

## L'année 2008 du médicament : gare à la non-qualité

● La moitié des spécialités avec un nouveau nom commercial (25 sur 50) examinées par *Prescrire* en 2008 concernent les cancers, l'infection par le HIV ou les maladies rares, sans avancée thérapeutique majeure. En compléments de gamme, des gélules de *méthadone* et une forme buvable de *metformine* améliorent la praticité.

● L'autorisation de mise sur le marché (AMM) n'est qu'une garantie relative pour les patients. Le nombre croissant de médicaments à éviter est inquiétant : 23 cotés "pas d'accord" en 2008.

● Pour protéger réellement les patients des médicaments à balance bénéfices-risques défavorable, les interventions efficaces des agences du médicament, tels les refus d'AMM, restent rares ou tardives.

● Les graves affaires de contamination de certains lots de *nelfinavir* (*Viracept*<sup>®</sup>) et d'héparines rappellent la nécessité

d'exigences soutenues en termes de qualité pharmaceutique.

● Les prix des médicaments récents restent très élevés et déconnectés du progrès thérapeutique apporté.

● Il est établi que la publicité pour les médicaments auprès du grand public et des professionnels de santé a un effet néfaste en termes de santé publique. Malgré cela, elle n'est toujours pas purement et simplement interdite.

● En France, depuis juillet 2008, les pharmaciens d'officine ont l'autorisation, mais non l'obligation, de vendre certains médicaments en "libre accès", dans le cadre de l'automédication.

● En somme, en 2008, la dérégulation s'est poursuivie. Seule la pression des patients et des soignants sur les pouvoirs publics et les agences du médicament est en mesure d'infléchir cette politique.

*Rev Prescrire* 2009 ; 29 (304) : 138-144.

**E**n 2008, *Prescrire* a publié son analyse indépendante d'environ 300 dossiers de médicaments (a), dont 87 nouvelles spécialités : 50 spécialités avec des nouveaux noms commerciaux ; 20 compléments de gamme, et 17 copies avec un nom commercial de fantaisie (alias "copies démasquées").

Voici un panorama des principales tendances de l'année 2008.

### Peu de progrès thérapeutiques

En 2008, *Prescrire* a coté 120 nouvelles spécialités et nouvelles indications. Plus de la moitié, 57, n'ont pas apporté de progrès selon la cotation *Prescrire*.

À voir le nombre de médicaments cotés "pas d'accord" ou "la Rédaction ne peut se prononcer", on doute du niveau des garanties d'évaluation et de sécurité censées être apportées par les autorisations de mise sur le marché (AMM) accordées par les agences du médicament.

**Nouvelles spécialités : surtout dans les cancers, l'infection par le HIV et diverses maladies rares.** La moitié des 50 spécialités avec un nouveau nom commercial présentées dans *Prescrire* en 2008 concernent trois groupes de maladies. Si certaines ont un intérêt pour améliorer les soins, aucune ne constitue une réelle avancée majeure :

- 13 sont utilisées dans les cancers : lire le bilan thérapeutique, n° 303 p. 27-30 ;
- 4 concernent le traitement des patients infectés par le HIV : lire le bilan thérapeutique, n° 303 p. 42 ;
- 8 concernent des maladies rares (en dehors des cancers) : lire le bilan thérapeutique, n° 303 p. 43.

**Pas de réelle avancée pour les soins.** Parmi les nouvelles spécialités (nouveaux noms commerciaux et compléments de gamme) et les nouvelles indications présentées en 2008, aucune n'apporte un bénéfice majeur pour ►►

a- S'y ajoutent : nouvelles indications, substances copiées, réapparitions, changements de libellés, changements divers, changements de nom, arrêts de commercialisation.



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

Nature des dossiers		1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Nouveaux noms de spécialités vendues en officine	présentées aux médecins généralistes et/ou spécialistes	45	38	40	18	41	39	34	37	38 (c)	23 (e)
	"ciblées" pharmaciens ou grand public	1	1	15	8	0	3	3	7	4	3
Nouveaux noms de spécialités vendues seulement à l'hôpital		14	13	10	24	14	12	16	12	18	23 (f)
Compléments de gamme (formes, dosages, présentations) de médicaments déjà commercialisés		70	46	37	25	12	67	38	40	26	20
Changements du libellé du RCP (dont nouvelles indications)		33	60	37	32	37 (22)	56 (25)	52 (23)	77 (46)	74 (47)	88 (147)
Changements divers		70	69	37	23	31	29	26	28	15	18
Changements de nom		33	22	13	32	11	10	7	8	6	9
Changements de composition		83	10	8	12	5	0	4	4	2	0
Arrêts de commercialisation pour raisons de pharmacovigilance		9	3	14	3	5	5	11	2	14 (d)	3 (g)
Arrêts de commercialisation pour autres raisons		332 (b)	193	216	243	206	229	143	166	120	117
Réanalyses "avec plus de recul"		12	3	7	5	2	2	2	1	2	1
A.T.U. (autorisation temporaire d'utilisation) de cohorte		0	1	4	1	1	2	0	0	0	1
Hors A.M.M.		0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
Nombre total de dossiers présentés		702	459	439	426	365	454	336	382	320	307

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 nombre élevé est lié en partie à la mise en place d'un meilleur système de repérage par *Prescrire* (lire n° 202 p. 59).

c- Dont 13 non encore commercialisés au 31 décembre 2007.

d- Dont le retrait du marché de 11 spécialités à base de *buflo-mé-dil* 300 mg en novembre 2006, et présenté dans *Prescrire* en janvier 2007.

e- Dont 9 non encore commercialisés au 2 janvier 2009.

f- Dont 2 non encore commercialisés au 2 janvier 2009.

g- Dont 2 présentés dans le n° 303 (janvier 2009).

