

## L'année 2007 du médicament : les politiques et les agences laissent la santé des populations aux mains des firmes

- En 2007 encore, les “fausses” nouveautés sont majoritaires : associations à doses fixes de substances connues, “me too”, “gadgets”, etc.
- Les copies sont nombreuses, dont certaines sont intéressantes pour les patients. Mais il règne un flou organisé autour du concept de “biosimilaires”.
- Les médicaments à éviter sont trop nombreux comparés au petit nombre de ceux qui apportent de réels progrès pour mieux soigner.
- Les agences continuent globalement à faire passer les intérêts des firmes avant ceux des patients, et les “plans de gestion des risques” et autres suivis post-AMM ne suffisent pas à garantir des dangers.

● Les actions des agences, retraits de médicaments ou d'indications, modifications de RCP, sont minimalistes.

● Le prix des médicaments et leur admission au remboursement sont toujours aussi opaques et peu efficacement régulés.

● Les firmes s'obstinent à développer la publicité directement auprès du public, notamment les programmes d'“aide à l'observance”, repoussés en 2007, qui font l'objet de manœuvres à surveiller. La pression publicitaire auprès des professionnels de santé reste très forte.

● À l'officine, la réglementation des stupéfiants a été simplifiée et celle des préparations magistrales et officinales a été renforcée dans le “bon sens”.

● En somme, citoyens, patients et professionnels de santé ne peuvent toujours pas faire confiance aux autorités de santé pour assurer la qualité des soins.

**D**urant l'année 2007, plus de 350 dossiers de médicaments ont été examinés et présentés dans la revue *Prescrire*. Voici, avec un peu de recul, les principaux faits qui ont marqué 2007, représentatifs d'une situation de crispation : face à la panne durable de l'innovation, les firmes tentent d'élargir leurs prérogatives.

### Beaucoup de “fausses nouveautés”

Les nouveaux médicaments présentés cette année ont été au nombre de 88 : 60 nouveaux noms de médicaments et 26 compléments de gamme (lire le tableau page 136).

**Un vaste recyclage.** On compte en réalité 35 “vraies nouveautés”. Les autres, les “fausses nouveautés”, représentent la majorité des spécialités présentées, avec :

- des associations à doses fixes de substances déjà connues, principalement dans des domaines très vendeurs comme la cardiologie (*atorvastatine + amlodipine* (Caduet° ; n° 280, p. 94), *hydrochlorothiazide + antagoniste de l'angiotensine II* (Alteisduo°, Coolmetec° et Coteveten° ; n° 282, p. 251 et n° 283, p. 334)) ; le diabète de type 2 (*pioglitazone + glimépiride* (Tandemact° ; n° 283, p. 333), *pioglitazone + metformine* (Competact°, n° 283, p. 332) et *rosiglitazone + glimépiride* (Avaglim° ; n° 283, p. 332)) ; et le glaucome (*timolol + bimatoprost* (Ganfort° ; n° 281, p. 170), *timolol + brimonidine* (Combigan° ; n° 281, p. 171) et *timolol + travoprost* (Duotrav° ; n° 281, p. 170)) ;
- de nouvelles formes pharmaceutiques de médicaments, déjà existants ou nouveaux, mais qui dans l'ensemble sont des “gadgets” et non des progrès thérapeutiques. Par exemple : les patchs de *rotigotine* (Neupro° ; n° 288, p. 729) et de *testostérone* (Testopatch° ; n° 279, p. 8) ; les lyophilisats sublinguaux de *pollen de phléole des prés* (Grazax° ; n° 288, p. 728) ;



Rev *Prescrire* 2008 ;  
28 (292) : 134-140.

les comprimés orodispersibles d'*aripiprazole* (Abilify° ; n° 281, p. 183) et de *donépézil* (Aricept° ; n° 281, p. 183) ;

– quelques substances très proches de médicaments déjà existants, alias “me too” : l'*époétine delta* (Dynepo° ; n° 285, p.490) ; et l'*hormone parathyroïde recombinante* (Preotact° ; n° 288, p. 726) ;

– un métabolite d'une substance déjà commercialisée : la *palipéridone* (Invega° ; n° 287, p. 651-652) métabolite de la *rispéridone* (Risperdal°) ;

– 26 compléments de gamme, dont seuls 2 ont constitué un progrès, toutefois modeste (coté “éventuellement utile”) : la *colistine* inhalée (Colimycine° inhalée ; n° 281, p. 185) ; et le *lévétiracétam* injectable (Keppra° ; n° 282, p. 262) ;

– 3 réapparitions d'anciens médicaments sans intérêt en pratique : une association d'*acides aminés* en collyre (Vitacacic° ; n° 288, p. 736) ; une association antiseptique + anesthésique en collutoire, *chlorhexidine* + *amyléine* (Amygdol° ; n° 280, p. 104) ; et un vasoconstricteur nasal, désormais à l'*oxymétazoline* (Pernazène° ; n° 284, p. 420).

**Nouvelles copies : plusieurs substances intéressantes.** Depuis 2007, en raison du grand nombre de copies arrivant régulièrement sur le marché français, la revue a choisi de porter l'attention principalement sur les nouvelles substances copiées. Le signalement des copies commercialisées sous un nom de fantaisie, dans la mini-rubrique “Copies démasquées”, permet aux soignants de les repérer et de leur préférer des copies comportant la dénomination commune internationale (DCI) lorsqu'elles existent (lire en encadré page 140). Les copies avec un nom de marque comportant la DCI, qui sont heureusement les plus nombreuses, ne sont plus présentées dans la revue.

