

Innovation en panne et prises de risques



● En 2004, le nombre de nouveautés mises sur le marché français a été voisin de celui des années précédentes. Mais les progrès thérapeutiques sont plus rares et moins décisifs. Le retrait du rofécoxib (ex-Vioxx[®]) a attiré l'attention générale sur les limites de l'action garde-fou des agences du médicament. Ces limites sont aussi marquées par des autorisations de mise sur le marché imprudentes, des mesures de pharmacovigilance modestes, et une prise en compte très insuffisante du conditionnement des médicaments. Les prix sont restés déconnectés de l'intérêt thérapeutique. La mise en application de la réglementation européenne sur la transparence est à surveiller de près.

Pour revoir ce qui a changé au cours de l'année écoulée en terme de prise en charge globale des patients (diagnostic, prévention, traitements médicamenteux ou autres, etc.), la revue *Prescrire* publie dans chaque numéro de janvier un bilan thérapeutique (pour 2004, dans le n° 257 pages 27-62). Et comme chaque année dans le numéro de février, la revue propose aussi un aperçu de l'évolution du marché français du médicament.

La répartition quantitative des types de nouveautés présentées en 2004 dans la rubrique "Rayon des nouveautés" de la revue *Prescrire* est proche de celle des années précédentes. Sur 685 dossiers ayant donné lieu à publication, on compte : 235 nouvelles spécialités (dont 2 sous autorisation temporaire d'utilisation (ATU)) ; 56 modifications notables d'autorisations de mise sur le marché (AMM), dont 25 nouvelles indications (a) ; 119 compléments de gamme (formes, dosages ou présentations) ; 39 changements divers ou de nom ; et 234 arrêts de commercialisation, dont 5 pour raison de pharmacovigilance (b).

Sur les 235 nouvelles spécialités présentées, 178 sont des copies, et sur les 119 compléments de gamme, 52 sont des copies.

Il y a donc une certaine constance dans le nombre de nouveautés mises sur le marché ; et pour le nombre de spécialités que les firmes cessent de commercialiser (lire le tableau page 140).

Moins de nouveautés apportant un progrès thérapeutique

Mais quand on considère le progrès thérapeutique apporté par les nouveautés, l'année 2004 diffère notablement de

l'année précédente. Seulement 6 nouvelles spécialités ou nouvelles indications (pour des spécialités déjà commercialisées), examinées dans la revue en 2004, ont apporté un progrès thérapeutique tangible pour les patients (lire le tableau page 140). Et ce progrès n'est pas aussi décisif que celui apporté par les nouveautés examinées en 2003.

Ainsi, pour l'année 2003, 4 nouveautés avaient été cotées "Intéressant" selon l'échelle de cotation *Prescrire* (c), et 5 avaient été cotées "Apporte quelque chose". En 2004, aucune nouveauté n'a pu être cotée "Intéressant", et les 6 nou-

veautés les plus porteuses de progrès ont seulement été cotées "Apporte quelque chose" (lire page 140). À côté de ces avancées, on trouve en 2004, une douzaine de nouvelles spécialités ou indications qui ont apporté un petit "plus" en terme d'efficacité clinique, ou de moindre risque, ou de meilleure praticité. Ce sont les nouveautés cotées "Éventuellement utile" (lire tableau page 140).

Les quelque 200 à 400 autres nouveautés (selon que l'on inclut ou non les copies et les compléments de gammes), examinées en 2004, ont une balance bénéfico-risques similaire à celle de ▶▶

a- Les modifications d'AMM (alias "variations") sont beaucoup plus nombreuses au cours d'une année. Mais la Rédaction ne retient dans la revue que celles qui ont un impact direct sur la pratique clinique : nouvelles indications, nouveaux schémas posologiques, notamment. En outre, beaucoup de variations ayant conduit à l'ajout de précautions d'emploi ou de contre-indications dans le résumé des caractéristiques (RCP) des spécialités, sont abordées dans le cadre des textes de la rubrique "Vigilance".

b- Ces 5 arrêts de commercialisation ont concerné 3 spécialités dont la disparition fait suite à des mesures prises il y a déjà longtemps : Natisédine[®], une association à visée sédatrice contenant encore du phénobarbital (n° 247 - p. 110) ; Melleril[®] 10 mg, un neuroleptique à base de thioridazine sous un dosage qui était encore destiné aux enfants (n° 255 - p. 747) ; Cognex[®], un anticholinestérasique à base de tacrine avec lequel plus aucun traitement ne devait être instauré depuis juin 2000 (n° 252 - p. 503). Les deux autres arrêts intervenus en 2004 pour raison de pharmacovigilance ont concerné : Urosiphon[®], médicament de phytothérapie à visée amaigrissante contenant, parmi ses excipients, un éther de glycol à l'origine d'insuffisances rénales, comme Pilosuryl[®] retiré du marché français en 2003 (n° 255 - p. 756) ; et Vioxx[®] à base de rofécoxib retiré du marché au niveau mondial en raison d'effets indésirables cardiovasculaires (n° 255 - p. 748 et 800, n° 256 - p. 835, et dans ce numéro 258 p. 109).

c- L'appréciation globale de la revue *Prescrire* (symbolisée par une expression du bonhomme *Prescrire*, alias Gaspard Bonhomme) porte sur le progrès thérapeutique, tangible pour le malade, apporté par chaque spécialité dans une indication précise : valeur absolue du médicament, jugée sur sa balance bénéfices-risques, mais aussi valeur relative par rapport aux autres traitements disponibles (lire dans ce numéro page 88 pour plus de précisions sur les 7 niveaux de l'échelle de cotation Gaspard). Pour ceux qui s'intéressent aux différences entre l'évaluation menée par la Commission française de la transparence et celle de la revue *Prescrire*, lire dans le n° 256 - p. 859-864 une comparaison entre les deux démarches, réalisée sur deux périodes, chacune de 5 ans.



Les types de nouveautés présentées dans la revue Prescrire depuis 10 ans (a)

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	
Nouveaux noms de médicaments vendus en officine (dont copies)	présentés aux médecins généralistes et/ou spécialistes	61	93 (50)	119 (b) (75)	171 (d) (114)	157 (f) (112)	196 (i) (158)	109 (j) (69)	167 (149)	135 (i)(q) (94)	194 (t) (155)
	"ciblés" pharmaciens ou grand public	20	19 (8)	14 (11)	27 (21)	12 (11)	13 (12)	26 (k) (11)	15 (m) (7)	11 (11)	26 (u) (23)
Nouveaux noms de médicaments vendus seulement à l'hôpital (dont copies)	17	19 (9)	21 (6)	28 (15)	25 (11)	21 (8)	31 (21)	29 (5)	19 (5)	13 (v) (1)	
Nouvelles formes, présentations ou nouveaux dosages de médicaments déjà commercialisés (dont copies)	44	68	89	82	128 (58)	133 (87)	111 (l) (74)	84 (n) (59)	98 (86)	119 (w) (52)	
Changements du libellé du RCP (dont nouvelles indications)	12	45	36 (c)	34 (e)	33	60	37	32	37 (22) (r)	56 (25)	
Changements divers	50	31	42	36	70	69	37	23	31	29	
Changements de nom	20	30	12	30	33	22	13	32 (o)	11	10	
Changements de composition	19	14	39	57	83	10	8	12	5	0	
Arrêts de commercialisation pour raisons de pharmacovigilance	4	7	11	4	9	3	14	3	5 (s)	5	
Arrêts de commercialisation pour autres raisons	158	118	161	187	332 (g)	193	216	243	206	229	
Réanalyses "avec plus de recul"	5	5	3	12	12	3	7	5	2	2	
A.T.U. (autorisation temporaire d'utilisation) de cohorte	0	3	4	4	0 (h)	1	4	1 (p)	1	2	
Hors A.M.M.	0	0	1	3	0	0	1	0	0	0	
Nombre total de dossiers étudiés	410	452	552	675	894	724	614	646	561	685	

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

b- Dont 4 spécialités en co-commercialisation.

c- Dont 10 en co-commercialisation, 3 à base de somatropine et 5 à base de calcitonine.

d- Dont 10 en co-commercialisation.

e- Dont 14 en co-commercialisation.

f- Dont 4 spécialités en co-commercialisation.

g- Augmentation liée en partie à la mise en place d'un meilleur système de repérage par la revue Prescrire (lire n° 202, page 59).

h- Un des 128 compléments de gamme de 1999 était sous ATU.

i- Dont 8 spécialités en co-commercialisation.

j- Dont 8 spécialités en co-commercialisation et 1 réapparition.

k- Dont 8 réapparitions et 7 spécialités homéopathiques.

l- Dont 2 en co-commercialisation.

m- Dont 5 spécialités homéopathiques et 8 réapparitions.

n- Dont 6 spécialités en co-commercialisation.

o- Dont 13 de la seule firme Irex.

p- Une autre ATU (pour Actiq®) est devenue AMM en cours d'année.

q- Dont 2 spécialités sous 7 indications différentes (et comptées pour 7).

r- Dont 2 nouvelles indications pour la même spécialité.

s- Sans compter les antibiotiques pour la voie nasale, retirés du marché par précaution.

t- Dont 3 réapparitions, 5 noms de marque d'insulines asparte et 1 en co-commercialisation.

u- Dont 2 nouvelles spécialités ciblées grand public et 2 spécialités homéopathiques.

v- Dont 1 spécialité sous 2 indications, et 1 réapparition.

w- Dont 5 en co-commercialisation.