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

Cotation <i>Prescrire</i>	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Bravo	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
Intéressant	1	4	2	4	4	0	1	1	2	0
Apporte quelque chose	17	9	11	9	5	6	4	8	14	6 (c)
Éventuellement utile	20	24 (b)	17	18	23	12	20	31	27	25
N'apporte rien de nouveau	31	53	36	35	34	41	38	69	79	57 (d)
Pas d'accord	3	2	9	6 (b)	7 (b)	7	19	17	15	23 (e)
La Rédaction ne peut se prononcer	9	5	7	0	6	4	2	8	3	9 (f)
<b>Total</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>	<b>120</b>

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 1998) peuvent les retrouver dans le n° 213 p. 59 et le n° 224 p. 56.

Ce tableau comprend les nouvelles spécialités (hormis les copies) et indications présentées à la fois aux médecins et aux pharmaciens par les firmes pharmaceutiques en ville ou à l'hôpital, et depuis 2005 les compléments de gamme (nouveaux dosages, nouvelles formes et présentations de médicaments déjà commercialisés), et les spécialités de conseil officinal et d'automédication qui ont fait l'objet d'une cotation *Prescrire*. Une spécialité est comptée plusieurs fois si les cotations ont été différentes selon ses indications.

b- Dont 2 en co-commercialisation.

c- Il s'agit :

- de l'*hydroxycarbamide* (Siklos<sup>®</sup>) dans certaines drépanocytoses (n° 296 p. 412) ;
- de la *metformine* (Metformine Merck<sup>®</sup> comprimés dispersibles) dans le diabète de type 2 (n° 293 p. 181) ;
- de la *méthadone* gélules (Méthadone AP-HP<sup>®</sup>) dans le traitement de substitution aux opiacés (n° 295 p. 343) ;
- du *raltégravir* (Isentress<sup>®</sup>) chez les malades infectés par le HIV en situation de multiécarts (n° 294 p. 249-251) ;
- du *sorafénib* (Nexavar<sup>®</sup>) dans le cancer du foie (n° 297 p. 487) ;
- de l'*urokinase* (Actosolv<sup>®</sup>) pour la désobstruction des cathéters veineux centraux ou de dialyse thrombosés (n° 302 p. 894).

d- Dont 2 spécialités "grand public" cotées "prudence".

e- Il s'agit :

- du *bévacizumab* (Avastin<sup>®</sup>) dans les cancers du sein métastasés

- (n° 294 p. 254) ; dans les cancers bronchiques non à petites cellules (n° 297 p. 495) ; et dans les cancers du rein à un stade avancé ou métastasé (n° 299 p. 649) ;

- du *célécoxib* (Celebrex<sup>®</sup>) dans la spondylarthrite ankylosante (n° 293 p. 167) ;

- du *clotastol* (Pletal<sup>®</sup>) dans la claudication intermittente (n° 302 p. 886-890) ;

- du *dexrazoxane* (Savene<sup>®</sup>) dans l'extravasation d'anthracycline (n° 301 p. 816) ;

- de la *doxycycline* (Granudoxy<sup>®</sup> ou autre) dans les parodontites agressives (n° 293 p. 168) ;

- de la *duloxétine* (Cymbalta<sup>®</sup>) dans la fibromyalgie (n° 300 p. 730) ;

- du *féntanyl* (Ionsys<sup>®</sup>) dans l'analgésie autocontrôlée postopératoire (n° 291 p. 12) ;

- de la *fluoxétine* (Prozac<sup>®</sup> ou autre) dans la dépression chez les enfants de 8 ans et plus (n° 296 p. 410-411) ;

- de la *glucosamine* (Voltaflex<sup>®</sup>) dans l'arthrose (n° 300 p. 732) ;

- de l'*hydroxyzine* (Atarax<sup>®</sup>) dans les difficultés d'endormissement chez les enfants (n° 291 p. 7) ;

- de l'*idursulfase* (Elaprase<sup>®</sup>) dans la mucopolysaccharidose de type II (n° 292 p. 93) ;

- du *paclitaxel* lié à l'albumine (Abraxane<sup>®</sup>) dans les cancers du sein métastasés (n° 299 p. 650) ;

- du *panitumumab* (Vectibix<sup>®</sup>) dans les cancers colorectaux métastasés (n° 301 p. 817) ;

- de la *pioglitazone* (Actos<sup>®</sup>) dans le diabète de type 2 en association avec l'*insuline* (n° 294 p. 245) ;

- de l'association *pseudoéphédrine* + *cétirizine* (Humex rhinite allergique<sup>®</sup>) dans le rhume (n° 295 p. 345) ;

- du *ramelteon* dans l'insomnie (n° 296 p. 406-409) ;

- de la *rivastigmine* (Exelon<sup>®</sup> patchs) dans la maladie d'Alzheimer (n° 297 p. 500) ;

- de la *trabéculine* (Yondelis<sup>®</sup>) dans le sarcome des tissus mous (n° 302 p. 896) ;

- de la *venlafaxine* (Effexor LP<sup>®</sup>) dans les troubles paniques (n° 294 p. 248) ;

- de la *vildagliptine* (Galvus<sup>®</sup>) et de l'association *vildagliptine* + *metformine* (Eucreas<sup>®</sup>) dans le diabète de type 2 (n° 294 p. 246).

f- Il s'agit :

- de l'*abatacept* (Orencia<sup>®</sup>) dans la polyarthrite rhumatoïde (n° 295 p. 333) ;

- de la *bétaïne anhydre* (Cystadane<sup>®</sup>) dans l'homocystinurie (n° 302 p. 895) ;

- du *dantrolène* (Dantrium<sup>®</sup> 10 mg) dans la spasticité d'origine centrale chez les enfants (n° 297 p. 488) ;

- de l'*infliximab* (Remicade<sup>®</sup>) dans la maladie de Crohn sévère chez les enfants (n° 299 p. 651) ;

- du *maraviroc* (Celsentri<sup>®</sup>) chez les malades infectés par le HIV en situation de multiécarts (n° 293 p. 170-174) ;

- de la *nélarabine* (Atriance<sup>®</sup>) dans les hémopathies lymphoblastiques T (n° 299 p. 651) ;

- du *rufinamide* (Inovelon<sup>®</sup>) dans le syndrome de Lennox-Gastaut (n° 292 p. 94) ;

- de la *somatropine* (Umatrope<sup>®</sup>) dans le retard de croissance avec anomalie du gène SHOX (n° 301 p. 813) ;

- du *tensirolimus* (Torisel<sup>®</sup>) dans les cancers du rein métastasés (n° 297 p. 491-494).

