

LES PALMARÈS PRESCRIRE 2018

Palmarès des médicaments, Palmarès du conditionnement, Palmarès de l'information : les trois Palmarès annuels de *Prescrire* sont élaborés en toute indépendance par la Rédaction. Leurs règlements sont disponibles sur www.prescrire.org.

Le Palmarès 2018 des médicaments

présentés dans le "Rayon des Nouveautés" en 2018

Chaque mois, la Rédaction de *Prescrire* présente une analyse méthodique des données disponibles sur : des nouveaux médicaments, des nouvelles indications thérapeutiques autorisées pour des médicaments déjà commercialisés, et des nouvelles formes pharmaceutiques ou nouveaux dosages de médicaments existants. L'objectif est de distinguer parmi la masse des nouveautés commerciales, ce qui mérite d'être ajouté à la liste des moyens thérapeutiques utiles, ou de remplacer d'autres médicaments. Et aussi de signaler les nouveautés qui sont à écarter.

Ce travail est mené selon des procédures rigoureuses, détaillées en introduction du bilan 2019 des médicaments à écarter, dans ce numéro pages 131-141 et sur www.prescrire.org. Il est mené par la Rédaction en toute indépendance vis-à-vis des firmes et des institutions, son financement s'appuyant exclusivement sur les abonnés, sans subvention ni publicité.

En fin d'année, le Palmarès des médicaments est déterminé à partir des synthèses publiées dans *Prescrire* au cours de l'année, et à la lumière d'éventuelles nouvelles données disponibles depuis la publication. Le progrès primé dans ce Palmarès peut consister en un supplément d'efficacité, une moindre fréquence ou une moindre gravité des effets indésirables (à efficacité similaire), ou la possibilité d'utiliser un médicament avec une balance bénéfices-risques favorable de manière plus sûre ou plus pratique.

En 2018, cinq médicaments primés, mais pas de Pilule d'Or. Cette année, comme les trois années précédentes, aucune nouveauté ne constitue un progrès thérapeutique à même de justifier une Pilule d'Or. Néanmoins, cinq médicaments sont primés dans le Palmarès 2018 : deux médicaments sont inscrits au "Tableau d'Honneur" et trois sont "Cités au Palmarès" (lire page suivante).

Naloxone : mise à disposition élargie d'un médicament qui sauve des vies. Tous les agonistes des récepteurs opioïdes exposent à des surdoses, quelle que soit la situation de prise. La *naloxone* est l'antidote de choix lors d'une surdose en opioïde : elle est efficace pour prévenir la mort par dépression respiratoire dans cette situation clinique. Depuis des décennies, la *naloxone* est disponible en France en solution injectable, en ampoules, et autorisée uniquement pour une utilisation par des professionnels de santé.

En 2018, deux nouvelles spécialités contenant de la *naloxone* sont devenues disponibles en France : Nalscue°, pour une administration nasale ; et Prenoxad°, un kit

contenant une seringue préremplie pour une injection intramusculaire. Ces deux spécialités sont autorisées pour une administration soit directement par la personne ayant une surdose en opioïde, soit par un membre de son entourage.

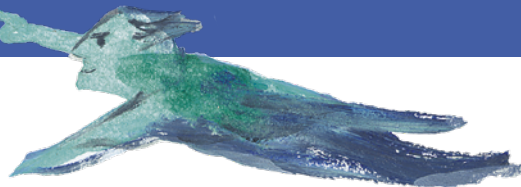
Il a été démontré qu'en situation d'urgence, quand la *naloxone* est mise à disposition des usagers d'opioïdes et de leur entourage, l'administration par voie nasale en cas de surdose en opioïde a une efficacité voisine de la voie intramusculaire. La voie nasale semble simple à utiliser. C'est pourquoi la spécialité Nalscue° figure au Tableau d'Honneur du Palmarès.