Parmi les 23 substances nouvellement copiées, 10 ont un intérêt démontré pour les patients : *amlodipine*, *azithromycine* 250 mg, *carvédilol*, *cefazidime* injectable, *ciprofloxacine* injectable, *épirubicine*, *fluconazole* buvable et injectable, *lévonorgestrel* et *ondansétron*.

L'arrivée de copies de ces médicaments est une possibilité de soins de qualité à moindre coût.

**Biosimilaires : le flou organisé.** Un premier médicament avec le statut de “biosimilaire” (alias “biogénérique”, alias copie d'un médicament produit par une source biologique ou qui en est extrait) a été présenté : Omnitrope°, à base de

## L'automédication n'est pas mise au service des patients

En France, en 2007, les pouvoirs publics ont clairement affiché leur volonté de développer le marché de l'automédication. Petit à petit, tout se met en place, mais pour satisfaire avant tout les intérêts particuliers des firmes.

**Recyclage des médicaments à SMR “insuffisant”.** Les médicaments, dont le service médical rendu (SMR) a été coté “insuffisant” par la Commission française de la transparence, et déremboursés, sont des sources d'alimentation du marché de l'automédication (n° 283, p. 340-341 ; n° 291, p. 13). Ainsi va-t-il pouvoir être regonflé suite à la vague de déremboursements de janvier 2008 (veinotoniques, etc.). On est bien loin de la mise sur le marché de médicaments d'automédication adaptés et étudiés pour satisfaire aux besoins réels des patients (n° 281, p. 161).

**Exonérations en nombre.** En 2007, 5 médicaments ont été exonérés de la liste des substances vénéuses (versus 2 en 2006) : le *cromoglicat* nasal à 2 %, un anti-allergique (n° 283, p. 342) ; l'*ibuprofène* par voie orale à 400 mg, un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) (n° 285, p. 505-506) ; la *loratadine* par voie orale, un anti-histaminique H1 (n° 282, p. 258-259) ; le *naproxène* par voie orale (n° 287, p. 665), un autre AINS ; et le *peroxyde de benzoyle*, un anti-acnéique (n° 289, p. 820).

La voie est ainsi ouverte pour de nouvelles spécialités d'automédication, malgré les risques de certaines substances concernées.

*somatropine* (n° 284, p. 427). En 2007, la distinction entre “copie” et “biosimilaire” est floue. Les agences du médicament ne sont pas très loquaces sur leurs critères d'attribution, ou non, d'un statut de “biosimilaire” à un médicament.

À suivre de près en 2008.

### Des progrès réels trop rares, des agences trop au service des firmes

Parmi les nouveaux médicaments, nouvelles indications et compléments de gamme présentés en 2007, la moitié ont été cotés “n'apporte rien de nouveau” : 79 sur 141. Les médicaments qui appor-

**Des nouveautés d'intérêt inégal sur le marché français.** Certaines spécialités destinées à l'automédication présentées en 2007 sont loin d'être bien adaptées à cet usage :

– l'association *cétirizine* + *pseudoéphédrine* (Actifedduo LP rhinite allergique° ; n° 283, p. 335) dans la rhinite allergique, a une balance bénéfices-risques défavorable et est à bannir (cotation “pas d'accord”) ;

– l'*ambroxol* (Surbronc° ; n° 284, p. 413) dans les troubles de la sécrétion bronchique ou la *terbinafine* (Lamisilate° monodose ; n° 287, p. 665) dans les intertrigos interdigitoplaire (alias pied d'athlète) ne sont pas de bonnes solutions pour les patients (cotation “prudence”).

Seule l'*azélastine* nasale (Prorhinite° ; n° 282, p. 252) a une balance bénéfices-risques favorable en automédication (cotation “d'accord”).

**Attention à la dénomination et au conditionnement.** Le plus souvent, les noms commerciaux des médicaments d'automédication n'informent pas sur les substances qu'ils contiennent. Et la multiplication des suffixes “rhume”, “allergie”, dans les noms de ces médicaments ajoute à la confusion (lire en encadré page 140) (n° 283, p. 350).

En outre, les conditionnements des médicaments d'automédication sont conçus pour stimuler l'achat, mais ils ne sont généralement pas adaptés à un bon usage (lire dans ce numéro pages 141-144).

©LRP

tent un réel progrès sont rares, et le nombre des médicaments à éviter, que les agences n'auraient pas dû autoriser reste trop élevé (lire le tableau page 136).

**Indications en confettis.** Pour divers médicaments initialement commercialisés dans une indication étroite, les firmes obtiennent successivement de multiples extensions dans d'autres maladies ou à des stades plus précoces de la maladie. Ces extensions d'indications permettent aux firmes de promouvoir régulièrement leurs médicaments, le plus souvent sans réel progrès. Sont particulièrement concernés la cancérologie, la neuropsychiatrie et la rhumatologie. Des exemples présentés en 2007 :