► les patients ; pas de cotation "bravo" ni "intéressant". 6 ont été cotées "apporte quelque chose" : lire la note c du tableau des cotations page 139.

En revanche, pour 9 nouvelles spécialités ou nouvelles indications, la cotation est "la Rédaction ne peut se prononcer", reflétant l'octroi prématuré d'autorisations de mise sur le marché (AMM) par les agences du médicament : lire la note f du tableau des cotations page 139, et lire en encadré page 141.

**Médicaments à éviter : triste record battu.** Le nombre de médicaments avec une balance bénéfices-risques défavorable présentés en 2008 a augmenté par rapport à 2007 : 23 sur 120 cotations en 2008 (19 %), contre 15 sur 141 cotations en 2007 (11 %).

Il s'agit en particulier de substances nouvelles, ou commercialisées dans de nouvelles indications dans trois domaines où le marché est très convoité, les psychotropes, le diabète et les cancers : lire la note e du tableau des cotations page 139.

**Multiplication d'indications : surtout les cytotoxiques.** Comme les années précédentes, les nouvelles indications pour des médicaments déjà commercialisés ont principalement concerné les cytotoxiques : élargissement à d'autres cancers, utilisation à d'autres stades de la maladie, etc.

En général, pour les patients, les résultats sont peu probants et la prise en charge des cancers n'est pas améliorée de manière tangible : lire le bilan thérapeutique n° 303 p. 27-30.

**Maladies rares : peu de progrès notables.** 20 médicaments avec le statut de "médicament orphelin" ont été présentés en 2008, mais aucun n'a constitué un progrès majeur pour les patients atteints d'une maladie rare : lire le n° 303 p. 43.

Seulement 2 ont été cotés "apporte quelque chose" : l'*hydroxycarbamide* dans la drépanocytose et le *sorafénib* dans certains cancers du foie.

Pour 4 d'entre eux, le dossier d'évaluation ne permet pas de savoir s'il existe un bénéfice notable pour les patients : la *bétaine anhydre*, la *nélarabine*, le *rufinamide*, le *temsirolimus*.

Moins rassurant encore, les 3 médicaments cotés "pas d'accord" : le *dexrazoxane*, l'*idursulfase* et la *trabectédine*. Lire les notes c, e et f du tableau des cotations page 139.

**Médicaments destinés aux enfants : peu d'améliorations.** Le règlement pédiatrique européen, adopté fin 2006, incite les firmes à conduire davantage d'essais cliniques chez les enfants dans des domaines où des médicaments manquent, avec, en contrepartie, une prolongation d'exclusivité commerciale. En 2008, les effets de ces dispositions ne se sont pas fait sentir : l'évaluation des médicaments pour les enfants reste minimale.

11 médicaments pour un usage chez les enfants ont été présentés en 2008. Mais dans la plupart des cas, aucun progrès n'a été apporté : lire le bilan thérapeutique n° 303 p. 49-50.

L'association à doses fixes *lamivudine* + *zidovudine* (Combivir<sup>®</sup>) peut faciliter l'administration de ces antirétroviraux anti-HIV (n° 296 p. 414).

La balance bénéfices-risques du *dantrolène* (Dantrium<sup>®</sup>) dans la spasticité d'origine centrale (n° 297 p. 488), et celle de l'*infliximab* (Remicade<sup>®</sup>) dans les formes sévères de la maladie de Crohn (n° 291 p. 11) sont incertaines.

L'élargissement des indications des psychotropes est inquiétant : la *fluoxétine* (Prozac<sup>®</sup> ou autre) dans la dépression chez les plus de 8 ans (n° 296 p. 410-411) et l'*hydroxyzine* (Atarax<sup>®</sup>) dans les difficultés d'"endormissement" (n° 291 p. 7).

**Biosimilaires : en pratique, des copies.** En 2008, les premières époétines avec le statut de "biosimilaire" ont été commercialisées en France. Il s'agit de Binocrit<sup>®</sup> (*époétine alfa* - n° 299 p. 663) et d'Abseamed<sup>®</sup> (*époétine alfa* - n° 303 p. 20), toutes deux avec le statut de biosimilaire d'Eporex<sup>®</sup> (*époétine alfa*). Réglementairement, la substitution de ces époétines entre elles n'est pas autorisée en ville. Mais en contrepartie il s'agit bel et bien de copies. L'efficacité et les effets indésirables sont similaires, quels que soient le biosimilaire et la dénomination commune internationale (DCI) adoptée (dans ce n° p. 105).

**Substances copiées : intérêts variés.** En 2008, 26 nouvelles substances copiées ont été présentées dans *Prescrire*. Environ un tiers ont un certain intérêt pour les soins.

D'autres, au contraire, sont à éviter quel que soit leur prix : le *bicalutamide* dans les cancers de la prostate avancés ou métastasés (n° 297 p. 502) et la *venlafaxine* dans diverses situations en psychiatrie (dépression, phobie sociale, anxiété généralisée, etc.) (n° 302 p. 905).

## Agences : trop de demi-mesures

Les agences recourent rarement à des interventions vraiment efficaces, tels des retraits de médicaments, pour protéger les patients. Elles se contentent trop souvent d'actions qui ménagent les intérêts économiques des firmes : retraits d'indications, autres modifications de RCP, informations sur les risques.

