

## L'année 2012 du médicament Progrès en berne, mesures timides pour la protection des patients



### Résumé

- En 2012, les progrès thérapeutiques ont été minimes, 15 nouveaux médicaments ou nouvelles indications sont dangereux.
- Le peu d'avancées pour mieux soigner contraste avec les prix disproportionnés parfois accordés à des médicaments, surtout en oncologie.
- Les quelques mesures bénéfiques pour les patients prises par les autorités de santé, notamment en termes de retraits du marché ou de remboursements justifiés par les risques, sont insuffisantes au regard de la pression constante exercée par les firmes pour vendre toujours plus.

Rev Prescrire 2013 ; 33 (352) : 134-137.

**E**n 2012, *Prescrire* a publié l'analyse méthodique de 278 dossiers de médicaments, parmi lesquels 34 nouvelles spécialités avec un nouveau nom commercial, 30 nouvelles indications de spécialités déjà existantes, des substances copiées, des compléments de gamme, des changements de libellés, de noms de spécialité, de composition et autres.

### Un marché des médicaments envahi par des "non-progrès"

En 2012, dans la continuité des années précédentes, peu de progrès sont notables parmi les nouveautés analysées (nouveaux médicaments et nouvelles indications) : seuls 4 médicaments ont constitué une avancée pour mieux soigner, dont un commercialisé depuis plusieurs années et analysé en 2012 avec plus de recul (voir le tableau page 135). Parmi les 18 progrès notés, la plupart ont été minces, sans apporter de changement important dans les habitudes de prescription : 14 cotations ont été "Éventuellement utile".

Pour 7 autres nouvelles spécialités ou nouvelles indications, les données accessibles étaient insuffisantes pour cerner la balance bénéfices-risques (cotation "La Rédaction ne peut se prononcer"), principalement dans des maladies rares et dans le mélanome métastasé (voir le tableau page 135).

**Une "nouauté" sur cinq à éviter.** La moitié des nouveaux médicaments ou des nouvelles indications n'apportent pas de progrès : sur 82 cotations, 42 ont été "N'apporte rien de nouveau". Année après année s'accumulent de nombreux médicaments sans intérêt démontré par rapport à ceux dont on dispose. Et certains s'avèrent dangereux après quelques années de recul.

Plus inquiétant encore, la proportion de nouveautés ayant une balance bénéfices-risques défavorable reste élevée en 2012 : 15 cotations "Pas d'accord" sur 82, soit environ 18 % des nouveaux médicaments ou des nouvelles indications analysés. Ces médicaments, qui n'auraient pas dû être autorisés dans ces indications, s'ajoutent à de nombreux autres déjà sur le marché que les autorités de santé auraient déjà dû retirer, dont certains depuis longtemps (lire pages 138 à 141).

**L'inflation des prix des médicaments se poursuit.** Lors de la commercialisation de nouveaux médicaments, les firmes cherchent à obtenir des pouvoirs publics des prix de vente toujours plus élevés (n° 342 p. 291). Le domaine de la cancérologie est un des secteurs où les dépenses médicamenteuses atteignent des niveaux disproportionnés : environ 3 600 € par mois, pour l'*abiratéron* (Zytiga®) dans le cancer de la prostate métastasé (n° 341 p. 171) ; environ 4 400 € par mois pour le *dasatinib* (Sprycel®) dans certaines leucémies (n° 336 p. 729) ; environ 2 900 € à 4 100 € par mois pour l'*évérolimus* (Afinitor®) dans les tumeurs endocrines du pancréas (n° 342 p. 253). De plus, la dépense atteint environ 2 120 € par mois pour la *pirféridone* (Esbriet®), un médicament plus dangereux que bénéfique dans la fibrose pulmonaire idiopathique (n° 350 p. 889).

Ces coûts médicamenteux sont sans rapport avec le progrès qu'apportent ces médicaments.