– en cancérologie : *cétuximab* (Erbi- ►►

### Nouveautés et arrêts de commercialisation présentés dans la revue Prescrire depuis 10 ans (a)

Nature des dossiers		1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Nouveaux noms de spécialités vendues en officine	présentées aux médecins généralistes et/ou spécialistes	57 (b)	45	38	40	18	41	39	34	37 (c)	38 (d)
	"ciblées" pharmaciens ou grand public	6	1	1	15	8	0	3	3	7	4
Nouveaux noms de spécialités vendues seulement à l'hôpital		13	14	13	10	24	14	12	16	12	18
Compléments de gamme (formes, dosages, présentations) de médicaments déjà commercialisés		82	70	46	37	25	12	67	38	40	26
Changements du libellé du RCP (dont nouvelles indications)		34	33	60	37	32	37 (22)	56 (25)	52 (23)	77 (46)	74 (47)
Changements divers		36	70	69	37	23	31	29	26	28	15
Changements de nom		30	33	22	13	32	11	10	7	8	6
Changements de composition		57	83	10	8	12	5	0	4	4	2
Arrêts de commercialisation pour raisons de pharmacovigilance		4	9	3	14	3	5	5	11	2	14 (e)
Arrêts de commercialisation pour autres raisons		187	332 (b)	193	216	243	206	229	143	166	120
Réanalyses "avec plus de recul"		12	12	3	7	5	2	2	2	1	2
A.T.U. (autorisation temporaire d'utilisation) de cohorte		4	0	1	4	1	1	2	0	0	0
Hors A.M.M.		3	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Nombre total de dossiers présentés		525	702	459	439	426	365	454	336	382	320

a- Ce tableau regroupe l'ensemble des nouveautés présentées, et pas seulement les nouvelles spécialités ou indications objet du tableau ci-dessous relatif aux cotations Prescrire.

b- Ce chiffre élevé est lié en partie à la mise en place d'un meilleur système de repérage par la revue *Prescrire* (lire n° 202, page 59).

c- Dont 7 spécialités non encore commercialisées au 31 décembre 2006.

d- Dont 13 spécialités non encore commercialisées au 31 décembre 2007.

e- Dont le retrait du marché de 11 spécialités à base de *buflo-médil* 300 mg en novembre 2006, et présenté dans la revue en janvier 2007.

### La cotation des nouveaux médicaments dans la revue Prescrire depuis 15 ans

Cotation Prescrire	Nombre de nouvelles spécialités ou indications (a)														
	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Bravo	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1 (i)
Intéressant	1	1	3	16 (e)	3 (e)	2	1	4	2	4	4	0	1	1	2 (j)
Apporte quelque chose	8	12 (b)	15	8	12	17 (g)	17	9	11	9	5	6	4	8	14 (k)
Éventuellement utile	15	27	15	25 (d)	38 (f)	23 (h)	20	24 (e)	17	18	23	12	20	31	27
N'apporte rien de nouveau	61	65	52	18	44	43	31	53	36	35	34	41	38	69	79
Pas d'accord	2	6	1	3	0	4	3	2	9	6 (e)	7 (e)	7	19	17	15 (l)
La Rédaction ne peut se prononcer	4	10	5	16	6	4	9	5	7	0	6	4	2	8	3
<b>Total</b>	<b>91</b>	<b>121</b>	<b>91</b>	<b>87</b>	<b>103</b>	<b>93</b>	<b>81</b>	<b>97</b>	<b>82</b>	<b>72</b>	<b>79</b>	<b>70</b>	<b>84</b>	<b>135</b>	<b>141</b>

a- Pour des raisons de place, ce tableau reprend les résultats de 15 ans d'analyse. Les lecteurs intéressés par les résultats des années précédentes (1981 à 1992) peuvent les retrouver dans le n° 213 de la revue page 59 et le n° 224 page 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 officiel 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 5 spécialités à base de *somatropine*.

c- Dont 8 spécialités pour la même indication thérapeutique : éradication d'*Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale.

d- Dont 7 insulines en stylo jetable.

e- Dont 2 en co-commercialisation.

f- Dont 4 en co-commercialisation.

g- Dont 6 en co-commercialisation et 1 spécialité sous ATU.

h- Dont 4 en co-commercialisation.

i- Il s'agit de l'*acide carglumique* (Carbaglu® ; n° 290, p. 893-894) examiné avec "plus de recul".

j- Il s'agit de :

- l'*imatrinib* (Glivec® ; n° 290, p. 892) dans la leucémie myéloïde chronique, examiné avec "plus de recul" ;

- le vaccin *papillomavirus 6, 11, 16, 18* (Gardasil® ; n° 280, p. 89-93).

k- Il s'agit de :

- l'*alglucosidase alfa* (Myozyme® ; n° 287, p. 658) ;

- le *busulfan* injectable (Busilvex® ; n° 288, p. 733) ;

- la *clofarabine* (Evoltra® ; n° 287, p. 659) ;

- le *darunavir* (Prezista® ; n° 289, p. 812-813) ;

- l'*infliximab* (Remicade® ; n° 282, p. 253-254) dans la rectocolite hémorragique ;

- le *lévétiracétam* (Keppra® ; n° 287, p. 657) dans l'épilepsie myoclonique ;

- le *méthotrexate* (Méthotrexate Bellon® ou autre) dans l'arthrite juvénile idiopathique (n° 284, p. 413) et dans le rhumatisme psoriasique (n° 285, p. 492) ;

- l'*oxybate de sodium* (Xyrem® ; n° 281, p. 175-179) ;

- le *ranibizumab* (Lucentis® ; n° 284, p. 414-417) ;

- le *sunitinib* (Sutent® ; n° 283, p. 328-331) dans les tumeurs stromales digestives ;

- le *trastuzumab* (Herceptin® ; n° 280, p. 97) dans le traitement adjuvant de certains cancers du sein ;

- la *triamcinolone* (*hexacétolone*) (Hexatrine® ; n° 285, p. 491) dans l'arthrite juvénile idiopathique ;

- le vaccin *méningite B* (MenBvac® ; n° 288, p. 730).

l- Il s'agit de :

- l'association à doses fixes *budésonide + formotérol* (Symbicort® ; n° 290, p. 901-902) dans la crise d'asthme ;

