

L'année 2011 du médicament : un sursaut en France en faveur des patients après Mediator°, dans un contexte de surplace général



● En 2011, dans le domaine des nouveaux médicaments, les avancées notables ont compté pour une infime proportion de la centaine de dossiers analysés par *Prescrire*. Des médicaments plus dangereux qu'utiles ont représenté environ 1 sur 6 des dossiers analysés. L'absence de progrès a correspondu à plus de la moitié des dossiers. Une tendance est à l'élargissement nocif des gammes "ombrelles" dans le domaine de l'automédication.

● Comme les années précédentes, les agences ont continué à octroyer des autorisations de mises sur le marché (AMM) prématurées, ou sur la base d'une évaluation souvent médiocre. Cette tendance est particulièrement marquée pour les médicaments destinés aux enfants, même si quelques minces progrès sont à noter.

● Après le désastre Mediator°, les autorités responsables de la protection des patients, dont l'Agence française des produits de santé (Afssaps), ont enfin

réagi en faveur des patients, avec plusieurs retraits de médicaments anciens à balance bénéfiques-risques défavorable, avec des efforts de transparence et d'information sur les risques des médicaments. Un sursaut des autorités européennes se fait toujours attendre début 2012.

● La promotion des médicaments par les firmes, néfaste pour les patients, reste agressive. La médicalisation de l'existence continue à s'intensifier, avec notamment de plus en plus de publicités en direction du grand public.

● En France, le désastre Mediator° a suscité une remise en cause de la politique du médicament. Fin 2011, quelques nouvelles dispositions favorables aux patients ont été inscrites dans la réglementation française, dont le renforcement de la transparence et de la gestion des conflits d'intérêts, mais des progrès décisifs restent à faire.

Rev Prescrire 2012 ; 32 (340) : 134-140.

En 2011, *Prescrire* a publié l'analyse indépendante de 371 dossiers de médicaments. Parmi eux, 37 nouvelles spécialités avec un nouveau nom commercial, 20 compléments de gamme et 31 copies avec un nouveau nom commercial de fantaisie (alias "copies démasquées") (a).

Marché des médicaments : nouveauté n'est pas progrès

En 2011, comme les années précédentes, certains domaines thérapeutiques à fort potentiel économique sont ciblés par les firmes, par exemple la cancérologie, les maladies cardiovasculaires et, aussi, l'ophtalmologie avec les œdèmes ou les dégénérescences maculaires. Mais les progrès cliniques ne sont pas au rendez-vous (lire le n° 339 p. 29-61).

Parmi les 92 cotations de nouveaux médicaments (avec un nouveau nom commercial) et de nouvelles indications analysés par *Prescrire* et présentés en 2011, 53 cotations sont "n'apporte rien de nouveau", soit 58 %. Seulement 3 médicaments apportent un progrès notable (cotation "apporte quelque chose") (lire la note c dans le tableau des cotations page 135). Le *bocéprévir* (Victrelis°) et le *télaprévir* (Incivo°), des avancées dans l'hépatite C chronique, commercialisés fin 2011, ont été présentés dans *Prescrire* en janvier 2012 (n° 339 p. 6-14), et figureront donc dans notre bilan 2012.

Une majorité de "fausses nouveautés". Derrière les 37 nouveaux noms commerciaux, on trouve seulement 11 nouvelles substances. On compte par ailleurs de nom- ▶▶

a- S'y ajoutent : les analyses "avec plus de recul" d'indications de médicaments déjà commercialisés, les substances copiées, les changements de libellés, les changements divers, les changements de noms, les arrêts de commercialisation.

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

Nature des dossiers		2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Nouveaux noms de spécialités vendues en officine (dont "copies démasquées")	présentées aux médecins et/ou aux pharmaciens	18	41	39	34	37	38	31 (8)	41 (13)	36 (e) (11)	40 (g) (11)
	"ciblées" pharmaciens ou grand public	8	0	3	3	7	4	11 (8)	8 (5)	13 (10)	20 (20)
Nouveaux noms de spécialités vendues seulement à l'hôpital (dont "copies démasquées")		24	14	12	16	12	18	24 (1)	11 (2)	21 (f) (3)	8 (h) (0)
Compléments de gamme (formes, dosages, présentations) de médicaments déjà commercialisés		25	12	67	38	40	26	20	25	17	20
Changements du libellé du RCP (dont nouvelles indications)		32	37 (22)	56 (25)	52 (23)	77 (46)	74 (47)	88 (47)	66 (31)	64 (28)	57 (29)
Changements divers		23	31	29	26	28	15	18	7	10	20
Changements de nom		32	11	10	7	8	6	9	13	14	5
Changements de composition		12	5	0	4	4	2	0	0	1	0
Arrêts de commercialisation pour raisons de pharmacovigilance		3	5	5	11	2	14 (b)	3 (c)	3 (d)	9	16 (i)
Arrêts de commercialisation pour autres raisons		243	206	229	143	166	120	117	164	102	182
Réanalyses "avec plus de recul"		5	2	2	2	1	2	1	1	3	1
ATU (autorisation temporaire d'utilisation)		1	1	2	0	0	0	1	6	0	0
Hors AMM		0	0	0	0	0	1	1	0	1	2
Nombre total de dossiers présentés		426	365	454	336	382	320	324	345	291	371

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

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

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

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

e- Dont 6 non commercialisées au 31 décembre 2010.

f- Dont 5 non commercialisées au 31 décembre 2010.

g- Dont 17 non commercialisées au 31 décembre 2011.

h- Dont 1 non commercialisée au 31 décembre 2011.

i- Dans le n° 328, nous avons signalé par erreur que le retrait de la spécialité *Thelin*° (*sitaxentan*) faisait suite à une décision de pharmacovigilance, alors qu'il s'agit d'un retrait à la demande de la firme devant des atteintes hépatiques mortelles.