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

	Nombre de nouvelles spécialités ou indications (a)														
	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Bravo	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Intéressant	2	7 (b)	1	1	1	3	16 (h)	3 (j)	2	1	4 (s)	2	4	4	0
Apporte quelque chose	10	9 (c)	15	8	12 (f)	15	8	12	17 (n)	17	9	11	9	5	6
Éventuellement utile	12	20	44 (d)	15	27	15	25 (i)	38 (k)	23 (o)	20	24 (j)	17 (u)	18	23	12
N'apporte rien de nouveau (dont copies)	38	51	69	61 (e)	65 (g)	52	85 (67)	125 (l) (81)	193 (p) (150)	165 (r) (134)	219 (t) (166)	157 (v) (121)	196 (w) (161)	133 (t) (99)	196 (y) (155)
Pas d'accord	1	3	8	2	6	1	3	0 (m)	4 (q)	3	2	9	6 (x)	7 (j)	7 (x)
La Rédaction ne peut se prononcer	4	4	7	4	10	5	16	6	4	9	5	7	0	6 (w)	4
Total	67	94	144	91	121	91	154	184	243	215	263	203	233	178	225

a- Pour des raisons de place, ce tableau reprend les résultats de seulement 15 ans d'analyse. Les lecteurs intéressés par les résultats des années précédentes (1981 à 1989) peuvent les retrouver dans le n° 213 de la revue, page 59.

Il ne comprend que les nouvelles spécialités ou indications présentées à la fois aux médecins et aux pharmaciens par les firmes pharmaceutiques en ville ou à l'hôpital, et qui ont fait l'objet d'une cotation Prescrire. Il ne comprend ni les spécialités de conseil officinal ou d'automédication, ni les compléments de gamme (nouveaux dosages, nouvelles formes ou présentations).

b- Dont 3 spécialités à base de somatropine et 3 diphosphonates.

c- Dont 7 insulines en cartouches.

d- Dont 12 insulines en cartouches.

e- Dont 3 insulines en cartouches.

f- Dont 5 spécialités à base de somatropine.

g- Dont 3 insulines en cartouches.

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

i- Dont 7 insulines en stylos jetables.

j- Dont 2 en co-commercialisation.

k- Dont 4 en co-commercialisation et 2 à base de somatropine.

l- Dont 8 spécialités en co-commercialisation et 5 à base de calcitonine.

m- 4 cotations "Pas d'accord" de 1997 ont concerné des compléments de gamme et ne figurent donc pas dans ce tableau.

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

o- Dont 4 en co-commercialisation, 1 spécialité sous ATU et 1 utilisation hors AMM.

p- Dont 14 en co-commercialisation, 1 utilisation hors AMM et 1 commercialisation avortée.

q- Dont 1 utilisation hors AMM.

r- Dont 4 en co-commercialisation.

s- Dont 3 spécialités réexaminées avec plus de recul.

t- Dont 6 en co-commercialisation.

u- Dont 3 spécialités sous ATU, 2 examinées avec plus de recul et 1 hors AMM.

v- Dont 6 en co-commercialisation, 5 associations, 5 réapparitions, 7 spécialités homéopathiques, 5 examinées avec plus de recul.

w- Dont 2 examinées avec plus de recul.

x- Dont 1 examinée avec plus de recul.

y- Dont 2 spécialités en co-commercialisation, 1 examinée avec plus de recul et 1 finalement non commercialisée.

► médicaments déjà existants. Leur dossier d'évaluation actuel n'apporte pas de preuve d'un avantage tangible pour les patients.

Pour 7 nouveautés en 2004 cotées "pas d'accord" (7 aussi en 2003), le dossier d'évaluation clinique fait apparaître une balance bénéfices-risques défavorable. Selon nous, ces 7 nouveautés, dont la commercialisation a malgré tout été autorisée, ne devraient être ni prescrites ni utilisées (lire page 143 à propos de ces AMM imprudemment octroyées).

À propos de 4 nouveautés (6 en 2003), la Rédaction de la revue ne s'est pas prononcée : les données cliniques ne permettraient pas d'estimer le progrès apporté ; ces dossiers seront réexaminés dans la revue si des données complémentaires pertinentes sont rendues publiques.

Au total, à nombre de nouveautés constant, les progrès thérapeutiques se font plus rares. Il faut de plus en plus de perspicacité aux professionnels de santé et aux patients pour les distinguer dans le tintamarre promotionnel.

Les nouveautés les plus promues sont les moins utiles aux soins. Si on se réfère au constat du Réseau d'Observation de la visite médicale de la revue *Prescrire* (lire dans chaque numéro la rubrique "Échos du Réseau", et dans le prochain numéro (n° 259 de mars 2005) le bilan 2004 de ce travail), ou au matériel promotionnel que chaque soignant a pu recevoir via les divers médias, les campagnes publicitaires les plus amples en 2004 ont concerné des nouveautés commerciales qui "n'apportent rien de nouveau" aux soins.

Il en va ainsi pour les hypocholestérolémifiants *rosuvastatine* - Crestor° (n° 249 - p. 245-248) (d) et *ézétimibe* - Ezetrol° (n° 251 - p. 405-409) ; pour les anti-hypertenseurs *manidipine* - Iperthen° (n° 255 - p. 727) et *olmésartan* - Alteis°, *Olmotec*° (n° 255 - p. 725-727) ; pour les associations proposées dans la broncho-pneumopathie chronique obstructive (alias BPCO) *budésonide + formotérol* - Symbicort° (n° 247 - p. 89-91) et *fluticasone + salmétérol* - Seretide° (n° 252 - p. 490) ; pour les anti-inflammatoires de la série des coxibs *parécocixib* - Dynastat° (n° 247 - p. 94-97) et *valdécoxib* - Bextra° (n° 249 - p. 249-252, finalement non commercialisé en France) ; pour les psychotropes *escitalopram* - Seroplex° (n° 250 - p. 325-328) et *olanzapine* - Zyprexa° injectable (n° 247 - p. 98-100), etc.

De même, les campagnes de publicité pour des médicaments grand public ont concerné des spécialités comme Reactine°

24 ans de cotation des nouveaux médicaments par la revue Prescrire (a)

Cotation de la revue Prescrire (b)	Nombre de spécialités	%
Bravo	7	0,23
Intéressant	77	2,49
Apporte quelque chose	223	7,20
Éventuellement utile	467	15,08
N'apporte rien de nouveau	2 109	68,12
Pas d'accord	87	2,81
La Rédaction ne peut se prononcer	126	4,07
Total	3 096 (c)	100

a- De 1981 à 2004 inclus.

b- Sur les degrés de cette cotation lire dans ce numéro page 88.

c- Ce nombre correspond aux nouvelles spécialités (ou indications thérapeutiques) présentées par les firmes pharmaceutiques aux

médecins, en ville et/ou à l'hôpital, et qui ont fait l'objet d'une cotation Prescrire. Il ne comprend ni les spécialités de conseil officinal ou d'automédication, ni les compléments de gamme (nouveaux dosages, nouvelles formes ou présentations).

- *cétirizine* (n° 253 - p. 574-575) et *Vogalib° - métopimazine* (n° 255 - p. 730-731), certes accessibles sans prescription, mais sans avantage tangible.

Les progrès thérapeutiques médicamenteux que la Rédaction a recensés en 2004 sont apportés par de tout autres nouveautés, apparues le plus souvent discrètement. Ainsi, 2 compléments de gamme se trouvent au Palmarès 2004 des médicaments (lire dans ce n° 258 - p. 85) : le sirop *Morphine Aguettant°* (n° 253 - p. 581) ; les comprimés *Malarone°* enfants à base d'*atovaquone + proguanil* (n° 255 - p. 743). Ces compléments de gamme contribuent à faciliter l'administration de traitements particulièrement utiles.

Pour ce qui est des nouvelles spécialités ou nouvelles indications, les 6 qui ressortent en 2004 comme apportant des progrès notables, concernent des groupes de patients dans des situations particulières : le *bosentan* - Tracleor° (n° 256 - p. 819), pour certains patients qui souffrent d'hypertension artérielle pulmonaire ; l'*enfuvirtide* - Fuzeon° (n° 252 - p. 492), pour les patients infectés par le HIV et en impasse thérapeutique ; la *laronidase* - Aldurazyme° (n° 253 - p. 575), pour certains patients atteints de mucopolysaccharidose de type I ; le *stiripentol* - Diacomit° (n° 253 - p. 577), pour les nourrissons atteints d'épilepsie myoclonique sévère ; le *topiramate* - Epiteomax° (n° 248 - p. 170-173), en monothérapie pour quelques patients atteints d'épilepsie réfractaire ; et le *misoprostol* - Gymiso° (n° 253 - p. 572-573) dans l'indication interruption volontaire de grossesse médicamenteuse.

