

# L'année 2006 du médicament : quand la publicité masque l'absence de progrès thérapeutique

● En 2006, le travail de la revue *Prescrire* sur une centaine de nouveautés, sans compter plusieurs centaines de copies, a montré en fait une forte proportion de "fausses nouveautés" ("me too", associations d'anciens médicaments, etc.). L'absence de progrès thérapeutique se prolonge.

● Outre le "recyclage" des médicaments, la tendance est aussi à la dilata-tion des marchés avec la fabrication de maladies ("disease mongering") pour vendre des médicaments, telles que le "syndrome métabolique".

● La multiplication, parfois démesurée, des indications de certains médicaments (notamment anti TNF-alpha, antidépresseurs et cytotoxiques) reste courante. Plus inquiétant, 17 médicaments à balance bénéfices-risques

défavorable ont été mis sur le marché en 2006.

● Deux médicaments ont constitué un progrès thérapeutique important pour les patients, la *nitisinone* (Orfadin°), et le *triclabendazole* (Egaten°).

● Parmi les 7 médicaments destinés aux enfants analysés en 2006, 3 présentent un intérêt : la *metformine* (Glucophage° ou autre), et l'association *interféron alfa-2b* (IntronA°, Viraferon°) + *ribavirine* (Rebetol°). Les autres sont encore trop peu évalués pour qu'on sache s'ils rendent réellement un service aux enfants.

● En matière de pharmacovigilance, globalement les agences du médicament continuent à être bienveillantes avec les firmes, se contentant souvent

de demi-mesures parfois lamentables, d'informations noyées dans les RCP, ou diffusées via les firmes. Dans les domaines des cosmétiques, et des dispositifs médicaux, quelques efforts de signalement des risques sont à noter.

● La réglementation des compléments alimentaires, adoptée en 2006, a tout l'air d'une "passoire" inquiétante.

● Après l'affaire des préparations magistrales à base d'extraits thyroïdiens, une évolution de la réglementation et des recommandations sur les préparations magistrales est annoncée.

● Au quotidien, pour les patients, le passage de l'hôpital à la ville d'une trentaine de médicaments est bienvenu : antibiotiques, cytotoxiques, anti-rétroviraux, etc.

● En 2006, la publicité pour les médicaments a continué à se développer de façon plus ou moins déguisée : plans promotionnels démesurés en regard de l'intérêt thérapeutique ; promotion intensive auprès du grand public de médicaments destinés au marché de l'automédication ; programmes d'"aide à l'observance" visant en fait à fidéliser des clients à des médicaments en difficulté sur le marché ; "partenariats" divers ; et poursuite d'une visite médicale pressante.

*Rev Prescrire* 2007 ; 27 (280) : 140-150.



En 2006, 782 dossiers de médicaments ont été analysés et présentés dans la revue *Prescrire*, versus 600 en 2005, la différence étant principalement due à un plus grand nombre de nouvelles indications et de copies analysées (répartition détaillée dans le tableau page 142).

### Toujours beaucoup de "fausses nouveautés"

Le marché français des nouveaux médicaments commercialisés en 2006 compte en fait un grand nombre de "fausses nouveautés", témoins d'une recherche en perte de vitesse.

**Du neuf avec du vieux.** Parmi les 50 nouveaux noms commerciaux de médicaments présentés dans la revue *Prescrire* en 2006, en dehors des copies et compléments de gamme, on compte :

– 8 substances déjà commercialisées, avec le plus souvent de nouvelles indications banales : *acide azélaïque* (Finacea° - n° 268, p. 5) ; *acide nicotinique* LP (Niaspan° LP - n° 275, p. 567) ; *diclofénac* (Voltarendolo° - n° 275, p. 569) ; *morphine* buvable en unidoses remboursables (Oramorph° - n° 275, p. 570) ; *testostérone* (undécanoate) (Nebido° - n° 274, p. 487). Dans 3 cas, la nouvelle indication a une certaine spécificité : *éflornithine* (Vaniqa° - n° 269, p. 95) dans l'hirsutisme ; *flurbiprofène* (Strefen° - n° 276, p. 652) en pastilles pour le mal de gorge (lire plus loin) ; *ropinirole* (Adartrel° - n° 274, p. 485) dans le syndrome des jambes sans repos (lire plus loin) ;

– 4 anciennes substances exploitées pour le traitement de maladies rares et entrant dans la composition de médicaments ayant le statut, commercialement intéressant pour les firmes, de "médicament orphelin" : *ibuprofène* injectable (Pedeo° - n° 270, p. 176) ; *iloprost* inhalé (Ventavis° - n° 269, p. 99) ; *lévodopa* + *carbidopa* gel duodéal (Duodopa° - n° 277, p. 735) ; *sildénafil* comprimé (Revatio° - n° 274, p. 492) ;

– 6 nouvelles substances très proches de substances déjà commercialisées (alias "me too") sans apport thérapeutique tangible pour les patients. Il s'agit de : *l'ertotinib* (Tarceva° - n° 270, p. 174), proche du *géfítinib* (Iressa°, sous autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative) ; *l'insuline glulisine* (Apidra° - n° 272, p. 328), 3<sup>e</sup> analogue d'action rapide de *l'insuline* ; *l'insuline détémir* (Levemir° - n° 271, p. 245), 2<sup>e</sup> analogue d'action prolongée de *l'insuline* ; le *tiotropium* (Spiriva° - n° 272, p. 325-327), 3<sup>e</sup> atropinique

après *l'ipratropium* (Atrovent° ou autre) et *l'oxitropium* (Tersigat°) dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ; la *rasagiline* (Azilect° - n° 273, p. 413) 2<sup>e</sup> IMAO de type B dans la maladie de Parkinson, après la *sélégiline* (Déprényl° ou autre) ; le *pegfilgrastim* (Neulasta° - n° 273, p. 412), du *filgrastim* (Neupogen°) pégylé ;

– 9 associations de substances déjà commercialisées séparément. Il s'agit principalement d'associations dans le domaine cardiovasculaire.

Au total, les nouvelles substances proprement dites ont représenté à peine la moitié (23/50) des médicaments présentés en 2006.

**Création ou dilatation de nouveaux marchés.** Parmi les nouveautés présentées en 2006, 4 montrent une tendance majeure du comportement des firmes pharmaceutiques : le "disease mongering", alias fabrication de maladies pour vendre des médicaments (n° 279, p. 63-65).