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

Cotation <i>Prescrire</i>	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Bravo	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
Intéressant	4	4	0	1	1	2	0	0	1	0
Apporte quelque chose	9	5	6	4	8	14	6	3	3	3 (c)
Éventuellement utile	18	23	12	20	31	27	25	14	22	13
N'apporte rien de nouveau	35	34	41	38	69	79	57	62	49	53
Pas d'accord	6 (b)	7 (b)	7	19	17	15	23	19	19	16 (d)
La Rédaction ne peut se prononcer	0	6	4	2	8	3	9	6	3	7 (e)
Total	72	79	70	84	135	141	120	104	97	92

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 2001) peuvent les retrouver dans le n° 213 p. 59 et le n° 224 p. 56.

Ce tableau comprend les nouvelles spécialités (hormis les copies) et les nouvelles indications (y compris celles hors AMM) 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 disponibles sans ordonnance orientées vers le conseil officinal et l'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 :

- des *collagénases de Clostridium histolyticum* (Xiapex°) dans la maladie de Dupuytren (n° 335 p. 648-650) ;
- de la *mésalazine* (Pentasa°) dans la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn chez les enfants (n° 330 p. 262) ;
- du *tocofersolan* (Vedrop°) dans les carences en vitamine E (n° 333 p. 497).

d- Il s'agit :

- de *l'aciclovir + hydrocortisone* (Xerclear°) dans les poussées d'herpès labial (n° 332 p. 414-416) ;
- de la *bendamustine* (Levact°) dans le lymphome non hodgkinien indolent en deuxième ligne et le myélome multiple (n° 338 p. 896-897) ;
- de la *bléomycine* (Bléomycine Teva°) dans l'épanchement pleural malin (n° 335 p. 654) ;
- du *dénosumab* (Prolia°) dans l'ostéoporose post-ménopausique (n° 329 p. 168-172) ;
- du *dénosumab* (Prolia°) dans la perte osseuse au cours du cancer de la prostate (n° 329 p. 168-172) ;
- du *docétaxel* (Taxotere° ou autre) dans le traitement adjuvant des cancers du sein (n° 329 p. 178) ;
- de *l'erlotinib* (Tarceva°) dans le traitement de "maintenance" du cancer du poumon non à petites cellules (n° 332 p. 418) ;
- de *l'exénatide* (Byetta°) dans le diabète de type 2 en association avec les glitazones (n° 328 p. 94) ;
- de la *fampridine* (Fampyra°) dans la sclérose en plaques avec troubles de la marche (n° 337 p. 814) ;
- du *lanthane* (Fosrenol°) avec plus de recul chez les malades insuffisants rénaux chroniques dialysés (n° 329 p. 177) ;
- du *lanthane* (Fosrenol°) chez les malades insuffisants rénaux chroniques non dialysés (n° 329 p. 177) ;
- du *méthotrexate* à 10 mg (Imeth°) un dosage fort en rhumatologie (n° 331 p. 346) ;

- de la *moxifloxacin*e (IziloX° injectable) dans les pneumonies communautaires et les infections de la peau (n° 327 p. 12 + 328 II de couv) ;
- de *l'omalizumab* (Xolair° 75 mg) un dosage faible dans l'asthme persistant sévère (n° 332 p. 426) ;
- du *prucalopride* (Resolor°) dans la constipation chronique chez les femmes (n° 328 p. 90-94) ;
- de la *toxine botulique A* (Botox°) dans la migraine (n° 335 p. 655-658).

e- Il s'agit :

- de *l'abatcept* (Orencia°) dans l'arthrite juvénile idiopathique (n° 328 p. 95-96) ;
- de *l'alglucosidase alfa* (Myozyme°) dans la forme tardive de la maladie de Pompe (n° 336 p. 735) ;
- du *bévacizumab* (Avastin°) hors AMM, dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (n° 331 p. 335-340) ;
- du *cabazitaxel* (Jevtana°) dans le cancer de la prostate métastaté (n° 336 p. 731-733 + n° 337 p. 802) ;
- de la *quetiapine* (Xeroquel LP°) dans le traitement préventif des épisodes dépressifs du trouble bipolaire (n° 332 p. 408-413) ;
- du *rituximab* (Mabthera°) dans le traitement d'entretien dans le lymphome folliculaire (n° 338 p. 895) ;
- du *sunitinib* (Sutent°) dans les tumeurs neuroendocrines du pancréas (n° 337 p. 815).