Le constat n'est pas nouveau : le bruit publicitaire fait autour d'un médicament n'a rien à voir avec l'intérêt de ce médicament pour mieux soigner.

Des pratiques publicitaires de fait incontrôlées, et un mouvement "Non, merci..." qui s'amplifie

Le site de l'Agence française des produits de santé (Afsaps) (<http://afssaps.sante.fr>) mentionne l'existence d'une Commission chargée du contrôle de la publicité (concernant les médicaments) ainsi que sa composition. Cette Commission de 31 membres (sans compter les suppléants) est censée donner son avis « sur les projets d'interdiction et de rectificatif des publicités pour les professionnels de santé » et sur les visas préalables concernant les publicités destinées au public. Il n'est guère possible de mesurer l'action de cette Commission puisque ne figurent sur le site ni son agenda, ni les comptes rendus de ses réunions, ni les avis qu'elle rend, ni les moyens de gestion des conflits d'intérêts de ses membres en fonction des ordres du jour. Tout juste trouve-t-on quelques chiffres laconiques dans le bilan annuel (2003) des activités de l'Agence.

Seules les interdictions de publicité sont publiées au *Journal Officiel*, sans être mises en ligne sur le site de l'Afsaps. Nous présentons au fil des numéros de la revue *Prescrire* l'ensemble de ces interdictions, leurs motifs étant toujours instructifs quant à la distance entre données d'évaluation et discours publicitaire. En 2004, nous n'avons eu à présenter que 19 interdictions de publicité. C'est plus qu'en 2003, mais très peu au regard de la quantité de supports publicitaires diffusés dans l'année. ►►

d- Pour avoir une idée de l'ampleur que peuvent atteindre des campagnes publicitaires, la firme AstraZeneca a déclaré consacrer 1 milliard de dollars au lancement mondial de la *rosuvastatine* (Crestor°) (n° 247 - p. 104).

L'ANNÉE 2004 DU MÉDICAMENT

Les 27 nouvelles spécialités et nouvelles indications à AMM européenne centralisée présentées en 2004 dans la revue Prescrire

Cotation de la revue Prescrire (a)	Nombre de spécialités ou indications	DCI (noms de marque)
Bravo	0	–
Intéressant	0	–
Apporte quelque chose	3	<i>bosentan</i> (Tracleer [®]), <i>enfuvirtide</i> (Fuzeon [®]), <i>laronidase</i> (Aldurazyme [®])
Éventuellement utile	7	<i>atazanavir</i> (Reyataz [®]), <i>infliximab</i> (Remicade [®]) (b,c), <i>mycophénolate mofétil</i> (Cellcept [®]) (d), <i>palivizumab</i> (Synagis [®]) (e), <i>pegvisomant</i> (Somavert [®]), <i>trioxyde d'arsenic</i> (Trisenox [®])
N'apporte rien de nouveau	16	<i>adalimumab</i> (Humira [®]), <i>aprépitant</i> (Emend [®]), <i>bimatoprost</i> (Lumigan [®]), <i>casopfungine</i> (Cancidas [®]) (f), <i>docétaxel</i> (Taxotere [®]) (g), <i>entacapone</i> (Comtan [®]) (h), <i>emtricitabine</i> (Emtriva [®]), <i>éthinyloestradiol + norelgestromine</i> (Evra [®]), <i>insuline asparte</i> (NovoRapid [®] - NovoMix [®] 30), <i>olanzapine</i> (Zyprexa [®]) (i), <i>olopatadine</i> (Opatanol [®]), <i>parécocixib</i> (Dynastat [®]), <i>ténofovir</i> (Viread [®]) (j), <i>tériparatide</i> (Forsteo [®]), <i>valdécoxib</i> (Bextra [®]) (k)
Pas d'accord	1	<i>lévodopa + carbidopa + entacapone</i> (Stalevo [®])
La Rédaction ne peut se prononcer	0	–

a- Sur les degrés de cette cotation, lire dans ce numéro p. 88.
b- Dans la spondylarthrite ankylosante.
c- Au long cours, dans la maladie de Crohn.
d- Dans la transplantation rénale chez l'enfant.
e- Dans la prévention des infections à VRS chez les enfants de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale.

f- Dans la candidose invasive.
g- Dans le cancer du poumon non à petites cellules en 1^{ère} ligne.
h- Avec plus de recul dans la maladie de Parkinson.
i- Dans l'agitation et pour la seule forme injectable.
j- Dans l'infection par le HIV en 1^{ère} ligne.
k- Finalement, non commercialisé en France en 2004.

Les 23 nouvelles spécialités et nouvelles indications à AMM française par reconnaissance mutuelle présentées en 2004 dans la revue Prescrire

Cotation de la revue Prescrire (a)	Nombre de spécialités ou indications	DCI (nom de marque)	Pays rapporteur (b)
Bravo	0	–	–
Intéressant	0	–	–
Apporte quelque chose	0	–	–
Éventuellement utile	3	<i>anastrozole</i> (Arimidex [®]) (c) <i>diclofénac 3 % dermique</i> (Solaraze [®]) <i>valganciclovir</i> (Rovalcyte [®]) (d)	Royaume-Uni Royaume-Uni Pays-Bas
N'apporte rien de nouveau	16	<i>acéclofénac</i> (Cartrex [®]) <i>budésonide + formotérol</i> (Symbicort [®]) (e) <i>dustastéride</i> (Avodart [®]) <i>escitalopram</i> (Seroplex [®]) <i>estradiol + dienogest</i> (Climodiene [®]) <i>ézétimibe</i> (Ezetrol [®]) <i>fludarabine injectable</i> (Fludara [®]) (f) <i>fluticasone + salmétérol</i> (Seretide [®] Diskus [®]) (e) <i>fluvoxamine</i> (Floxyfiral [®]) (h) <i>kétotifène collyre</i> (Zaditen [®]) <i>manidipine</i> (Iperthen [®]) <i>olmésartan médoxomil</i> (Alteis [®] - Olmetec [®]) <i>rosuvastatine</i> (Crestor [®]) <i>vaccin grippal avec adjuvant au squalène</i> (Gripguard [®]) <i>vaccin méningococcique C conjugué</i> (Neisvac [®])	Suède Suède Suède Suède Pays-Bas Allemagne Royaume-Uni Royaume-Uni (f) (i) Suède Italie Allemagne Pays-Bas Allemagne Royaume-Uni
Pas d'accord	1	<i>pimécrolimus</i> (Elidel [®])	Danemark
La Rédaction ne peut se prononcer	3	<i>altéplase</i> (Actilyse [®]) (j) <i>toxine botulique de type A</i> (Botox [®] - Dysport [®]) (k)	Allemagne Irlande

a- Sur les degrés de cette cotation, lire dans ce numéro p. 88.
b- Non comptés les cas où la France a été pays rapporteur.
c- Dans le traitement adjuvant du cancer du sein non métastasé.
d- Dans la prévention des infections à CMV après transplantation d'organe solide.
e- Dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).
f- Dans la leucémie lymphoïde chronique en première intention.

g- Par procédure d'arbitrage européen.
h- Dans le trouble obsessionnel compulsif.
i- Par procédure européenne d'harmonisation.
j- Dans l'accident vasculaire cérébral ischémique.
k- Dans la spasticité du membre supérieur après un accident vasculaire cérébral.

► Y-a-t-il un glissement des autorités vers un contrôle plus laxiste, ou une habileté croissante des concepteurs de publicités à observer la réglementation ? Dans tous les cas, les quelques interdictions rendues publiques interviennent tardivement, et leur publication discrète ne leur confère probablement guère d'impact : les campagnes, qui commencent souvent avant commercialisation, sont alors souvent bien avancées.

La Commission a également pour mission d'émettre des recommandations, et le 22 juin 2004, elle a mis à jour sa recommandation sur l'"Utilisation du niveau d'ASMR dans une publicité" (ASMR = niveau d'amélioration du service médical rendu, selon l'avis de la Commission de la transparence). La Commission chargée du contrôle de la publicité a rappelé à cette occasion que le dernier avis de la Commission de la transparence doit être remis aux prescripteurs en application de l'article R.5047-3 du Code de la santé publique, c'est-à-dire lors de chaque visite médicale. Selon le bilan annuel du Réseau d'observation de la visite médicale (à venir dans le n° 259 de mars 2005), cet avis a été remis seulement dans 5 % environ des visites observées durant l'année 2004.

