dose de 20 à 40 mg par prise. Le conditionnement de la spécialité de **dexaméthasone** Dexliq^o satisfait les critères de qualité et de sécurité attendus pour un flacon multidoses de solution buvable. La DCI est bien visible sur la boîte. Le flacon est pourvu d'un bouchon-sécurité qui limite l'accès des enfants à la solution. La seringue doseuse est graduée en milligrammes, ce qui correspond à l'unité des posologies préconisées dans le résumé des caractéristiques (RCP). La mesure de la dose s'effectue sans étape de conversion de la dose dans une autre unité, ce qui réduit notablement le risque d'erreurs. La mise à disposition depuis mi-2023 de cette spécialité permettant notamment une prise unitaire inférieure ou égale à 20 mg de **dexaméthasone**, dans un conditionnement bien conçu, est un progrès.

Un conditionnement qui contribue à sécuriser l'utilisation du fentanyl nasal

Instanyl^o DoseGuard^o solution pour pulvérisation nasale (**fentanyl**) - Takeda (n^o 481)

Le **fentanyl** nasal est autorisé dans le soulagement des pics douloureux chez les patients atteints d'un cancer, en plus d'un traitement opioïde de fond bien conduit. La solution pour pulvérisation nasale de **fentanyl** sous le nom commercial Instanyl^o a d'abord été commercialisée en flacon pulvérisateur multidoses contenu dans une boîte avec sécurité enfant, sans système de blocage des doses. Des flacons pulvérisateurs monodoses conditionnés dans un emballage muni d'un film-sécurité se sont ensuite ajoutés aux flacons multidoses, mais uniquement à l'hôpital.

En 2023, le nouveau conditionnement de la solution pour pulvérisation nasale de **fentanyl**, sous le nom de marque Instanyl^o DoseGuard^o (en remplacement de Instanyl^o) est équipé d'un bouchon-sécurité sur le flacon et d'un bouton latéral de déverrouillage du pulvérisateur. Un système de gestion électronique des doses limite à 2 le nombre de pulvérisations successives, conformément à la posologie du RCP, qui mentionne un intervalle de 10 minutes entre 2 administrations pour traiter un même accès douloureux paroxystique.

En pratique, lorsque 2 doses successives sont administrées en moins de 60 minutes, un blocage automatique du pulvérisateur empêche toute nouvelle administration pendant 2 heures. Ce système est conçu pour limiter les surdoses accidentelles, qui peuvent être mortelles. Malgré une

manipulation complexe lors des étapes d'amorçage et la nécessité de bien appréhender le système de blocage des pulvérisations, Instanyl[®] DoseGuard[®] répond à l'enjeu de sécurisation de l'utilisation des médicaments opioïdes pour les patients et leur entourage, notamment les enfants, tout en permettant une certaine flexibilité pour s'adapter à la douleur du patient, en ville comme à l'hôpital.



CARTONS ROUGES DU CONDITIONNEMENT

Formes orales sèches conditionnées en flacon-vrac

- Bexarotène Cipla[®]** capsules molles (*bexarotène*) - Cipla (n° 475)
- Bylvay[®]** gélules (*odévíxibat*) - Albireo (n° 471)
- Koselugo[®]** gélules (*séllumétinib*) - AstraZeneca (n° 472)
- Livtency[®]** comprimés (*maribavir*) - Takeda (n° 482)
- Lomustine Medac[®]** gélules (*lomustine*) - Medac (n° 482)
- Lysorynx[®]** comprimés à sucer (*cétylpyridinium + lysozyme*) - Chauvin (n° 479)
- Méthylphénidate Arrow LP[®]** gélules (*méthylphénidate*) - Arrow Génériques (n° 471)
- Méthylphénidate Viatrix LP[®]** gélules (*méthylphénidate*) - Viatrix Santé (n° 471)
- Oxbryta[®]** comprimés (*voxélotor*) - Pfizer (n° 481)
- Qinlock[®]** comprimés (*ripétinib*) - Deciphera Pharmaceuticals (n° 475)
- Raxone[®]** comprimés (*idébénone*) - Chiesi (n° 475)
- Tavneos[®]** gélules (*avacopan*) - Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma (n° 475)
- Volibris[®]** comprimés dosés à 2,5 mg (*ambrisentan*) - GSK (n° 480)