Ainsi, le *rimonabant* (Acomplia° - n° 273, p. 405-409) est promu notamment pour lutter contre le "syndrome métabolique", une nébuleuse de troubles associés, sans intérêt en pratique de soins (n° 273, p. 444-447).

Le *ropinirole* (Adartrel° - n° 274, p. 485) et le *pramipexole* (Sifrol° - n° 277, p. 731), deux antiparkinsoniens, sont promus contre le "syndrome des jambes sans repos", un trouble ordinairement bénin, où leur balance bénéfices-risques est défavorable (n° 274, p. 516-520).

La *paroxétine* (Deroxat° ou autre - n° 277, p. 730) est promue dans le stress réactionnel à un traumatisme grave (alias "stress posttraumatique"), qui évolue le plus souvent favorablement sans médicament.

**Substances copiées d'intérêt inégal pour soigner.** En 2006, 400 copies commercialisées en France ont été présentées dans la revue *Prescrire*, contenant notamment 32 substances nouvellement copiées.

Parmi elles, certaines sont des substances bien évaluées, dont l'intérêt pour certains patients est démontré : *acide alendronique*, *acide valproïque*, *buprénorphine*, *éconazole* (voie vaginale), *gabapentine*, *glibenclamide*, *pravastatine*, *prednisolone*, *ramipril*.

Au contraire, d'autres substances sont à éviter : *fénofibrate* et *méloxicam*.

En France, le marché des copies continue à s'élargir avec le passage dans le domaine public de substances jusqu'alors

protégées par des brevets. Face à l'afflux important et régulier de nouvelles copies, la revue *Prescrire* a choisi de les présenter désormais différemment (lire dans ce numéro page 106).

### L'AMM : toujours pas assez d'évaluation clinique avant commercialisation

Le plus souvent, les nouveautés présentées en 2006 dans la revue *Prescrire* n'ont pas apporté de progrès notable pour les patients : 69 cotations "n'apporte rien de nouveau", sans compter les copies (lire les tableaux pages 142 et 144-145).

**L'arbre ne cache pas la forêt.** En 2006, seulement deux médicaments ont apporté de réels progrès pour les patients :

– la *nitisinone* (Orfadin° - n° 276, p. 654) est le seul médicament commercialisé qui apporte un bénéfice majeur aux enfants atteints d'une maladie rare, la tyrosinémie de type 1 ;

– le *trilabendazole* (Egaten° - n° 271, p. 253) est désormais le traitement de référence de la fasciolose (due à la douve du foie).

**Des AMM prématurées.** Les agences du médicament ont parfois accordé des AMM alors que le dossier d'évaluation comportait encore trop d'inconnues. En 2006, la revue *Prescrire* a ainsi examiné :

– le *cinacalcet* (Mimpara° - n° 268, p. 15) dans le cancer de la parathyroïde ;

*l'anagrélide* (Xagrid° - n° 269, p. 98) dans la thrombocytémie essentielle ;

le *létrozole* (Femara° - n° 268, p. 20) en traitement adjuvant du cancer du sein ;

*l'interféron gamma-1b* (Imukin° - n° 273, p. 414) dans l'ostéopétrose maligne sévère ;

la *somatropine* (Genotonorm°, Norditropine°, Sainen° - n° 277, p. 740) chez les enfants nés petits ;

le *docétaxel* (Taxotere° - n° 278, p. 811) en traitement adjuvant du cancer du sein.

**Trop de médicaments à balance bénéfices-risques défavorable.** Le nombre de médicaments (ou l'élargissement d'indications) autorisés mais mal évalués, ou dont la balance bénéfices-risques est défavorable, reste élevé et inquiétant :

17 cotations "pas d'accord" en 2006, soit presque autant qu'en 2005. On peut citer par ordre d'analyse dans la revue *Prescrire*, et en dehors des psychotropes :

– le *bévacizumab* (Avastin° - n° 268, p. 10), sans gain démontré en ter- ▶▶

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

Nature des dossiers		1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Nouveaux noms de spécialités vendues en officine (dont copies)	présentées aux médecins généralistes et/ou spécialistes	119 (b)	171 (d)	157 (b)	196 (h)	109 (l)	167 (149)	135 (h)(p)	194 (s)	189 (w)	305 (α)
	"ciblées" pharmaciens ou grand public	14 (11)	27 (21)	12 (11)	13 (12)	26 (j)	15 (l)	11 (11)	26 (t)	21 (x)	20 (13)
Nouveaux noms de spécialités vendues seulement à l'hôpital (dont copies)		21 (6)	28 (15)	25 (11)	21 (8)	31 (21)	29 (5)	19 (5)	13 (u)	21 (5)	24 (12)
Compléments de gamme (formes, dosages, présentations) de médicaments déjà commercialisés (dont copies)		89	82	128 (58)	133 (87)	111 (k)	84 (m)	98 (86)	119 (v)	124 (86)	147 (107)
Changements du libellé du RCP (dont nouvelles indications)		36 (c)	34 (e)	33	60	37	32	37 (22) (q)	56 (25)	52 (23)	77 (46)
Changements divers		42	36	70	69	37	23	31	29	26	28
Changements de nom		12	30	33	22	13	32 (n)	11	10	7	8
Changements de composition		39	57	83	10	8	12	5	0	4	4
Arrêts de commercialisation pour raisons de pharmacovigilance		11	4	9	3	14	3	5 (r)	5	11 (r,y)	2
Arrêts de commercialisation pour autres raisons		161	187	332 (f)	193	216	243	206	229	143 (z)	166
Réanalyses "avec plus de recul"		3	12	12	3	7	5	2	2	2	1
A.T.U. (autorisation temporaire d'utilisation) de cohorte		4	4	0 (g)	1	4	1 (o)	1	2	0	0
Hors A.M.M.		1	3	0	0	1	0	0	0	0	0
Nombre total de dossiers présentés		552	675	894	724	614	646	561	685	600	782