**Retraits du marché : insuffisants.** En 2008, 3 spécialités ont été retirées du marché français en raison des risques auxquels elles exposent :

- l'*aprotinine* (Trasylo<sup>®</sup>), un antifibrinolytique source de surmortalité (n° 292 p. 105 ; n° 297 p. 505 ; n° 299 p. 663) ;
- le *fentanyl* (Ionsys<sup>®</sup>) en dispositif transdermique iontophorétique, un dispositif peu fiable d'administration de ce morphinique (n° 303 p. 19 et 21) ;
- le *rimonabant* (Acomplia<sup>®</sup>), un dérivé cannabinoïde utilisé comme anorexigène, en raison de nombreux troubles psychiques parfois mortels (n° 302 p. 897 et 909 ; n° 303 p. 21).

C'est bien peu en regard du nombre de médicaments, pour certains très anciens, encore commercialisés malgré leur balance bénéfices-risques défavorable (lire en encadré page 141).

**Restrictions d'indications : beaucoup moins efficaces que le retrait pur et simple du médicament.** La limitation des indications du *piroxicam* (Feldène<sup>®</sup> ou autre), un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) utilisé en rhumatologie, ne suffit pas. Des patients restent exposés à ses effets indésirables alors que l'on dispose d'autres AINS avec une balance bénéfices-risques plus favorable (n° 294 p. 257).

L'indication "hypertriglycéridémie" a été retirée du résumé des caractéristiques (RCP) de Mediator<sup>®</sup> (*benfluorex*), mais il est inacceptable que des patients diabétiques soient encore exposés à cet amphétaminique (n° 291 p. 19).

**Modifications des RCP : les risques y sont trop peu visibles.** Certains risques repérés après commercialisation des médicaments sont mentionnés après coup dans les RCP. Ils ne sont pas faciles à repérer pour les soignants et ne font pas tous l'objet d'une information de la part des agences du médicament. Par exemple : *bleu patenté V* et anaphylaxie (n° 300 p. 749) ; *éthinyloestradiol* + *étonogestrel* en anneau vaginal (NuvaRing<sup>®</sup>) et risques de perte de l'anneau vaginal (n° 292

p. 103) ; *hydrochlorothiazide* (Esidrex<sup>o</sup>), *indapamide* (Fludex<sup>o</sup> ou autre) et photosensibilisations (n<sup>o</sup> 300 p. 738) ; *manidipine* (Iperfen<sup>o</sup>) et hyperplasies gingivales (n<sup>o</sup> 295 p. 341) ; *trospium* (Ceris<sup>o</sup>) et risques d'allongement de l'intervalle QT (n<sup>o</sup> 295 p. 346).

**Informations des agences du médicament sur les risques : trop limitées.** Le rôle d'information des agences du médicament est primordial dans la prise en compte des risques liés à un médicament.

Quelques informations diffusées par les agences française et européenne ont été présentées en 2008 dans *Prescrire*, par exemple : *oséltamivir* (Tamiflu<sup>o</sup>) et saignements digestifs (n<sup>o</sup> 293 p. 186) ; *sirolimus* (Rapamune<sup>o</sup> ou autre) et tuberculose (n<sup>o</sup> 294 p. 266) ; *tacrolimus* topique (Protopic<sup>o</sup>) et cancers (n<sup>o</sup> 301 p. 828) ; *varénicline* (Champix<sup>o</sup>) et troubles digestifs, psychiatriques et cardiovasculaires (n<sup>o</sup> 294 p. 266).

Mais trop souvent, l'information du public par les agences sur certains risques est trop succincte. Voici quelques exemples, présentés en 2008, pour lesquels *Prescrire* a dû demander directement aux agences l'accès à des données importantes jusque-là cachées au public : *exénatide* (Byetta<sup>o</sup>) et insuffisances rénales (n<sup>o</sup> 299 p. 664), *sitagliptine* (Januvia<sup>o</sup> ou autre) et allergies (n<sup>o</sup> 302 p. 907), *sorafénib* (Nexavar<sup>o</sup>) et perforations digestives (n<sup>o</sup> 299 p. 664).

## Qualité pharmaceutique : toujours à surveiller

Parmi les produits de santé vendus en officine, le statut de médicament avec AMM est celui qui offre le plus de garanties en termes de qualité pharmaceutique : inspection des sites de production par les agences du médicament, contrôles lors de la fabrication, etc. Les garanties sont moindres avec d'autres statuts, tels que ceux de complément alimentaire, de dispositif médical, ou de produit cosmétique (n<sup>o</sup> 296 p. 425-426). Cependant, ces garanties ont des limites.

**Deux affaires graves de non-qualité pharmaceutique.** En 2007 et 2008, deux affaires graves ont eu pour origine des défauts de qualité pharmaceutique.

Certains lots d'*héparine* fabriqués en Chine ont été contaminés avec de la chondroïtine persulfatée, source de réactions allergiques graves (n<sup>o</sup> 297, p. 497-498). ▶▶

## Évaluation des médicaments : il faut des agences plus exigeantes pour protéger les patients

La tendance à la commercialisation prématurée de médicaments, souvent insuffisamment évalués, est inquiétante. L'insuffisance de l'évaluation est rarement un frein à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) par les firmes concernées. Les grands perdants sont les patients, exposés à des médicaments qui n'ont pas fait la preuve d'une amélioration des soins, ou sont trop dangereux.

**Dérogations : profits plus rapides, patients plus exposés.** Dans l'Union européenne, plusieurs mécanismes de dérogation à l'AMM "classique" peuvent être mis en œuvre pour accélérer la commercialisation de médicaments : AMM conditionnelle ; AMM pour circonstances exceptionnelles ; AMM accélérée (n<sup>o</sup> 299 p. 696-701).

Aux États-Unis d'Amérique, une étude a montré que l'accélération des procédures d'AMM, que ce soit sous la pression des firmes, ou celle des patients qui demandent un accès précoce à certains traitements, expose les patients à plus de risques, notamment : plus d'alertes majeures signalées après AMM, plus de retraits de médicaments pour raisons de pharmacovigilance (n<sup>o</sup> 297 p. 535).