Contrairement aux plaquettes unitaires prédécoupées, le conditionnement en flacons-vrac complique l'identification des capsules molles, des gélules ou des comprimés sortis du flacon, par exemple lors de l'utilisation d'un pilulier. Par ailleurs, les flacons-vrac exposent à une dissémination de leur contenu, d'où une augmentation du risque de prise accidentelle par d'autres personnes, en particulier des enfants. Lors de la manipulation du médicament, ces flacons-vrac ne protègent pas suffisamment contre les dangers liés à la toxicité de certaines substances par ingestion ou contact.

Formes buvables en flacon sans bouchon-sécurité

- Balsolène[®]** solution pour inhalation par fumigation (*teinture de benjoin du Laos + huile essentielle de niaouli + huile essentielle d'eucalyptus + lévomenthol*) - Cooper (n° 479)
- Carbocistéine Clarix 2 % enfants[®]** sirop (*carbocistéine*) - Cooper (n° 476)
- Carbocistéine Clarix 5 % adultes[®]** solution buvable (*carbocistéine*) - Cooper (n° 476)
- Fungizone[®]** suspension buvable (*amphotéricine B*) - Cheplapharm (n° 472)
- Fungizone nourrissons et enfants[®]** suspension buvable (*amphotéricine B*) - Cheplapharm (n° 472)

- Humex 5 % adultes expectorant sans sucre** solution buvable (*carbocistéine*) - Urgo Healthcare (n° 476)
- Humex toux sèche oxomémazine sans sucre[®]** solution buvable (*oxomémazine*) - Urgo Healthcare (n° 476)
- Humex toux sèche oxomémazine[®]** sirop (*oxomémazine*) - Urgo Healthcare (n° 476)
- Oxomémazine Clarix[®]** solution buvable (*oxomémazine*) - Cooper (n° 476)
- Pentoxyvérine Clarix 0,15 % adultes[®]** sirop (*pentoxyvérine*) - Cooper (n° 476)
- Pentoxyvérine Clarix 0,15 % enfants[®]** solution buvable (*pentoxyvérine*) - Cooper (n° 476)

Un simple bouchon ne protège pas suffisamment les enfants. Ceux-ci ont trop facilement accès au contenu du flacon et sont d'autant plus exposés au risque d'ingestion massive.

Parmi ces spécialités, la solution pour inhalation Balsolène[®] a parfois été confondue avec un sirop antitussif, et prise par voie orale, ce qui a entraîné des intoxications chez des adultes et des enfants, avec irritation des muqueuses digestive, oropharyngée et respiratoire, et des troubles cutanés et neuropsychiques.

En outre, certains de ces médicaments sont plus dangereux qu'utiles : l'*oxomémazine*, un antitussif antihistaminique H1 avec des propriétés neuroleptiques, et la *pentoxyvérine*, un antitussif d'action centrale, qui exposent tous deux, par exemple, à des troubles cardiaques, dont des allongements de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme avec risque de torsades de pointes.

Risque d'erreurs lié à l'utilisation d'un flacon compte-gouttes

- Effortil[®]** solution buvable (*étiléfrine*) - SERB (n° 482)

Cette solution d'*étiléfrine* est contenue dans un flacon compte-gouttes. La préparation de la dose nécessite de compter parfois entre 20 et 60 gouttes, ce qui expose à des erreurs. Ce type de dispositif est déconseillé depuis 2016 par l'Agence française du médicament (ANSM) quand la posologie excède 10 gouttes par prise.

Conditionnements trop similaires, sources de confusion

- Amiriox[®]** collyre en solution (*bimatoprost*) - SIFI (n° 481)
- Cortisédermyl[®]** crème (*hydrocortisone*) - Cooper (n° 476)
- Ecbirio[®]** collyre en solution (*bimatoprost + timolol*) - SIFI (n° 479)
- Herpésédermyl[®]** crème (*aciclovir*) - Cooper (n° 476)
- Humex 5 % adultes expectorant sans sucre** solution buvable (*carbocistéine*) - Urgo Healthcare (n° 476)
- Humex toux sèche oxomémazine[®]** sirop (*oxomémazine*) - Urgo Healthcare (n° 476)
- Humex toux sèche oxomémazine sans sucre[®]** solution buvable (*oxomémazine*) - Urgo Healthcare (n° 476)
- Mycosédermyl[®]** crème (*éconazole*) - Cooper (n° 476)
- Sédermyl[®]** crème (*isothipendyl*) - Cooper (n° 476)