Si la publicité "traditionnelle" est apparue peu contrôlée, d'autres moyens d'influencer les professionnels de santé et surtout le public ont été utilisés de manière, semble-t-il, totalement incontrôlée : relais promotionnels journalistiques (n° 256 - p. III de couverture, n° 257 - p. 76 et texte complet sur le Site internet www.prescrire.org) ; partenariat avec des institutions publiques (n° 251 - p. III de couverture) ; partenariat avec des sociétés savantes et des associations de patients (n° 248 - p. III de couverture, n° 250 p. III de couverture, et n° 257 - p. III de couverture) ; campagnes des firmes en direction du public, dites de sensibilisation à un risque, à l'existence d'une maladie ou d'un symptôme (n° 250 - p. III de couverture) ; participation directe des firmes à des salons grand public tel le Salon "Forme et Santé" (n° 246 - p. III de couverture).

Ces pratiques inquiétantes suscitent des réactions de plus en plus nombreuses parmi les abonnés de la revue Prescrire, réactions individuelles ou provenant de réseaux qui s'organisent autour du concept "Non, merci..." et privilégient l'information indépendante (n° 247 - p. 151, n° 248 - p. 231, n° 249 - p. 309, n° 250 - p. 393, n° 252 - p. 554-555, n° 254 - p. 711, n° 255 - p. 791). Des signes de résistance encourageants.

Encore beaucoup à faire pour mieux prévenir le risque d'effets indésirables

Au-delà des réseaux de professionnels et de patients soucieux d'un usage rationnel des médicaments, un large public a été frappé en 2004 par l'"affaire Vioxx", après le retrait du marché mondial du *rofécoxib*, par la firme Merck Sharp & Dohme, en raison d'effets indésirables cardiovasculaires (lire les derniers épisodes, qui concernent tous les coxibs, dans ce numéro 258 - p. 109). Plus encore que le retrait mondial de la *cérvastatine* (ex-Cholstat°, ex-Stalator°) en 2001 (n° 220 - p. 595), cet événement a soulevé beaucoup de questions utiles.

Puisque les effets indésirables médicamenteux sont un phénomène incontournable, pourquoi ne pas mieux en informer professionnels de santé et patients, afin de prévenir ces effets ? Raisonne-t-on suffisamment en terme de balance bénéfices-risques avant d'utiliser un médicament ? L'évaluation avant autorisation de mise sur le marché (AMM) est-elle adéquate ? Les agences de régulation jouent-elles bien leur rôle de garde-fou ? Que font-elles exactement avant et après la mise sur le marché des médicaments ?

Des AMM imprudemment octroyées. Pour l'année 2004, on constate que les agences du médicament, française (Afssaps) et européenne (EMEA), ont autorisé la mise sur le marché de 7 spécialités dont la balance bénéfices-risques apparaît d'emblée défavorable, au regard du dossier d'évaluation clinique initiale (les 7 spécialités cotées "Pas d'accord" par la revue *Prescrire*).

Ainsi l'association à doses fixes *lévodopa + carbidopa + entacapone* (Stalevo° - n° 256 - p. 810-811), insuffisamment évaluée, augmente le risque d'effets indésirables telles des dyskinésies. Le *mélagatran* et le *ximélagatran* (Melagatran AstraZeneca° et Exanta° - n° 256 - p. 811-817), qui ne font pas mieux que les anticoagulants déjà disponibles, font courir les mêmes risques hémorragiques, auxquels s'ajoutent des risques d'atteintes hépatiques, voire cardiaques. Le *pimécrolimus* (Elidel° - n° 253 - p. 571), comme le *tacrolimus* topique (Protopic° - n° 245 - p. 805-809), n'a pas plus d'effet bénéfique sur l'eczéma atopique que les dermocorticoïdes, et on ne connaît pas les effets indésirables à long terme de cet immunodépresseur, en particulier chez les enfants (e). On ne sait pas si la *rispéridone* injectable (RisperdalCons-

ta LP° - n° 255 - p. 732-735) a une balance bénéfices-risques au moins équivalente à celle des autres neuroleptiques injectables déjà disponibles pour les schizophrènes, et elle est moins pratique à utiliser. Le *sumatriptan* nasal (Imigrane° - n° 256 - p. 807-809) et dans ce n° 258 - p. II de couverture) a aujourd'hui, en France, une indication dans la migraine de l'adolescent ; il a un effet antalgique incertain et au mieux modéré (après comparaison au seul placebo), sans effet démontré sur les nausées et la photophobie, mais avec des risques d'effets indésirables cardiovasculaires. Le *thalidomide* (Thalidomide Laphal° - n° 249 - p. 262), par ailleurs utile dans d'autres indications, n'a pas d'effet bénéfique prouvé dans les réactions chroniques du greffon contre l'hôte, une de ses nouvelles indications, mais a toujours de nombreux effets indésirables.

Un tel catalogue, pour une seule année, montre les limites du rôle de garde-fou que sont censées jouer les agences du médicament avant AMM.

Quelques mesures de pharmacovigilance qui vont dans le bon sens.

Durant l'année 2004, des mesures ont néanmoins été prises par l'Afssaps, visant à limiter les risques liés à certains médicaments déjà sur le marché. Il s'agit souvent de changements de statut, ou de modifications du résumé des caractéristiques (RCP) des spécialités concernées, plus ou moins accompagnés d'un signalement aux prescripteurs.

Ainsi, nous avons notamment signalé, par ordre chronologique, au cours de l'année 2004 :

- l'interdiction des préparations, magistrales ou autres, à base d'*éphédrine*, d'*Ephedra* et de *tiratricol* prescrites en "obsolescence", en raison d'un risque d'effets indésirables notamment cardiovasculaires et hépatiques (n° 246 - p. 15) ;
- l'application d'une réglementation semblable à celle des médicaments stupéfiants pour la prescription et la dispensation du *clorazépate dipotassique* à 50 mg (Tranxène° 50 mg) (ordonnance sécurisée, et prescription pour 28 jours au maximum), en raison du risque de dépendance (n° 247 - p. 102) ;
- la modification du RCP de certaines spécialités contenant de la *pseudoéphédrine* (Rhinadvil°) après réévaluation de ce vasoconstricteur aux nombreux effets indésirables (n° 248 - p. 190) ;
- la modification du RCP et de la notice de l'*olanzapine* (Zyprexa°, Zyprexa Velotabs°), en raison d'un risque d'accidents vasculaires cérébraux et de décès chez les patients âgés atteints de démence (n° 250 - p. 349) ;

- la modification du RCP de la *rosuvastatine* - Crestor°, en raison du risque de rhabdomyolyse, observées à toutes les doses (n° 252 - p. 503) ;

- la modification du RCP de la poudre Nisapulvol° (talc + *parahydroxybenzoate de benzyle*), en raison d'accidents cutanés lors d'applications sur des enfants atteints de varicelle (n° 253 - p. 589) ;

- le retrait du marché français des solutions buvables Pilosuryl° en 2003, puis Urosiphon° en 2004, en raison d'insuffisances rénales et de troubles neurologiques liés à un éther de glycol autorisé quelques années plus tôt comme excipient dans ces spécialités (n° 255 - p. 756) (Pilosuryl° a été remis sur le marché récemment, sans éther de glycol ; nous y reviendrons prochainement) ;

- le classement de l'*amineptine* (ex-Survector°) sur la liste des stupéfiants, 26 ans après les premières observations de dépendance à cet antidépresseur retiré du marché français en 1999 (n° 257 - p. 14). Mais la *tianeptine* (Stablon°), chimiquement très proche, et elle aussi impliquée dans des toxicomanies, est toujours sur le marché, non inscrite sur la liste des stupéfiants (n° 250 - p. 349).

Des informations et des recommandations touchant au risque, toujours succinctes, ont par ailleurs été mises à disposition par l'Afssaps de diverses manières :

- un avis de la Commission de la transparence a rapporté en janvier 2004 quelques données sur les effets indésirables hématologiques du *linézolide* (Zyvoxid°), sur lesquels cette Commission s'était interrogée en 2001 (n° 249 - p. 273) ;

- une mise au point sur le risque de tuberculose lié à l'*infliximab* (Remicade°), immunodépresseur employé en rhumatologie et en gastro-entérologie, a été mise en ligne avec des recommandations de surveillance des patients (n° 255 - p. 753) ;

- un communiqué de presse a rappelé le 10 décembre 2004 l'absence de démonstration d'efficacité des antidépresseurs inhibiteurs dits "sélectifs" de la recapture de la sérotonine (IRS) chez l'enfant, et l'augmentation du risque de comportement suicidaire chez les enfants traités par ces médicaments, risque établi depuis plus d'un an et demi (n° 243 - p. 671, n° 251 - p. 433, et dans ce n° 258 - p. 109) ;

- la « *sécurité d'emploi* » des coxibs a fait l'objet d'une mise au point, en juillet 2004, concluant à une balance bénéfices-risques restée « *favorable* » (n° 253 - p. 589) ; ▶▶

.....
e- Selon son RCP, le *pimécrolimus* est préconisé dès l'âge de 2 ans (n° 253 - p. 571).