► breuses "fausses nouveautés", qui, sauf exception, n'ont pas une balance bénéfices-risques plus favorable que d'autres traitements, voire plus défavorable :

– 2 formes recombinantes de substances déjà connues, telles la *corifol-litropine alfa* (Elonva°), une FSH recombinante dans la stimulation ovarienne (n° 329 p. 174) ; et le *conestat alfa* (Ruconest°), un inhibiteur de la C1 estérase dans la crise d'angioedème héréditaire (n° 336 p. 734) ;

– 4 anciennes substances, notamment recyclées dans de nouvelles indications : l'*amifampridine* alias *3,4-diaminopyridine* (Firdapse°) utilisée depuis plus de 30 ans dans le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (n° 329 p. 176), la seule qui apporte un petit progrès ; la *fampridine* alias *4-aminopyridine* (Fampyra°), un ancien poison utilisé contre les oiseaux au début des années 1990, devenue commercialisée chez les patients atteints de sclérose en plaques gênés par des troubles de la marche (n° 337 p. 814) ; la *quétiapine* (Xeroquel LP°) un neuroleptique (n° 332 p. 408-413) autorisé depuis 1997 aux États-Unis d'Amérique et au Royaume-Uni ; et le *prucalopride* (Resolor°), un stimulateur de la motricité digestive connu depuis la fin des années 1990, devenu autorisé dans la constipation chronique chez les femmes (n° 328 p. 89 et p. 90-94) ;

– 3 "me-too" de substances déjà connues : l'*eslicarbazépine* (Zebinix°), me-too de l'*oxcarbazépine* (Trileptal° ou autre) dans l'épilepsie partielle (n° 331 p. 333) ; l'*histréline* (Vantas°), n^{ème} agoniste de la gonadotrophine dans le cancer de la prostate (n° 336 p. 728) ; la *vélaglucérase alfa* (Vpriv°), quasi-copie de l'*imiglucérase* (Cerezyme°) dans la maladie de Gaucher de type 1 (n° 331 p. 334).

Évaluation par les agences : doutes et insuffisances. En 2011, *Prescrire* a constaté à plusieurs reprises l'indigence de l'évaluation de certains médicaments, cautionnée par les autorités de santé qui octroient des AMM imprudentes. Par exemple :

– le manque de données pour cerner la balance bénéfices-risques (cotation "la Rédaction ne peut se prononcer" ; lire la note **e** du tableau des cotations page 135) ;

– des abus de statistiques, notamment des analyses en sous-groupes, de faible niveau de preuves, pour le *docétaxel* (Taxotere° ou autre) dans le traitement adjuvant des cancers du sein (n° 329 p. 178) ;

– une complaisance dangereuse, notamment avec l'autorisation d'un anticorps monoclonal, le *dénosumab* (Prolia°), pour prévenir les fractures liées à l'ostéoporose malgré ses nombreux effets indésirables (n° 329 p. 167) ; etc.

Environ une nouveauté sur six à éviter. Toujours en 2011, environ une analyse de *Prescrire* sur six a conclu "pas d'accord" (16 sur 92, soit 17 %), c'est-à-dire que le médicament est à éviter dans l'indication concernée (lire la note **d** dans le tableau des cotations page 135).

Les soignants ont à garder en mémoire et à informer les patients qu'une AMM n'équivaut pas forcément à une balance bénéfices-risques favorable (n° 328 III de couv.). Lire aussi l'encadré page 137.

Praticité : ne pas compter sur les associations à doses fixes. Lors de l'analyse des nouveaux médicaments, *Prescrire* examine aussi l'amélioration de la praticité.

Des firmes mettent en avant des associations à doses fixes pour faciliter certains traitements. En pratique, ces associations ne permettent pas une adaptation précise des doses et favorisent une multiplication des effets indésirables et des interactions (n° 332 p. 407).

L'association à doses fixes *aciclovir + hydrocortisone* (Xerclear°) dans l'herpès labial a une balance bénéfices-risques défavorable (n° 332 p. 414-416). Les autres associations présentées en 2011 n'apportent aucun progrès : *amlodipine + telmisartan* (Twynsta°) dans l'hypertension artérielle (n° 335 p. 652) ; *dutastéride + tamsulosine* (Combodart°) dans l'hypertrophie bénigne de la prostate (n° 332 p. 419) ; *ibuprofène + codéine* (Antarène codéine°) dans les douleurs modérées (n° 332 p. 417).

En dehors de quelques formes buvables bienvenues en pédiatrie (lire ci-dessous) et de la forme orodispersible du *vardénafil* (Levitra°) pour certains hommes gênés par une

dysfonction érectile (n° 330 p. 265), les améliorations des modalités d'administration restent attendues. Notamment, la forme nasale de *fentanyl* (Pecfent°) dans les douleurs cancéreuses n'est pas un progrès (n° 335 p. 651).

Gammes "ombrelles" : inflation malgré les risques. En 2011, les gammes "ombrelles" continuent à être élargies dans le domaine de l'automédication : "Actifed°" (n° 332 p. 422 ; n° 338 p. 908), "Doli°" (n° 331 p. 341), "Vicks°" (n° 338 p. 901) ; etc. ; ainsi que la gamme "Alko°" (n° 337 p. 826) parmi les médicaments soumis à prescription médicale. Pourtant, derrière ces noms se trouvent des substances très différentes, et ces gammes font courir aux patients des risques de confusions. Leur prescription et leur conseil sont à éviter.

