

L'année 2010 du médicament : évaluation insuffisante, patients trop exposés



● En 2010, 97 nouveaux médicaments ou indications de médicaments déjà commercialisés ont fait l'objet d'une cotation par *Prescrire*. Parmi eux, 4 sont un apport notable pour les soins. Mais 19 autres, soit un sur cinq, sont autorisés en dépit d'une balance bénéfices-risques défavorable.

● Le nombre de médicaments destinés aux enfants est en augmentation, mais avec peu de progrès, et surtout des insuffisances dans l'évaluation.

● Les mesures efficaces pour protéger les patients des médicaments trop dangereux sont le retrait du marché ou le refus d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Elles sont trop peu appliquées par les agences du médicament. Les plans de "gestion" des risques et autres modifications de RCP ne sont que des pis-aller.

● Trop souvent, les autorités de santé et les pouvoirs publics donnent la priorité aux intérêts économiques à court terme des firmes : AMM précoces ; remboursement au prix fort, sans lien avec le progrès thérapeutique ; développement de gammes "ombrelles".

● Les projets européens relatifs à la pharmacovigilance et à la publicité pour les médicaments de prescription ont été améliorés grâce à la mobilisation des citoyens, mais vont encore trop à l'encontre de soins de qualité.

● Un sursaut des décideurs s'impose pour axer en priorité leurs décisions sur les intérêts des patients.

Rev Prescrire 2011 ; 31 (328) : 134-141.

En 2010, l'analyse indépendante de 291 dossiers de médicaments a été publiée dans *Prescrire*, parmi lesquels 46 nouvelles spécialités avec un nouveau nom commercial, 17 compléments de gamme et 24 copies avec un nouveau nom commercial de fantaisie (alias "copies démasquées") (a).

Tout nouveau mais pas tout beau

Prescrire évalue la place en thérapeutique des nouvelles substances, des spécialités dotées d'un nouveau nom commercial ou constituant des compléments de ►►

.....
a- S'y ajoutent : nouvelles indications et analyses "avec plus de recul" d'indications de médicaments déjà commercialisés (et déjà analysés dans *Prescrire*, pour lesquels l'évaluation a été mise à jour), substances copiées, changements de libellé, changements divers, changements de nom, arrêts de commercialisation.

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

Nature des dossiers		2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Nouveaux noms de spécialités vendues en officine (dont "copies démasquées")	présentées aux médecins et/ou aux pharmaciens	40	18	41	39	34	37	38	31 (8)	41 (d) (13)	36 (g) (11)
	"ciblées" pharmaciens ou grand public	15	8	0	3	3	7	4	11 (8)	8 (e) (5)	13 (10)
Nouveaux noms de spécialités vendues seulement à l'hôpital (dont "copies démasquées")		10	24	14	12	16	12	18	24 (1)	11 (2)	21 (h) (3)
Compléments de gamme (formes, dosages, présentations) de médicaments déjà commercialisés		37	25	12	67	38	40	26	20	25	17
Changements du libellé du RCP (dont nouvelles indications)		37	32	37 (22)	56 (25)	52 (23)	77 (46)	74 (47)	88 (47)	66 (31)	64 (28)
Changements divers		37	23	31	29	26	28	15	18	7	10
Changements de nom		13	32	11	10	7	8	6	9	13	14
Changements de composition		8	12	5	0	4	4	2	0	0	1
Arrêts de commercialisation pour raisons de pharmacovigilance		14	3	5	5	11	2	14 (b)	3 (c)	3 (f)	9 (f)
Arrêts de commercialisation pour autres raisons		216	243	206	229	143	166	120	117	164	102
Réanalyses "avec plus de recul"		7	5	2	2	2	1	2	1	1	3
ATU (autorisation temporaire d'utilisation)		4	1	1	2	0	0	0	1	6	0
Hors AMM		1	0	0	0	0	0	1	1	0	1
Nombre total de dossiers présentés		439	426	365	454	336	382	320	324	345	291

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 *bufomédil* 300 mg en novembre 2006, et présenté dans *Prescrire* en janvier 2007.

c- Dont 2 signalés dans le n° 303 (janvier 2009).

d- Dont 8 non encore commercialisées au 2 janvier 2010.

e- Dont 1 non encore commercialisée au 2 janvier 2010.

f- Dont 1 signalé dans le n° 315 (janvier 2010).

g- Dont 6 non commercialisées au 31 décembre 2010.

h- Dont 5 non commercialisées au 31 décembre 2010.

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

Cotation <i>Prescrire</i>	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Bravo	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
Intéressant	2	4	4	0	1	1	2	0	0	1 (c)
Apporte quelque chose	11	9	5	6	4	8	14	6	0	3 (d)
Éventuellement utile	17	18	23	12	20	31	27	25	14	22
N'apporte rien de nouveau	53	35	34	41	38	69	79	57	62	49
Pas d'accord	9	6 (b)	7 (b)	7	19	17	15	23	19	19 (e)
La Rédaction ne peut se prononcer	7	0	6	4	2	8	3	9	6	3 (f)
Total	82	72	79	70	84	135	141	120	104	97

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 2000) 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 les nouvelles 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 *l'imatinib* (Glivec[®]) avec plus de recul dans les tumeurs stromales digestives inopérables ou métastasées (n° 325 p. 811).

d- Il s'agit :

- de *l'azacitidine* (Vidaza[®]) dans certaines myélodysplasies de mauvais pronostic (n° 320 p. 411-414) ;
- du *canakinumab* (Ilaris[®]) dans le syndrome périodique associé à la cryopyrine (n° 324 p. 726-729) ;
- du *vaccin encéphalite japonaise* (Ixiaro[®]) (n° 315 p. 6-8).

e- Il s'agit :