Transparence des agences du médicament : des règles nouvelles à appliquer sans tarder

Le nouveau cadre législatif européen du médicament (Directive 2004/27/CE en voie de transposition ; et Règlement (CE) 726/2004 déjà en partie en application) impose aux agences du médicament (européenne et nationales) de nouvelles obligations en termes d'accès du public aux documents.

Des calendriers à respecter. Pour mémoire, voici les obligations des agences concernant directement la France.

– **Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) :** à partir du 30 octobre 2005, la Directive 2004/27/CE devra être appliquée, et notamment son article 126 ter : « *En outre, les États membres veillent à ce que l'autorité compétente rende accessibles au public son règlement interne et celui de ses comités, l'ordre du jour de ses réunions, les comptes rendus de ses réunions, assortis des décisions prises, des détails des votes et des explications de vote, y compris les opinions minoritaires* » (1).

– **Agence européenne du médicament (EMA) :** depuis le 20 novembre 2004, date à laquelle le Conseil d'administration était contraint de mettre en place les modalités d'application, le règlement (CE) 726/2004 doit s'appliquer, et notamment son article 73, qui renvoie au règlement européen général sur l'accès aux documents en stipulant : « *Le règlement (CE) n° 1049/2001 du Parlement européen et du Conseil du 30 mai 2001 relatif à l'accès du public aux documents du Parlement européen, du Conseil et de la Commission (2) s'applique aux documents détenus par l'Agence. L'Agence constitue un registre conformément à l'article 2, paragraphe 4, du règlement (CE) n° 1049/2001 afin de rendre disponibles tous les documents accessibles au public conformément au présent règlement. (...) Les décisions prises par l'Agence en application de l'article 8 du règlement (CE) n° 1049/2001 peuvent donner lieu à l'introduction d'une plainte auprès du Médiateur ou faire l'objet d'un recours devant la Cour de justice, dans les conditions prévues respectivement aux articles 195 et 230 du traité* » (2).

Jusqu'en 2003, les agences française et européenne du médicament ont largement négligé leur mission d'information des professionnels de santé, des patients, et du public en général. Qu'en a-t-il été en 2004 ?

Afssaps : une apparence de progrès, mais l'essentiel reste à faire. Le volume de documents mis en ligne sur le site de l'Afssaps (<http://afssaps.sante.fr>) a régulièrement augmenté. Mais la pertinence de ces documents est variable, et beaucoup d'informations

nécessaires pour bien soigner, et bien se soigner, manquent encore.

Ainsi le Répertoire des spécialités pharmaceutiques munies d'une autorisation de mise sur le marché français (AMM) s'est un peu rempli, mais on y trouve aujourd'hui seulement 1 724 spécialités (sur 15 691 autorisées) pour lesquelles le Résumé des caractéristiques (RCP) et la notice sont parfois accessibles. C'est mieux que le millier en 2003, mais il reste du chemin à parcourir.

Il n'y a toujours pas d'agenda des réunions des Commissions (d'autorisation de mise sur le marché, de pharmacovigilance, etc.) en ligne, ni aucun compte rendu de réunion.

On note toutefois l'apparition à l'été 2004 de rapports d'évaluation (alias RAPPE), 9 au total à la date du 20 décembre 2004, sur des médicaments récemment autorisés. Ces rapports ne comptent que quelques pages, mais ont le mérite d'exister, et de montrer que l'Agence est susceptible de commencer à remplir cette mission explicite depuis longtemps dans le Code de la Santé publique français (article L. 5311 - 1).

Très peu d'information pertinente sur le risque. En ce qui concerne le risque médicamenteux, pour 2004, on trouve sur le site de l'Afssaps une douzaine de lettres aux prescripteurs et une dizaine de points d'information, sur des médicaments ou des classes. Toujours succincts, ces documents ne détaillent pas les données qui étayent l'information.

Au long de l'année 2004, l'Afssaps a également émis des informations sur des sujets liés à des risques médicamenteux, notamment : canicule et médicaments (n° 252 - p. 505-511) ; risques liés aux vaccins contre l'hépatite B (n° 253 - p. 590-600 et n° 255 - p. 748) ; maladie de Creutzfeldt-Jakob, etc. Le bulletin mensuel *Vigilance* mis en ligne par l'Afssaps a donné d'autres informations sur les différents domaines d'activité de l'Agence : hémovigilance, pharmacodépendance, cosmétovigilance, bioterrorisme, etc.

Mais il est impossible, pour les professionnels de santé et les patients, de comprendre les raisons et les délais des prises de décision. La transposition de la Directive 2004/27/CE en droit français sera en principe effective au 30 octobre 2005. Les choses devront alors changer.

Le manque de visibilité est particulièrement préoccupant pour tout ce qui concerne le suivi à long terme des médicaments dont on craint les effets indésirables. Beaucoup d'AMM sont aujourd'hui octroyées aux firmes "sous condition" : il est demandé aux firmes de réali-

ser, après commercialisation, soit des essais cliniques complémentaires à plus long terme, soit des études de pharmacovigilance sur les premiers patients utilisant le médicament, soit encore d'autres types de travaux. Aucune information n'est pour l'instant rendue publique sur la réalisation de ces travaux et sur ce qu'il faut en retenir pour la pratique. Pour la première fois, en décembre 2004, le bulletin *Vigilance* a publié une petite liste de "médicaments sous surveillance", puis l'a modifiée, toujours sans commentaire.

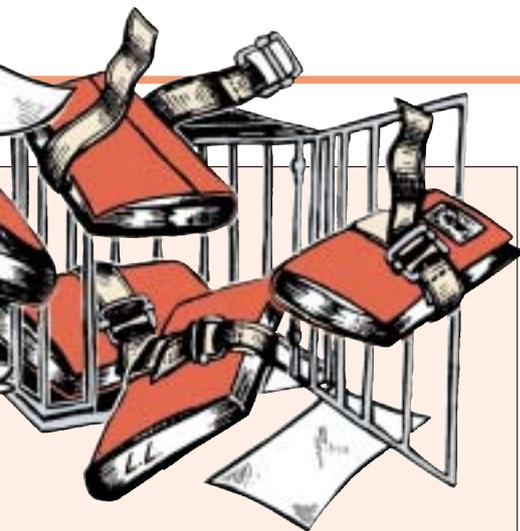
Même lorsqu'un observatoire national est mis en place, comme par exemple l'observatoire Ratio sur les infections et lymphomes survenant sous immunodépresseur de type anti-TNF-alpha, l'information arrive au compte-gouttes (n° 255 - p. 753).

Autre obstacle servant de prétexte à une rétention d'information au niveau national : l'attente par l'Afssaps des travaux en cours à l'Agence européenne. Ainsi, le bénéfice apporté par une expertise collective, à l'échelon européen, s'accompagne parfois d'une rétention d'information pendant de longs mois au niveau national. Qu'est-ce qui empêche donc l'Agence française, en attendant une synthèse européenne, de publier sur son site une synthèse des données françaises ? Ce serait une façon simple et constructive d'encourager l'avancée des travaux européens, et d'informer patients et soignants.

EMA : très peu de progrès. Sur le site de l'EMA, ni la quantité, ni la qualité des documents mis en ligne n'ont augmenté. Les RCP et les rapports d'évaluation (alias EPAR) mis à disposition par l'EMA sur son site internet (<http://www.emea.eu.int>), parfois avec beaucoup de lenteur, pèchent surtout par la faible visibilité des modifications intervenues au fil des variations. Ainsi, des informations importantes relatives aux indications, à la posologie, ou pire à des mises en garde ou des précautions d'emploi, sont noyées dans la masse et peuvent passer inaperçues aux yeux d'un utilisateur même habitué. On note simplement de toutes petites améliorations des EPAR, comme par exemple l'ajout de références bibliographiques permettant de distinguer les essais cliniques publiés des essais non publiés.

Mettre un terme aux silences et aux euphémismes. Pour le reste, le niveau d'opa-





citée de l'EMA se maintient : pas de compte rendu complet et détaillé des réunions des commissions et groupes de travail, pas de motivation précise des décisions (avec notamment les opinions minoritaires et, le cas échéant, le détail des votes), de rarissimes informations de pharmacovigilance.

Les textes mis en ligne sont toujours très succincts, et rédigés de manière pour le moins mesurée pour ce qui concerne le risque. Il en va ainsi des communiqués publiés en 2004 sur les risques des antidépresseurs inhibiteurs dits "sélectifs" de la recapture de la sérotonine (IRS) chez les adolescents (n° 251 - p. 433, et dans ce n° 258 - p. 109), et sur les anti-inflammatoires du groupe des coxibs. Sur les coxibs, l'EMA a écrit, en avril 2004, qu'ils « *pourraient présenter un léger désavantage de sécurité par rapport aux AINS conventionnels* » (n° 254 - p. 669). Bel euphémisme ! Espérons que les résultats de la nouvelle réévaluation des coxibs par l'EMA, annoncés pour janvier 2005, mais non encore publiés le 10 janvier, seront plus informatifs.