Par ailleurs, pour la *quétiapine* (Xeroquel LP®), la dépense est 10 fois à 20 fois plus élevée qu'avec les médicaments de référence. La promotion pour ce neuroleptique coûteux sans avantage démontré, se fait aux dépens de la collectivité (n° 339 p. 17). ►►

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

Nature des dossiers		2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Nouveaux noms de spécialités vendues en officine (nombre de "copies démasquées")	présentées aux médecins et/ou aux pharmaciens	41	39	34	37	38	31 (8)	41 (13)	36 (11)	40 (a) (11)	38 (b) (14)
	"ciblées" pharmaciens ou grand public	0	3	3	7	4	11 (8)	8 (5)	13 (10)	20 (20)	18 (15)
Nouveaux noms de spécialités vendues seulement à l'hôpital (nombre de "copies démasquées")		14	12	16	12	18	24 (1)	11 (2)	21 (3)	8 (c) (0)	9 (d) (3)
Compléments de gamme (formes, dosages, présentations) de médicaments déjà commercialisés		12	67	38	40	26	20	25	17	20	14
Changements du libellé du RCP (nombre de nouvelles indications)		37 (22)	56 (25)	52 (23)	77 (46)	74 (47)	88 (47)	66 (31)	64 (28)	57 (29)	54 (30)
Changements divers		31	29	26	28	15	18	7	10	20	13
Changements de nom		11	10	7	8	6	9	13	14	5	5
Changements de composition		5	0	4	4	2	0	0	1	0	1
Arrêts de commercialisation pour raisons de pharmacovigilance		5	5	11	2	14 (e)	3 (f)	3 (g)	9	16 (h)	9
Arrêts de commercialisation pour autres raisons		206	229	143	166	120	117	164	102	182	112
Réanalyses "avec plus de recul"		2	2	2	1	2	1	1	3	1	1
ATU (autorisation temporaire d'utilisation)		1	2	0	0	0	1	6	0	0	4
Hors AMM		0	0	0	0	1	1	0	1	2	0
Nombre total de dossiers présentés		365	454	336	382	320	324	345	291	371	278

a- Dont 17 non commercialisées au 31 décembre 2011.

b- Dont 10 non commercialisées au 31 décembre 2012.

c- Dont 1 non commercialisée au 31 décembre 2011.

d- Dont 1 non commercialisée au 31 décembre 2012.

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

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

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

h- 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 en raison des atteintes hépatiques mortelles.

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

Cotation <i>Prescrire</i>	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Bravo	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
Intéressant	4	0	1	1	2	0	0	1	0	1 (b)
Apporte quelque chose	5	6	4	8	14	6	3	3	3	3 (c)
Éventuellement utile	23	12	20	31	27	25	14	22	13	14
N'apporte rien de nouveau	34	41	38	69	79	57	62	49	53	42
Pas d'accord	7 (d)	7	19	17	15	23	19	19	16	15 (e)
La Rédaction ne peut se prononcer	6	4	2	8	3	9	6	3	7	7 (f)
Total	79	70	84	135	141	120	104	97	92	82

a- Les lecteurs intéressés par les résultats des années 1981 à 2002 peuvent les retrouver dans le n° 213 p. 59 et le n° 236 p. 138. 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- Il s'agit : du *bocéprévir* (*Victrelis*°) dans l'hépatite C chronique (n° 339 p. 6-10).

c- Il s'agit :

- de l'*abiratéron* (*Zytiga*°) dans les cancers de la prostate en échec (n° 341 p. 170-173) ;
- du *télaprévir* (*Incivo*°) dans l'hépatite C chronique (n° 339 p. 11-14) ;
- du *trastuzumab* (*Herceptin*°) avec plus de recul dans le traitement adjuvant des cancers du sein (n° 345 p. 501-504).

d- Dont 2 en co-commercialisation.

e- Il s'agit :

- de l'*asénaline* (*Sycrest*°) dans les épisodes maniaques chez les patients atteints d'un trouble bipolaire (n° 342 p. 255) ;
- du *bévacizumab* (*Avastin*°) dans les cancers du sein métastasés en association à la *capécitabine* (n° 340 p. 101) ;
- du *bévacizumab* (*Avastin*°) dans les cancers avancés de l'ovaire (n° 348 p. 733-736) ;
- de la *dompéridone* (*Bipéridysflash*°) dans les troubles digestifs (n° 340 p. 108) ;
- de la *fluticasone* (*Flivoxate*°) dans l'eczéma atopique des nourrissons dès l'âge de 3 mois (n° 341 p. 177) ;
- de l'*insuline détemir* (*Levemir*°) en association avec le *liraglutide* dans le diabète de type 2 (n° 348 p. 741) ;
- de l'*ivabradine* (*Procoralan*°) dans l'insuffisance cardiaque (n° 348 p. 729) ;
- de la *linagliptine* (*Trajenta*°) dans le diabète de type 2 (n° 347 p. 654-656) ;
- de la *pirféridone* (*Esbriet*°) dans la fibrose pulmonaire idiopathique légère à modérée (n° 350 p. 888-891) ;
- du *roflumilast* (*Daxas*°) dans la bronchopneumopathie obstructive chronique sévère (n° 343 p. 328-333) ;
- de la *saxagliptine* (*Onglyza*°) dans le diabète de type 2 en association avec l'*insuline* (n° 349 p. 811) ;