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

g- Un des 128 compléments de gamme de 1999 était sous ATU.  
h- Dont 8 spécialités en co-commercialisation.  
i- Dont 8 spécialités en co-commercialisation et 1 réapparition.  
j- Dont 8 réapparitions et 7 spécialités homéopathiques.  
k- Dont 2 en co-commercialisation.  
l- Dont 5 spécialités homéopathiques et 8 réapparitions.  
m- Dont 6 spécialités en co-commercialisation.  
n- Dont 13 de la seule firme Irex.  
o- Une autre ATU (pour Actiq<sup>®</sup>) est devenue AMM en cours d'année.

p- Dont 2 spécialités sous 7 indications différentes (et comptées pour 7).  
q- Dont 2 nouvelles indications pour la même spécialité.  
r- Sans compter les antibiotiques pour la voie nasale et/ou oropharyngée, qui n'ont été retirés du marché que par précaution.  
s- Dont 3 réapparitions, 5 noms de marque d'insuline aspartate et 1 co-commercialisation.  
t- Dont 2 nouvelles spécialités ciblées grand public et 2 spécialités homéopathiques.  
u- Dont 1 spécialité sous 2 indications, et 1 réapparition.  
v- Dont 5 en co-commercialisation.

w- Dont 3 spécialités en co-commercialisation, 3 réapparitions et 2 spécialités non commercialisées au 23 décembre 2005.  
x- Dont 2 spécialités homéopathiques.  
y- Dont 5 médicaments composés d'antigènes bactériens à visée immunostimulante.  
z- Correspondant à 58 noms commerciaux disparaissant du marché.  
α- Dont 7 spécialités non encore commercialisées au 31 décembre 2006.

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

Cotation Prescrire	Nombre de nouvelles spécialités ou indications (a)														
	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Bravo	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Intéressant	1	1	1	3	16 (f)	3 (h)	2	1	4 (q)	2	4	4	0	1	1
Apporte quelque chose	15	8	12 (d)	15	8	12	17 (l)	17	9	11	9	5	6	4	8
Éventuellement utile	44 (b)	15	27	15	25 (g)	38 (i)	23 (m)	20	24 (h)	17 (s)	18	23	12	20	31
N'apporte rien de nouveau (dont copies)	69	61 (c)	65 (e)	52	85 (67)	125 (j)	193 (n)	165 (p)	219 (r)	157 (t)	196 (u)	133 (r)	196 (v)	193 (x)	469 (z)
Pas d'accord	8	2	6	1	3	0 (k)	4 (o)	3	2	9	6 (h)	7 (h)	7 (w)	19 (y)	17 (α)
La Rédaction ne peut se prononcer	7	4	10	5	16	6	4	9	5	7	0	6 (u)	4	2	8
<b>Total</b>	<b>144</b>	<b>91</b>	<b>121</b>	<b>91</b>	<b>154</b>	<b>184</b>	<b>243</b>	<b>215</b>	<b>263</b>	<b>203</b>	<b>233</b>	<b>178</b>	<b>225</b>	<b>239</b>	<b>535</b>

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 1991) peuvent les retrouver dans le n° 213 de la revue page 59 et le n° 224 page 56. Ce tableau comprend les nouvelles spécialités et indications présentées à la fois aux médecins et aux pharmaciens par les firmes pharmaceutiques en ville ou à l'hôpital, et depuis 2005 les compléments de gamme (nouveaux dosages, nouvelles formes et présentations de médicaments déjà commercialisés) et les spécialités de conseil officinal et d'automédication qui ont fait l'objet d'une cotation Prescrire.  
b- Dont 12 insulines en cartouches.

c- Dont 3 insulines en cartouches.  
d- Dont 5 spécialités à base de somatropine.  
e- Dont 3 insulines en cartouches.  
f- Dont 8 spécialités pour la même indication thérapeutique : éradication d'*Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale.  
g- Dont 7 insulines en stylos jetables.  
h- Dont 2 en co-commercialisation.  
i- Dont 4 en co-commercialisation et 2 à base de somatropine.  
j- Dont 8 spécialités en co-commercialisation et 5 à base de calcitonine.  
k- 4 cotations "Pas d'accord" de 1997 ont concerné des compléments de gamme et ne figurent pas dans ce tableau.

l- Dont 6 en co-commercialisation et 1 spécialité sous ATU.  
m- Dont 4 en co-commercialisation, 1 spécialité sous ATU et 1 utilisation hors AMM.  
n- Dont 14 en co-commercialisation, 1 utilisation hors AMM et 1 commercialisation avortée.  
o- Dont 1 utilisation hors AMM.  
p- Dont 4 en co-commercialisation.  
q- Dont 3 spécialités réexaminées avec plus de recul.  
r- Dont 6 en co-commercialisation.  
s- Dont 3 spécialités sous ATU, 2 examinées avec plus de recul et 1 hors AMM.  
t- Dont 6 en co-commercialisation, 5 associations, 5 réapparitions, 7 spécialités homéopathiques, 5 examinées avec plus de recul.

u- Dont 2 examinées avec plus de recul.  
v- Dont 2 spécialités en co-commercialisation, 1 examinée avec plus de recul et 1 finalement non commercialisée.  
w- Dont 1 examinée avec plus de recul.  
x- Dont 2 spécialités en co-commercialisation, et 1 non commercialisée au 23 décembre 2005.  
y- Dont 2 spécialités examinées avec plus de recul, 1 en co-commercialisation, et 3 finalement non commercialisées au 31 décembre 2005.  
z- Dont 1 examinée avec plus de recul et 4 non commercialisées au 31 décembre 2006.  
α- Dont 3 non commercialisées au 31 décembre 2006.



► mes de survie dans le cancer colorectal mais avec des effets indésirables parfois graves ;

– le *pegaptanib* (Macugen° - n° 272, p. 333), qui expose à trop de risques compte tenu de son efficacité modeste sur la dégénérescence maculaire ;

– la *vinorelbine* par voie orale (Navelbine° - n° 274, p. 499), moins efficace et avec plus d'effets indésirables que par voie injectable dans le cancer du sein ;

– l'*insuline* humaine pour inhalation (Exubera° - n° 275, p. 565-566), aux effets indésirables bronchopulmonaires à long terme trop mal connus ;

– l'*acide nicotinique* LP (Niaspan° LP - n° 275, p. 567), qui expose à des effets indésirables très fréquents, mais sans efficacité démontrée en termes de prévention cardiovasculaire ;

– le *bicalutamide* 150 mg (Casodex° - n° 276, p. 650) dans le cancer de la prostate non métastasé, qui n'augmente pas la durée de survie mais a des effets indésirables nombreux et parfois graves ;

– la *desmopressine* sublinguale (Minirin° - n° 276, p. 663), qui expose à des confusions avec les autres formes et dosages de la gamme Minirin°, sans apporter de progrès dans l'énurésie ;

– l'association *paracétamol + pseudoéphédrine* ou *doxylamine* (DolirhumePro° - n° 277, p. 734), qui expose aux effets indésirables graves de la *pseudoéphédrine* pour uniquement soulager des symptômes du rhume ;

– le *lanthane* (Fosrenol° - n° 278, p. 808) qui expose à des troubles digestifs et neurologiques, et s'accumule dans les os, sans progrès tangible pour les patients dialysés.