- l'association à doses fixes *cétirizine + pseudoéphédrine* (Actifedduo LP rhinite allergique® ; n° 283, p. 335) ;

- l'*étoricoxib* (Arcoxia® ; n° 287, p. 645-650) ;

- le *frovatriptan* (Tigreat® ; n° 287, p. 653) ;

- le *natalizumab* (Tysabri® ; n° 285, p. 494-497) ;

- l'*omalizumab* (Xolair® ; n° 282, p. 245-248) ;

- la *paliférimine* (Kepivance® ; n° 282, p. 256) ;

- les associations à doses fixes à base de glitazones : *pioglitazone + glimépiride* (Tandemact® ; n° 283, p. 333) ; *pioglitazone + metformine* (Competact® ; n° 283, p. 332) ; *rosiglitazone + glimépiride* (Avaglim® ; n° 283, p. 332) ; *rosiglitazone + metformine* (Avandamet® ; n° 279, p. 16) ;

- le pollen de *phléole des prés* en lyophilisats oraux (Grazax® ; n° 288, p. 728) ;

- la *rotigotine* en patchs (Neupro® ; n° 288, p. 729) ;

- la *testostérone* en patchs pour des femmes (Intrinsa® ; n° 284, p. 409) ;

- le *trinitrate de glycéryle*, pommade à 0,4 % (Rectogesic® ; n° 290, p. 889).

► tux°, n° 289, p. 814) dans les cancers des voies aérodigestives ; *docétaxel* (Taxotere° ; n° 289, p. 813) dans les cancers gastriques métastasés ; *erlotinib* (Tarceva° ; n° 289, p. 811) dans les cancers du pancréas métastasés ; etc. ;  
– en neuropsychiatrie : *escitalopram* (Sero-plex°) dans l'anxiété généralisée (n° 279, p. 6) et les troubles obsessionnels compulsifs (n° 290, p. 890) ; les interférons bêta (Betaferon° et Rebif°) à des stades plus précoces de la sclérose en plaques (n° 283, p. 334 et 348) ; *gabapentine* (Neurontin° ou autre ; n° 288, p. 727) dans les douleurs neuropathiques périphériques ; *lévétiracétam* (Keppra° ; n° 287, p. 657) dans l'épilepsie partielle en monothérapie ; *mémantine* (Ebixa° ; n° 287, p. 655) dans les formes modérées de la maladie d'Alzheimer ; *prégabaline* (Lyrica°) dans l'anxiété généralisée (n° 279, p. 5-6) et dans les douleurs neuropathiques centrales (n° 288, p. 727) ;  
– en rhumatologie : *adalimumab* (Humira° ; n° 283, p. 335) dans la spondylarthrite ankylosante ; *infliximab* (Remicade° ; n° 283, p. 338) dans le rhumatisme psoriasique.

**Médicaments “orphelins” pour maladies rares : souvent des progrès, mais pas toujours.** Parmi les 10 nouveautés avec le statut de “médicament orphelin” présentées cette année, 5 ont apporté un bénéfice tangible (cotation “apporte quelque chose”) : *alglucosidase alfa* (Myozyme° ; n° 287, p. 658) dans la maladie de Pompe ; *busulfan* injectable (Busilvex° ; n° 288, p. 733) dans la préparation à la greffe de cellules souches hématopoïétiques ; *clofarabine* (Evoltra° ; n° 287, p. 659) dans la leucémie aiguë lymphoblastique ; *oxybate de sodium* (Xyrem° ; n° 281, p. 175-179) dans la narcolepsie ; *sunitinib* (Sutent° ; n° 283, p. 328-331) dans certaines tumeurs stromales digestives.

Pour 3 autres médicaments, l'apport pour les patients a été modeste (cotation “éventuellement utile”) : *déférasirox* (Exjade° ; n° 284, p. 411) dans la surcharge en fer ; *fumagilline* (Flisint° ; n° 279, p. 10) dans la microsporidiose ; et *sorafénib* (Nexavar° ; n° 283, p. 325-327) dans les cancers du rein en deuxième ligne.

Les 2 médicaments “orphelins” analysés “avec plus de recul” dans la revue ont apporté un bénéfice important : l'*acide carglumique* (Carbaglu°) dans une maladie rare du cycle de l'urée (n° 290, p. 893-894) et l'*imatinitib* (Glivec°) dans la leucémie myéloïde chronique (n° 290, p. 892).

Les progrès fréquents constatés avec les médicaments dits “orphelins” montrent que lorsque la collectivité décide d'infléchir la politique industrielle et met en œuvre des moyens ad hoc, des résultats suivent pour les patients (n° 277 ; p. 780-787).

**Pédiatrie : d'anciens médicaments d'utilité démontrée.** Les médicaments présentés en 2007 pour un usage en pédiatrie sont d'intérêt inégal. Les progrès ont surtout concerné des médicaments anciens : le *méthotrexate* (Méthotrexate Bellon° ou autre) et la *triamcinolone (hexacétonide)* (Hexatrione°) évalués dans l'arthrite juvénile idiopathique (n° 284 p. 451 et 452) ; le *vaccin méningite B* (MenBvac°) dans certaines infections méningococciques B (n° 288 p. 730 + dans ce numéro p. II de couverture) ; le *fer* en dosage adapté aux nouveau-nés (Fer AP-HP° ; n° 279, p. 11) ; et le *fluconazole* (Triflucan° ou autre) dans les candidoses (n° 284, p. 410).