La voie intramusculaire reste parfois une option, la voie nasale n'étant pas toujours utilisable (par exemple, en cas d'obstruction nasale), d'où le progrès apporté par la mise à disposition auprès des usagers ou de leur entourage de Prenoxad°. Toutefois, des défauts dans le conditionnement de cette spécialité exposent à des piqûres accidentelles ou à une injection du contenu de la seringue en une seule fois, alors que cette dernière contient cinq doses. C'est pourquoi la spécialité Prenoxad° n'est que Citée au Palmarès.

La mise à disposition élargie d'un médicament qui sauve des vies est bienvenue, même s'il aura fallu des décennies pour arriver à un accès enfin facilité.

Sébélipase alfa : allongement de la durée de vie, mais un manque de recul. Les nourrissons âgés de moins de 6 mois et atteints d'une forme symptomatique de déficit en lipase acide lysosomale meurent généralement au cours de leur première année de vie. Dans cette situation, la *sébélipase alfa* (Kanuma°) semble allonger d'au moins plusieurs années la durée de vie de certains nourrissons, avec un développement satisfaisant des enfants, au prix de réactions d'hypersensibilité fréquentes et parfois de réactions anaphylactiques.

Ces données expliquent l'inscription de la *sébélipase alfa* au Tableau d'Honneur du Palmarès. La *sébélipase alfa* ne constitue toutefois pas une Pilule d'Or, car le recul d'utilisation est très limité en 2018, avec une évaluation centrée sur le suivi de 19 nourrissons, pour la plupart pendant moins de 3 ans, alors que ce médicament est destiné à être pris tout au long de la vie. Nous regrettons aussi le manque de transparence de la firme commercialisant ce médicament (Alexion). Elle ne nous a transmis aucune documentation, et notamment aucune donnée de suivi à plus long terme des enfants inclus dans les essais cliniques, alors qu'elle avait probablement les moyens de collecter ce type de données.



Lidocaïne + prilocaïne et éjaculation précoce : une évaluation centrée sur les couples. Chez les couples gênés par un délai avant éjaculation qu'ils considèrent comme trop court, des anesthésiques locaux sont parfois utilisés, hors autorisation de mise sur le marché, pour diminuer les sensations pénitentes, généralement sans évaluation solide.

Nous avons décidé de Citer au Palmarès la spécialité Fortacin[°] (*lidocaïne + prilocaïne* en spray), autorisée dans l'éjaculation précoce et commercialisée en France en 2018. Pour ce médicament, l'évaluation est de qualité, avec deux essais comparatifs correctement conduits. Dans ces essais, cette association a été nettement plus efficace qu'un placebo sur un critère d'évaluation simple et pertinent : la satisfaction des couples. Et les effets indésirables ont été peu fréquents et généralement bénins.

L'utilisation d'un médicament chez les couples gênés par un délai d'éjaculation qu'ils considèrent comme trop court n'est certes pas la seule solution. Mais quand la gêne est importante, malgré des explications sur l'absence de délai "normal" avant éjaculation ou le recours à des techniques psychologiques et comportementales, le spray de *lidocaïne + prilocaïne* peut rendre service à certains couples.

Trioxyde d'arsenic et leucémie aiguë promyélocytaire : augmentation des chances de survie à long terme et traitement plus court. Idéalement, l'efficacité d'un médicament devrait toujours être démontrée dans au moins deux essais cliniques bien conduits. C'est pourquoi cette année, nous avons écarté du Palmarès plusieurs spécialités autorisées en cancérologie, pour lesquelles une augmentation de quelques mois de la durée de vie avait été observée, mais avec une évaluation centrée sur un seul essai clinique.

Le *trioxyde d'arsenic* (Trisenox[°]), en association avec la *trétinoïne* chez les patients atteints d'une leucémie aiguë promyélocytaire avec un risque faible ou intermédiaire de rechute, fait figure d'exception. Nous avons retenu ce médicament, car il est rare en hématologie d'avoir un essai réalisé sur plusieurs années, avec une efficacité démontrée sur la durée de vie plutôt que sur des critères hématologiques intermédiaires. Par ailleurs, l'association du *trioxyde d'arsenic* avec la *trétinoïne* est administrée sur une période de 7 mois à 10 mois, évitant l'utilisation de cytotoxiques pendant plusieurs années. Les effets indésirables du *trioxyde d'arsenic* sont notamment des syndromes d'activation leucocytaire, des effets indésirables hépatiques, neurologiques et cardiaques.