- de la triple association à doses fixes *amlodipine + valsartan + hydrochlorothiazide* (Exforge HCT[®]) dans l'hypertension artérielle (n° 325 p. 809) ;
- du *bévacizumab* (Avastin[®]) dans les cancers du sein métastasés (n° 317 p. 176) ;
- de la *capsaïcine* (Qutenza[®]) en patchs dans les douleurs neuropathiques (n° 318 p. 250-253) ;
- du *catumaxomab* (Removab[®]) dans l'ascite maligne (n° 319 p. 332-335) ;
- du *cétuximab* (Erbitux[®]) dans les cancers du côlon (n° 324 p. 732) ;
- de la *duloxétine* (Cymbalta[®]) en prévention des récurrences dépressives (n° 320 p. 423) ;
- de *l'histamine* (Ceplene[®]) dans la leucémie aiguë myéloblastique (n° 321 p. 492) ;
- de *l'ivabradine* (Procoralan[®]) dans l'angor stable (n° 321 p. 488) ;
- de *l'olanzapine* injectable d'action prolongée (Zypadhera[®]) dans la schizophrénie (n° 317 p. 181) ;
- de *l'omalizumab* (Xolair[®]) dans l'asthme persistant sévère chez les enfants (n° 324 p. 730) ;
- de *l'omalizumab* (Xolair[®]) dans l'asthme persistant sévère, avec plus de recul (n° 324 p. 731) ;
- du *maraviroc* (Celsentri[®]) en première ligne de traitement des patients infectés par le HIV (n° 321 p. 494-497) ;

- du *mifamurtide* (Mepact[®]) dans les ostéosarcomes (n° 326 p. 889-892) ;
- du *pazopanib* (Votrient[®]) dans le cancer du rein (n° 325 p. 812-815) ;
- du *sildénafil* (Revatio[®]) (n° 318 p. 255) et du *tadalafil* (Adcirca[®]) (n° 321 p. 491) dans l'hypertension artérielle pulmonaire au stade II (peu symptomatique) ;
- du *temsirolimus* (Torisel[®]) dans le lymphome du manteau (n° 319 p. 336) ;
- de la *trabectédine* (Yondelis[®]) dans les cancers de l'ovaire (n° 326 p. 892) ;
- de la *vinflunine* (Javlor[®]) dans les cancers de la vessie en échec d'un traitement de première ligne à base de *cisplatine* (n° 320 p. 415).

f- Il s'agit :

- des *chondrocytes autologues* (Chondrocelect[®]) dans la greffe autologue de chondrocytes dans les lésions du cartilage du genou (n° 326 p. 893-895) ;
- de *l'imatinib* (Glivec[®]) dans le traitement adjuvant de l'exérèse chirurgicale d'une tumeur stromale digestive (n° 325 p. 810) ;
- de la *sapropitérine* (Kuvan[®]) dans le déficit en tétrahydrobioptérine (n° 316 p. 102-105).

► gamme, ou des spécialités autorisées dans de nouvelles indications. En 2010, 97 médicaments ont fait l'objet d'une cotation, dont 3 avec "plus de recul". La moitié d'entre eux, 49, n'apportent pas de progrès.

Certains domaines thérapeutiques attirent particulièrement les firmes, tels les cancers, le diabète, l'hypertension artérielle, mais les apports notables pour les patients sont rares (lire le bilan thérapeutique n° 327 p. 26-59).

Déficit en "progrès" thérapeutiques. En 2010, seulement 4 médicaments ont apporté un progrès notable pour les soins (listés en notes **c** et **d** du tableau des cotations page 135). La seule cotation "intéressant" concerne l'*imatinib* (Glivec° - n° 325 p. 811), commercialisé depuis plusieurs années, et réanalysé en 2010 avec "plus de recul" (lire la note **c** du tableau des cotations page 135). Dans les tumeurs stromales digestives inopérables ou métastasées, de nouvelles données ont montré une durée de survie globale de plus de 4 ans au lieu de 1,5 ans auparavant.

Pour 3 médicaments, les données disponibles étaient insuffisantes pour permettre de préciser leur place en thérapeutique (listés en note **f** du tableau des cotations page 135). Parmi eux, un médicament de thérapie cellulaire : des *chondrocytes autologues* (Chondrocelect°).

Recyclage. À défaut de pouvoir commercialiser de nouvelles substances apportant un réel progrès, les firmes recyclent d'anciennes substances sous forme d'associations à doses fixes, ou sous de nouvelles voies d'administration. Voici quelques exemples dans le domaine cardiovasculaire, où le marché continue à être inondé avec des associations à doses fixes : *amlodipine + valsartan + hydrochlorothiazide* (Exforge HCT° - n° 325 p. 809), *aliskirène + hydrochlorothiazide* (Rasilez HCT° - n° 315 p. 11), *nébivolol + hydrochlorothiazide* (ConebiloX°, Temeritduo° - n° 316 p. 94).

Une nouveauté sur cinq à éviter. *Prescrire* attribue la cotation "pas d'accord" aux médicaments dont la balance bénéfices-risques est défavorable dans une ou plusieurs indications autorisées. Depuis plusieurs années, la proportion de médicaments cotés "pas d'accord" reste élevée : environ 20 % en 2010 (19 sur 97 cotations au total). La moitié sont des cytotoxiques autorisés en cancérologie ou en hématologie (lire la note **e** du tableau des cotations page 135).

Du côté des copies, deux substances ont une balance bénéfices-risques défavorable : le *néfopam* (Acupan° ou autre) dans les douleurs aiguës, notamment post-opératoires (n° 324 p. 738-739), et l'*oxoméazine* (Toplexil° ou autre) dans la toux (n° 323 p. 669).

Pédiatrie : évaluation insuffisante et peu de progrès notables. Depuis l'entrée en application en 2007 du Règlement européen pédiatrique (lire n° 289 p. 858-862) et l'obligation pour les firmes d'évaluer leurs médicaments chez les enfants (sauf dérogation), le nombre de médicaments autorisés chez les enfants est en augmentation.

En 2010, certains médicaments apportent un progrès modeste pour les soins (cotation "éventuellement utile"), mais le plus souvent leur évaluation est maigre, voire indigente. Il s'agit notamment :
 – du *darunavir* (Prezista° - n° 321 p. 490) et du *tipranavir* (Aptivus° - n° 321 p. 489-490) chez les enfants infectés par le HIV ;
 – du *losartan* (Cozaar° ou autre) chez les enfants hypertendus (n° 318 p. 246) ;
 – de l'*oméprazole* (Mopral° ou autre) dans le pyrosis et les régurgitations en cas de reflux, et dans l'infection par *Helicobacter pylori* (n° 319 p. 326-327) ;
 – de l'association *peginterféron alfa-2b* (Viraferonpeg°) + *ribavirine* (Rebetol°) dans l'hépatite C (n° 325 p. 806-807) ;
 – de la *toxine botulique A* (Botox°) dans la spasticité des membres (n° 325 p. 815).