Médicaments chez les enfants : quelques progrès, mais insuffisances d'évaluation et de conditionnement. Depuis la mise en place du Règlement pédiatrique dans l'Union européenne, le nombre de médicaments autorisés chez les enfants a un peu augmenté. Souvent le conditionnement est marqué par la non-qualité (lire dans ce numéro page 143). Et souvent l'évaluation est encore insuffisante. C'est le cas pour l'*abatacept* (Orencia°) dans l'arthrite chronique juvénile (n° 328 p. 89 et 95-96) et l'*atazanavir* (Reyataz°) chez les enfants infectés par le HIV (n° 330 p. 253).

Certains médicaments autorisés chez les enfants sont des avancées notables, malgré leurs limites, et sont trop rares :

– la *mésalazine* (Pentasa° ou autre) dans certaines maladies inflammatoires digestives chez les enfants, mais dont la présentation n'est pas adaptée à tous les enfants concernés par l'AMM (n° 330 p. 262) ;

– la *vitamine E pégylée* buvable (alias *tocofersolan*) (Vedrop°) qui évite les injections douloureuses de *vitamine E* (n° 333 p. 497).

D'autres médicaments autorisés chez les enfants apportent un petit progrès :

– le *bosentan* buvable (Tracleer°) dans l'hypertension artérielle pulmonaire (n° 329 p. 184) ;

– le *latanaprost* (Xalatan^o) après un bêtabloquant en collyre dans les hypertensions intraoculaires (n^o 333 p. 494) ;

– le *losartan* buvable (Cozaar^o) dans l'hypertension artérielle, mais avec un conditionnement source d'erreurs, d'accès restreint et coûteux (n^o 329 p. 181) ; et le *valsartan* buvable (Tareg^o) prêt à l'emploi et remboursable, spécialité pharmaceutique de référence parmi les sartans chez les enfants en 2011 (n^o 327 p. 10 ; n^o 338 p. 900). Lire aussi dans le n^o 339 p. 55-56.

Médicaments orphelins : essoufflement. Selon la réglementation européenne, le statut de "médicament orphelin" est attribué par la Commission européenne, sur avis de l'agence européenne du médicament (EMA), à des médicaments destinés à des patients atteints de maladies rares. Les firmes qui les développent et les commercialisent bénéficient de certains avantages : exclusivité commerciale, aides diverses, etc. En 2011, pour les 6 médicaments orphelins présentés dans *Prescrire*, le constat est le même que pour les autres médicaments : pas d'avancée majeure.

Des substances copiées d'intérêt inégal pour les soins. En 2011, les balances bénéfiques-risques de 27 substances nouvellement copiées en France ont été présentées dans *Prescrire*.

Dix d'entre elles sont utiles dans certaines situations de soins (notation "++") : le *baclofène* intradural dans certaines spasticités chroniques sévères (n^o 332 p. 424) ; le *clobétasol*, un dermocorticoïde d'activité très forte dans certaines affections dermatologiques (n^o 328 p. 104) ; la *dacarbazine* dans certains cancers (n^o 330 p. 264) ; l'*époprosténol* dans l'hypertension artérielle pulmonaire (n^o 328 p. 104-105) ; le *létrazole* dans certains cancers du sein (n^o 333 p. 507) ; le *lévétiracétam* dans diverses formes d'épilepsie (n^o 336 p. 742) ; le *méropénem* (n^o 337 p. 824) et la *técoplanine* dans certaines infections sévères (n^o 331 p. 344-345) ; le *modafinil* dans la narcolepsie (n^o 329 p. 183-184) ; et le *valsartan* associé ou non à l'*hydrochlorothiazide* ►►

Des médicaments à éviter, mais toujours là début 2012

De nombreux médicaments plus dangereux qu'utiles sont toujours commercialisés en France, et pour certains depuis plusieurs décennies. Ont été pointés en 2011, par ordre de publication dans *Prescrire* :

– le *nimésulide* (Nexen^o ou autre), un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), en raison d'atteintes hépatiques (n^o 327 p. 22-23, n^o 335 p. 659) ;

– les antitussifs antihistaminiques H1, en raison des sédations et des effets atropiniques (n^o 329 p. 179) ;

– la *dronédarone* (Multaq^o), un antiarythmique, en raison d'atteintes hépatiques et de troubles cardiaques (n^o 329 p. 187, n^o 331 II de couv. ; n^o 339 p. 17-18) ;

– les terpènes, en raison de troubles neuropsychiques (dont des convulsions) particulièrement chez les jeunes enfants. En 2011, des terpènes entraient toujours dans la composition de médicaments destinés aux enfants, notamment des suppositoires (n^o 329 p. 193). Depuis fin 2011, l'Agence française des produits de santé (Afssaps) a contre-indiqué leur usage dans les suppositoires chez les enfants de moins de 30 mois (n^o 340 p. 107) ;