Avec la mise en œuvre des principales dispositions du Règlement européen sur les médicaments pédiatriques en 2008 (lire en encadré page 138), l'évaluation des médicaments chez les enfants sera particulièrement à surveiller, notamment pour éviter la dérive vers une “surmédication” ne répondant pas à leurs besoins.

### **Pharmacovigilance : faiblesse des agences**

En matière de protection des patients, les agences paraissent encore lentes et timorées face aux firmes.

**“Plans de gestion des risques” et suivi post-AMM : une mascarade.** Pour pallier les octrois d'AMM prématurés ou difficilement justifiables, les agences du médicament ont une parade : la mise en place d'un “plan de gestion des risques” (PGR) (n° 282, p. 244 et 259-260 ; n° 289, p. 801). Avec ces “plans”, en grande partie menés par les firmes, les agences ouvrent le parapluie, donnent l'impression de protéger les patients, mais les laissent en réalité exposés aux risques de médicaments qu'il vaut mieux tout simplement ne pas utiliser. Ainsi par exemple : *budésonide + formotérol* (Symbicort°) dans la crise d'asthme ; *rimonabane* (Acomplia°) dans l'obésité ; *testostérone* transdermique (Intrinsa°) dans la baisse du désir sexuel chez certaines femmes.

Reste à voir comment seront exploitées les données recueillies dans ce cadre. Jusqu'à présent, le suivi post-AMM demandé par les agences du médicament, ou par la Commission française de la transparence ou le Comité économique des produits de santé (CEPS) reste très opaque (n° 280, p. 137-138 ; n° 290, p. 897-898).

### **Retraits du marché : les agences ne font pas leur travail.**

En 2007, en France, seulement quatre médicaments ont été retirés du marché pour des raisons de pharmacovigilance. Ces médicaments étaient tous commercialisés depuis des décennies en France, avec des effets indésirables disproportionnés par rapport à l'efficacité :

- la *chlorprométhazine* en crème (Neuripège°), un neuroleptique utilisé dans les douleurs musculaires, en raison d'effets indésirables cutanés parfois graves (n° 283, p. 351) ;
- le *clobutinol* (Silomat°), un antitussif exposant à des troubles du rythme cardiaque (torsades de pointes) (n° 289, p. 825) ;
- le *véralipride* (Agréal°), un neuroleptique utilisé dans les bouffées de chaleur de la ménopause, exposant à des troubles psychiatriques et extrapyramidaux (n° 290, p. 899).

Mais il reste encore sur le marché français un certain nombre d'anciens médicaments à balance bénéfices-risques défavorable, notamment :

- le *cisapride* (Prépuisid°), un neuroleptique utilisé dans le reflux gastro-œsophagien chez les nourrissons, à l'origine de troubles cardiaques mortels (n° 289, p. 816) ;
- l'association *dextropropoxyphène + paracétamol* (Di-Antalvic° ou autre) dans la douleur, exposant notamment à des risques de dépression respiratoire (n° 282, p. 274 ; n° 288, p. 735) ;
- le *nimésulide* (Nexen°), un anti-inflammatoire non stéroïdien à l'origine de troubles hépatiques mortels (n° 290 p. 907) ;
- le *tacrolimus* topique (Protopic°), un immunodépresseur dans l'eczéma atopique, exposant à des risques de cancers (n° 287, p. 667) ;
- la *trimétazidine* (Vastarel° ou autre), un “vasodilatateur” (n° 287, p. 664) exposant à des syndromes parkinsoniens.

Les agences du médicament d'autres pays ont pris la décision de retirer certains de ces médicaments du marché. L'Afssaps et l'EMA ne remplissent pas correctement leur mission en laissant les patients exposés à de tels médicaments. ►►



### Réglementation des médicaments : la mobilisation doit se poursuivre

Début 2007, une grande partie de la Directive européenne 2004/27/CE sur le médicament a été transposée, avec retard, en droit français (n° 285, p. 540-545). Mais diverses dispositions pourtant fort attendues, ne sont pas encore transposées, notamment celles visant à améliorer le conditionnement des médicaments (lire dans ce numéro pages 141-144).



Les diverses procédures dérogatoires à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pleine et entière, l'application en pratique de concepts flous tels que celui de médicaments "biosimilaires" laissent la porte ouverte à d'éventuelles dérives : affaiblissement de la qualité de l'évaluation avant la mise sur le marché, protectionnisme et stratégies antigénériques, etc.

**Médicaments pour les enfants : à suivre de près.** Un Règlement pédiatrique a été adopté par le Parlement européen et le Conseil européen des ministres de la Santé fin 2006 (n° 289, p. 858-862). Il incite les firmes à conduire davantage d'essais chez les enfants, avec à la clé, une prolongation du monopole de commercialisation.

Reste à surveiller si l'application de ce Règlement ne mènera pas à une médicalisation excessive des enfants. Et il est regrettable que les "récompenses" accordées aux firmes soient sans lien ni avec le coût du médicament, ni avec la valeur thérapeutique ajoutée du médicament.

**Opacité des agences : les mauvaises habitudes ont la vie dure.** Des obligations de transparence s'appliquent en France à l'Afssaps et à la Haute autorité de santé (HAS), notamment concernant les activités de leurs différentes commissions (n° 284, p. 423 ; n° 285, p. 540-545 ; n° 288, p. 737).

En pratique, des progrès restent à faire : les comptes rendus des commissions sont souvent peu informatifs ; par exemple ceux de la Commission d'AMM ne précisent pas, le plus souvent, l'objet de la modification d'AMM approuvée. Et la mise en ligne des documents est encore très incomplète : au 31 décembre 2007, pour 18 355 spécialités pharmaceutiques enre-

gistrées, seulement 6 433 RCP et une soixantaine de rapports d'évaluation (alias "Rappe") sont disponibles en ligne sur le site de l'Afssaps.