Anticorps monoclonaux : pléthore et dérives. Le nombre d'anticorps monoclonaux (dont la dénomination commune internationale (DCI) se termine par -mab) commercialisés, et le nombre de situations dans lesquelles ils sont autorisés, ne cessent de croître, notamment en cancérologie et en rhumatologie. Ils sont présentés comme ciblant certaines maladies, un concept de "médecine personnalisée" est promu. En pratique, ils ne constituent qu'exceptionnellement un réel progrès pour les patients. Plusieurs exposent à des risques injustifiés (lire les notes **d** et **e** du tableau des cotations page 135).

Des solutions existent pour limiter la iatrogénèse

De plus en plus d'autorisations de mise sur le marché (AMM) de spécialités sont accordées prématurément, sur la base d'une évaluation insuffisante en termes d'efficacité et surtout en termes d'effets indésirables (n° 326 p. 885).

Les graves affaires passées, par exemple celle du *diéthylstilbestrol* (DES) (Distilbène°), et plus récemment celle du *benfluorex* (ex-Mediator° ou autre), devraient pourtant inciter les agences du médicament à une plus grande exigence avant commercialisation, et à une plus grande réactivité ensuite (n° 318 p. 312-313 ; n° 315 p. 13 ; n° 323 p. 663 ; n° 325 p. 870).

Retraits du marché : une action efficace, à ne pas retarder. Les agences du médicament montrent souvent peu d'empressement à retirer du marché les médicaments dont la balance bénéfices-risques est défavorable. Pendant ce temps, les ventes continuent et les patients restent exposés à des risques inutiles.

En France, le retour sur le marché des gels de *kétoprofène* (Profenid° gel ou autre) après la décision de retrait par l'Agence française des produits de santé (Afssaps) montre à quel point les priorités commerciales des firmes sont prises en compte au détriment de la sécurité des patients (n° 319 p. 338-339, n° 321 p. 501 et III de couv., n° 324 p. 735).

En 2010, seulement une faible proportion de médicaments à balance bénéfices-risques défavorable ont été retirés du marché. Ces retraits étaient justifiés depuis des années : le *bufexamac* (ex-Parfenac°), un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) topique en raison de troubles cutanés parfois graves (eczéma, etc.) (n° 321 p. 504 et n° 325 p. 823) ; les mucolytiques chez les nourrissons (*carbocistéine* et *acétylcystéine*) en raison d'effets indésirables respiratoires (n° 320 p. 424-425 et n° 324 p. 737) ; la *rosiglitazone* (ex-Avandia°), un antidiabétique en raison de risques cardiovasculaires (n° 325 p. 817 ; n° 326 p. 903) ; la *sibutramine* (ex-Sibutral°) un anorexigène en raison de risques cardiovasculaires (n° 317 p. 179).

Refus d'AMM : une autre action efficace. Des refus d'AMM ou des abandons de demande d'AMM en raison d'un avis défavorable de la Commission d'AMM européenne (CHMP) ont évité d'exposer inutilement certains patients aux risques de certains médicaments sans bénéfice notable. Quelques exemples présentés en 2010 dans *Prescrire* :
 – pas d'AMM pour la *gémifloxacin* (Facitive°) une fluoroquinolone plus à risques que les autres (n° 319 p. 340) ;
 – pas d'AMM pour l'*ixabépilone* (Ixempra°) dans les cancers du sein au vu des neuropathies et des troubles hématologiques graves et fréquents auxquels elle expose (n° 315 p. 19-20) ;

– pas d'extension d'indication de deux psychotropes dans la fibromyalgie, la *prégabaline* (Lyrica[®]) et le *milnacipran* (Ixel[®], dans la dépression) (n° 320 p. 422).

Effets indésirables : exiger information et visibilité. De plus en plus souvent, du fait des AMM prématurées, le profil d'effets indésirables des médicaments est trop peu connu lors de la commercialisation.

L'information sur les effets indésirables détectés après la commercialisation est essentielle et doit être diffusée par les autorités de santé. Quelques exemples de signalements par l'Agence européenne du médicament (EMA) :

- la *bécaplermine* (Regranex[®]) et infections, cancers (n° 318 p. 267) ;
- la *fluoxétine* (Prozac[®] ou autre) et risque de malformation cardiaque chez les nouveau-nés exposés en début de grossesse (n° 323 p. 672) ;
- le *lénalidomide* (Revlimid[®]) et infarctus du myocarde (n° 321 p. 509) ;
- l'*olanzapine* (Zyprexa[®]) et mort subite, incontinences urinaires (n° 320 p. 426) ;
- l'*orlistat* (Xenical[®], Alli[®]) et interactions, pancréatites, néphropathies (n° 317 p. 187) ;
- les sartans et doute concernant un excès de cancers (n° 323 p. 672) ;
- la *telbivudine* (Sebivo[®]) et rhabdomyolyses, neuropathies (n° 318 p. 275) ;
- le *tocilizumab* (RoActemra[®]) et perforations intestinales (n° 319 p. 348).

Mais trop souvent encore, l'information sur les risques détenue par les agences du médicament n'est pas accessible ou trop laconique, ne permettant pas d'évaluer les dangers. Voici quelques exemples pour lesquels *Prescrire* a dû interroger expressément les agences :

- l'*exénatide* (Byetta[®]) et pertes de poids excessives (n° 321 p. 509) ;
- le *phloroglucinol* (Spasfon[®] ou autre) et réactions allergiques graves (n° 316 p. 114) ;
- la *télithromycine* (Ketek[®]) et confusions, hallucinations (n° 316 p. 115).

Pharmacovigilance en Europe : mise en danger par la sous-traitance aux firmes. Le projet initial de la Commission européenne relatif à la pharmacovigilance étant dangereux pour les patients (n° 317 p. 213 ; n° 319 p. 391-393).