Ainsi, parmi les 6 médicaments autorisés via une dérogation à l'AMM "classique" et présentés dans *Prescrire* en 2008, 3 ont été cotés "pas d'accord" : le *panitumumab* (AMM conditionnelle), l'*idursulfase* (AMM exceptionnelle) et la *trabectedine* (AMM exceptionnelle). Un seul a présenté un intérêt pour les patients, le *raltégravir* (AMM conditionnelle).

**Exiger des registres d'essais complets et publics.** Plus de transparence sur l'ensemble de l'évaluation des médicaments, que les résultats soient favorables ou non, est indispensable pour bien cerner leur balance bénéfices-risques. L'obligation d'inscription dans un registre accessible au public de tous les essais conduits sur un médicament, et de leurs résultats, est un moyen d'y parvenir. Et cela limiterait les affaires de manipulation ou de dissimulation des données, telle l'affaire *célécoxib* (Celebrex<sup>o</sup>) au début des années 2000 (n<sup>o</sup> 297 p. 536-541).

**Un refus d'AMM vaut mieux qu'un retrait du marché.** En 2008, l'Agence européenne du médicament a demandé la suspension de l'AMM du *rimonabant*, deux

ans après l'octroi de l'AMM, malgré une balance bénéfices-risques défavorable dans l'obésité (n<sup>o</sup> 302 p. 885, 897 et 909). Elle a aussi demandé une suspension de l'AMM de lonsys<sup>o</sup>, un dispositif transdermique iontophorétique délivrant du *fentanyl*, peu fiable mais malgré tout autorisé (n<sup>o</sup> 303 p. 19). L'AMM de l'*insuline* inhalée (Exubera<sup>o</sup>) a été abrogée (à la demande de la firme) ; là aussi, les données étaient déjà défavorables au moment de l'AMM (n<sup>o</sup> 291 p. 16 ; dans ce n<sup>o</sup> p. 99). Dans ces trois affaires, l'agence aurait dû s'opposer d'emblée à l'AMM, et aurait ainsi évité d'exposer inutilement les patients à des effets indésirables graves.

À noter aussi, en 2008, le retrait bienvenu des demandes d'AMM pour des psychotropes, la *desvenlafaxine* (Pris-tiqs<sup>o</sup>) dans les bouffées de chaleur de la ménopause, et la *duloxétine* (Cymbalta<sup>o</sup>), dans la fibromyalgie, suite aux avis défavorables de la Commission d'AMM européenne (n<sup>o</sup> 300 p. 737-738 ; n<sup>o</sup> 303 p. 15).

**Retraits d'AMM : décision trop rare des agences.** Les exemples ci-dessus prouvent que la Commission d'AMM européenne est capable de se montrer exigeante à bon escient. On est d'autant plus impatient de voir des agences nationales suivre le mouvement. Or, certains médicaments restent commercialisés en France, parfois depuis des lustres, malgré une balance bénéfices-risques défavorable solidement établie. Parmi eux : le *benfluorex* (Médiator<sup>o</sup>), un amphétaminique proposé en adjuvant du régime chez les patients diabétiques (n<sup>o</sup> 291 p. 19) ; le *célécoxib* (Celebrex<sup>o</sup>), un AINS utilisé en rhumatologie (n<sup>o</sup> 291 p. 13) ; le *méprobamate* (Equanil<sup>o</sup>), un psychotrope dans le sevrage alcoolique (n<sup>o</sup> 292 p. 100).

Pour l'association antalgique *dextroproxéphène + paracétamol* (Di-Antalvic<sup>o</sup> ou autre), *Prescrire* avait demandé à la Commission d'AMM européenne (CHMP), en septembre 2007, d'arbitrer sur l'intérêt de maintenir ou non ce médicament sur le marché français, après que plusieurs pays européens aient déjà interdit son usage. Au 2 janvier 2009, les conclusions du CHMP n'ont pas été rendues publiques (n<sup>o</sup> 294 p. 259).

Pour aller de l'avant, il faut que patients et soignants pèsent sans cesse contre l'influence des firmes.

©Prescrire

► Certains lots de *nelfinavir* (Viracept<sup>®</sup>), un antirétroviral, ont été contaminés pendant leur fabrication en Suisse avec des doses élevées d'éthylmésilate, une substance génotoxique (n° 303, p. 13).

Les problèmes ont été détectés par les patients et les soignants, et non par les divers contrôles lors de la fabrication. Qu'il s'agisse de malveillance ou d'erreurs techniques, ces affaires rappellent la nécessité d'exigences soutenues en matière de fabrication des médicaments.

**Guide de "bonnes pratiques" de préparations : bienvenu.** Début 2008, un guide de "bonnes pratiques" pour la réalisation des préparations à l'officine et

dans les pharmacies hospitalières (alias pharmacies à usage intérieur) a été publié au *Bulletin Officiel du Ministère de la santé*. Ce guide, opposable aux pharmaciens, vise à améliorer la qualité pharmaceutique des préparations magistrales, officinales et hospitalières : renforcement de la traçabilité, organisation de la sous-traitance, etc. (n° 296 p. 423-424).

### Prix : déconnectés du progrès pour les patients

En 2008, la tendance persiste : les prix des nouveaux médicaments restent trop souvent déconnectés du service rendu aux patients.

**Prix : toujours plus élevés.** Par exemple : environ 2 000 € la cure de *dexrazoxane* (Savene<sup>®</sup>) alors qu'il n'est pas établi qu'il apporte un progrès dans les extravasations d'anthracyclines (n° 301 p. 805 et 816) ; environ 35 000 € par mois pour le traitement d'un enfant (de 30 kg) atteint d'une mucopolysaccharidose de type II avec l'*idursulfase* (Elaprase<sup>®</sup>), alors qu'en 2008, l'intérêt de cette enzyme recombinante n'a pas encore été démontré (n° 292 p. 93).