- de l'association *saxagliptine + metformine* (*Komboglyze*°) dans le diabète de type 2 (n° 349 p. 811) ;
- du *sildénafil* (*Revatio*°) dans l'hypertension artérielle pulmonaire chez les enfants (n° 340 p. 102) ;
- du *vandétanib* (*Caprelsa*°) dans les cancers médullaires de la thyroïde (n° 342 p. 256-259) ;
- du *vernakalant* (*Brinavess*°) dans la fibrillation auriculaire (n° 339 p. 16).

f- Il s'agit :

- de l'*acide carglumique* (*Carbaglu*°) dans les acidémies organiques chez les nouveau-nés et les nourrissons (n° 349 p. 813) ;
- du *brentuximab védotine* (*Adcetris*°) dans la maladie de Hodgkin ou le lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (n° 349 p. 814-818) ;
- de l'*ipilimumab* (*Yervoy*°) dans le mélanome métastaté (n° 340 p. 98-100) ;
- de la *mexilétine* (*Mexilétine AP-HP*°) dans les syndromes myotoniques (n° 344 p. 417) ;
- du *ranibizumab* (*Lucentis*°) dans les occlusions veineuses rétinienne (n° 340 p. 93-96) ;
- du *tafamidis* (*Vyndaqel*°) dans l'amylose à trans-thyrétine (n° 349 p. 808-810) ;
- du *vémurafénib* (*Zelboraf*°) dans le mélanome métastaté (n° 344 p. 414-416).

► **Des arrêts de commercialisation en catimini.** L'arrivée d'un nouveau médicament fait souvent grand bruit, mais les arrêts de commercialisation se déroulent le plus souvent en catimini.

Les firmes et les agences mettent parfois les patients et les soignants devant le fait accompli. En 2012, des arrêts de commercialisation pour motifs économiques ont concerné des médicaments qui rendaient encore quelques services, tels l'*acide fusidique* injectable (Fucidine<sup>®</sup>), un recours dans certaines infections à staphylocoques (n° 347 p. 667) ; et la *lépirudine* (ex-Refludan<sup>®</sup>), une alternative au *danaparoiide* (Orgaran<sup>®</sup>) avant la commercialisation de l'*ar-gatroban* (n° 348 p. 730-732). Au point qu'il faut parfois la mobilisation de soignants et de patients pour le maintien sur le marché d'une spécialité, telle que Phosphoneuro<sup>®</sup>, à base de *phosphore* buvable, utile pour certains enfants atteints de rachitisme hypophosphorémique (n° 348 p. 740).

## Quelques mesures de protection des patients

La protection des patients est une responsabilité majeure des pouvoirs publics. La surveillance du marché des médicaments doit permettre d'éviter aux patients des risques inutiles. Cette mission passe par diverses actions.

**Retraits du marché, retraits ou refus d'AMM : trop rares.** Les retraits du marché, les retraits, limitations ou refus d'autorisations de mise sur le marché (AMM) sont des mesures efficaces pour protéger les patients, mais elles restent trop rares.

Quelques décisions ont été prises en 2012, qui vont dans le sens de la protection des patients : contre-indication chez les enfants de moins de 30 mois pour les suppositoires à base de dérivés terpéniques, en raison des risques de convulsions (n° 340 p. 107) ; contre-indication chez les enfants pour le *métoclopramide* (Primpéran<sup>®</sup> ou autre), un neuroleptique autorisé dans les nausées et vomissements notamment, en raison d'effets indésirables neurologiques disproportionnés,

suivie par un retrait du marché français de la solution buvable Primpéran<sup>®</sup> nourrissons et enfants (n° 345 p. 507 ; n° 340 p. 111).

Quelques avis défavorables de la Commission d'AMM européenne (CHMP), publiés dans *Prescrire* en 2012, sont bienvenus, que ce soit pour : le *naproxinod*, un AINS dont les risques d'hypotension et la toxicité hépatique sont préoccupants (n° 341 p. 187) ; ou l'*oxybate de sodium* (Xyrem<sup>®</sup>) dans le syndrome polyalgique idiopathique diffus (alias fibromyalgie) aux effets indésirables neuropsychiques dose-dépendants importants (n° 345 p. 512).