L'EMA a de grands progrès à faire en matière de transparence et d'information du public, pour se mettre en conformité avec le nouveau Règlement (CE) 726/2004. La revue *Prescrire* et le Collectif Europe et Médicament rappelleront autant que nécessaire à l'EMA ces nouvelles obligations. Ils n'hésiteront pas à utiliser tous les recours possibles pour faire en sorte que cesse l'opacité d'une des institutions européennes majeures dans le domaine sanitaire.

©La revue *Prescrire*

1- "Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la Directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain" *Journal Officiel de l'Union européenne* du 30 avril 2004 : L136/34-L136/57.

2- "Règlement (CE) N° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments" *Journal Officiel de l'Union européenne* du 30 avril 2004 : L136/1-L136/33.

- un communiqué de presse du 17 décembre 2004 a annoncé la suspension d'un essai clinique avec le *célécoxib* (Celebrex[®]) dans la polyposse colique (lire dans ce n° 258 - page 109) ;
- un point a été mis à jour en décembre 2004 sur l'utilisation de la *mitoxantrone* dans la sclérose en plaques, mettant en garde contre le risque de leucémie induite (lire dans ce n° 258 - p. 105).

Un relâchement qui fait courir des risques. D'autres mesures prises en 2004, ou l'absence de mesure, ne vont pas dans le sens de la prévention du risque médicamenteux.

Ainsi la levée du statut de médicament d'exception, après la suppression du statut de médicament à prescription restreinte, pour la *pioglitazone* (Actos[®]) et la *rosiglitazone* (Avandia[®] et dans Avandamet[®], que nous présenterons dans un futur numéro) ne peut que faire augmenter la prescription de ces antidiabétiques oraux (n° 248 - p. 231, n° 256 - p. 820). Le risque d'effets indésirables parfois graves (rétention hydrosodée, insuffisance cardiaque) liés à ces substances, et les incertitudes sur leurs bénéfices à long terme auraient dû inciter à plus de prudence, étant donné les dérapages promotionnels constatés sur le terrain (n° 238 - p. 259).

L'exonération de la *métopimazine* de la liste des substances vénéneuses pour son utilisation chez les adultes hors prescription (n° 247 - p. 101, et n° 255 - p. 730-731), et l'extension de ses indications par voie rectale chez les nourrissons (lire dans un prochain numéro à propos de Vogalène[®] suppositoires) risquent de banaliser l'usage de ce neuroleptique.

L'augmentation de la contenance des boîtes de tous les agonistes des récepteurs 5HT₁ (alias triptans) employés dans le traitement de la crise de migraine, et la quasi-disparition des boîtes petit modèle font aussi craindre une consommation banalisée, et le risque de céphalées induites et d'effets indésirables cardiovasculaires (n° 248 - p. 191).

Le retour sur le marché de spécialités à base d'*aspirine* fortement dosées, sous des formes aromatisées à croquer, ne paraît pas inquiéter les autorités sanitaires, alors que de telles formes ont déjà provoqué des surdosages accidentels chez des petits enfants, avec de lourdes conséquences (n° 251 - p. 430).

L'Afssaps attend l'EMA pour les mesures importantes. Enfin, on constate que les mesures portant sur des classes de médicaments à risques majeurs (coxibs, antidépresseurs, par exemple)

sont souvent bien longues à venir. L'Afssaps se retranche derrière les travaux "en cours" à l'EMA. Des communiqués toujours succincts sont publiés tardivement, alors que les risques sont établis, et au résultat, l'information précise en matière de pharmacovigilance diffuse bien peu en direction des professionnels de santé et des patients (lire ci-contre l'encadré sur les agences française et européenne du médicament).

Et la France rembourse toujours !

Sans revenir sur les grandes questions du moment autour du prix du médicament : justification, coût réel de la recherche, absence de contrôle efficace, etc., qui sont développés dans le Supplément du numéro 256 de décembre 2004 de la revue, rappelons quelques faits marquants recensés en 2004.

Des prix toujours élevés, sans rapport avec la valeur thérapeutique ajoutée. Les prix accordés aux firmes pour leurs nouveautés, au moment de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables, restent élevés, même si la France, comme beaucoup d'États européens, déclare "négocier" ces prix. Ils ont surtout peu de rapport avec le progrès thérapeutique apporté. Pour donner un ordre de grandeur, citons : 56,48 € pour 28 comprimés de Concerta[®] LP à 36 mg (*méthylphénidate*) (n° 252 - p. 497), ou 398,87 € pour 28 doses de Forsteo[®] (*tériparatide*) (n° 254 - p. 659).

Il est pourtant possible de s'opposer aux prétentions injustifiées des firmes en matière de prix : c'est ce qui est apparemment arrivé à propos du *valdécoxib* (Bextra[®]), que Pfizer a finalement renoncé à commercialiser en France (n° 251 - p. 432)(f).

De plus, les prix ne sont pas (ou presque pas) revus à la baisse lorsque les indications des spécialités s'élargissent. L'exemple le plus criant du moment est celui du prix des coxibs, qui demeure quasi constant alors que, peu à peu, les agences reconnaissent que ces substances n'apportent pas d'avantage tangible par rapport aux autres AINS, et présentent des risques d'effets indésirables graves (n° 253 - ►►

f- Le valdécoxib, auquel les français ont ainsi échappé, n'apportait aucun progrès thérapeutique (n° 249 - p. 249-252), et il paraît aujourd'hui inquiétant en raison d'effets indésirables cardiovasculaires et cutanés (n° 254 - p. 669, n° 257 - p. 23). On peut se demander si la marche arrière de Pfizer n'est pas liée aussi à ces effets indésirables.

► p. 579 et 589 et dans ce n° 258 p. 109). Le prix des antidépresseurs inhibiteurs dits "sélectifs" de la recapture de la sérotonine (IRS) n'a pas non plus baissé sensiblement (n° 256 - p. 822), alors que leurs indications se sont beaucoup élargies, pas plus que celui du *sumatriptan* (n° 256 - p. 807-809). Et quand une baisse sensible intervient, comme par exemple la baisse de 20 % du prix de Rebif® 44 µg (*interféron bêta-1a*), le niveau de prix demeure élevé : passant dans ce cas de 1 165,85 € à 968,15 € la boîte de 12 seringues préremplies (n° 255 - p. 740).

À l'hôpital, les prix catalogue des nouveautés restent également très élevés, même après des extensions d'indications. Ainsi les spécialités nouvelles Iressa® (*gefitinib*, sous ATU nominatives) ou Humira® (*adalimumab*) sont annoncées à respectivement 1 950,00 € les 30 comprimés et 1 300,00 € les 2 seringues. Les spécialités anciennes et aux indications de plus en plus étendues, tel Taxotère®, à base de *docétaxel* (n° 252 - p. 494-495) ne changent guère de prix catalogue (737,85 € le flacon de Taxotère® 80 mg). Ces prix (g) sont en théorie négociables dans chaque hôpital, mais les résultats des marchés hospitaliers ne sont pas visibles.

Début 2005, l'accord cadre sur les prix hospitaliers, signé entre le Comité économique du médicament et un syndicat de firmes (n° 253 - p. 626-627), vient de se traduire par la publication des premières listes de prix hospitaliers : d'une part pour les médicaments rétrocédés aux patients ambulatoires (n° 255 - p. 780-782) ; d'autre part pour les médicaments très coûteux non inclus dans la nouvelle tarification par activité (dite T2A). Est-ce le signe d'un début de véritable transparence dans le domaine jusque-là bien opaque du médicament hospitalier (lire dans ce numéro 258 - p. 98) ? Il est trop tôt pour le dire.

Prix trop bas pour certains médicaments de base. À l'opposé, les prix de certains médicaments anciens restent bas, voire très bas. C'est une des raisons qui conduisent les firmes à promouvoir uniquement leurs nouveautés à prix élevé, voire à arrêter la commercialisation d'anciens médicaments pourtant encore utiles. En 2003, nous avons ainsi noté l'abandon de la *chlortalidone* (ex-Hygroton®), de la *désipramine* (ex-Pertofran®), du *nédocromil* (Tilade®), du *cromogliclate de sodium* (Lomudal® aérosol-doseur) (n° 245 - p. 830). Le prix très bas de l'*hydrochlorothiazide* (Esidrex®) n'a pas bougé alors que, faute de *chlortalidone*, c'est en France le médicament antihypertenseur de première intention (n° 238 - p. 299-301).

Le prix de l'*isoniazide* (Rimifon®) a été relevé en 2004 (multiplié par 9,5) pour assurer notamment le maintien sur le marché de cet antituberculeux (n° 254 - p. 659). Des mesures analogues pourraient sans doute éviter d'autres disparitions regrettables : il n'y a plus par exemple, sur le marché français, qu'une seule spécialité à base d'*hydrocortisone* injectable (n° 250 - p. 348), une seule *pénicilline V* (n° 245 - p. 830).