Le prix des glitazones, des antidiabétiques récents avec une balance bénéfices-risques défavorable, reste beaucoup plus élevé que celui de la *metformine* (Glucophage<sup>®</sup> ou autre) un antidiabétique de référence, plus ancien. L'amélioration du service médical rendu (ASMR) a pourtant été révisée à la baisse par la Commission de la transparence (n° 301 p. 818).

**Remboursement des médicaments "médiocres" à prix élevés.** Des médicaments "à prix fort" sont pris en charge par l'assurance maladie, y compris à l'hôpital quand ils sont inscrits sur la liste "hors tarification à l'activité (T2A)" avec "contrat de bon usage" (n° 300 p. 785).

Dans tous les cas, c'est à la collectivité que revient la charge de rembourser ces médicaments médiocres à prix trop élevés. Les ressources ainsi dilapidées seraient plus utiles ailleurs.

### Publicité : à interdire tout simplement

La publicité pour les médicaments est un moyen classique pour augmenter les ventes, en repoussant toujours les limites.

**Publicité et vaccins : arrangements pour servir les intérêts des firmes.** La publicité auprès du public pour les médicaments remboursables par l'assurance maladie et les médicaments sur prescription est interdite en France, sauf pour les vaccins et les médicaments utilisés dans le sevrage tabagique.

Pour les vaccins, la publicité auprès du public doit être assortie de recommandations établies par le Comité technique des vaccinations (CTV). Ces recommandations sont souvent détaillées et peu compatibles avec des messages audiovisuels brefs. Aussi, les pouvoirs publics ont-ils "adapté" la réglementation en autorisant la diffusion de recommandations abrégées pour la publicité audiovisuelle pour les vaccins, au lieu de l'interdire (n° 300 p. 737).

## Transparence, pharmacovigilance, information : respecter les dispositions favorables aux patients

En 2008, la transposition en droit français de la Directive européenne 2004/27/CE sur le médicament est quasi complète (n° 303 p. 14 ; dans ce n° p. 96-97). Il reste à suivre de près l'application des dispositions : faire respecter celles favorables aux patients, et surveiller les dérives.

**Transparence des autorités de santé en France : très insuffisante.** En France, l'Afssaps et la Haute autorité de santé (HAS) ont des obligations de transparence prévues par la Directive sur le médicament de 2004. Elles doivent notamment rendre publics : les ordres du jour de leurs commissions et les comptes rendus ; les rapports publics d'évaluation (Rappe) des médicaments autorisés par l'Afssaps ; rendre publics les conflits d'intérêts des membres des commissions, etc.

En 2008, l'Afssaps ne respecte toujours pas l'ensemble de ses obligations. Les ordres du jour ne sont pas rendus publics. Les comptes rendus publiés le sont avec retard, sans garantie d'exhaustivité et ceux de la Commission d'AMM sont squelettiques (n° 303 p. 14).

La mise en ligne des documents progresse lentement : au 31 décembre 2008, sur 19 535 spécialités autorisées, seuls 9 713 RCP et environ 100 rapports d'évaluation sont disponibles.

Pour la Commission de la transparence de la HAS, les ordres du jour sont mis en ligne avant les réunions, mais les comptes rendus le sont avec retard. Ces documents sont souvent peu détaillés. Dans les comptes rendus, le détail des votes pour

la cotation des médicaments est bienvenu, mais le compte rendu des débats est souvent très succinct.

**Pharmacovigilance en Europe : à suivre de près.** Début 2008, la Commission européenne a soumis à consultation publique des propositions inquiétantes concernant l'organisation des activités de pharmacovigilance en Europe (n° 296 p. 461-465 et voir site [www.prescrire.org](http://www.prescrire.org)). La Commission proposait notamment : un allègement des évaluations réalisées avant la mise sur marché et la délégation des affaires de pharmacovigilance aux firmes. Grâce à la mobilisation des citoyens, certaines propositions dangereuses ont été supprimées. À suivre.

**Information des patients par les firmes : opposition massive des acteurs de santé.** En 2007 et 2008, la Commission européenne a multiplié les consultations publiques en vue de faire autoriser les firmes à communiquer directement auprès du public pour les médicaments de prescription (voir le site [www.prescrire.org](http://www.prescrire.org)). La quasi-totalité des acteurs du système de santé en Europe s'est opposée à ces propositions.

À chacun son rôle, celui des firmes pharmaceutiques étant de découvrir et de produire de nouveaux médicaments utiles pour les patients, avec une haute qualité, y compris en termes de conditionnement ; certainement pas de s'immiscer dans les soins. À suivre.

©Prescrire

**Contournements.** À défaut d'être autorisées à faire de la publicité directement auprès du public pour les médicaments de prescription ou remboursables (hors exceptions), les firmes utilisent divers supports pour contourner cette interdiction, par exemple : stylo, portetrombone, carnet à souche, etc. (n° 291 p. 73). L'"information" des journalistes via des communiqués de presse (n° 300, III de couv.), ou la publication d'articles dans la presse "grand public" (n° 302 p. 948) sur certaines maladies et leurs traitements médicamenteux sont d'autres moyens de stimuler les patients à l'usage de certains médicaments, et de créer la demande.

**Publicité auprès des soignants : toujours trop de dérives.** La tendance des firmes à s'immiscer dans la formation des soignants, et la publication de périodiques sous influence se poursuit (n° 291, III de couv. ; n° 297, III de couv., n° 299 ; III de couv.). Force est de constater que l'"information" diffusée par les firmes n'est pas de qualité pour les soins. Ainsi, en 2008, 16 interdictions de publicité auprès des professionnels de santé ont été présentées dans *Prescrire* (n° 292 p. 99 ; n° 294 p. 259 ; n° 299 p. 657-658 ; n° 302 p. 899). Le plus souvent, la décision d'interdiction par l'Afssaps concernait la promotion abusive de médicaments dans des indications non autorisées par l'AMM.