©Prescrire

Pilule d'Or

La "Pilule d'Or" est attribuée aux médicaments qui constituent un progrès thérapeutique décisif dans un domaine où patients et soignants étaient totalement démunis.

2018

NON ATTRIBUÉE

Tableau d'Honneur en 2018

Les médicaments inscrits au "Tableau d'Honneur" apportent un progrès net pour certains patients par rapport aux moyens thérapeutiques déjà disponibles, avec certaines limites.

- **KANUMA[°] (*sébélipase alfa*)**
Alexion
Déficit en lipase acide lysosomale, chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois (n° 419)
- **NALSCUE[°] (*naloxone par voie nasale*)**
Indivior
Surdose en opioïdes, en situation d'urgence à domicile ou dans un autre environnement non médical (n° 417)

Cités au Palmarès en 2018

Les médicaments "Cités au Palmarès" contribuent à améliorer, modestement, les moyens de prise en charge des patients.

- **FORTACIN[°] (*lidocaïne + prilocaïne*)**
Bouchara Recordati
Éjaculation précoce primaire (n° 415)
- **PRENOXAD[°] (*naloxone en kit pour injection IM*)**
Ethypharm
Surdose en opioïdes, en situation d'urgence à domicile ou dans un autre environnement non médical (n° 417)
- **TRISENOX[°] (*trioxyde d'arsenic*)**
Teva Santé
Leucémie promyélocytaire aiguë à risque faible ou intermédiaire de rechute, en association avec la *trétinoïne* (n° 411)

Le Palmarès 2018 du conditionnement

Ce palmarès porte sur la qualité des conditionnements des médicaments examinés par *Prescrire* durant l'année 2018

Aucune Palme 2018

L'analyse du conditionnement accompagne l'analyse méthodique de l'évaluation des médicaments par *Prescrire*. Le conditionnement permet-il une utilisation pratique ? Apporte-t-il un progrès ou une régression ? Compromet-il la sécurité du patient ?

Cette analyse tient compte de nombreux paramètres : situation clinique ; patients concernés, en particulier enfants, femmes enceintes ou personnes âgées ; cadre d'utilisation (en urgence, à l'hôpital, en ambulatoire à la suite d'une prescription médicale, sur les conseils du pharmacien, ou à l'initiative du patient à l'officine ou via internet) ; avec ou sans intervention d'un infirmier ; etc.

Tous les aspects des conditionnements sont examinés sous l'angle de la qualité et de la sécurité. Sont étudiés : la lisibilité des dénominations communes internationales (DCI), dont l'éventuelle nuisance d'éléments commerciaux prédominants sur les étiquetages (marque, logo, charte graphique, illustration fantaisiste) ; le niveau de différenciation des mentions de dosages au sein d'une gamme ; la clarté des informations présentées sous forme de schémas, plans de prises, pictogrammes ; les dispositifs doseurs destinés à préparer et à administrer le médicament ; le risque pour un enfant d'accéder au médicament à l'insu de son entourage ; l'intérêt informatif et pédagogique des notices quant aux modalités de préparation, aux effets indésirables, aux situations et groupes de patients à risques.

Le Palmarès *Prescrire* du conditionnement est élaboré à partir des analyses menées par la Rédaction et une équipe spécialisée, l'Atelier conditionnement, en toute indépendance, sans intervention d'aucun fabricant.

En 2018 : pas de Palme et divers dangers à écarter. En 2018, aucun des conditionnements examinés n'a réuni les critères de sécurité et de qualité nécessaires à l'attribution d'une Palme.