**La Commission de la transparence dans son rôle.** En France, il revient à la Commission de la transparence, au sein de la Haute autorité de santé (HAS), d'évaluer le service médical rendu (SMR) des médicaments, notamment ceux pour lesquels les firmes demandent un remboursement par la Sécurité sociale ou un agrément aux collectivités. En cas d'attribution d'un SMR "insuffisant", le déremboursement ou l'absence de remboursement est obligatoire, ce qui est bienvenu. Mais souvent, ce n'est qu'un palliatif qui diminue le nombre des patients exposés à des médicaments dangereux, dont le maintien sur le marché n'est pas justifié.

En 2012, plusieurs médicaments à risques ont ainsi été déremboursés, dont : certains décongestionnants vasoconstricteurs associés, mais pas Derinox<sup>®</sup> (*naphazoline + prednisolone*) (n° 350 p. 899-900) ; la *dronédarone* (Multaq<sup>®</sup>) dans la fibrillation auriculaire ; la *bêta-alanine* (Abufène<sup>®</sup>) dans les bouffées de chaleur de la ménopause ; le *ropinirole* dans les jambes sans repos (Adartrel<sup>®</sup>) ; la *trimétazidine* (Vastarel<sup>®</sup> ou autre) dans l'angor et divers troubles sensoriels ; les "vasodilatateurs" utilisés dans les déficits

cognitifs neurosensoriels liés à l'âge (n° 339 p. 17 ; n° 342 p. 260-261 ; n° 345 p. 505-506 ; n° 348 p. 738).

**Information sur les risques des médicaments à rendre bien visible.** Les informations rendues publiques par la modification des résumés des caractéristiques (RCP) des médicaments ou dans les comptes rendus des commissions des agences sont peu visibles, à l'exception de quelques communiqués d'informations diffusés par les autorités de santé. *Prescrire* lit minutieusement tous ces documents pour repérer les nouvelles informations officielles utiles pour la pratique ou pour protéger les patients.

Ce fut notamment le cas cette année pour : les risques hépatiques et les hallucinations liés à l'*agomélatine* ajoutés dans le RCP de Valdoxan<sup>®</sup> (n° 348 p. 747 + III de couv.) ; les neuropathies optiques avec le *bortézomib* signalées dans les résumés d'actions post-AMM de la Commission d'AMM de l'Agence européenne du médicament (EMA) (dénommés en anglais steps-taken) (n° 349 p. 828) ; les lésions cutanées graves voire mortelles liées au *fébuxostat* ajoutées dans le RCP de Adenuric<sup>®</sup> (n° 347 p. 669) ; les abus et dépendances liés au *méthylphénidate* (Ritaline<sup>®</sup> ou autre), un amphétaminique commercialisé dans les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité, signalés dans un compte rendu de l'Agence française des produits de santé (ANSM) (n° 344 p. 428) ; les morts et les risques cutanés et cardiaques liés à la *midodrine* (Gutron<sup>®</sup>) rapportés dans un compte rendu de l'ANSM (n° 343 p. 352) ; les réactions allergiques parfois graves avec *Saccharomyces boulardii* ajoutées dans le RCP de Ultra-levure<sup>®</sup> (n° 348 p. 746).



## Publicité et marketing : manque de fermeté des autorités

Les firmes usent de stratégies diverses pour inciter à la consommation de médicaments. L'information qu'elles donnent n'est pas fiable, tant leurs conflits d'intérêts sont grands.

En 2012, nous avons révélé plusieurs actions des firmes tournées vers le profit au détriment des besoins des patients : proposition d'une réponse médicamenteuse à tout problème de santé (alias médicamentation de l'existence) ; recours aux leaders d'opinions pour influencer les soignants ; financement de formations destinées aux étudiants en médecine (n° 339 p. III de couv., n° 341 p. 219-221 et 227 ; n° 349 III de couv.).

Certains agissements des firmes se sont révélés être véritablement mal-faisants, par exemple la dissimulation par la firme Roche d'effets indésirables, notamment concernant des patients décédés ; les campagnes de promotion trompeuse et hors indication par la firme GlaxoSmithKline (n° 349 p. 853).