Depuis l'automne 2007, les comptes rendus de réunions de la Commission de la transparence de la HAS sont consultables sur le site internet de la HAS. Mais il faut lire entre les lignes les demandes et contestations des firmes quant à la cotation des médicaments en évaluation, ainsi que la répartition et les motivations des votes des membres de la Commission.

Les données de suivi post-AMM des médicaments ne sont pratiquement jamais accessibles au public (n° 280, 137-138 ; n° 290, p. 897-898). Et on ne sait même pas toujours si les essais et études demandés par ces agences ont été réalisés.

La publication des conflits d'intérêts des membres des commissions est désormais obligatoire. Mais en pratique, comme l'a montré par exemple l'affaire Tarceva® (*erlotinib*), elle n'est pas suffisante pour s'affranchir de la pression des firmes (n° 285, p. 540-545 ; n° 289, p. 804). C'est l'absence de conflits d'intérêts qu'il faut viser.

**Directive plantes transposée : une garantie de qualité.** La Directive européenne 2004/24/CE sur les médicaments à base de plantes a été transposée en droit français en avril 2007 (n° 284, p. 427 ; n° 286, p. 624-631).

Même si l'évaluation clinique des médicaments à base de plantes d'usage traditionnel est trop limitée, voire inexistante, les procédures mises en place (procédure "simplifiée" de mise sur le marché, etc.) garantissent au moins la qualité pharmaceutique, donc une certaine sécurité des préparations à base de plantes.

**En somme.** Les avancées obtenues en 2004 se mettent tout juste en place, et il est encore trop tôt pour en mesurer l'impact en termes de qualité des soins. De nouveaux projets se préparent. Face à la pression des intérêts particuliers, les citoyens, les patients et les professionnels de santé ont intérêt à rester mobilisés pour permettre l'adoption de mesures favorables à l'intérêt général des patients.

©LRP

► **Retraits d'indications : service minimum.** Certains retraits d'indications ont été bien venus : gonarthroses, tendinopathies, traumatologie bénigne pour le *diclofénac* en compresses (Flector tissugel® ; n° 285, p. 503) ; formes néo-vasculaires à lésions occultes dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge pour la *vertéporfine* (Visudyne® ; n° 289, p. 819). Pour autant, les patients et les soignants sont beaucoup moins informés de ces retraits que du lancement d'un nouveau médicament.

En outre, la restriction des indications de la *télithromycine* (Ketek® ; n° 283, p. 347 et 355) en deuxième ligne est insuffisante au regard de ses risques cardiaques, hépatiques, etc.

**RCP : des insuffisances préjudiciables à la qualité des soins.** Le signalement des risques n'est pas toujours bien visible dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP) ; par exemple, le risque de thrombose avec les patchs contraceptifs à base d'*éthinyloestradiol + norelgestromine* (Evra® ; n° 284, p. 424). Le retard de l'harmonisation des RCP au sein d'une même classe de médicaments, comme cela a été le cas avec le risque d'ostéonécroses de mâchoire sous diphosphonates, est préjudiciable pour le repérage de ces risques par les patients et les soignants (n° 288, p. 743).

L'hétérogénéité des RCP a aussi été pointée par des équipes de pharmacovigilance (n° 290, p. 935).

**Agences et transparence : peuvent mieux faire.** La communication des agences du médicament sur les effets indésirables des médicaments est toujours très insuffisante. Ainsi, lors du retrait du marché du *clobutinol* (Silotat®), le communiqué de l'Afssaps a été très laconique et peu informatif sur les accidents observés sous *clobutinol*. On trouvait davantage d'informations quant aux cas observés en France sur le site de l'Agence allemande du médicament (n° 289, p. 825).

Quelques exemples positifs présentés en 2007, mais qui restent trop rares : l'Afssaps a directement informé le public sur son site internet des risques de fractures avec les glitazones (n° 285, p. 509), des risques de décès avec les toxines botuliques (n° 288, p. 746), des risques d'abus et de pharmacodépendances avec la *tianeptine* (Stablon® ; n° 285, p. 509), et l'Agence européenne du médicament (EMA) a fait de même pour les risques d'infarctus du myocarde avec la *varénicline* (Champix® ; n° 288, p. 746).

Quelques autres actions bienvenues des agences sont à noter : le retrait du marché par l'Afssaps de certains produits qualifiés de "médicaments sans AMM" (n° 279, p. 12-13) ; le classement du *métoclopramide* (Primpéran°) sur liste I pour limiter l'usage comme antiémétique de ce neuroleptique caché, largement utilisé (n° 288, p. 735-736).

### **Prix à la hausse et remboursements laxistes**

En 2007, comme les années passées, la tendance générale reste la même : prix élevés déconnectés des progrès apportés (n° 282, p. 308 ; n° 287, p. 703 ; n° 288, p. 775) et largesses dans les inscriptions sur la liste des spécialités remboursables.

**Remboursables même au prix fort.** Environ 6 mois après sa commercialisation, le *vaccin papillomavirus 6, 11, 16, 18* (Gardasil°) a été inscrit sur la liste des spécialités remboursables, au prix fort : 406,77 € pour une vaccination complète (n° 287, p. 660). Voilà pour la firme de quoi financer de voyantes campagnes publicitaires dans les médias grand public.