L'examen des conditionnements par *Prescrire* rapporte une série de défauts et de dangers illustrés par les 25 Cartons rouges ou jaunes de ce Palmarès : trop d'étiquetages valorisent les marques et les logos des firmes, au détriment d'une hiérarchisation des informations propices au bon usage et à la prévention des erreurs (DCI, dosages, notamment) ; trop de médicaments sont fabriqués sans prise en compte globale des modalités d'utilisation, notamment de la préparation des doses à administrer (très peu de présentations unitaires, absence de moyens de préparation de la dose pour les enfants) ; la plupart des médicaments sont peu sécurisés au regard du risque d'intoxication par les enfants ; des notices sont trop peu

informatives ; etc. Autant de pistes d'amélioration à envisager pour une meilleure sécurité d'utilisation pratique des médicaments.

©Prescrire



CARTONS JAUNES DU CONDITIONNEMENT

Vicks vaporub° pommade (**camphre + essence de térébenthine + huile essentielle d'eucalyptus + lévomenthol + thymol**) Procter & Gamble Pharmaceuticals (n° 417)

En raison de la présentation en pot de cette pommade, qui contient des dérivés terpéniques concentrés exposant à des convulsions et des allergies. Une présentation contraire à la prévention de mésusages, dont certains sont avérés. Cette présentation expose à une application en grande quantité ou de type cosmétique sur le visage par exemple (lire *Prescrire* en Questions, p. 150 et dans l'Application *Prescrire*).

Minimisation de la DCI. Chaque année, les étiquetages qui minimisent l'information sur la dénomination commune internationale (DCI), le vrai nom du médicament, sont si nombreux qu'il serait difficile de tous les mentionner. Ce défaut compromet l'identification du médicament. C'est le cas par exemple des spécialités **Efferalgan°** comprimés orodispersibles, **Dolko°** solution buvable, **Apaisylgel°**, **Sédernyl°** crème, **Vicks vaporub°**.

Androgel° gel en flacon multidoses à pompe doseuse (**testostérone**) Besins international (n° 415). En raison de la DCI trop peu lisible sur la boîte et sur le flacon, ce qui contribue à une banalisation dangereuse, particulièrement en surdose chronique, d'autant que certaines caractéristiques (forme pharmaceutique, aspect du flacon) évoquent un cosmétique.

Softacort° collyre en récipients unidoses (**hydrocortisone**) Théa (n° 418). En raison de l'absence totale de la DCI sur les unidoses.

Trolovol° comprimés (**pénicillamine**) X.O (n° 418). En raison de la DCI trop peu lisible sur les plaquettes non unitaires.

Femi° comprimés (**éthinyldiœstrogène + norgestimate**) Effik (n° 422). En raison des DCI trop peu lisibles sur la boîte, les plaquettes, et un nom de fantaisie surreprésenté dans la notice (une soixantaine d'occurrences).



CARTONS ROUGES DU CONDITIONNEMENT

CONDITIONNEMENTS EXPOSANT À DES ERREURS LORS DE LA PRÉPARATION DES DOSES

Les défauts d'adaptation du conditionnement pour un usage chez les enfants suite à une extension d'indication à cette population, exposent notamment à un risque d'erreurs lors de la préparation des doses.

Vimpat° sirop à 10 mg/ml (**lacosamide**) UCB Pharma (n° 414). En raison de la présence de deux dispositifs doseurs différents dans la boîte (une seringue et un gobelet), sans précision du poids des enfants auquel il est adapté sur le dispositif lui-même ; et en raison des graduations en millilitres, source d'erreur lors des calculs de conversion des milligrammes prescrits en millilitres à mesurer.

Renvela° poudre pour suspension buvable en sachets de 2,4 g (**sévélamer**) Genzyme (n° 420). En raison de l'absence de dispositif doseur dans la boîte pour préparer les doses prévues chez les enfants, telles que préconisées dans le résumé des caractéristiques (RCP), de l'absence de commercialisation de dosages plus faibles pourtant autorisés en France, et de l'absence d'autorisation d'un dosage à 0,4 g correspondant pourtant à la dose préconisée pour certains enfants.

Les adultes aussi sont exposés à des erreurs de doses en raison de conditionnements inadéquats.