Grâce à la mobilisation de la société civile, plusieurs points ont été améliorés, notamment : clarification du rôle des plans de gestion des risques afin qu'ils ne servent pas de prétexte à la généralisation d'AMM prématurées ; autorisation de la



Des médicaments à éviter résolument

Voici, pour rappel, certains médicaments analysés dans *Prescrire* en 2010, dont les dangers dépassent largement l'efficacité, et qu'il importe d'éviter d'ici à ce que les autorités ou les firmes se décident enfin à les retirer du marché.

AINS, antidiabétiques, psychotropes, etc. Plusieurs anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont concernés, principalement les coxibs :

- le *kétoprofène* en gel (Profenid[®] gel ou autre) en raison d'un surcroît de troubles cutanés (n° 319 p. 338-339 ; n° 321 p. 501 et III de couv. ; n° 324 p. 735-736). L'Agence française des produits de santé (Afssaps) avait décidé du retrait de ces gels fin 2009, mais la Commission d'autorisation de mise sur le marché européenne (CHMP) a recommandé leur maintien mi-2010 ;
- le *nimésulide* (Nexen[®] ou autre) en raison des risques hépatiques parfois mortels (n° 323 p. 660-661) ;
- le *célécoxib* (Celebrex[®] en rhumatologie, et Onsenal[®] dans la polypose adénomateuse familiale) et l'*étoricoxib* (Arcoxia[®]) en raison d'un surcroît de troubles cardiovasculaires et cutanés (n° 318 p. 257 ; n° 323 p. 671 ; n° 325 p. 805 et 819) ;
- le *parécocixib* (Dynastat[®]) en raison de réactions cutanées fatales (n° 319 p. 343).

Et aussi :

- le *méprobamate* (Equanil[®] ou autre) en raison d'un profil d'effets indésirables chargé pour ce psychotrope et d'une utilisation trop souvent détournée à des fins d'intoxication volontaire (n° 316 p. 112) ;
- le *nicorandil* (Adancor[®], Ikorel[®]) en raison d'une absence d'efficacité prouvée dans l'angor et d'ulcérations graves (digestives, vaginales, etc.) (n° 321 p. 514) ;
- la *quinine* (Hexaquine[®] ou autre) dans les crampes, en raison des risques hématologiques parfois mortels (n° 326 p. 905) ;
- la *pioglitazone* (Actos[®]), un antidiabétique dont le profil d'effets indésirables est disproportionné comparé à son efficacité (n° 325 p. 817) ;

– le *ropinirole* (Adartrel[®] ou autre) dans le syndrome des jambes sans repos, en raison des risques liés à cet agoniste dopaminergique sans preuve d'efficacité dans ce syndrome. En 2010, la HAS a d'ailleurs rendu un avis défavorable au maintien du remboursement (n° 325 p. 816-817) ;

- la *télithromycine* (Ketek[®]), un macrolide qui expose à un surcroît de troubles cardiaques, hépatiques et visuels (n° 316 p. 115) ;
- la *trimétazidine* (Vastarel[®] ou autre), en raison d'une balance bénéfices-risques défavorable dans l'angor, les vertiges, les acouphènes et les troubles visuels, avec notamment des syndromes extrapyramidaux et des thrombopénies (n° 315 p. 28 et III de couv., n° 326 p. 897).

Au 21 décembre 2010, l'association à doses fixes *dextropropoxyphène + paracétamol* (Di-Antalvic[®] ou autre) est toujours en sursis, avec un retrait du marché européen en 2011 (1^{er} mars 2011 en France) (n° 323 p. 662).

La non-qualité a un coût. Au vu de ces quelques exemples, quelle confiance accorder aux décideurs, autorités de santé et pouvoirs publics ? Les uns laissent les patients exposés à ces médicaments dangereux. Les autres laissent à la charge de la collectivité le remboursement de ces médicaments, et souvent à des prix élevés pour les plus récents d'entre eux. Et au-delà du coût des médicaments, s'ajoute le coût des effets indésirables (hospitalisations, arrêts de travail, etc.).

Par exemple, le coût direct lié à la prescription des glitazones a été d'environ 50 millions d'euros en 2007, seulement pour le régime général de l'assurance maladie (n° 317 p. 214-221).

La non-qualité a un coût. Aux décideurs d'en prendre conscience et de gérer correctement l'argent public, notamment en refusant de prendre en charge les médicaments qui ont une balance bénéfices-risques défavorable.

©Prescrire

notification des effets indésirables par les patients ; etc. Cette notification apporte des données complémentaires à celles des professionnels de santé qui tendent à rapporter davantage les effets indésirables graves (n° 325 p. 825-826).

En revanche, certaines mesures adoptées sont des régressions majeures : fin du

financement public des systèmes de pharmacovigilance par les États membres, mettant ainsi en péril leur indépendance vis-à-vis des firmes ; enregistrement et codage des effets indésirables directement par les firmes dans la base de données européenne Eudravigilance, d'où un risque de dénaturation de ces informations. ►►



Les agences du médicament ont pour mission de protéger les patients, notamment via les autorisations de mise sur le marché (AMM) des médicaments.

Pourtant, en 2010, de trop nombreux exemples montrent les insuffisances de l'Agence du médicament européenne (EMA) et des agences nationales du médicament des États membres, telles que l'Agence française des produits de santé (Afssaps).

Plus en amont, les normes promues par l'ICH (International Conference on Harmonisation) ne donnent pas la priorité à la protection des patients. Cette organisation, composée de représentants des agences des pays les plus riches et de trois syndicats de firmes pharmaceutiques, fixe les règles d'accès au marché des nouveaux médicaments (n° 317 p. 222-225).

Discordances entre les agences : le doute bénéficie aux firmes. Les décisions des agences des différents pays quant aux AMM sont parfois discordantes. Alors que certaines agences retirent du marché certains médicaments à risques, d'autres s'obstinent à les maintenir. Il n'y a aucune justification valable à ce que le doute sur un médicament profite à la firme plutôt qu'aux patients. *Prescrire* a rapporté plusieurs de ces situations en 2010.

La *rosiglitazone* (ex-*Avandia*®) est retirée dans l'Union européenne mais non aux États-Unis d'Amérique, où seules des modifications du RCP ont été mises en place (n° 325 p. 817).