Aux professionnels de santé d'être vigilants et de ne pas abandonner leur "formation" aux firmes.

**Interdire toute publicité pour les médicaments.** L'expérience des deux pays autorisant la publicité pour les médicaments de prescription (les États-Unis d'Amérique et la Nouvelle-Zélande) a montré des effets néfastes pour la santé publique et les dépenses de santé, et l'inefficacité du contrôle par les pouvoirs publics. La publicité ou toute forme d'"information" de la part des firmes pharmaceutiques entraîne une surconsommation de certains médicaments et un choix inadéquat de médicaments (n° 291 p. 63-64). L'"information" des soignants par les firmes, via la visite médicale notamment, s'avère non seulement de mauvaise qualité, mais très coûteuse pour la collectivité (n° 299 p. 704-705).

En somme, interdire la publicité pour tous les médicaments (de prescription ou non, remboursables ou non) est la seule façon de protéger les citoyens de ses effets néfastes.

## À l'officine : occasions à saisir

En France, en 2008, plusieurs dispositions ont modifié certaines pratiques professionnelles des pharmaciens. Autant d'occasions à saisir pour les pharmaciens de renforcer leur rôle de professionnel de santé et de spécialiste du médicament (n° 301, p. 801).

**Médicaments en "libre accès" : une place pour l'acte pharmaceutique.** Mi-2008, le gouvernement français a autorisé la vente en "libre accès" en officine de certains médicaments (dits de "médication officinale") (n° 293 p. 217 ; n° 295 p. 337 ; n° 296 p. 474 ; n° 299 p. 641 et 653-654). La liste des médicaments concernés est fixée par le directeur de l'Agence française des produits de santé (Afssaps). Le choix de leur emplacement de vente, en "libre accès" ou non, revient au pharmacien.

Un des objectifs affichés par le gouvernement était le développement du marché de l'automédication en France, ainsi qu'une baisse des prix (libres) des médicaments proposés en "libre accès". Les résultats de l'observatoire des prix, annoncés par le gouvernement à cette occasion, ne sont pas encore rendus publics au 2 janvier 2009.

Parmi les médicaments ainsi autorisés, on en trouve quelques-uns susceptibles de rendre un réel service en automédication, mais beaucoup d'inutiles, et certains à déconseiller fermement (n° 299 p. 672-688 ; n° 300 p. 752-762 ; n° 301 p. 837-848).

La mise à disposition autorisée en "libre accès" de certains médicaments est une occasion pour les pharmaciens de renforcer leur rôle de professionnel de santé : faire un tri, et choisir de proposer uniquement des médicaments utiles en "automédication" avec un conditionnement de qualité (lire dans ce numéro pages 144-145) ; proposer aux patients de constituer un "dossier pharmaceutique" qui permettra un suivi de l'ensemble de leurs traitements, que ce soit suite à une prescription, un conseil pharmaceutique ou un achat spontané (n° 295 p. 337 ; n° 299 p. 653-654).

**Dépannage en médicaments autorisés.** Début 2008, les modalités pratiques de l'acte de "dépannage" en médicaments par les pharmaciens ont été publiées au *Journal Officiel* français (n° 294 p. 257). Le "dépannage" est une pratique courante à l'officine.

Cet encadrement réglementaire ►►

## Trop de décalage entre offre de soins et besoins des patients

Il reste beaucoup à faire pour protéger efficacement les patients qui sont inutilement exposés aux médicaments, et pour faciliter l'accès aux soins à ceux qui en ont vraiment besoin.

**Médicamentation de l'existence : pas assez encadrée.** La tendance à la médication excessive de l'existence se poursuit. Ainsi, les psychotropes chez les enfants (n° 296 p. 410-411), dans les bouffées de chaleur chez les femmes ménopausées et la fibromyalgie (n° 300 p. 725). Ainsi, la création d'un marché de médicaments en "libre accès" pour l'automédication, qui incite à la prise d'un médicament même dans des situations qui n'en nécessitent pas (n° 293 p. 217 ; n° 299 p. 653-654).

Face à cette pression permanente, les pouvoirs publics français n'instaurent toujours pas une rémunération des pharmaciens liée à la qualité du conseil pharmaceutique, et laissent exclusivement en place une rémunération en lien direct avec un volume de médicaments vendus (n° 301 p. 801).

Les patients ont besoin de temps de la part des soignants, temps d'écoute, temps de formation et d'apprentissage, et pas seulement de panacées illusoire.

**Traitements utiles : parfois trop contingentés.** En dehors même des problèmes économiques, l'accès à certains soins médicaux n'est pas toujours facile en France.

L'accès à la *méthadone* en gélules (Méthadone AP-HP<sup>®</sup>) pour le traitement de substitution aux opiacés est compliqué. C'est dommage, pour un médicament longtemps attendu pour sa commodité d'emploi (n° 296 p. 422).

La limite d'utilisation de la *mifépristone* (Mifégyne<sup>®</sup>) pour l'interruption volontaire de grossesse (IVG) médicamenteuse est passée de 7 à 9 semaines d'aménorrhée, uniquement dans les établissements de santé. Mais l'accès à l'IVG reste préoccupant en France, notamment par manque de médecins autorisés à pratiquer l'IVG médicamenteuse, et en raison des délais parfois longs de prise en charge (n° 291 p. 65 ; n° 302 p. 901).

L'accès à la contraception postcoïtale (alias contraception d'urgence) est difficile dans certaines officines (n° 300 p. 775).

©Prescrire

► bienvenu vise un meilleur suivi des patients.

**Passages en ville.** La mise à disposition en ville de médicaments d'abord commercialisés à l'hôpital se poursuit. Pour un patient, il est souvent plus pratique de récupérer l'ensemble de ses traitements dans un même lieu, l'officine. En outre, la centralisation de la dispensation de l'ensemble des traitements dans une même officine, permet un repérage plus facile des risques d'interactions.