Après tergiversations, le *palivizumab* (Synagis°) en prévention des bronchiolites reste remboursable à 100 %, à un prix excessif (545,00 € hors taxes le dosage à 50 mg, et 905,00 € hors taxes celui à 100 mg) pour une efficacité modeste (n° 279 ; p. 13).

Les critères d'admission au remboursement de certains médicaments semblent parfois bien flous. Le *rimonabant* (Acomplia°), dans l'obésité, est devenu remboursable, à un prix élevé et en dépit d'une balance bénéfices-risques de plus en plus incertaine (n° 283, p. 341 ; n° 287, p. 676).

Sans compter le maintien, abusif, du remboursement à 15 % jusqu'en janvier 2008, de plusieurs dizaines de médicaments dont le service médical rendu (SMR) a pourtant été coté "insuffisant" par la Commission française de la transparence (veinotoniques, vasodilatateurs, etc.) (n° 281, p. 181 ; n° 291, p. 13). Et pour d'autres médicaments, aussi à SMR coté "insuffisant", les pouvoirs publics n'ont pris en 2007 aucune disposition de déremboursement, notamment : la *dihydroergotamine* (Vasobral°, Seglor° ou autre) et la *nicergoline* (Sermion° ou autre), deux vasodilatateurs dans diverses indications ; la *piracétam* (Gabacet° ou autre) en neurolo-

gie ; le *tétrazépam* (Myolastan° ou autre) dans les contractures musculaires.

### **Publicité : toujours plus**

Que ce soit auprès des professionnels de santé ou directement auprès du grand public, les firmes adoptent des stratégies promotionnelles de plus en plus envahissantes et insidieuses.

**Publicité auprès du grand public : la clé du marché pour les firmes.** La publicité directe auprès du grand public pour les médicaments de prescription est actuellement interdite dans l'Union européenne. L'expérience acquise aux États-Unis d'Amérique, où l'administration se révèle incapable de contrôler efficacement la publicité directe au public pour les médicaments de prescription, confirme le rôle salutaire de son interdiction pure et simple (n° 291, p. 63-64).

À défaut, les firmes rivalisent d'ingéniosité pour promouvoir leurs médicaments : publicité déguisée en "information" sur les maladies et les médicaments, façonnage de maladies (alias "disease mongering"), fabrication de "scoops médicomédiateurs", "soutien" financier ou logistique aux associations de patients, fidélisation de la "clientèle" avec l'élaboration de programmes dits d'"aide à l'observance" (site [www.prescrire.org](http://www.prescrire.org) ; n° 285, p. 545 ; n° 288, p. 782-783 ; n° 289, p. 801 et 815).

**Programmes d'"aide à l'observance" : à surveiller.** En janvier 2007, l'action du Collectif Europe et Médicament a été déterminante pour éviter la légalisation de ces programmes d'"aide à l'observance" en France, malgré une tentative de passage en force.

Ces programmes industriels, présentés comme bénéfiques pour le suivi des traitements par les patients, n'ont pas de justification médicale. Ils ne sont en aucun cas exigés par les agences du médicament, française ou européenne, lors de l'octroi d'une AMM (n° 289, p. 815). Ils sont axés sur des considérations financières, pour des médicaments à problèmes (effets indésirables lourds et/ou difficultés d'administration), que les firmes ont du mal à imposer sur le marché (site [www.prescrire.org](http://www.prescrire.org) ; n° 285, p. 542). Et, outre le mélange des rôles à éviter, il n'est pas démontré aujourd'hui que de tels programmes soient efficaces et utiles en termes de soins (n° 288, p. 782-783).

**Des professionnels de santé toujours très sollicités par les firmes.** Les firmes dépensent des trésors d'ingéniosité pour solliciter les professionnels de santé et les influencer.

Outre les propositions de "partenariats" (n° 283, p. III de couv.), les sollicitations pour les "aides à l'observance" (n° 280, p. 155), le chantage à l'emploi en faveur de la visite médicale (n° 289, p. III de couv.), elles envahissent aussi les salles de travail des externes au sein des services hospitaliers, les cafétérias et les bibliothèques médicales pour accrocher les étudiants (n° 288, p. 737 ; n° 290, p. 952).

**Commission de la publicité : plus de visibilité, mais une lenteur affligeante.** Mi-2007, les comptes rendus de la Commission française de la publicité ont été mis en ligne sur le site internet de l'Afssaps (n° 288, p. 737).

Beaucoup de dossiers sont examinés par cette Commission et finalement très peu de publicités sont interdites : 16 en 2007 (n° 283, p. 347-348 ; n° 288, p. 737-738 ; et dans ce numéro p. 99). Les motifs les plus souvent mentionnés pour interdire une publicité sont graves : présentation erronée des données d'efficacité ; extension abusive des indications ; minimisation des effets indésirables.

Et pourtant, compte tenu des délais entre l'examen du dossier par la Commission et la publication de l'interdiction au *Journal Officiel*, les firmes ont largement le temps de diffuser les messages publicitaires incriminés.

On a pu noter l'absence de mise en cause en 2007 de publicités pour des médicaments à balance bénéfices-risques défavorable : *budésonide* + *formotérol* (Symbicort°) dans la crise d'asthme ; associations à base de glitazone (Avandamet°, Competact°) dans le diabète ; *flurbiprofène* (Strefen°) dans les maux de gorge ; *testostérone* transdermique (Intrinsa°) pour les femmes (n° 281, n° 284, n° 285 et n° 290, p. III de couv.).

### **À l'officine : nouveautés dans les pratiques**

En 2007, des pharmaciens officinaux lucides se sont exprimés sur de l'automédication (n° 290, p. 948) et de l'évolution soumise aux contraintes commerciales de l'exercice officinal (n° 284, p. 472).