Le *nimésulide* a été du marché dans plusieurs pays (Argentine, Belgique, Espagne, Finlande, Irlande, Singapour, etc.) mais non dans l'ensemble des pays de l'Union européenne. La Commission d'AMM européenne (CHMP) a même demandé une étude dans des centres de transplantation pour évaluer les risques hépatiques, ce qui retarde d'au-

Les agences du médicament trop souvent sous l'influence des firmes

tant la décision de retrait du marché (n° 323 p. 660-661).

Le *parécoxib* (Dynastat®) est retiré du marché suisse, la Food and Drug Administration (FDA) a refusé l'AMM, mais il est toujours autorisé dans l'Union européenne (n° 319 p. 343).

Le *maraviroc* (Celsentri®) a été autorisé en première ligne dans l'infection par le HIV aux États-Unis d'Amérique, mais non dans l'Union européenne en raison d'une évaluation jugée insuffisante, ce qui est bienvenu (n° 321 p. 485).

Laxisme des agences : AMM accordées sur des données insuffisantes.

Une mise sur le marché accélérée, sur la base de maigres données est justifiée dans des situations où il n'existe pas de traitement et où un bénéfice majeur est attendu. Mais, de plus en plus souvent, les agences du médicament accordent des AMM sur de maigres données, parfois indigentes, et sans exiger de comparaison versus un traitement de référence quand il existe. Sans compter les AMM accordées à l'usure, après plusieurs demandes de la firme dans diverses situations.

Le *tolvaptan* (Samsca®) a été autorisé sans preuve d'efficacité dans le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique. Au départ la firme avait déposé des données pour une autorisation dans l'insuffisance cardiaque (n° 319 p. 327-331).

Le *géfítinib* (Iressa®) a été autorisé dans certains cancers du poumon sur la base d'une analyse restreinte, sans données en faveur d'une augmentation de la durée de survie (n° 317 p. 167 et 175-176).

Après des avis défavorables de la FDA et de l'EMA compte tenu des données présentées en 2005, une AMM a finalement été accordée par l'EMA pour la *dronédarone* (Multaq®) dans la fibrillation auriculaire, sur la base de données peu probantes (n° 316 p. 90-94).

L'évaluation du *raltégravir* (Isentress®) en première ligne chez les patients infectés par le HIV n'a pas été conçue pour montrer un progrès thérapeutique comparé à d'autres associations d'antirétroviraux dont d'intérêt confirmé (n° 320 p. 406-408).

Le rapport d'évaluation de la *vinflunine* (Javlor®) dans les cancers de la vessie détaille les hésitations du CHMP, et l'AMM a été adoptée à la majorité et non à l'unanimité (n° 320 p. 415).

Opacité : les mauvaises habitudes ont la vie dure. En 2010, encore, *Prescrire* a constaté plusieurs fois le manque de transparence des agences du médicament.

L'EMA a notamment refusé de transmettre à *Prescrire* les données analysées lors de la réévaluation européenne des gels de *kétoprofène* (Kétum® ou autre). *Prescrire* a déposé une plainte auprès du médiateur européen (n° 324 p. 725).

En réponse à *Prescrire*, certains documents envoyés par les agences ont été extensivement noircis pour rendre illisibles certaines informations pourtant d'intérêt public. Les chiffres des ventes et les incidences de notifications des réactions allergiques graves avec le *phloroglucinol* (Spasfon® ou autre) ont été noircis par l'Afssaps (n° 316 p. 114). Certaines pages du rapport sur les pertes de poids excessives liées à l'*exénatide* (Byetta®) ont été noircies par l'EMA pour protéger les intérêts commerciaux de la firme (n° 321 p. 509).

La complaisance de la FDA étatsunienne envers une firme qui n'avait pas rendues publiques certaines données cliniques défavorables à la *quétiapine* (Seroquel®), un neuroleptique, a été révélée grâce à un procès intenté par des patients à la firme (n° 323 p. 708).

Conflits d'intérêts : trop d'experts dépendants des firmes.

Pour les évaluations des médicaments, l'Afssaps a recours à une expertise externe. Fin 2009, elle a publié un bilan de la gestion des conflits d'intérêts au sein de l'Agence. Il apparaît que les obligations réglementaires ne sont pas pleinement respectées, avec plus de la moitié des experts en situation de conflit d'intérêts élevés qui ne quittent pas la réunion (n° 317 p. 226-227). Ces résultats devraient inciter à développer et à valoriser une expertise indépendante.

Les agences ont encore des progrès à faire, car, en 2010, les firmes sont toujours très impliquées dans toutes les étapes du parcours d'évaluation d'un médicament. Le financement des agences par les firmes (à 80 % pour l'EMA) ne permet pas de garantir une évaluation fiable des médicaments (n° 319 p. 391-393). La mobilisation des citoyens doit se poursuivre pour tendre vers l'indépendance des agences.

©Prescrire

► Nous y reviendrons plus en détail dans un futur numéro.

Dossier-patient et carnet de suivi pour limiter certains risques. Certaines actions des professionnels de santé visent à limiter les risques liés aux médicaments. Par exemple, le dossier pharmaceutique est une mesure en faveur de la sécurité des soins et permet notamment une information-patient partagée. Mais en 2010, il manque d'exhaustivité sur les traitements (n° 319 p. 378-381).

Certaines mesures bienvenues. Par exemple, les carnets de suivi pour éviter les grossesses chez les patientes traitées avec un médicament tératogène tel que l'*isotrétinoïne* orale (Procuta° ou autre) ou le *thalidomide* (Thalidomide Celgene°) (n° 316 p. 107-108 ; n° 317 p. 182). Mais il est regrettable que les agences délèguent aux firmes la réalisation et la distribution de ces carnets.

Plans trop incertains de "gestion" des risques. La protection des patients avec les plans de "gestion" des risques (PGR) ou les mesures de "minimisation" des risques est trop incertaine. Souvent abandonnés aux firmes par les agences, ils servent surtout de caution à des AMM prématurées avec la mise en place d'essais cliniques post-AMM à grande échelle (n° 319 p. 391-393).

Gare aux gammes "ombrelles" hétéroclites

En France, le marché de l'automédication a continué à croître en 2010, mais principalement avec des médicaments dont l'efficacité clinique est faible, voire nulle, et exposant à des effets indésirables non négligeables. En outre, les noms et conditionnements d'abord pensés par les firmes pour favoriser la vente, puis validés par les agences du médicament, ne favorisent pas le bon usage de la majorité de ces médicaments. Les pharmaciens ont tout intérêt à sélectionner avec soin les médicaments d'automédication qu'ils mettent à disposition des patients.