S'y ajoutent 2 autres médicaments pas encore commercialisés à la date du 31 décembre 2006 :

– le *flurbiprofène* (Strefen° - n° 276, p. 652), qui expose aux effets indésirables des anti-inflammatoires non stéroïdiens, pour de simples maux de gorge ;

– l'*ivabradine* (Corlentor° ou Procoralan° - n° 278, p. 806) dans l'angor stable, qui expose à des effets indésirables cardiaques parfois graves et oculaires encore mal évalués, en contrepartie d'une efficacité symptomatique banale.

Au total, l'année 2006 confirme le constat des années précédentes : l'AMM n'est pas une procédure exigeante. Qu'il s'agisse de nouvelles spécialités ou de nouvelles indications, ce constat est le même, que l'AMM ait été accordée par procédure européenne centralisée, par reconnaissance mutuelle ou par procédure nationale (voir les tableaux pages 144-145).

### Trop de psychotropes à balance bénéfices-risques défavorable.

Sur les 17 médicaments à balance bénéfices-risques défavorable, 6 (soit 35 %) sont des psychotropes, alors que les psychotropes ne concernent que 15/108 (environ 14 %) des cotations effectuées :

– la *venlafaxine* (Effexor LP° - n° 268, p. 7) dans la "phobie sociale", qui expose à des risques cardiovasculaires graves, alors que d'autres médicaments moins risqués sont disponibles ;

– le *topiramate* (Epitomax° - n° 271, p. 252), dont les nombreux effets indésirables parfois graves ne se justifient pas en prévention des crises de migraine ;

– la *duloxétine* (Cymbalta° - n° 274, p. 486) dans la dépression et les neuropathies des diabétiques, trop dangereux et d'efficacité incertaine ;

– le *ropinirole* (Adartrel° - n° 274, p. 485) et le *pramipexole* (Sifrol° - n° 277, p. 731), dans le syndrome des jambes sans repos ;

– la *rivastigmine* (Exelon° - n° 278, p. 809), expose les malades parkinsoniens atteints de démence, à de nombreux vomissements, et tremblements, alors que seulement 5 % en tirent un (modeste) bénéfice cognitif.

Cela augure mal du versant médicamenteux des plans de "santé mentale" annoncés (n° 268, p. 4).

**Multiplication des indications par "tranche".** La multiplication des "tranches d'indication" pour une même substance se poursuit, créant autant d'occasions de promotion, alors qu'en pratique le progrès apporté est souvent nul ou très mince.

Ainsi, les indications des anti-TNF-alpha, *adalimumab* (Humira°), *étanercept* (Enbrel°) et *infliximab* (Remicade°), ont été élargies à plusieurs reprises en rhumatologie et au-delà : psoriasis, maladie de Crohn, colite ulcéreuse (n° 268, p. 8-9 ; n° 271, p. 264 ; n° 275, p. 572).

Les antidépresseurs sont aussi largement exploités par les firmes au-delà des troubles dépressifs : *venlafaxine* (Effexor° - n° 268, p. 7) et *escitalopram* (Seroplex° - n° 269, p. 103) dans la "phobie sociale", *fluoxétine* (Prozac° ou autre - n° 275, p. 568) dans la boulimie ; *paroxétine* (Deroxat° ou autre - n° 277, p. 730) dans le stress réactionnel à un traumatisme grave.

La multiplication des indications concerne aussi, comme depuis de nombreuses années, la cancérologie (2° ligne,

puis 1° ligne, puis traitement adjuvant, etc.) : extension des indications du *bicalutamide* (pour le dosage à 150 mg) (Casodex°) au cancer de la prostate non métastasé (n° 276, p. 650) ; du *bortézomib* (Velcade°) au myélome en 2° ligne (n° 271, p. 254) ; de la *capécitabine* (Xeloda°) et de l'*oxaliplatine* (Eloxatine°) en adjuvant du cancer du côlon (n° 269, p. 93 et 97) ; du *docétaxel* (Taxotere°) en adjuvant du cancer du sein (n° 278, p. 811) ; du *létozole* (Femara°) en adjuvant après *tamoxifène* (Nolvadex° ou autre) (n° 268, p. 20) ; du *témozolomide* (Temodal°) au glioblastome nouvellement diagnostiqué (n° 273, p. 422).

### Médicament "orphelin" ne signifie pas toujours progrès pour les patients.

En 2006, 6 médicaments ayant le statut de "médicament orphelin" ont été présentés dans la revue *Prescrire*. La *nitisinone* (Orfadin°) constitue un progrès majeur pour les patients. Mais l'évaluation pré-AMM de l'*anagrélide* (Xagrid° - n° 269, p. 98) a été trop limitée et mérite d'être prolongée.

L'*ibuprofène* injectable (Pedeo° - n° 270, p. 176) "apporte quelque chose" dans la fermeture du canal artériel chez les prématurés, et l'association *lévodopa + carbidopa* en gel duodéal (Duo-dopa° - n° 277, p. 735) est "éventuellement utile" dans la maladie de Parkinson. Mais deux médicaments pour l'hypertension artérielle pulmonaire n'apportent pas d'avantage : l'*iloprost* inhalé (Ventavis° - n° 269, p. 99) et le *sildénafil* (Revatio° - n° 274, p. 492).

### Évaluation des médicaments destinés aux enfants : progrès toujours attendus.

En 2006, 7 médicaments destinés aux enfants ont été présentés. On constate que l'obtention d'une AMM ne signifie pas que le médicament ait été correctement évalué.