Tresiba° solution injectable à 200 unités/ml en stylo prérempli (**insuline dégludec**) Novo Nordisk (n° 416, 421). En raison des graduations du stylo prérempli : le palier de graduation à 2 unités permet seulement la préparation de doses paires de cette **insuline**, ce qui est troublant pour les patients souhaitant sélectionner un nombre impair d'unités. Comme pour les autres stylos d'**insuline** commercialisés, la sélection de la dose est indiquée par un clic sonore (utile pour les patients malvoyants), mais le clic du stylo Tresiba° correspond à un palier de 2 unités au lieu d'1 unité avec les autres stylos. L'ensemble s'avère source d'erreurs lors de la préparation des doses.

A 313° capsules molles à 50 000 unités internationales (**vitamine A**) Pharma Développement (n° 412). En raison de l'inadéquation entre le nombre élevé d'unités de prise (30 capsules) contenues dans le flacon-vrac et la posologie mentionnée dans le résumé des caractéristiques (RCP) (1 à 2 capsules tous les 10 jours), source de confusion et d'erreurs de rythme d'administration avec un risque de surdose chronique potentiellement grave (a).

a- La firme Pharma Développement nous a d'ores et déjà informés d'un processus d'amélioration du conditionnement prévoyant la mise à disposition d'une présentation de six capsules en plaquette. Nous présenterons cette évolution lorsqu'elle sera effective.

CONDITIONNEMENTS EXPOSANT LES ENFANTS À DES INTOXICATIONS

A 313° capsules molles (**vitamine A**) Pharma Développement (n° 412) ; **Dolko°** solution buvable (**paracétamol**) Therabel Lucien Pharma ; **Efferalgan°** comprimés orodispersibles (**paracétamol**) UPSA ; **Fluconazole Arrow°**, **Fluconazole Biogaran°**, **Fluconazole EG°**, **Fluconazole Mylan°**, **Fluconazole San-do°**, **Fluconazole Teva°**, **Fluconazole Zentiva°** poudres pour suspensions buvables (**fluconazole**) (n° 419) ; **Fluoxétine Biogaran°**, **Prozac°** solutions buvables (**fluoxétine**) Lilly (n° 416) ; **Mucoplexil°** sirop (**carbocistéine**) Sanofi Aventis (n° 414) ; **Panfurex°** suspension buvable (**nifuroxazide**) Bouchara Recordati (n° 412) ; **Théralène°** sirop (**alimémazine**) X.O (n° 415, 421)

En raison de l'absence de bouchon-sécurité sur les flacons de ces 15 spécialités. Les bouchons de ces spécialités ne protègent pas suffisamment un enfant de goûter le médicament ou d'ingérer le contenu du flacon à l'insu de son entourage, l'exposant alors aux effets indésirables et toxiques des substances qu'elles contiennent.

SPÉCIALITÉS DE GAMMES OMBRELLES : TOUJOURS PAS INTERDITES !

Apaisylgel° gel cutané (**isothipendyl**) Merck Médication familiale (n° 411), **Séderyl°** crème (**isothipendyl**) Cooper (n° 411), **Mucoplexil°** sirop (**carbocistéine**) Sanofi Aventis (n° 414)

Le principe commercial de la marque ombrelle consiste à vendre diverses spécialités contenant des substances actives différentes et exposant à des dangers différents, en exploitant une marque commune. Par exemple pour **Apaisyl°** : **BabyApaisyl** Soins après piqûre° un topique cosmétique, **CortApaisyl°** à l'**hydrocortisone**, **Apaisylgel°** à l'**isothipendyl**, etc. Cette stratégie marketing, fondée sur la renommée d'une marque et sa valorisation sur les étiquetages afin d'en accroître le repérage et l'attrait par les consommateurs, expose à des confusions entre produits, voire à des dangers dus à la méconnaissance de certains risques, par exemple d'interactions médicamenteuses.

La ressemblance entre les étiquetages contribue à la reconnaissance de la marque ombrelle. Elle accentue les risques d'erreurs entre les divers produits d'une même gamme ombrelle, en raison de la mise en avant de la marque par sa taille, son contraste et son graphisme, ainsi que d'autres éléments communs (logos, illustrations). Souvent, les DCI sont peu lisibles.