– la *trimétazidine* (Vastarel^o ou autre) commercialisée dans les angors, les vertiges, certains troubles visuels et les acouphènes, en raison de troubles extrapyramidaux, de chutes et de thrombopénies (n^o 332 p. 421). En 2011, l'Afssaps a déclenché une procédure d'arbitrage européenne ;

– la *pholcodine* (Biocalyptol^o ou autre), un opioïde antitussif, en raison des risques mal cernés de survenue d'allergies aux curares lors d'anesthésies (n^o 331 p. 349). En 2011, l'Afssaps a seulement conditionné leur accès à une prescription médicale (inscription sur la liste I des substances vénéneuses) pour en limiter l'usage (n^o 333 p. 498) ;

– des décongestionnants vasoconstricteurs par voie orale et nasale (*éphédrine*, *naphazoline*, *oxymétazoline*, *phényléphrine*, *pseudoéphédrine* et *tuaminoheptane*), en raison des risques cardiovasculaires parfois mortels (infarctus du myocarde, troubles du rythme, hypertension artérielle, etc.). Courant 2011, l'Af-

saps a seulement fait modifier les RCP (n^o 335 p. 660) ;

– le *fer dextran* (Ferrisat^o) en raison d'un surcroît d'hypersensibilité par rapport au *fer saccharose* (Venofer^o) (n^o 335 p. 668) ;

– le *méprobamate* encore présent dans la composition de certaines spécialités (Kaologeais^o dans les troubles fonctionnels digestifs avec anxiété, et Precyclan^o dans le syndrome prémenstruel), en raison d'effets indésirables cutanés et hématologiques sévères, et de syndromes de sevrage (n^o 336 p. 737) ;

– la *bupropione* (Zyban^o), un dérivé amphétaminique, et la *varénicline* (Champix^o), un agoniste partiel des récepteurs à l'acétylcholine, dans le sevrage tabagique, en raison notamment d'accidents cardiovasculaires et de troubles neuropsychiques (n^o 329 p. 179 ; n^o 336 p. 747 et 755-756 ; n^o 338 p. 903-904) ;

– la *quinine* (Hexaquine^o ou autre) dans les crampes, en raison de troubles hématologiques, de troubles du rythme cardiaque et d'hypersensibilités (n^o 337 p. 807 et p. 820-821) ;

– la *méquitazine* (Primalan^o), un antihistaminique H1 "sédatif" et "atropinique" dans les allergies, en raison d'un surcroît de troubles du rythme cardiaque comparé à d'autres antihistaminiques H1. En 2011, l'Afssaps a seulement inscrit la *méquitazine* sur la liste I des substances vénéneuses (n^o 337 p. 819) ;

– le *ropinirole*, un agoniste dopaminergique dans le syndrome des jambes sans repos (Adartrel^o) (n^o 338 p. 899) ;

– l'*orlistat* (Alli^o, Xenical^o) dans le surpoids, en raison des effets indésirables et des interactions disproportionnés au regard de la perte de poids marginale et transitoire (n^o 338 p. 910) ;

– etc.

Certaines de ces spécialités ont été déremboursées fin 2011, notamment celles à base de *dronédarone* (n^o 339 p. 17), de *nimésulide* et de *quinine* dans les crampes. Ces mesures limitent certes la consommation et donc le nombre de patients exposés, mais elles ne sont qu'un pis-aller et adressent aux patients un message trouble. La solution vraiment efficace est le retrait du marché (n^o 338 p. 898-900).

©Prescrire

Remise en cause en France : quelques premiers pas en 2011

En 2011, en France, une remise en cause de la politique du médicament a été déclenchée par le désastre Mediator[®] (n° 335 p. 697-700).

En mars 2011, *Prescrire* a publié sur son site internet (www.prescrire.org) 57 propositions, argumentées au fil des numéros depuis longtemps, pour se protéger d'autres désastres et redresser le cap de la politique du médicament en faveur des besoins de santé des patients et de la santé publique (n° 330 p. 261 et 304-306).

Une loi sur les médicaments a été votée en France le 19 décembre 2011.

Elle comporte quelques avancées dans l'intérêt des patients :

- un renforcement de la gestion des conflits d'intérêts dans les agences ;
- une amélioration de la transparence de certaines réunions des agences ;
- un encadrement de la prescription hors autorisation de mise sur le marché (AMM) ;
- un encadrement renforcé des dispositifs médicaux.

Mais, il manque plusieurs mesures décisives :

- un développement fort d'une recherche clinique plus indépendante des firmes ;
- un accès public aux bases de données de pharmacovigilance, comme dans d'autres pays tels le Canada, les États-Unis d'Amérique, les Pays-Bas ou le Royaume-Uni (n° 337 p. 830) ;
- une comparaison versus un traitement de référence pour l'octroi d'une AMM, ou d'un remboursement ;
- une prise en compte de la praticité des médicaments et des risques liés à leur conditionnement (lire dans ce numéro page 147) ;
- un renforcement des formations initiales et continues des soignants sur les médicaments.

À suivre.

©Prescrire

► dans l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque et le post-infarctus du myocarde récent (n° 336 p. 743).