En France, en 2012, avant la mise en place d'un contrôle a priori des publicités destinées à promouvoir un médicament auprès des professionnels de santé, 7 ont été interdites pour des motifs graves : extension abusive d'indication, exagération de l'efficacité, promotion au-delà de l'AMM. Une interdiction de publicité concernait la promotion d'un anti-inflammatoire non stéroïdien, Strefen° (*flurbiprofène*), même pendant la grossesse, alors qu'il existe des risques pour l'enfant à naître (n° 340 p. 106 ; n° 342 p. 262 ; n° 347 p. 661-662).

La publicité pour les médicaments est néfaste pour la santé, et pourtant les autorités s'entêtent à ne pas l'interdire. En France, en 2012, une petite avancée a été réalisée avec le contrôle a priori de la publicité pour les médicaments à destination des professionnels de santé (n° 347 p. 661). En revanche, l'occasion d'arrêter la publicité pour les vaccins auprès du grand public a été gâchée par les pouvoirs publics (n° 350 p. 899).

Trop souvent, l'intérêt des firmes continue à passer avant celui des patients et de la santé publique.

## Politique du médicament : maintenir la pression auprès des autorités

En France, la loi dite de "sécurité du médicament" décidée en réaction au désastre Mediator° devait être à l'origine d'une transition vers une meilleure prise en compte des dangers des médicaments (n° 342 p. 292-304). En pratique, la loi votée fin 2011 a été très en retrait par rapport aux préconisations.

### Quelques progrès de transparence.

La volonté d'encadrement des médicaments par l'Agence française des produits de santé (ANSM) est restée timide, bien que les progrès initiés fin 2011, concernant la diffusion publique des ordres du jour et des compte rendus détaillés de ses commissions, se soient poursuivis en 2012.

*Prescrire* a aussi constaté la mise à disposition d'un peu plus d'informations sur le site de la Haute autorité de santé (HAS), avec la publication de 2 projets d'avis pour des spécialités pharmaceutiques dont la demande de remboursement a été retirée à la demande d'une firme (n° 350 p. 900).

Toutefois, l'expérience montre qu'une certaine opacité est toujours maintenue.

**Pas de décision politique forte en 2012.** Depuis les discussions autour de la loi de "sécurité du médicament", qui avaient vu des prises de position politiques fortes, l'engagement annoncé des responsables politiques s'est évanoui. Il n'y a pas eu d'avancées notables en 2012.

Faire progresser la politique du médicament dans le sens de l'intérêt des patients

et de tous les citoyens nécessite toujours :

- d'augmenter notablement le financement de la recherche clinique indépendante des firmes (n° 343 p. 390-392 ; n° 344 p. 467-468) ;
- de mettre en place un corps d'experts indépendants des intérêts particuliers ;
- de rendre obligatoire une comparaison des nouveaux médicaments avec les traitements de référence, en faisant évoluer la législation européenne, afin de déterminer le progrès thérapeutique (n° 342 p. 311-314) ;
- de construire une hiérarchie argumentée des options thérapeutiques ;
- de garantir la qualité et la sécurité des conditionnements des médicaments afin de prévenir les erreurs médicamenteuses (lire pages 143 à 146) ;
- de développer la transparence des autorités sanitaires, notamment en garantissant un accès aux données des essais cliniques et de pharmacovigilance ;
- de financer la formation continue des soignants indépendamment des firmes ;
- d'exclure les intérêts commerciaux de tous les lieux de soins et de formation ;
- d'améliorer la détection et le dédommagement des victimes de médicaments.

**Penser en priorité aux patients.** Face aux lacunes de l'encadrement du médicament, en France et dans l'Union européenne, il reste aux soignants à être critiques et à se placer toujours en priorité du côté des patients.

©Prescrire

## Mettre les intérêts des patients en priorité

En 2012 encore, les progrès véritables sont minimes, et ils n'inversent pas la tendance des années précédentes, qui avait abouti à une absence de médicament cité dans le Palmarès des médicaments *Prescrire* en 2011 (n° 340 p. 88).

En revanche, le marché du médicament reste envahi de médicaments dangereux : en témoigne notre liste établie sur la base de 3 ans d'analyses *Prescrire*, avec environ 80 médicaments à écarter sans attendre (lire

pages 138-142). Les autorités de santé ne prennent pas la mesure de l'ampleur du danger. Le temps n'est plus seulement à l'information des patients sur les risques ni aux tergiversations au sein des agences du médicament, mais au retrait du marché des médicaments concernés.

Souhaitons que 2013 soit l'année des grandes avancées pour la protection des patients.

©Prescrire