Pour certains médicaments, l'extension aux enfants est bienvenue :

– la *metformine* (Glucophage° et autres - n° 278, p. 805), dans le diabète de type 2 ; l'association *ribavirine* (Rebetol°) + *interféron alfa-2b* (IntronA°, Viraferon°) (n° 278, p. 807) dans l'hépatite C chronique.

Pour d'autres, l'évaluation chez les enfants a été réduite au minimum et n'a pas apporté de progrès thérapeutique : le *lévétiracétam* (Keppra° - n° 277, p. 742-743), un antiépileptique ; l'*ertapénem* ►►

### Nouvelles spécialités présentées en 2006

Cotation Prescrire (a)	AMM européenne centralisée		AMM française par reconnaissance mutuelle		AMM française par procédure nationale	
	Nbre	DCI (nom commercial)	Nbre	DCI (nom commercial) (pays rapporteur)	Nbre	DCI (nom commercial)
Bravo	1	<i>nitisinone</i> (Orfadin <sup>®</sup> ) (b)	0	—	0	—
Intéressant	0	—	0	—	1	<i>triclabendazole</i> (Egaten <sup>®</sup> )
Apporte quelque chose	1	<i>ibuprofène</i> injectable (Pedeax <sup>®</sup> ) (b)	0	—	0	—
Éventuellement utile	5	<i>éflornithine</i> (Vaniqa <sup>®</sup> ), <i>pegfilgrastim</i> (Neulasta <sup>®</sup> ), <i>posaconazole</i> (Noxafil <sup>®</sup> ) (c), <i>tipranavir</i> (Aptivus <sup>®</sup> ), <i>vaccin rotavirus</i> (Rotarix <sup>®</sup> )	3	<i>lévodopa + carbidopa</i> gel duodéal (Duodopa <sup>®</sup> ) (b) (Suède), <i>testostérone</i> (Nebido <sup>®</sup> ) (Finlande), <i>vaccin tétravalent rappel</i> (Repevax <sup>®</sup> ) (Allemagne)	1	<i>morphine</i> buvable unidoses remboursables (Oramorph <sup>®</sup> )
N'apporte rien de nouveau	13	<i>acide alendronique + colécalciférol</i> (Fosavance <sup>®</sup> ), <i>acide zolédronique</i> (Aclasta <sup>®</sup> ) (d), <i>emtricitabine + ténofovir</i> (Truvada <sup>®</sup> ), <i>erlotinib</i> (Tarceva <sup>®</sup> ), <i>iloprost</i> inhalé (Ventavis <sup>®</sup> ) (b), <i>insuline détémir</i> (Levemir <sup>®</sup> ), <i>insuline glulisine</i> (Apidra <sup>®</sup> ), <i>posaconazole</i> (Noxafil <sup>®</sup> ) (f), <i>rasagiline</i> (Azilect <sup>®</sup> ) (g), <i>rimonabant</i> (Acomplia <sup>®</sup> ) (g), <i>sildénafil</i> (Revatio <sup>®</sup> ) (b,h), <i>vaccin rotavirus</i> (Rotateq <sup>®</sup> ) (g), <i>varénicline</i> (Champix <sup>®</sup> ) (g)	8	<i>acide azélaïque</i> (Finacea <sup>®</sup> ) (Autriche), <i>acides gras polyinsaturés oméga-3</i> (Omacor <sup>®</sup> ) (e) (France), <i>aspirine + pravastatine</i> (Pravastadual <sup>®</sup> ) (Royaume-Uni), <i>estradiol + drospirénone</i> (Angeliq <sup>®</sup> ) (Pays-Bas), <i>éthinyloestradiol + chlormadinone</i> (Belara <sup>®</sup> ) (Allemagne), <i>simvastatine + ézétimibe</i> (Inegy <sup>®</sup> ) (Allemagne), <i>tiotropium</i> (Spiriva <sup>®</sup> ) (Pays-Bas), <i>tréprostinil</i> (Remodulin <sup>®</sup> ) (France)	6	<i>béclométasone</i> (Humex <sup>®</sup> rhume des foies), <i>diclofénac</i> 12,5 mg (Voltaren <sup>®</sup> ), <i>flécaïnide LP</i> (Flécaïne LP <sup>®</sup> ), <i>hydrochlorothiazide + ramipril</i> (Cotriatec <sup>®</sup> ), <i>hydrochlorothiazide + zofénopril</i> (Zofeniluduo <sup>®</sup> ), <i>terbinafine</i> cutanée (Lamisilate <sup>®</sup> )
Pas d'accord	5	<i>bévacizumab</i> (Avastin <sup>®</sup> ), <i>duloxétine</i> (Cymbalta <sup>®</sup> ), <i>insuline inhalée</i> (Exubera <sup>®</sup> ) (g), <i>ivabradine</i> (Corlentor <sup>®</sup> ou Procoralan <sup>®</sup> ) (g), <i>pegaptanib</i> (Macugen <sup>®</sup> )	3	<i>acide nicotinique</i> (Niaspan <sup>®</sup> LP) (Royaume-Uni), <i>lanthane</i> (Fosrenol <sup>®</sup> ) (Suède), <i>ropinirole</i> (Adartrel <sup>®</sup> ) (i) (Espagne et Pays-Bas)	3	<i>bicalutamide</i> 150 mg (Casodex <sup>®</sup> ) (j), <i>flurbiprofène</i> (Strefen <sup>®</sup> ) (g), <i>paracétamol + pseudoéphédrine</i> ou <i>doxylamine</i> (DolirhumePro <sup>®</sup> )
La Rédaction ne peut se prononcer	2	<i>anagrélide</i> (Xagrid <sup>®</sup> ) (b), <i>cinacalcet</i> (Mimpara <sup>®</sup> )	0	—	0	—
<b>Total</b>	<b>27</b>		<b>14</b>		<b>11</b>	

a- Sur les degrés de cette cotation de la revue *Prescrire*, lire dans ce n° page 88.

b- Avec statut de médicament orphelin.

c- Dans certaines infections fongiques graves.

d- Dans la maladie de Paget.

e- Dans l'hypertriglycéridémie majeure et en prévention cardiovasculaire secondaire.

f- Dans l'aspergillose invasive.

g- Non commercialisé au 31 décembre 2006.

h- Dans l'hypertension artérielle pulmonaire.

i- Dans le syndrome des jambes sans repos. AMM accordée après procédure d'arbitrage pour raison de pharmacovigilance.

j- Dans le cancer de la prostate non métastasé ; il s'agit d'une indication spécifique d'un nouveau dosage, à 150 mg, ne concernant pas le dosage à 50 mg déjà commercialisé.