À l'inverse, plusieurs de ces substances copiées sont à déconseiller (cotation "- -") : le *milnacipran* dans les dépressions sévères (n° 338 p. 906) ; le *nicorandil* dans l'angor (n° 336 p. 742) ; et la *rivastigmine* dans la maladie d'Alzheimer et certaines démences liées à la maladie de Parkinson (n° 337 p. 824-825).

Une demande d'AMM pour des copies est pourtant l'occasion pour les agences de réévaluer l'intérêt d'une substance, pouvant amener à refuser les copies dont la balance bénéfices-risques est défavorable, et à retirer l'AMM des princeps.

Protéger les patients

En 2011, en France, les autorités de santé ont commencé à réagir afin de mettre les patients à l'abri de certains médicaments plus dangereux qu'utiles (lire en encadré page 139).

Retraits du marché : protection la plus efficace, souvent tardive.

La réévaluation des médicaments aboutit parfois à des actions qui vont dans l'intérêt des patients, notamment des retraits du marché s'il s'avère que leur balance bénéfices-risques est défavorable.

En 2011, en France, l'Afssaps a enfin retiré du marché certaines de ces spécialités, parfois très anciennes :

- le *buflomédil* (Fonzylane[®] ou autre), un vasodilatateur commercialisé pendant plus de 30 ans (n° 327 p. 21, n° 329 p. 179) ;
- l'association à doses fixes *clorazépate + acépromazine + acéprométazine* (Noctran[®]) commercialisée pendant près de 40 ans dans l'insomnie (n° 335 p. 659) ;
- le *kétoconazole* oral (Nizoral[®]), un antifongique exposant à un surcroît de troubles hépatiques graves (n° 335 p. 667) ;
- certaines spécialités à base de *méprobamate* (Equanil[®] et Méprobamate Richard[®]) commercialisées pendant plus de 40 ans dans le sevrage alcoolique ; et l'association à doses fixes *méprobamate + acéprométazine* (Mépronizine[®]) commercialisée pen-

dant près de 50 ans dans l'insomnie (n° 333 p. 501 ; n° 335 p. 659 ; n° 336 p. 737) ;

- la multiple association à doses fixes Paps[®] poudre (*acide salicylique + terpènes (camphre, lévomenthol, huile essentielle de lavande) + bismuth + zinc + acide borique*) commercialisée pendant près de 50 ans dans le prurit (n° 338 p. 909) ;

- les spécialités à base de *pioglitazone* (Actos[®]), un antidiabétique (retrait en France mais maintien par la Commission européenne sur avis de l'EMA) (n° 335 p. 665).

D'autres retraits bienvenus sont aussi à noter :

- les associations à base de *dextropropoxyphène* (Di-Antalvic[®] ou autre) commercialisées pendant plus de 45 ans dans les douleurs, retirées du marché suite à une réévaluation européenne (n° 327 p. 21, n° 328 p. 99) ;

- le *célécoxib* (Onsenal[®]) dans la polyposé adénomateuse familiale, dont l'AMM européenne a été retirée faute des données complémentaires que la firme avait l'obligation de fournir (n° 333 p. 498) ;

- la *bécaplermine* (Regranex[®]) (n° 335 p. 663), la *drotrécogine alfa* (Xigris[®]) (n° 338 p. 909) et le *sitaxentan* (TheLin[®]) (n° 328 p. 106-107). Ces trois spécialités ont été retirées du marché à la demande des firmes, et non des agences.

Des décisions d'agences favorables aux patients, avec des limites. Quelques positions ou décisions des agences du médicament prises en 2011, et favorables aux patients, sont à noter :

- les refus de l'Afssaps et de l'EMA pour une utilisation hors prescription du *sumatriptan* dans la migraine (n° 336 p. 736) ;
- la modification cohérente des indications et des posologies des pénicillines M (*cloxacilline* (Orbénine[®]) et *oxacilline* (Bristopen[®] ou autre)), des médicaments anciens et utiles pour les soins, suite à une réévaluation de l'Afssaps (n° 336 p. 740-741).

Cependant, d'autres décisions sont des demi-mesures, telle la nouvelle contre-indication introduite par l'Afssaps de n'utiliser les antitussifs anti-histaminiques H1 que chez les enfants de moins de 2 ans, alors que leur balance bénéfices-risques est

défavorable aussi chez les enfants plus âgés et chez les adultes. Il vaudrait mieux les retirer du marché (n° 329 p. 179).

Communication par les agences sur les effets indésirables : encore trop peu visible ou dispersée. Les informations diffusées par les agences aux soignants sont utiles pour les aider à gérer au mieux leur panoplie thérapeutique et à choisir les médicaments les mieux adaptés aux patients. En 2011, l'Afssaps a tendu à renforcer cette information, par exemple :

- liniments oléocalcaires : risques de brûlures quand ils sont préparés par les patients à la maison (n° 328 p. 107) ;
- *dronédarone* (Multaq°) : atteintes hépatiques et troubles cardiaques (n° 329 p. 187 + n° 331 II de couv) ;
- *somatropine* (Maxomat° ou autre) : augmentation de la mortalité liée aux troubles vasculaires cérébraux et aux tumeurs osseuses (n° 328 p. 107) ;
- *strontium* (Protelos°) : nombreux effets indésirables cardiovasculaires, cutanés, etc. (n° 330 p. 268) ;
- *dasatinib* (Sprycel°) : hypertensions artérielles pulmonaires (n° 332 p. 429).