Les spécialités des gammes ombrelles Humex[®] et Sédermyl[®] contiennent diverses substances dont l'identification sur le conditionnement est rendue difficile par la prééminence des noms commerciaux. L'usage des noms de marque, Humex[®] et Sédermyl[®], communs à tout ou partie des noms commer-

ciaux de ces gammes, et une charte graphique commune contribuent au risque de confusions entre des spécialités qui ont pourtant des indications différentes et qui exposent à des risques différents.

Les boîtes des collyres Amiriox° et Ecbirio° se ressemblent en raison d'une charte graphique commune et de couleurs identiques, et peuvent être confondues notamment lors de la dispensation. La minimisation des mentions de DCI sur les boîtes n'aide pas à vérifier la composition de ces collyres, alors que l'un contient un bêtabloquant et l'autre non.

Minimisation dangereuse de la DCI

Antarène codéine° comprimés (*ibuprofène* + *codéine*) - Elerté (n° 474)

Humex rhume° comprimés (*paracétamol* + *pseudoéphédrine*) et gélules (*paracétamol* + *chlorphénamine*) - Urgo Healthcare (n° 476)

Klipal° comprimés (*paracétamol* + *codéine*) - Pierre Fabre Médicament (n° 471)

La minimisation des DCI sur les éléments de conditionnement d'Antarène codéine° rend difficile l'identification de l'*ibuprofène* associée à la *codéine* dans cette spécialité.

L'abandon du nom commercial Klipal codéine° pour celui de Klipal°, associé à certains choix graphiques, rend moins visible le fait que la *codéine* est associée au *paracétamol* dans cette spécialité.

Les DCI des substances contenues dans Humex rhume° sont minimisées sur la boîte, nettement moins visibles que le nom de marque. Sur la plaquette, les substances sont mentionnées pêle-mêle, sans distinction entre ce qui est contenu dans les comprimés « *jour* », et ce qui est contenu dans les gélules « *nuit* ».

Même au sein d'associations à doses fixes, toutes les substances contenues dans un médicament doivent être parfaitement identifiables sur tous les éléments de son conditionnement. D'autant plus quand la spécialité contient une substance dangereuse telle que la *pseudoéphédrine*.

Défauts d'information concernant la grossesse

Méthylphénidate Arrow LP° gélule à libération prolongée (*méthylphénidate*) - Arrow Génériques (n° 471)

Malgré les risques de malformations cardiaques en cas de prise pendant le premier trimestre de grossesse évoqués dans le RCP et la notice du Méthylphénidate Arrow°, fin 2023 aucun pictogramme "femmes enceintes" n'est présent sur la boîte de cette spécialité, contrairement aux autres spécialités de *méthylphénidate* commercialisées en France. L'absence de pictogramme est faussement rassurante pour les femmes traitées par Méthylphénidate Arrow°, qu'elles soient enceintes ou qu'elles envisagent de l'être.

©Prescrire



Le Palmarès 2023 de l'information

Prescrire établit chaque année un Palmarès de l'information qui porte sur la documentation et les informations fournies par les firmes pharmaceutiques, en réponse aux demandes faites par la Rédaction dans le cadre des analyses et des textes publiés dans la rubrique "Rayon des Nouveautés". Ce Palmarès reflète le niveau de transparence des firmes en matière d'information et de documentation vis-à-vis de *Prescrire*.

Pourquoi *Prescrire* interroge les firmes, et quelles sont les informations demandées ? En complément des éléments rassemblés par une recherche documentaire méthodique de la littérature scientifique et de la documentation provenant des autorités de santé, *Prescrire* interroge systématiquement les firmes pour obtenir des données sur leur médicament, depuis l'autorisation de mise sur le marché (AMM) jusqu'au suivi après commercialisation.

Ces demandes portent notamment sur : l'efficacité, les effets indésirables, les éléments de conditionnement, les conditions d'accès et de prise en charge, la date de commercialisation envisagée en France, ou les raisons d'un arrêt de commercialisation.