Nouveautés en automédication : amorolfine et oméprazole parfois utiles. En 2010, cinq nouvelles substances ont été exonérées des listes des substances vénéneuses et sont devenues disponibles sans prescription médicale. Elles ont été orientées par les firmes vers le marché de l'automédication : l'*amorolfine* (n° 319 p. 345), la *lévocabastine* (n° 320 p. 420-421), l'*oméprazole* (n° 326

p. 896), le *tixocortol* (n° 320 p. 417) et la *trimébutine* (n° 326 p. 887).

Certaines apportent un petit plus :
– l'*amorolfine* (Curanail° - n° 321 p. 487) dans les onychomycoses à appliquer une fois par semaine seulement, et non une fois par jour comme avec le *ciclopirox* (Mycoster° ou autre) ;
– l'*oméprazole* (Mopralpro° - n° 326 p. 887) dans le reflux gastro-œsophagien est l'inhibiteur de la pompe à protons de référence.

À l'inverse, le *tixocortol* (Thiovalone°), un corticoïde, est à éviter dans les maux de gorge (n° 320 p. 417).

Noms commerciaux de fantaisie et gammes "ombrelles" : désinformation et dangers. La mise en valeur des DCI sur les étiquetages des spécialités ou leur inclusion dans le nom commercial contribue à l'amélioration des soins, notamment en évitant : les surdoses en certains médicaments présents dans de nombreuses spécialités d'automédication, tels le *paracétamol* et l'*ibuprofène* ; les confusions entre des noms commerciaux proches (n° 318 p. 311 ; n° 325 p. 827).

En pratique, particulièrement pour le marché de l'automédication, ces règles de qualité ne sont quasiment jamais respectées (lire aussi dans ce numéro p. 142-145). Les gammes "ombrelles", qui rassemblent sous un segment de nom commercial commun divers produits de compositions différentes voire de statuts différents, prolifèrent, exposant à des confusions entre produits d'une même gamme. Les marchés de la toux et du rhume sont les plus concernés. Par exemple, en 2010, des gammes "ombrelles" ont été élargies : Clarix° (n° 318 p. 264), Codotussyl° (n° 317 p. 177), Dolirhume° (n° 318 p. 266 ; n° 317 III de couv.) et Humex° (n° 317 p. 177-178).

Sélectionner avec soin les "non-médicaments". De nombreux produits de santé autres que des médicaments sont disponibles en pharmacie. En outre, certains contiennent des substances qui entrent aussi dans la composition de médicaments (n° 324 p. 736). La réglementation française est moins stricte pour ces produits que pour les médicaments, notamment en termes d'évaluation, de publicité auprès du public et d'allégations de santé.

Pourtant, ils sont aussi à des effets indésirables. Par exemple, la *propolis*, traditionnellement utilisée dans les affections cutanées et ORL bénignes, expose à des réactions d'hypersensibilité (n° 317 p. 190-

191). La supplémentation en *bêta-carotène* chez les fumeurs expose au cancer du poumon (n° 317 p. 192).

Les officinaux ont tout intérêt à sélectionner des produits de santé qui exposent à un minimum de risques et à informer les consommateurs des risques connus pour certains produits.

Remboursement et prix des médicaments : incohérences et opacité

Prescrire constate régulièrement des dérives concernant des médicaments sans intérêt thérapeutique, voire dangereux, remboursables et parfois au prix fort. Les pouvoirs publics ne justifient pas réellement ces choix, qui pourtant détournent les ressources collectives vers quelques intérêts particuliers (lire aussi encadré p. 138).

Remboursement à 15 % : zones d'ombre. Un point notable en 2010 concerne la création d'un taux de remboursement par la Sécurité sociale à 15 % pour les spécialités dont le service médical rendu (SMR) est coté "faible" par la Commission de la transparence. Selon les pouvoirs publics, cette mesure vise à diminuer les coûts pour l'assurance maladie. Mais ces coûts sont transférés vers les patients directement ou via leur cotisation à une assurance complémentaire. La liste des médicaments remboursables à 15 % montre certaines incohérences, non explicitées par les pouvoirs publics, notamment le maintien du remboursement pour des médicaments dont le SMR est coté "insuffisant" (n° 319 p. 339-340 ; n° 321 p. 498-501).

La Commission de la transparence n'a pas non plus explicité l'amélioration de la cotation des antiarthrosiques d'action lente, *chondroïtine* (Chondrosulf° ou autre), *diacéréine* (Art 50°, Zondar° ou autre) et *insaponifiables d'avocat et de soja* (Piasclédine°). En effet, le SMR est passé d'"insuffisant" à "faible", permettant ainsi leur remboursement à 15 % malgré leur efficacité incertaine (n° 321 p. 502-503).

Le remboursement, même à 15 %, des spécialités à base de *glucosamine* (Volflex° ou autre) dans les douleurs liées à l'arthrose n'est pas justifié : absence d'efficacité démontrée au-delà d'un effet placebo, alors que des effets indésirables ont été rapportés (n° 323 p. 663).

Prix des médicaments : poursuite de l'inflation. Les prix accordés par les pouvoirs publics pour les nouveaux ►►



Des moyens d'y voir plus clair, avec les patients

Face à la dérégulation qui persiste, aux firmes qui outrepassent leur rôle, et à des pouvoirs publics et des autorités de santé dont la priorité n'est pas toujours les intérêts des patients, les professionnels de santé responsables sont le dernier rempart et le point de repère fiable pour les patients.