Toutefois, de nombreuses autres informations, aussi utiles, sont moins visibles, car noyées dans des résumés des caractéristiques (RCP) ou les notices des médicaments, des résumés d'actions de commissions d'agences ou des rapports d'évaluation (respectivement dénommés en anglais "steps taken after authorisation" ou "assessment report" pour l'EMA) :

- *tianeptine* (Stablon°) : troubles cutanés ajoutés dans le RCP, mais tous ne sont pas signalés dans la notice destinée aux patients en 2011 (n° 337 p. 826) ;
 - *natalizumab* (Tysabri°) : données sur les infections (dont des leucoencéphalopathies multifocales progressives) et les hypersensibilités dans un compte rendu de la commission de pharmacovigilance de l'Afssaps (n° 333 p. 508) ;
 - *thalidomide* (Thalidomide Celgene°) : données sur les pertes auditives dans des "steps taken" (n° 336 p. 747).
- etc. ►►

Après Mediator° : quelques avancées en France, mais inertie au niveau européen

Secouées par le désastre du Mediator° et le constat de graves défaillances dans l'encadrement du marché du médicament en France, les autorités de santé françaises ont procédé à certaines améliorations dans leur fonctionnement et leurs décisions courant 2011 (n° 332 p. 421 ; n° 336 p. 782-785) (lire en encadré page 138). Par exemple :

- l'Agence française des produits de santé (Afssaps) a enfin fait de vrais efforts de transparence : les séances de travail de la Commission d'autorisation de mise sur le marché (AMM) font dorénavant l'objet d'une information dans des comptes rendus détaillés et rendus publics après un délai de quelques mois ; certains débats filmés sont mis en ligne sur le site internet de l'Afssaps, mais non en totalité ; les ordres du jour de la Commission d'AMM sont rendus publics. Auparavant, les comptes rendus de cette commission étaient squelettiques, et aucun débat n'était filmé et rendu public ;
- l'Afssaps a été le moteur de plusieurs réévaluations de médicaments à l'échelle européenne, dont : la *pholcodine*, la *pioglitazone* (Actos°, et associée à la *metformine* dans Competact°), la *trimétazidine* (Vastarel° ou autre) ;
- l'Afssaps a décidé le retrait du marché de plusieurs médicaments à balance bénéfices-risques défavorable (lire dans ce numéro page 138) ;
- les pouvoirs publics ont davantage pris en compte des recommandations de la Commission de la transparence concernant le déremboursement de plusieurs médicaments dont le service médical rendu (SMR) est coté "insuffisant", pour certains depuis plusieurs années (n° 338 p. 898-900).

En revanche, les autorités européennes n'ont pas encore évolué sur plusieurs points, notamment :

- l'opacité sur les données de pharmacovigilance reste de mise, par exemple avec la rétention d'information sur les risques de cancers de la vessie liés à la *pioglitazone* (n° 336 p. 775) ;
- les doutes sur la sécurité des médicaments qui bénéficient encore aux firmes, au détriment des patients : maintien des AMM suite à la réévaluation de certains médicaments, malgré des risques établis,

tels la *dronédarone*, le *nimésulide*, la *pioglitazone*, la *pholcodine* et la *varénicline* (lire en encadré page 137) ;

- la consultation publique de l'Agence européenne du médicament (EMA), mise en ligne fin 2010, dans laquelle elle propose de rendre exceptionnelles les comparaisons versus médicament de référence en privilégiant le placebo (n° 333 p. 535) ;
- la Commission européenne a laissé aux firmes les étapes cruciales que sont la détection des signaux et l'interprétation des données de pharmacovigilance aux firmes (site www.isdbweb.org) ;
- la Commission européenne s'entête à vouloir lever les obstacles à la communication directe des firmes avec le public pour les médicaments de prescription. Suite à l'opposition citoyenne fin 2010, elle a dû revoir ses propositions visant à permettre la publicité auprès du public pour les médicaments de prescription sous couvert d'"information". Cependant, les propositions modifiées rendues publiques en octobre 2011 laissent encore la porte ouverte à cette publicité, notamment avec la proposition de légalisation de la publicité de rappel (a) (site english.prescrire.org).

Pour faire progresser les autorités en faveur de la sécurité des patients, les actions citoyennes ou collectives sont à encourager, par exemple celles menées par des associations de patients telles Amalyste (association de victimes des syndromes de Lyell et de Stevens Johnson) et Act-up (association pour les personnes vivant avec le HIV), des associations membres du Collectif Europe et Médicament (b) (Prix Prescrire sur le site www.prescrire.org).

©Prescrire

.....
a- La publicité de rappel est une pratique marketing qui a pour objectif de faire mémoriser le nom de marque d'un médicament par le grand public en utilisant toutes les occasions possibles pour communiquer sur ce médicament, notamment en exploitant des images de marque et en utilisant des messages qui font appel aux émotions.

b- Créé en mars 2002, fort de plus de soixante organisations membres réparties dans douze pays de l'Union européenne, le Collectif Europe et Médicament est composé des quatre grandes familles des acteurs de la santé : associations de malades, organisations familiales et de consommateurs, organismes d'assurance maladie et organisations de professionnels de santé (site www.prescrire.org).