► (Invanz<sup>®</sup> - n° 277, p. 744), un antibiotique injectable ; la *nitrofurantoïne* (Furadantine<sup>®</sup>, Furadoïne<sup>®</sup> - n° 276, p. 655), réapparue en prévention des infections urinaires.

La *rispéridone* (Risperdal<sup>®</sup>, Risperdaloro<sup>®</sup> - n° 268, p. 6-7), dans les troubles du comportement des enfants avec retard mental ou autisme, n'a pas apporté d'avantage tangible pour les enfants sur l'*halopéridol* ou le *lithium*.

La mise en œuvre du Règlement européen sur les médicaments pédiatrique est à surveiller (lire en encadré page 146).

#### Pharmacovigilance : les agences trop souvent bienveillantes pour les firmes

En matière d'effets indésirables, les agences du médicament ont continué en 2006 à ménager les firmes et à limiter les retraits et autres mesures restreignant fortement les ventes, en dépit de l'exposition des patients à des effets indésirables bien identifiés et parfois graves par rapport au bénéfice attendu.

**Trop de demi-mesures lamentables.** Selon l'article 117 de la Directive européenne 2004/27/CE sur le médicament, une balance bénéfices-risques défavorable est un motif de retrait du marché du médicament en cause.

Mais après 8 mois de commercialisation, c'est à la demande de la firme et non des agences, que le *mélagatran* (Mélagatran AstraZeneca<sup>®</sup>) et le *ximélagatran* (Exanta<sup>®</sup>) ont été retirés du marché européen, en raison de risques hépatiques, pourtant connus dès avant la commercialisation (n° 271, p. 268). La Food and Drug Administration (FDA), l'agence étatsunienne, avait d'emblée refusé l'AMM.

On attend toujours des mesures radicales de l'Afssaps concernant :

– l'association *dextropropoxyphène + paracétamol* (Di-Antalvic<sup>®</sup> ou autre), très prescrite en France, mais dont les effets indésirables graves ont justifié le retrait du marché en Suisse, et en Suède. Le retrait est annoncé au Royaume-Uni (n° 268, p. 69) ;

– le *benfluorex* (Mediator<sup>®</sup>), un amphétaminique, toujours commercialisé en France depuis 1976 en dépit des risques graves d'hypertension artérielle et de valvulopathies. Le *benfluorex* est interdit en Espagne depuis 2003. En 2006, la

Commission nationale de pharmacovigilance a seulement proposé la mise en place d'études pour évaluer les risques du *benfluorex* (n° 273, p. 427) ;

– le *véralipride* (Agréal<sup>®</sup>), un neuroleptique prescrit dans les "bouffées de chaleur", à l'origine de syndromes parkinsoniens mais sans efficacité démontrée. L'Afssaps a seulement limité à 3 mois la durée de traitement préconisée dans le RCP (n° 277, p. 741). Le *véralipride* a été interdit en Espagne en 2005 ;

– le *buflomédil* (Fonzylane<sup>®</sup> ou autre) un vasodilatateur, malgré une absence d'intérêt thérapeutique démontré. Des effets indésirables graves neurologiques et cardiaques ont conduit l'Afssaps à retirer du marché seulement la forme comprimée dosée à 300 mg, alors que les comprimés dosés à 150 mg et la forme injectable sont susceptibles des mêmes effets indésirables (n° 279, p. 20).

**Restrictions d'indications souvent tardives et insuffisantes.** Nous avons présenté en 2006 :

– le retrait de l'indication "vertiges" du résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la *flunarizine* (Sibélium<sup>®</sup>), un neuroleptique, en raison d'une balance bénéfices-risques défavorable dans cet-