Certaines firmes exploitent seulement un segment de nom commercial pour leur gamme ombrelle, comme "plexil" dans **Toplexil°** (**oxoméazine**) et **Mucoplexil°** (**carbocistéine**), avec sur les boîtes et les flacons des éléments communs de graphisme, par exemple une même illustration d'un "tourbillon de sirop".

Début 2019, les gammes ombrelles ne sont toujours pas interdites en France, alors que leurs dangers sont reconnus par l'Agence française du médicament (ANSM).

Le Palmarès 2018 de l'information

fournie à *Prescrire* par les firmes pour les médicaments présentés dans le "Rayon des Nouveautés" en 2018

Les firmes pharmaceutiques détiennent quantité d'informations sur les médicaments qu'elles commercialisent ou qu'elles arrêtent de commercialiser. Le partage de ces informations pourrait contribuer entre autres à utiliser les médicaments de manière appropriée et à protéger les patients de certains risques. Ceci fait partie intégrante des responsabilités des firmes.

Dans le cadre de sa recherche documentaire méthodique, *Prescrire* interroge les firmes afin d'obtenir leurs données, et de les croiser avec celles obtenues par ailleurs : données cliniques, conditionnements, informations administratives et réglementaires.

Le Palmarès de l'information reflète la façon dont chaque firme assume cette responsabilité de partage d'information.

86 firmes interrogées en 2018, mais peu de transparence. En 2018, nous avons interrogé 86 firmes. Parmi elles, 7 firmes ont fait le choix de la transparence et l'ont démontré au travers de l'information fournie, approfondie et pertinente par rapport aux demandes de *Prescrire* : elles sont "à l'honneur". Celles ayant informé très tôt *Prescrire*, parfois spontanément, fournissant des données particulièrement utiles et détaillées, sont distinguées en tant que "Premières nommées" (2 firmes sur les 86 interrogées).

Un manque de transparence : l'intérêt des firmes avant celui des patients. D'autres firmes ont répondu trop peu, trop irrégulièrement ou n'ont pas répondu aux demandes d'information de *Prescrire*. Certaines ont répondu tardivement et n'ont pas fourni d'information exploitable. Certaines ont omis les données les plus pertinentes ou sensibles. L'attribution d'une "Lanterne rouge" de l'information résulte d'un cumul de telles carences (16 firmes sur les 86 interrogées).

Parmi les 63 autres firmes ayant apporté une information, certaines se sont limitées au strict minimum, parfois suite à plusieurs relances. Ces firmes, semblant ouvertes aux demandes de *Prescrire*, pratiquent, de fait, un faux-semblant de partage d'information.

Les années passent et le constat n'évolue pas. À nouveau, en 2018, peu de firmes pharmaceutiques ont accepté de partager les données dont elles disposent. Elles ont souvent préféré l'opacité, gardant comme des secrets la documentation approfondie et pertinente, telle que les données d'évaluation non publiées. Cette attitude nourrit des doutes sur l'existence d'éléments défavorables à l'utilisation du médicament, que patients et soignants auraient pourtant intérêt à connaître.

©Prescrire

FIRMES À L'HONNEUR

(par ordre alphabétique)

Premières nommées :

- EG Labo
- Ethypharm

Puis :

- Amomed Pharma
- Arrow Génériques
- Bouchara Recordati
- Endoceutics
- Lucane Pharma

LANTERNES ROUGES

(par ordre alphabétique)

- Allergan
- Bayer Healthcare
- Bristol-Myers Squibb
- Celgene
- Centre Spécialités Pharmaceutiques
- Génévrier
- Genzyme (groupe Sanofi)
- Indivior

- Janssen Cilag
- Menarini
- MSD
- MSD Vaccins
- Pfizer
- Sandoz
- Sanofi Aventis
- UCB Pharma

Cotations de l'information reçue des firmes



Information approfondie, détaillée et adaptée, des données non publiées jusqu'au conditionnement.



Information limitée à des données publiées, administratives, ou de conditionnement.



Information minimale, ou limitée ou presque à des éléments administratifs et de conditionnement.



Rétention d'information.