Promotion envahissante

Face à l'omniprésence de la promotion des médicaments par les firmes, et à la faiblesse de l'encadrement, les soignants et les patients ont intérêt à rester critiques.

Ne pas confondre publicité et information. Les soignants et les patients doivent garder en mémoire que la publicité faite par les firmes sur leurs médicaments ne peut pas être de l'information.

L'efficacité est mise en valeur aux dépens des effets indésirables largement minimisés, voire non mentionnés : c'est le cas pour la *varénicline* (Champix^o) dans le sevrage tabagique (n^o 336 III de couv.), l'association à doses fixes *tramadol + paracétamol* (Ixxprim^o, Zaldiar^o) dans la douleur (n^o 329 III de couv. et n^o 337 III de couv.), le *kétoprofène* en gel (Ketum^o) dans certaines douleurs rhumatologiques (n^o 328 III de couv.), etc.

Citer ou faire citer leurs médicaments : une obsession des firmes. Pour les firmes, tous les moyens et tous les prétextes sont bons pour citer ou faire citer leurs médicaments :

- communications promotionnelles via un logiciel de gestion des dossiers de patients (n^o 336 p. 788) ;
- "formation" de soignants (n^o 331 III de couv.) ;
- cadeaux offerts aux soignants. Il est prouvé que même les petits cadeaux "de valeur négligeable" induisent de la part de ceux qui les reçoivent une réciprocité et mettent ainsi les soignants sous influence, souvent inconsciemment (n^o 335 p. 641, p. 694-696 et III de couv.) ;
- envoi aux soignants, par une firme, de courriels et de courriers factices, émanant de patients et remerciant leur médecin de leur avoir prescrit un des médicaments de la firme (n^o 330 p. 310) ;

- incitation à la médicalisation de l'existence par l'invention de maladies (alias disease mongering en anglais), particulièrement dans le domaine de la psychiatrie (n^o 333 p. 552-553) ;

- financement des associations de patients. Selon une enquête de Health Action International (HAI), un réseau international d'organisations et de citoyens œuvrant notamment pour l'usage rationnel des soins et des médicaments, les associations de patients financées par les firmes sont majoritairement en faveur de l'"information" sur les médicaments directement par les firmes (n^o 335 p. 693) ;

- harcèlement et dénigrement de chercheurs par le syndicat des firmes pharmaceutiques danoises (n^o 328 p. 141) ;

- etc. ;

Encadrement de la publicité : efficacité douteuse. Dérives publicitaires : peu de sanctions de l'Afssaps. Les interdictions de publicité à destination des professionnels de santé, publiées au *Journal Officiel* français ont été peu nombreuses en 2011. Comme les autres années, les motifs d'interdiction sont graves : extension d'indication abusive, incitation à la prescription hors AMM, notamment pendant la grossesse dans le cas de Primalan^o (*méquitazine*), exagération de l'efficacité, etc. (n^o 333 p. 499-500 ; n^o 340 p. 106). Les mises en demeure de modifier une publicité ne sont pas publiées. Les soignants ont donc été exposés à un certain nombre de publicités mensongères sans le savoir (n^o 327 p. 68).

En Suisse, malgré une réglementation plus contraignante, imposant que les publicités pour les médicaments soient basées sur des preuves, le constat est déplorable : la moitié des allégations ne se vérifient pas dans les références citées, ou sont

basées sur des références biaisées (n^o 327 p. 68).

Poursuivre l'évolution au bénéfice des patients

En France, l'année 2011 a été marquée d'un côté par l'absence de progrès majeurs pour les soins en termes de nouveaux médicaments ou nouvelles indications ; mais, de l'autre, par quelques améliorations pour la sécurité des patients suite au désastre Mediator^o : retraits du marché de médicaments plus dangereux qu'utiles, développement d'une culture de transparence, et autres éléments de la politique du médicament dont il faudra évaluer l'impact pratique et la pérennité. Au niveau européen, les autorités restent dans l'inertie, et un sursaut se fait encore attendre en ce qui concerne les intérêts des patients.

Les firmes devraient s'attacher à assurer la qualité pharmaceutique des médicaments (n^o 337 p. 855) et l'approvisionnement de ceux qui ont un intérêt clinique, tels la *spiramycine* buvable (Rovamycine^o) dont la commercialisation a cessé en 2011 (n^o 333 p. 503), ou les *anticorps antidigitaliques de mouton* trop souvent en rupture de stock et remplacés sous divers noms de spécialités ou divers dosages (ex- Digidot^o, Digifab^o) (n^o 333 p. 501).

Une remise en cause générale est aussi nécessaire : pour les soignants, en prenant de la distance avec les firmes (n^o 330 p. 312-313) et les médicaments ; pour les patients en ne comptant pas trop sur les médicaments (n^o 336 p. 721 et p. 782-785) ; et pour tous en sélectionnant des sources fiables d'information sur les médicaments.

©Prescrire