Malgré un contexte délicat pour la profession, la réglementation a per- ►►

### La DCI, le vrai nom du médicament

La dénomination commune internationale (DCI) des médicaments est le seul langage commun qui permet de nommer les médicaments de la même façon, partout dans le monde (site [www.prescrire.org](http://www.prescrire.org); n° 290, p. 881).

Les noms commerciaux, inventés par les firmes, ne renseignent pas, ou peu, sur la composition des médicaments. Et la prolifération de médicaments, avec des noms commerciaux différents, bien que contenant une même substance, est un facteur important de confusions, commises aussi bien par les patients que par les soignants (n° 290, p. 941-945).

Par exemple, des accidents cardiovasculaires graves dus à une confusion ont encore été rapportés en 2007 (n° 289, p. 825 ; n° 290, p. 911).

**Prolifération des "gammes ombrelles".** En 2007, plusieurs gammes dites "ombrelles", avec des noms connus du grand public mais des compositions hétérogènes, ont été élargies, telles que la gamme Actifed° (n° 283, p. 335), la gamme Eurax° (n° 287, p. 665), la gamme Humex° (n° 289, p. 821).

De plus, il n'est pas rare qu'une même gamme "ombrelle" comporte des produits avec des statuts différents et donc des niveaux d'évaluation très différents : médicament, produit cosmétique, complément alimentaire, dispositif médical, etc. (gammes Apaisyl° et Dermacide° (n° 285, p. 499)). Cela devient un vrai casse-tête pour les patients et les soignants pour s'y retrouver.



**Insuffisances des agences.** Les agences du médicament, française (Afssaps) et européenne (EMA), sont peu loquaces sur les risques de confusions entre noms commerciaux, pourtant bien connus (n° 280, p. 98 ; n° 290, p. 941-945). Aucune disposition

de modification des noms commerciaux incriminés n'a été visible.

En 2007, l'EMA a mis en consultation publique un projet de révision des recommandations en matière de noms commerciaux des médicaments. Ce projet prend moins en compte les besoins des patients et des soignants que les demandes des firmes, avec notamment : la reconnaissance des gammes dites "ombrelles" ; la suppression de l'interdiction d'utiliser des noms proches des marques initiales dans le cas des associations de médicaments à doses fixes ; la libéralisation de l'emploi d'abréviations et de suffixes (n° 290, p. 941-945).

**Les copies en nom de fantaisie : à repérer et à éviter.** Les firmes qui commercialisent des médicaments génériques (alias copies) nomment le plus souvent leurs spécialités avec la DCI suivie du nom de la firme. Cette dénomination permet de repérer facilement ce que contient le médicament et limite les risques de confusions, notamment pour des médicaments que le pharmacien est autorisé à substituer. Les confusions entre DCI sont possibles, mais sont moins fréquemment signalées que celles entre noms commerciaux de fantaisie (n° 290, p. 941-945 et p. 951).

©LRP

► mis de faire évoluer des pratiques officinales, parfois anciennes, parfois non autorisées jusque-là.

**Préparations magistrales : évolution bienvenue.** Des dispositions bienvenues pour la qualité des soins sont à noter en 2007 dans le domaine des préparations à l'officine (préparations magistrales et préparations officinales) :

traçabilité renforcée, organisation de la sous-traitance, nouveau cadre réglementaire pour le remboursement, publication d'un guide de "bonnes pratiques de préparations" officiel et opposable (n° 284, p. 419-420 ; n° 285, p. 502).

**Stupéfiants : des simplifications.** Un décret de février 2007 a simplifié en partie la gestion des médicaments classés

comme stupéfiants : suppression du carnet à souches pour les commandes ; enregistrement des stupéfiants sur un ordonnancier informatique commun avec les médicaments inscrits sur liste I et liste II ; augmentation du délai de validité de l'ordonnance de 24 heures à 3 jours ; etc. (n° 283, p. 344).

**Nombreux passages en ville : autant d'opportunités pour renforcer son rôle de soignant.** En 2007 encore, nombre de médicaments jusqu'alors commercialisés uniquement à l'hôpital, sont arrivés en ville. La plupart de ces traitements ne sont pas d'utilisation courante, mais, le cas échéant, il est plus pratique pour les patients de pouvoir s'approvisionner en pharmacie de ville.

Il s'agit principalement : d'antibiotiques (n° 288, p. 740 ; n° 289, p. 818) ; de traitements en cancérologie (n° 285, p. 500 ; n° 291, p. 18) ; de traitements de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) (n° 284, p. 421 ; n° 289, p. 817).

Ce sont autant d'encouragements pour les pharmaciens d'officine à exercer leur métier de spécialiste du médicament.

### Ne pas déléguer, ni aux agences, ni aux firmes

En 2007 encore, l'actualité du médicament a été principalement marquée par la pléthore de "fausses nouveautés", de non-progrès et par la confusion des rôles. Les pouvoirs publics font passer les intérêts des firmes avant la protection de la population. Malgré un conflit d'intérêts majeur et évident, les firmes prennent en charge la recherche clinique, la pharmacovigilance, l'information des patients et des soignants.

Aux professionnels de santé de jouer pleinement leur rôle auprès des patients pour ne pas voir leurs compétences détournées au profit des firmes pharmaceutiques.

Et aux citoyens et aux patients de se mobiliser pour ne pas laisser leur santé aux mains des firmes et de décideurs sous influence.

**Synthèse élaborée collectivement par la Rédaction, sans aucun conflit d'intérêts**  
©La revue Prescrire