En 2008, il s'est agi notamment de médicaments utilisés dans l'infection par le HIV, certaines épilepsies, la prévention du rejet de certaines greffes.

**"Grands conditionnements" : les économies sont ailleurs.** Les pharmaciens ont l'obligation de dispenser un "grand conditionnement" (équivalent à 3 mois de traitement) pour tout traitement d'une durée d'au moins 3 mois (n° 295 p. 338). Selon les pouvoirs publics, ce dispositif est censé générer des économies, les prix des "grands conditionnements" étant un peu moins élevés que ceux de trois conditionnements mensuels. En pratique, les pharmaciens ont mieux à faire que de s'occuper de la contenance des boîtes (repérage, inventaire, stockage, etc.) et les pouvoirs publics feraient mieux de se concentrer sur les prix excessifs accordés à certains médicaments (lire plus haut).

## Au total : la balle est dans le camp des pouvoirs publics

Des ressources réparties en fonction de l'intérêt des patients, des prix qui tiennent compte des coûts industriels et des progrès thérapeutiques réels, une prise en compte du coût de la non-qualité : les pouvoirs publics ont les moyens d'agir. En 2008, la dérégulation s'est pourtant poursuivie.

Les soignants et les patients doivent maintenir la pression pour faire recentrer les priorités vers la qualité des soins ; et en attendant de vrais progrès, exploiter avec vigilance les qualités des "médicaments essentiels".

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

## L'année 2008 du conditionnement des spécialités pharmaceutiques : trop d'inertie



● **En 2008, parmi les conditionnements analysés par Prescrire, les exemples réunissant tous les critères de qualité sont rares. Les choix industriels sont souvent à l'origine de conditionnements inadaptés sources de risques pour les patients.**

● **Des risques d'erreurs sont accrues dans certaines situations : automédication, formes pédiatriques, personnes malvoyantes, femmes enceintes, soins de collectivités.**

● **Certaines tendances industrielles sont même inquiétantes : l'étiquetage de plaquettes (alias blisters) sacrifiant la lisibilité des dénominations communes internationales (DCI) au prétexte de multilinguisme, la dispersion de mentions extraites de notices reproduites à l'envers des boîtes.**

● **Cette année encore, des éléments positifs ont été relevés sur de nombreux conditionnements : de quoi motiver les soignants soucieux des soins de qualité à faire le tri et à pousser aux progrès.**

*Rev Prescrire 2009 ; 29 (304) : 144-145.*

**E**n 2007, l'Atelier conditionnement Prescrire avait noté une amélioration globale du conditionnement des médicaments du marché français (1). Qu'en est-il en 2008 ?

**Beaucoup d'inertie.** Les conditionnements analysés par Prescrire en 2008 satisfont aux exigences réglementaires, mais leur conception s'avère tenir insuffisamment compte de la qualité des soins et de la sécurité des patients. Ceux de qualité exemplaire sont très rares (lire dans ce numéro le Palmarès 2008 du conditionnement page 87). La production de 2008 reflète encore des choix industriels classiques :

– mise en valeur des mentions commerciales sur les étiquetages (noms de fantaisie, chartes graphiques, logos des

firmes), au détriment des mentions utiles aux soins. La dénomination commune internationale (DCI) est souvent en retrait, en particulier sur des plaquettes (*montélukast*-Singulair° n° 295 p. 326 ; *pseudoéphédrine + cétirizine*-Humex Rhinite Allergique° n° 295 p. 345 ; *rizatriptan*-Maxalt° n° 300 p. 729). Elle est parfois absente sur des plaquettes (*kétotifène*-Zaditen° gélules n° 297 p. 504 ; *ambroxol*-Lysopadol° n° 301 p. 815). Elle manque sur la face externe de certains dispositifs transdermiques (alias patchs), empêchant leur identification une fois appliqués sur la peau (*testostérone*-Testopatch° n° 293 p. 181-182 ; *nicotine*-NiQuitin° n° 301 p. 824) ;

– libellé ambigu de la concentration de médicaments injectables (*oxycodone*-Oxy-norm° n° 291 p. 21 ; *temsirolimus*-Torisel° n° 297 p. 491-494) ;

– déficiences de dispositifs pour préparer les doses : absence de doseur (*dextrométhorphan*-Vicks adultes toux sèche miel° sirop n° 299 p. 657 ; *mécasermine*-Increlex° n° 300 p. 731) ; doseurs inadaptés tels ceux gradués en ml et non en mg de substance (*fosampnénavir*-Telzir° suspension buvable n° 295 p. 328 ; *hydroxyzine*-Atarax° sirop n° 291 p. 7) ; doseurs complexes, tel le dispositif iontophorétique de *fentanyl*-Ionsys° retiré du marché peu après sa commercialisation (n° 291 p. 12 ; n° 303 p. 19) ;

– absence de bouchon-sécurité sur des flacons renfermant des substances dangereuses, telle une spécialité munie d'un bouchon facile à ouvrir, renfermant des doses de *quinine* mortelles pour un enfant (*quinine + aubépine*-Okimus° n° 297 p. 501) ;

– notices insuffisantes (*lévothyroxine*-L-Thyroxine Serb° n° 299 p. 659), ou trop complexes (*urokinase*-Actosolv° n° 302 p. 894).

Ces "malfaçons" peuvent être sources de confusion entre médicaments, d'erreurs lors de la préparation des doses, voire d'intoxications accidentelles (1).



## PRÉCISIONS ET CORRECTIONS

### **N° 304 - p. 138-139 - Année du médicament**

En 2008, Prescrire a coté 120 nouvelles spécialités et indications, dont 57 n'ont pas apporté de progrès, soit "près", et non "plus", de la moitié. Autre coquille : dans le tableau en haut de la page 139, les nouvelles indications ont compté pour **47**, et non 147, des 88 changements de libellés étudiés en 2008.