## Nouvelles indications présentées en 2006

Cotation Prescrire (a)	AMM européenne centralisée		AMM française par reconnaissance mutuelle		AMM française par procédure nationale	
	Nbre	DCI (nom commercial) indication	Nbre	DCI (nom commercial) indication (pays rapporteur)	Nbre	DCI (nom commercial) indication
Bravo	0	–	0	–	0	–
Intéressant	0	–	0	–	0	–
Apporte quelque chose	4	<i>interféron alfa-2b</i> (IntronA°, Viraferon°) et <i>ribavirine</i> (Rebetol°) hépatite C chronique à partir de 3 ans ; <i>rituximab</i> (Mabthera°) lymphome folliculaire en 1 <sup>ère</sup> ligne	1	<i>metformine</i> (Glucophage° ou autre) diabète de type 2 à partir de 10 ans (France)	2	<i>pravastatine</i> (Elisor°, Vasten° ou autre) en post-transplantation d'organe (b) ; <i>terlipressine</i> (Glypressine°) syndrome hépatorénal de type I
Éventuellement utile	7	<i>adalimumab</i> (Humira°) polyarthrite rhumatoïde en 1 <sup>ère</sup> ligne avec le <i>méthotrexate</i> ; <i>bortézomib</i> (Velcade°) myélome en 2 <sup>e</sup> ligne ; <i>capécitabine</i> (Xeloda°) adjuvant du cancer du côlon ; <i>lévétiracétam</i> (Keppra°) crises épileptiques partielles, en association à partir de 4 ans ; <i>témazolomide</i> (Temodal°) glioblastome multiforme 1 <sup>ère</sup> ligne ; <i>vaccin pneumocoque à 7 valences</i> (Prevenar°) primovaccination entre 2 ans et 5 ans ; <i>voriconazole</i> (Vfend°) candidémies neutropéniques	1	<i>exémestane</i> (Aromasine°) cancers du sein (Royaume-Uni)	4	<i>candésartan</i> (Atacand°, Kenzen°) insuffisance cardiaque ; <i>fer IV</i> (Venofer°) anémie des maladies inflammatoires de l'intestin ; <i>lévonorgestrel</i> dispositif intra-utérin (Mirena°) ménorragies fonctionnelles ; <i>valsartan</i> (Tareg°, Nisis°) post-infarctus du myocarde récent
N'apporte rien de nouveau	12	<i>adalimumab</i> (Humira°) rhumatisme psoriasique ; <i>aprépitant</i> (Emend°) prévention de vomissements en cas de chimiothérapie moyennement émétisante ; <i>ertapénem</i> (Invanz°) infections graves à partir de l'âge de 3 mois ; <i>fondaparinux</i> (Arixtra°) prévention en chirurgie abdominale, en milieu médical, en chirurgie pour fracture de hanche pendant 33 jours, traitement des embolies pulmonaires, des thromboses veineuses constituées ; <i>imiquimod</i> (Aldara°) carcinomes basocellulaires ; <i>infiximab</i> (Remicade°) polyarthrite rhumatoïde en 1 <sup>ère</sup> ligne, psoriasis ; <i>oseltamivir</i> (Tamiflu°) prévention de la grippe des enfants	5	<i>escitalopram</i> (Seroplex°) phobie sociale (Suède) ; <i>oxalplatine</i> (Eloxatine°) adjuvant du cancer du côlon (France) ; <i>paclitaxel</i> (Taxol° et autres) adjuvant des cancers du sein (Pays-Bas) ; <i>paroxétine</i> (Deroxat°) stress post-traumatique (Pays-Bas) ; <i>péridopril</i> (Coversyl°) maladie coronaire stable (France) (b)	9	<i>atorvastatine</i> (Tahor° 10 mg) prévention primaire cardiovasculaire chez diabétiques de type 2 ; <i>fluoxétine</i> (Prozac° ou autre) boulimie (b) ; <i>fluticasone nasale</i> (Flixonase°) polyposse nasale ; <i>hydrochlorothiazide + losartan</i> (Hyzaar°) hypertension artérielle "sévère" ; <i>immunoglobulines antithymocytes</i> (Thymoglobuline°) prévention des réactions du greffon contre l'hôte après allogreffe de cellules hématopoïétiques ; <i>mométasone nasale</i> (Nasonex°) polyposse nasale ; <i>rispéridone</i> (Risperdal°) épisodes maniaques, <i>rispéridone</i> (Risperdal°, Risperdaloro°) troubles du comportement des enfants avec autisme, avec retard mental
Pas d'accord	2	<i>pramipexole</i> (Sifrol°) syndrome des jambes sans repos ; <i>rivastigmine</i> (Exelon°) maladie de Parkinson	0	—	3	<i>topiramate</i> (Epitamax°) prévention des migraines ; <i>venlafaxine</i> (Effexor LP°) phobie sociale ; <i>vinorelbine</i> orale (Navelbine°) cancers du sein métastasés
La Rédaction ne peut se prononcer	1	<i>docétaxel</i> (Taxotere°) traitement adjuvant des cancers du sein	5	<i>interféron gamma-1b</i> (Imukin°) ostéopétrose maligne sévère (Pays-Bas) ; <i>létrazole</i> (Femara°) adjuvant après <i>tamoxifène</i> (France) ; <i>somatropine</i> (Genotonorm°, Norditropine° : Danemark ; Saizen° : Italie) enfants "nés petits" (b)	0	—
<b>Total</b>	<b>26</b>		<b>12</b>		<b>18</b>	

a- Sur les degrés de cette cotation de la revue *Prescrire*, lire dans ce numéro page 88.

b- Indication accordée sur avis de la Commission européenne d'AMM, suite à une procédure d'arbitrage pour harmonisation.

te indication, connue depuis une vingtaine d'années (n° 268, p. 19) ;  
– le retrait de l'indication "énurésie chez les enfants" du RCP de la *desmopressine* (Minirin° en solution nasale) en raison des risques d'intoxication à l'eau (n° 273, p. 426 + n° 276, p. 662). Mais, cette indication figure toujours dans les RCP des formes comprimés (Minirin°) et des lyophilisats oraux (Minirinmelt°) (n° 275, p. 589-590).

**Mises en gardes multiples noyées dans les RCP.** Les modifications des RCP suite à des notifications d'effets indésirables ne sont pas toujours faciles à repérer, car noyées dans divers paragraphes du RCP (mise en garde, effets indésirables, pharmacodynamie, etc.). En 2006, nous avons présenté :

- *ribavirine* (Rebetol°) et effets indésirables dentaires (n° 269, p. 110) ;
- *infiximab* (Remicade°) et risque de cancers chez les fumeurs (n° 269, p. 110) ;
- *orlistat* (Xenical°) et fractures osseuses chez les adolescents (n° 270, p. 187) ;
- *nitrofurantoïne* (Furadantine° ou autre) et risques pulmonaires, hépatiques, neurologiques et cutanés (n° 273, p. 426) ;
- *sirolimus* (Rapamune°) et angioedème (alias œdème de Quincke) lors de la prise avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) (n° 277, p. 748) ;
- *télithromycine* (Ketek°) et allongement de l'intervalle QT et hépatites graves (n° 271, p. 268 ; n° 277, p. 748) ;
- *rispéridone* injectable à libération prolongée (RisperdalConsta° LP) et résurgence de délires et échecs thérapeutiques (n° 278, p. 815).

**Grossesse et contraception : information discrète comparée aux risques.** Concernant les signalements de risques des médicaments pendant la grossesse, on peut citer :  
– modification du paragraphe grossesse des RCP des spécialités à base de *paroxétine* (Deroxat° ou autre) en raison des risques de malformation cardiaque lors de la prise de *paroxétine* durant la grossesse. À noter que l'ensemble des antidépresseurs inhibiteurs dits sélectifs de la recapture de la sérotonine sont impliqués quant au risque d'augmentation des malformations congénitales (n° 273, p. 430-431) ;  
– mise en garde de l'EMA contre le risque d'échec d'une contraception hormonale orale chez des patientes traitées par *orlistat* (n° 277, p. 748). ▶▶

### Réglementation du médicament : quelques avancées en 2006 et beaucoup d'attentes pour 2007

En 2006, certaines modifications du cadre réglementaire ont été plutôt bienvenues. Mais beaucoup d'autres se font attendre.

**L'Afssaps commence à intégrer ses obligations en matière de transparence.** La Directive sur le médicament instaure des obligations importantes en matière de transparence des agences du médicament et d'accès aux documents (n° 252, p. 542-548).