Se former. La dispensation de soins de qualité aux patients passe par la formation des soignants et l'information des patients. Il importe de prendre du temps pour :

- se former aux notions d'évaluation clinique (n° 320 p. 466-469) pour examiner les données d'évaluation clinique médicament par médicament, et ne pas se contenter des arguments des autorités de santé (n° 321 p. 485) ; distinguer les critères intermédiaires et les critères cliniques tangibles, qui, eux, intègrent les effets indésirables (n° 320 p. 405) ;
- repérer dans les RCP certaines informations décisives bien que non mises en valeur, par exemple quant à l'évaluation, aux effets indésirables, etc. (n° 319 p. 325) ;
- reconnaître la classe pharmacologique des médicaments disponibles, notamment en utilisant les dénominations communes internationales (DCI) afin d'éviter d'exposer les patients à certains effets indésirables connus (n° 317 p. 187) ;
- rappeler aux patients de ne pas se fier à tout ce qui est dit ou écrit dans les médias. Les communiqués d'organismes de recherche sont souvent repris par les médias mais certains sont trompeurs et manquent de fiabilité, les intérêts financiers et de prestige des chercheurs les incitant à exagérer la portée de leurs travaux (n° 320 p. 455) ;
- signaler ses erreurs, le cas échéant, dans une démarche d'amélioration constructive de sa pratique professionnelle (n° 320 p. 456-460).

Se mobiliser. Certains exemples ont montré en 2010 tout l'intérêt que les soignants ont à se mobiliser ou à inciter les patients à le faire pour protéger la santé :

- la mobilisation d'un médecin pour faire reconnaître les effets indésirables du *benfluorex* (ex-Mediator° ou autre) (n° 325 p. 801, 870), et la réalisation par la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts) d'une étude sur les risques du *benfluorex* (n° 316 p. 114), ont contribué au retrait du marché de ce médicament ;

- la mobilisation d'associations de patients a permis le retour de l'*éfavirenz* (Sustiva°) en gélules à 100 mg, forme adaptée au traitement de certains jeunes enfants infectés par le HIV (n° 320 p. 418).

Lutter contre la médication de l'existence. La tendance à étendre la notion de maladie se poursuit, surtout dans le domaine de la psychiatrie (n° 321 p. 551 ; n° 317 p. 230). Ainsi, dans la dernière version du DSM (diagnostic and statistical manual), le DSM-V prévu pour 2012, certains critères diagnostiques sont fantaisistes et certains seuils diagnostiques sont très abaissés (n° 323 p. 699). En 2010, les indications du RCP de Zolof° (*sertraline*) ont été élargies à divers troubles anxieux (trouble panique, anxiété sociale, stress post-traumatique) (n° 316 p. 101).

Par ailleurs, les firmes demandent des autorisations de mise sur le marché pour des stades de plus en plus précoces des maladies concernées. Par exemple, le *glatiramère* (Copaxone°) a été autorisé dès la suspicion de sclérose en plaques débutante (n° 318 p. 246).

Cette médication sert les intérêts des firmes, en étendant leur marché, aux dépens des patients.

©Prescrire

Publicité : les firmes continuent à tisser leur toile

Fin 2009, dans un bilan sur la visite médicale, la Haute autorité de santé (HAS) a pointé le caractère illusoire du contrôle de la visite médicale par une charte, et elle a informé clairement la collectivité et les responsables politiques de son incapacité à réguler la visite médicale (n° 318 p. 293). Cette prise de conscience, même tardive, va dans le bon sens. Mais les pratiques publicitaires délétères pour les patients se poursuivent.

Publicité auprès du grand public pour les médicaments de prescription : danger. Le projet de la Commission européenne d'autoriser les firmes à faire de la publicité grand public pour les médicaments de prescription a été de nouveau débattu au Parlement européen à l'automne 2010 (n° 323 p. 645 ; n° 323 p. 700-701). Au total, il a été très largement amélioré, mais il continue d'offrir la possibilité aux firmes de faire de la publicité grand public pour des médicaments de prescription.

Dépenses marketing : près d'un quart du chiffre d'affaires des firmes. Les patients et les soignants ont besoin d'information comparative et fiable sur les maladies et leur prise en charge. Les firmes pharmaceutiques, pour lesquelles une maladie est un marché, sont mal placées pour répondre valablement à ce besoin (n° 324 p. III de couv. ; n° 326 p. 951). Or les dépenses en stratégies marketing et promotion des firmes représentent environ 23 % de leur chiffre d'affaires, selon une enquête de la Commission européenne (n° 315 p. 66-67).

La promotion revêt diverses formes : formations sous "influence" (n° 319 p. III de couv.), simulacres de haute technologie pour faire oublier la panne d'innovation (n° 316 p. III de couv.) ; publicité déguisée sous des allures de textes scientifiques (n° 323 p. III de couv.) ; etc. Certains soignants participent aussi aux stratégies marketing des firmes en les informant via des sociétés de conseil sur les prescriptions et les ventes, parfois en échange de certains avantages (n° 315 p. 66-67).

Pratiques illicites dans la publicité auprès des professionnels. Les médecins, les pharmaciens mais aussi les infirmiers sont les cibles des firmes pharmaceutiques pour la promotion de leurs spécialités (n° 316 p. 135). Les motifs d'interdiction par l'Afssaps de certaines

► médicaments sont souvent sans rapport avec le progrès qu'ils apportent pour les patients.

Ainsi, la dépense médicamenteuse avec le *catumaxomab* (Removab°) dans l'ascite maligne s'élève à environ 11 500 € pour un traitement, malgré une balance bénéfices-risques défavorable.

La dépense est environ 13 fois plus élevée avec le *fébuxostat* (Adenuric°) qu'avec l'*allopurinol* (Zyloric° ou autre) malgré

l'absence de progrès démontré (n° 319 p. 340). Elle est environ 2 fois plus élevée avec le *prasugrel* (Efient°) qu'avec le *clopidogrel* (Plavix° ou autre) sans progrès démontré non plus (n° 317 p. 180). Le prix d'Ellaoone°, à base d'*ulipristal*, est environ 4 fois celui d'une copie à base de *lévonorgestrel*, la référence pour la contraception postcoïtale (n° 326 p. 897).

publicités destinées aux professionnels de santé donnent un aperçu des pratiques illicites des firmes dans ce domaine. À titre d'exemples :

- comparaison trompeuse, avec exagération des résultats pour Alimta° (*pémétréxed*) et Loramyc° (*miconazole*) (n° 318 p. 259-261) ;
- minimisation des risques pour Botox° (*toxine botulique A*) (n° 318 p. 259-261) ;
- extension abusive d'indications pour Calciprat vitamine D3° et Caltrate vitamine D3° (*calcium + vitamine D3*), Gardasil° (*Lactobacillus acidophilus*) et Solacy° (*vitamine A + L cystine + soufre + levure*) (n° 318 p. 259-261 ; n° 323 p. 666-667 ; n° 326 p. 898) ;
- information trompeuse sur les indications pour Inofer° (*succinate ferreux*) (n° 318 p. 259-261) ;
- dénigrement infondé des génériques pour Omexel° (*tamsulosine*) (n° 318 p. 259-261) ;
- présentation trop flatteuse par des leaders d'opinion pour Exforge° (*amlodipine + valsartan*) et Tareg° (*valsartan*) (n° 323 p. 666-667).