L'ensemble de ces données vise à apporter aux soignants des connaissances scientifiques actualisées pour évaluer la balance bénéfiques-risques des médicaments, favoriser leur bon usage et la sécurité des patients, ainsi que des informations pratiques (commercialisation, prise en charge, etc.).

Une transparence très souvent limitée. En 2023, *Prescrire* a interrogé 89 firmes pharmaceutiques.

Parmi elles, 6 sont "À l'honneur" pour avoir fourni une documentation approfondie et adaptée aux demandes de *Prescrire*. Quatre d'entre elles sont particulièrement distinguées, en tant que "Premières nommées", pour avoir transmis rapidement des informations et documents particulièrement utiles : Amryt Pharmaceuticals, EG Labo, Ever Pharma, Theravia (ex-Cell Therapies Research & Services).

Ces firmes "À l'honneur" en 2023 ont choisi la transparence et démontré sa faisabilité en fournissant des documents ou informations non disponibles publiquement tels que :

- rapports d'essais cliniques (CSR pour clinical study report, en anglais) fournissant des détails concernant les protocoles et les résultats des essais cliniques, en particulier sur les effets indésirables ;
- rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR pour periodic safety update report, en anglais) permettant une meilleure connaissance des risques du médicament ;
- dossiers remis à la Haute autorité de santé (HAS) française en vue de l'inscription de la ou des spécialité(s) concernée(s) sur la liste des médicaments remboursables par la Sécurité sociale ou agréés aux collectivités. Il contient des données cliniques et administratives utiles ;
- informations concernant l'échéance du monopole de vente d'une spécialité pharmaceutique, ouvrant la possibilité de commercialiser des génériques ;
- informations concernant la date de commercialisation d'un médicament ;
- éléments de conditionnement.

À l'opposé, 13 firmes ont choisi de ne pas informer *Prescrire*. Elles n'ont pas répondu à nos demandes répétées, certaines invoquant un manque de temps, d'autres indiquant clairement leur volonté de ne pas documenter *Prescrire*. Ces firmes sont désignées "Lanternes rouges" de l'information dans l'encadré ci-dessous.

La transparence : plus qu'un principe, un devoir pour les firmes. Les firmes pharmaceutiques disposent de nombreux documents qu'elles rendent le plus souvent inaccessibles au public, notamment certaines données d'évaluation. L'accès aux données cliniques ayant conduit à l'AMM est un droit des citoyens européens. Les données d'évaluation ne sont pas des données confidentielles. Le Médiateur européen a d'ailleurs considéré comme infondé l'argument selon lequel la divulgation de rapports d'essais cliniques porterait atteinte aux intérêts commerciaux des firmes. L'Agence européenne du médicament (EMA) a elle-même qualifié de divulguables les documents qui contiennent des données cliniques reçues dans le cadre des évaluations européennes (PSUR et CSR). Et lorsque l'EMA a été attaquée par des firmes pour en avoir divulgué, la Cour de justice européenne lui a donné raison. Le partage de ces informations fait partie des responsabilités des firmes pharmaceutiques dans le cadre de leur devoir d'information médicale.

Une information de qualité est possible, mais reste l'exception. En 2023, certaines firmes ont montré qu'un engagement et une politique interne de transparence sont possibles. Elles sont des exemples à suivre pour toutes les autres.

©Prescrire



Firmes au Palmarès de l'information

Sur les 89 firmes interrogées



6 firmes
À l'honneur



70 firmes
ni À l'honneur
ni Lanternes rouges



13 firmes
Lanternes rouges

Firmes À l'honneur



Premières nommées :

Amryt Pharmaceuticals, EG Labo, Ever Pharma, Theravia (ex-Cell Therapies Research & Services)



Autres firmes à l'honneur :

Arrow Génériques, Lundbeck

Firmes Lanternes rouges



Alk-Abelló, Amgen, Bayer Healthcare, Bristol-Myers Squibb, Genzyme (groupe Sanofi), Incyte Biosciences, Janssen Cilag, Kyowa Kirin Pharma, Menarini, MSD, Sanofi Aventis (groupe Sanofi), Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma, X.O.