Toujours pas de déremboursement des médicaments sans intérêt thérapeutique démontré. Sur le front du remboursement des médicaments par l'assurance maladie, aucune modification notable n'a eu lieu en 2004.

Depuis la baisse du taux de remboursement des médicaments homéopathiques fabriqués industriellement, de 65 % à 35 %, en janvier 2004 et mars 2004 (selon les catégories) (n° 247 - p. 103), c'est le calme plat.

Des nouveautés finissent toujours par devenir remboursables à des prix substantiels, même quand l'avis de la Commission française de la transparence constate l'absence de progrès thérapeutique (lire à propos de l'exemple du *fondaparinux* (Arixtra®) dans le n° 257 - p. 15-16).

Pire, le remboursement est maintenu pour des spécialités dont la Commission de la transparence écrit qu'ils ne présentent « pas d'intérêt en terme de santé publique », et que le service médical rendu (SMR) par ces médicaments est « insuffisant pour justifier une prise en charge ». C'est le cas des vasodilatateurs qui sont simplement repassés en décembre 2004, d'un taux de déremboursement de 65 % à un taux de 35 % (n° 257 - p. 15, et dans ce numéro 258 - p. 99).

Enfin, les 426 déremboursements (de veinotoniques et autres) envisagés en février 2004, et largement annoncés dans la presse, n'ont ... pas eu lieu !

Copies : plus qu'un facteur d'économie, surtout une occasion de promouvoir la DCI

En 2004, la mascarade ministérielle de la "politique des génériques" à la française s'est poursuivie.

Après avoir affirmé pendant des décennies, et sans fondement juridique, que la prescription en dénomination commune internationale (DCI) était "interdite", les autorités françaises ont fini par l'autoriser de façon explicite en 2002. Après avoir accordé un droit de substitution aux phar-

maciens permettant de dispenser un générique à partir d'une prescription en nom de marque, ces mêmes autorités en ont rendu l'application difficile. En créant un répertoire des génériques complexe, puis un tarif forfaitaire de responsabilité (TFR) sur lequel la plupart des firmes commercialisant des princeps se sont alignées, elles ont fait beaucoup pour décourager l'utilisation des génériques et des copies en général (n° 251 - p. 425).

En 2004, rien n'a véritablement changé. Un médicament aussi ancien, courant et utile que le *paracétamol* ne figure toujours pas au répertoire des génériques, et aucune explication à cette absence n'est rendue publique par l'Afssaps. Les firmes qui commercialisent des médicaments "princeps" s'efforcent de retarder le plus possible l'arrivée sur le marché des copies, et de promouvoir des isomères ou des métabolites de leurs "princeps" (lire par exemple, à propos de la *cétirizine*, les Échos du Réseau du n° 255 - p. 747). Et la prescription en DCI, qui permet d'échapper à beaucoup de contorsions réglementaires, n'est pas facilitée par les logiciels de prescription les plus promus (n° 253 - p. 632).

Moins de substances inutiles copiées en 2004. Sur le plan de l'intérêt thérapeutique, 26,5 % des copies présentées dans la revue en 2004 contiennent une substance dont la balance bénéfices-risques est favorable, et l'intérêt bien démontré (cotation ++ dans les tableaux de copies de la revue (h)). 9 % contiennent une substance sans intérêt autre que placebo thérapeutique (cotation -), et 3,5 % une substance qu'il vaut mieux ne pas utiliser (cotation --). Les 61 % restant sont des copies contenant des substances d'efficacité démontrée mais d'utilité relative, ou moins bien évaluées que d'autres ayant la même activité (i).

La plupart des copies qui apparaissent aujourd'hui sur le marché compor- ►►

g- Les prix de certains médicaments sont encore plus élevés, mais ils ont souvent le statut de médicaments orphelins, et sont en principe destinés à très peu de patients. Citons par exemple 3 880,00 € pour 10 ampoules de Trisenox® (arsenic trioxyde) (n° 248 - p. 181) ou 4 112,00 € pour 56 comprimés de Tracleer® (bosentan) (n° 256 - p. 819).

h- Sur l'échelle de cotation Prescrire des substances copiées, utilisée dans les tableaux de présentation des copies, lire dans ce numéro page 88.

i- Parmi les substances nouvellement copiées en 2004, et cotées ++ se trouvent notamment, l'ofloxacine (n° 251 - p. 427) et l'oméprazole (n° 251 - p. 427). Parmi celles cotées +, figurent le citalopram (n° 250 - p. 346), la dompéridone (n° 247 - p. 107) et le zolpidem (n° 255 - p. 744-746). L'arrivée sur le marché de copies d'une nouvelle substance est en général l'occasion d'un commentaire concis, publié dans la revue à côté des tableaux de copies, rappelant la balance bénéfices-risques de la substance.

Conditionnement des médicaments : le dernier des soucis des agences du médicament

La Rédaction de la revue *Prescrire* examine le conditionnement de chacune des spécialités présentées dans le "Rayon des nouveautés" selon une méthode standardisée.

Le bilan complet du travail réalisé en 2004, illustré par de nombreux exemples, est disponible sur le site internet www.prescrire.org. Voici un bref résumé des tendances de l'année.

Très peu de blisters bien conçus.

2004 a encore vu se multiplier les flacons-
vrac, qui exposent avec certaines substances
au risque d'ingestion massive, et qui font
manquer tous les avantages des blisters uni-
taires (a). Même quand ils existent, les blis-
ters sont très souvent mal conçus. Ainsi,
environ 90 % des formes orales sous blister
examinées par la revue en 2004 étaient
sous blisters non unitaires, ne permettant
pas d'identifier chaque unité de prise après
découpe. Seuls deux blisters parmi les 239
examinés étaient à la fois unitaires (ou qua-
si) et bien sécurisés.

Bon nombre de blisters non unitaires
sont identifiés par des impressions en dia-
gonale, dont la répétition façon papier peint
ne désigne pas une alvéole en particulier.
Certains blisters sont conçus pour que l'im-
pression recouvre deux alvéoles : ce qui est
source de confusion et d'erreur de dose.

Certains blisters sont quasiment illisibles,
du fait de la brillance du film, des mentions
imprimées trop petites ou trop pâles ou
trop denses.

L'existence de quelques blisters unitaires,
de surcroît sécurisés, prouve pourtant qu'il
est possible de bien faire si l'on s'en donne
les moyens.

**Trop de dispositifs doseurs inadap-
tés.** La souplesse que permettent les for-
mes buvables multidoses pour adapter les
doses administrées, n'a d'intérêt que si le
dispositif doseur est précis et adapté. C'est
loin d'être toujours le cas.

Une majorité de dispositifs doseurs sont
imprécis. Certains sont de simples cuillè-
res-doseuses, y compris pour administrer
des substances à risques. Certains ne sont
identifiés ni par la dénomination commune

internationale (DCI), ni par le nom com-
mercial. Le mode d'expression des doses
diffère parfois entre le dispositif doseur et
d'autres éléments du conditionnement.

En 2004, deux conditionnements pour
des médicaments de base, sous forme buva-
ble, sont apparus particulièrement bien
conçus (lire dans ce numéro page 86 le Pal-
marès 2004 du conditionnement), preuve à
encore que cela est possible.

**Médicaments topiques : l'approxi-
mation.** En 2004, un seul médicament
topique parmi ceux présentés dans le
"Rayon des nouveautés" était conditionné
en sachets unitaires. Les autres étaient pré-
sentés dans des contenants multidoses sans
aucun dispositif doseur ni repère concret.
Le vocabulaire utilisé dans les notices cen-
sées guider les patients reflète cette
approximation : de la « *petite quantité* » à la
« *noix* », en passant par la « *noisette* » ou la
« *couche mince* ». Toutes les substances
administrées sous des formes topiques ne
sont pas forcément banales, et plus de pré-
cision serait bienvenue.

**Notices : en finir avec les "copier-
coller" !** Aucune amélioration globale n'a
été détectée sur les notices en 2004.

Les formats minuscules qui imposent des
tailles de caractère très petites et une den-
sité importante des mentions imprimées
sont légion. Pourtant certaines notices uti-
les, lisibles et de grand format, démontrent
qu'il est possible d'être clair et informatif si
l'on se soucie un peu des patients.

Souvent, le "copier-coller" administratif
de diverses mentions aboutit à des tournu-
res absurdes. Les nombreuses fautes d'or-
thographe témoignent d'une absence de
relecture.

Les exemples de notices informatives et
cohérentes, sont rares et sont probable-
ment le fait de groupes de patients exi-
geants et persévérants, comme par exemple
les utilisateurs d'antirétroviraux.

**Copies : pas forcément mieux ni
pire que les princeps.** En 2004, la Rédac-
tion a constaté des anomalies avec des

copies tout autant qu'avec des spécialités
princeps : flacons-
vrac pour des substances
à risque ; dispositifs doseurs source de
confusion ; couleurs voisines pour des dosa-
ges différents ; plan de prise standard
(3 cases : matin, midi et soir) ne correspon-
dant pas à la posologie (une prise par jour) ;
nom de marque trop gros par rapport à la
DCI ; etc.