L'exemple de la *quétiapine* (Seroquel°) aux États-Unis d'Amérique est révélateur de ces dérives : promotion hors AMM, "dessous-de-table" à des médecins pour écrire, voire seulement signer des articles sur des utilisations hors AMM, etc. La justice a obtenu le remboursement par la firme aux assureurs publics des dépenses engagées par la collectivité (n° 324 p. 777).

Priorité aux patients

En 2010, comme les années précédentes, le bilan est marqué par l'absence de nouveauté apportant un réel progrès pour les patients, et la persistance des défaillances des pouvoirs publics et des autorités de santé, tels l'autorisation ou le maintien sur le marché de médicaments trop peu évalués, à balance bénéfices-risques défavorable, etc.

Dans un contexte de déficit de confiance envers les agences et les autorités, mieux vaut que les professionnels de santé gardent le cap en utilisant au mieux les médicaments qui présentent un intérêt pour les patients et en évitant ceux qui les exposent à des risques inutiles.

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

INFLUENCE Des firmes s'attaquent à des chercheurs

● **Le syndicat des firmes pharmaceutiques danoises a harcelé et tenté de discréditer des chercheurs ayant publié un article concluant à la nécessité de l'indépendance des personnes chargées du recueil des données d'essais cliniques en cours.**

● **Plusieurs moyens d'intimidation ont été utilisés : plainte pour mauvaise conduite scientifique, accusations vagues mais répétées et transmises à l'employeur des chercheurs et aux autorités de santé danoises, etc.**

Pour améliorer la transparence en matière d'évaluation des médicaments, les protocoles d'essais cliniques et les accords de publication passés entre les financeurs et les chercheurs devraient être enregistrés et mis à la disposition du public. Afin d'éviter l'arrêt prématuré d'un essai pour des raisons liées à des intérêts financiers, les personnes chargées du recueil des données devraient être indépendantes et les financeurs ne devraient pas avoir accès aux données en cours d'essai (1).

Pour avoir conclu de la sorte un article publié à l'origine dans le *Journal of the American Medical Association (JAMA)* en avril 2006, des chercheurs du Réseau Cochrane ont été harcelés par le Lægemiddel Industri Foreningen (LIF), syndicat danois des firmes pharmaceutiques (1,2). Le *British Medical Journal (BMJ)* a décrit en 2009 les moyens employés par le LIF pour harceler les chercheurs Cochrane (2).

Harcèlement à base d'accusations vagues et répétées. En juin 2006, le LIF a commencé par publier une lettre de protestation dans le journal de l'Association médicale danoise qui venait de publier une nouvelle version de l'article du *JAMA*, ainsi que l'interview de l'un des chercheurs. En parallèle, le LIF a demandé, sur son site internet, que soit pratiqué un audit du centre nordique du Réseau Cochrane où travaillaient 4 des chercheurs, sans toutefois préciser qui devait assurer l'enquête, ni pourquoi (2).

En avril 2007, le LIF a écrit au "Comité danois de la mauvaise conduite scientifique", en proférant de graves accusations d'inconduites à l'encontre des chercheurs, mais ces accusations étaient floues et

non étayées. Le LIF a envoyé un total de trois lettres, mais n'a formulé des accusations précises susceptibles d'être analysées que dans la dernière de ces lettres, publiée 10 mois après la plainte initiale (2).

Entreprise de discrédit. Le LIF a envoyé une copie de certaines de ces lettres à diverses institutions danoises : à l'hôpital employant 4 des chercheurs Cochrane, à la "Copenhagen hospital corporation", gestionnaire de cet hôpital, au "Comité central de l'éthique scientifique", à l'Association médicale danoise ainsi qu'à son journal, à l'Agence du médicament danoise, au ministère danois de la Santé ainsi qu'à celui de la Science.

Pourtant en 2008, un an après la première plainte, les comités chargés d'étudier la plainte d'inconduite ont considéré qu'aucune accusation n'était fondée. Ils ont estimé que l'article incriminé était une discussion appropriée autour des droits de publication. Interrogé sur ce jugement, le LIF a indiqué qu'il acceptait cette décision, mais il a réitéré les mêmes accusations d'inconduite (2).

Protéger l'indépendance des chercheurs. Ces cas ne sont pas isolés, ni les premiers (3). La recherche la plus rigoureuse ne met pas à l'abri de ce genre d'intimidation ou de harcèlement visant à décourager les "lanceurs d'alerte" (a). Pourtant leur rôle, tout comme celui de la recherche et de l'information indépendantes, reste crucial dans un domaine où les enjeux financiers sont lourds, et priment pour certains acteurs.

©Prescrire

.....
a- Cet exemple rappelle les accusations de diffamation portées à l'encontre d'un chercheur français, que ses travaux avaient conduit à dénoncer publiquement la désinformation des professionnels de santé et des médias par le lobby du sel (réf. 4).

.....
Extraits de la veille documentaire Prescrire.

1- Göttsche P et coll "Constraints on publication rights in industry-initiated clinical trials" *JAMA* 2006 ; **295** (14) : 1645-1646.

2- Gornall J "Industry attack on academics" *BMJ* 2009 ; **338** : 626-628.

3- Prescrire Rédaction "Les résultats de la recherche appartiennent au bien public" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (298) : 574-575.

4- Prescrire Rédaction "Lobbies : affronter l'intimidation" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (296) : 460.



PRÉCISIONS ET CORRECTIONS

N° 328 - p. 135 - Année du médicament

Une erreur de manipulation nous a fait introduire 2 coquilles dans le tableau des cotations page 135.
En réalité, en 2001, il y a eu 36 (et non 53) spécialités et nouvelles indications cotées "n'apporte rien de nouveau" ; et en 2009, il y en a eu 3 (et non aucune) cotées "apporte quelque chose".