À l'inverse, certaines firmes commerciali-
sant des copies, comme d'autres vendant
des spécialités princeps, ont démontré qu'il
est possible de concevoir des conditionne-
ments de qualité.

**Les agences du médicament doi-
vent se ressaisir !** L'application de la
Directive européenne 2004/27/CE, qui pré-
voit quelques améliorations des condition-
nements secondaires et une évaluation des
notices avant AMM par des groupes de
patients, devrait être l'occasion pour les
agences de changer de méthode.

La transmission électronique des dossiers
de demande d'autorisation de mise sur le
marché participe à la superficialité de l'exa-
men des conditionnements des futures spé-
cialités. À partir de simples "bons à tirer"
photographiques des différents éléments
(boîte, étiquetage, notice), on peut constater
de nombreux défauts, mais le conditionne-
ment reste abstrait. C'est en manipulant de
véritables conditionnements, en utilisant les
dispositifs qui y sont joints, que l'on peut
appréhender au mieux leur adéquation à
l'utilisation par les patients.

Il est temps pour les agences d'écouter
autre chose que les doléances des firmes
pharmaceutiques, de remettre les pieds sur
terre, et de se mettre un peu à la place des
patients et des soignants.

©La revue *Prescrire*

.....
a- Un blister (plaquette thermoformée recouverte d'un
film protecteur) est dit "unitaire" quand chaque alvéole
renfermant une unité de prise porte : la dénomination
commune internationale (DCI), le nom de marque, le
dosage, le numéro de lot et la date de péremption. Ce
sont autant de facteurs d'identification et de traçabilité,
quelles que soient les conditions d'utilisation du médica-
ment.



Texte complet (7 pages, 28 références) disponible sur le Site internet
Prescrire www.prescrire.org (ou sur demande à la revue *Prescrire*)

► tent la DCI dans leur nom de marque, ce qui peut contribuer à la bonne information des patients si la DCI apparaît en plus gros caractères que le nom de marque (lire l'encadré sur le conditionnement page 147 et la version complète sur le site www.prescrire.org). Mais certaines copies arrivent encore sous nom de fantaisie, en particulier pour le conseil pharmaceutique ou l'automédication, où un même nom commercial recouvre parfois toute une gamme dite "gamme ombrelle", rassemblant des médicaments de compositions hétéroclites (n° 252 - p. 501-502 ; n° 253 - p. 586-587 ; n° 254 - p. 667-668).

Ces tendances renforcent l'intérêt de parler en DCI avec les patients, de leur apprendre à retrouver la DCI sur les boîtes, au besoin en la surlignant à l'occasion d'une dispensation.

Et la vie quotidienne des patients ?

Quelques améliorations survenues en 2004 pourront être ressenties en pratique quotidienne par les patients.

Des mises à disposition en officine de ville. Quelques médicaments auparavant commercialisés seulement à l'hôpital sont désormais disponibles en ville. Parmi les plus utiles, on retiendra l'*adrénaline* en stylo injecteur Anapen° (n° 253 - p. 581-582) : un outil appréciable pour l'auto-administration en cas de choc anaphylactique, même si son utilisation est relativement délicate. Sont également disponibles aujourd'hui à l'officine : l'*abacavir* (Ziagen°) (n° 256 - p. 821) et l'association *lopinavir + ritonavir* (Kaletra°) (n° 246 - p. 16) pour certains patients infectés par le HIV ; le *fentanyl* transmuqueux (Actiq°) (n° 252 - p. 497), antalgique opiacé ; le *lénograstime* (Granocyte°) (n° 255 - p. 736-737) remboursable dans le cadre de certaines chimiothérapies ; le *mycophénolate mofétil* oral (seulement comprimés et gélules, la solution buvable restant à l'hôpital) (CellCept°) (n° 247 - p. 102) pour la prévention des rejets de certaines greffes ; le *valganciclovir* (Rovalcyte°) (n° 247 - p. 102) pour le traitement des rétinites à cytomégalovirus (CMV) et la prophylaxie des infections à CMV après transplantation cardiaque (n° 254 - p. 647).

Le décret sur la rétrocession des médicaments aux patients ambulatoires par les pharmacies hospitalières, enfin publié en 2004 après plus de 10 ans de tergiversa-

tions, pourra peut-être faciliter l'accès à certains traitements (n° 255 - p. 780-782). Mais il est trop tôt pour en mesurer les conséquences.

Autres points positifs à noter en 2004 pour les patientes : la modification du schéma posologique recommandé pour le *lévonorgestrel* (NorLevo°) dans l'indication contraception postcoïtale (une seule prise au lieu de deux - n° 254 - p. 665 et n° 256 - p. 823) ; et la mise à disposition de *misoprostol* adapté à l'IVG médicamenteuse en ambulatoire dans un cadre réglementaire enfin complété (n° 253 - p. 572-573).

Approvisionnement chaotique.

Point négatif : les ruptures de stock ont encore été fréquentes en 2004, touchant notamment des vaccins (n° 250 - p. 390), mais aussi des cytotoxiques (n° 249 - p. 272), un anti-infectieux (*pentamidine* - Pentacarinat°) (n° 255 - p. 746), un anti-épileptique injectable (*phénytoïne* - Dilantin°) (n° 256 - p. 832). Le remplacement du vaccin DT Polio° Aventis Pasteur MSD en "rupture de stock", par Revaxis°, de la même firme mais 50 % plus cher, a choqué beaucoup de professionnels de santé et patients (n° 253 - p. 578).

Enfin, tandis que certaines firmes faisaient des efforts pour rendre leurs conditionnements plus sûrs et plus informatifs, d'autres n'ont prêté en 2004 aucune attention aux patients lors de la mise au point de leurs conditionnements. Et les autorités chargées du médicament semblent se soucier bien peu de cette question (lire en encadré page 147).

Le vent tourne

Le bilan de l'année 2000 du médicament par la revue *Prescrire* se terminait par le constat suivant : « (...) un marché du médicament encombré par une offre pléthorique ; un marché de moins en moins encadré par des agences du médicament sensibles essentiellement à la logique industrielle ; des payeurs dépourvus d'arguments de santé publique devant l'accroissement de la facture à payer » (n° 213 - p. 57-64).

On pourrait employer les mêmes termes pour décrire la situation en 2004, avec une différence de taille : les grandes firmes pharmaceutiques, trop longtemps orientées, pour des raisons boursières, vers les marchés "porteurs" rentables à court terme, sont aujourd'hui en panne sèche de progrès thérapeutique. Les médicaments qu'elles proposent, le plus souvent dans des domaines où l'on a déjà ce

qu'il faut pour soigner correctement, n'apportent pratiquement aucun progrès thérapeutique pour les patients.

Au lieu d'une réorientation de la recherche et développement vers des besoins non encore couverts, en particulier vers les maladies négligées des pays démunis, on assiste depuis quelques années à un formidable dérapage des grandes firmes, sous le regard passif des agences dites de "régulation". Les firmes font croire à l'innovation, inventent des besoins, forcent la mise sur le marché rapide de nouveautés mal évaluées, font prendre des risques sanitaires de plus en plus importants.

Les agences du médicament, financées majoritairement par les firmes, les suivent, en tentant de se protéger derrière une intense agitation administrative et le silence sur les problèmes réels, et les responsables de l'assurance maladie continuent pour l'instant à payer.

Les conséquences de ce dérapage se font maintenant clairement sentir. Des "affaires" de pharmacovigilance à répétition éclatent, non seulement parce que les nouveaux médicaments concernés ont des effets indésirables, parfois graves, mais surtout parce que ces médicaments destinés à une large utilisation n'offrent aucun avantage tangible et font donc courir des risques injustifiés à de très nombreux patients.

Les différents acteurs réagissent : le public s'interroge sur la fiabilité des agences du médicament ; les médias s'interrogent sur la fiabilité des "leaders" d'opinion devenus de véritables "dealers" de désinformation ; les patients s'interrogent sur le soutien financier des firmes à leurs associations ; les payeurs se concertent entre pays pour tenter de trouver des moyens pour endiguer les prix.

Le changement ne sera ni rapide, ni radical : les paquebots que sont les firmes multinationales, les agences du médicament ou les caisses d'assurance maladie, ont une capacité de flottaison prolongée et une inertie considérable à tout changement de direction. Mais on peut raisonnablement espérer une réorientation progressive vers un usage plus optimal des moyens thérapeutiques médicamenteux.

©La revue Prescrire



PRÉCISIONS ET CORRECTIONS

N° 258 - p. 142 - L'année 2004 du médicament

Dans le tableau des 23 nouvelles spécialités et nouvelles indications à AMM française par reconnaissance mutuelle présentées en 2004 dans la revue *Prescrire*, l'appel de **note f** figure deux fois ; en réalité le deuxième appel, concernant *fluticasone + salmétérol*, correspond à la **note g** (« par procédure d'arbitrage européen »).