Une fois passée la date de transposition, les Directives s'imposent, et tous les États membres sont tenus d'appliquer la législation nationale conformément à la Directive (n° 269, p. 103).

On a vu notamment apparaître quelques signes de transparence sur le site de l'Afssaps : le règlement intérieur de la Commission d'autorisation de mise sur le marché, des comptes rendus des réunions de la Commission d'AMM et de la Commission nationale de pharmacovigilance (n° 272, p. 337 et 382 ; n° 273, p. 423).

La mise à disposition des documents sur le site reste encore très incomplète : au 4 janvier 2007, sur 17 517 spécialités enregistrées, seulement 5 608 RCP sont en ligne, 47 rapports d'évaluation (alias rapports publics d'évaluation (RAPPE)) et 9 comptes rendus de réunions ; cependant, au 4 janvier 2007, aucun compte rendu du 2<sup>e</sup> semestre 2006 n'est disponible.

Quant à la gestion des conflits d'intérêts des experts siégeant dans les différentes commissions de l'Agence, on attend qu'elle soit plus transparente et moins permissive (n° 272, p. 382 et n° 278, p. 857-861).

**AMM européennes "conditionnelles" : veiller à l'application stricte du Règlement.** En mars 2006, un Règlement relatif à l'octroi d'AMM européennes "conditionnelles", c'est-à-dire sous certaines conditions, a été adopté (n° 274, p. 544).

L'AMM conditionnelle permet un accès plus rapide à des médicaments potentiellement porteurs de progrès, aussi bien que l'arrivée hâtive de médicaments en réalité sans intérêt : à suivre, pour s'assurer que les obligations en matière de

transparence sont bien respectées, et que l'AMM conditionnelle n'est pas seulement un moyen d'abrèger l'évaluation clinique.

**Médicaments destinés aux enfants : un Règlement européen publié fin 2006 va entrer en application.** Par rapport à la version initiale, le compromis de Règlement européen relatif aux médicaments pédiatriques adopté par le Parlement européen et le Conseil européen des ministres de la santé s'éloigne moins des besoins pour les enfants : la mise à disposition de médicaments dans des domaines où enfants et soignants en sont réellement dépourvus. Reste à voir en pratique si ce Règlement produit des effets bénéfiques pour les enfants, et pas seulement pour les firmes (nous y reviendrons dans un prochain numéro).

**Transposition de la Directive "médicament" en France : attentes et dangers.** La Directive européenne 2004/27/CE a modifié de façon notable le cadre législatif européen dans le domaine du médicament (n° 252, p. 542-548). Cette Directive aurait dû être transposée en droit français avant le 30 octobre 2005, mais la loi de transposition est encore en discussion début 2007.

Certaines dispositions de la Directive, favorables aux patients, sont très attendues, notamment : étiquetage en braille sur les boîtes (lire dans ce numéro page 150), évaluation des notices par les patients, retrait du marché d'un médicament en cas de balance bénéfices-risques défavorable. D'autres, utiles surtout aux firmes (sur l'AMM, les génériques, etc.) sont d'ores et déjà transposées.

À noter que la loi de transposition de la Directive mentionne une disposition non prévue dans la Directive, et créée de toutes pièces au service des intérêts commerciaux des firmes : elle concerne les programmes d'"aide à l'observance" des firmes (lire sur le site [www.prescrire.org](http://www.prescrire.org), dans ce numéro page 147 ; et n° 271, p. 257 ; n° 277, p. 779 ; n° 278, p. 863-865 ; n° 279, p. 61-62). En fait ces programmes visent d'abord à fidéliser des clients à des médicaments en difficulté sur le marché : ils sont du domaine de la publicité, et non du soin. Ces programmes devraient tout simplement être interdits.

Citoyens, patients et soignants ont intérêt à se mobiliser durablement et avec ténacité pour que les mesures favorables aux soins de qualité soient appliquées pleinement.

©LRP

### ► Communication des agences via les firmes : le mélange des rôles.

Les communiqués sur les sites internet des agences du médicament, française et européenne, sont les bienvenus, mais on peut déplorer que, dans la majorité des cas, les agences ne font que diffuser des lettres à en-tête des firmes. Cette façon de mettre en avant les firmes et de minimiser le travail des agences contribue à la promotion des firmes, sans rien améliorer de la crédibilité des unes et des autres.

Dans une consultation publique, lancée par la Commission européenne sur le fonctionnement de la pharmacovigilance, la revue *Prescrire* a demandé que les firmes soient exclues des processus de décision concernant la pharmacovigilance (n° 274, p. 544 ; site [www.prescrire.org](http://www.prescrire.org)).

### Cosmétiques : vers un peu plus de transparence.

En 2006, dans le domaine des cosmétiques, des progrès sont à noter malgré leurs limites, notamment l'obligation d'information détaillée du public sur la composition des produits cosmétiques (n° 271, p. 263). L'Afssaps a notamment fait procéder au retrait :

- de certains produits de la gamme Sensorielle° contenant des éthers de glycol, suite à la restriction de l'utilisation de certains éthers de glycol en raison des toxicités observées chez des animaux et des humains (n° 271, p. 263) ;
- des produits cosmétiques contenant de la *vitamine K1* (alias *phytonadione* (DCI) alias *phytonadione*), en raison d'allergies parfois graves (n° 273, p. 417).

L'Afssaps a aussi mis en garde contre un cosmétique contenant des terpènes (Esculape° lotion) suite à la notification d'une crise convulsive chez un nourrisson (n° 270, p. 187).

Les listes des substances autorisées et des substances interdites dans la composition des produits cosmétiques sont régulièrement mises à jour (n° 271, p. 263 et n° 276, p. 660).

### Matéiovigilance : un domaine à suivre.

Les exigences réglementaires pour la mise sur le marché des dispositifs médicaux sont encore plus légères que pour les médicaments, d'où un risque élevé de découverte d'effets indésirables graves après commercialisation. Des exemples en 2006 :

- le dispositif médical Enteryx° (un mélange polymère + solvant destiné au traitement du reflux gastro-œsophagien) (n° 268, p. 25) a été retiré du marché suite à des notifications d'effets indésira-



bles graves (pneumonies, atélectasies, médiastinites, péricardites, insuffisance rénale) et d'un décès ;

– une enquête de matériovigilance sur les bandelettes de soutien anti-incontinence urinaire, a montré une fréquence des complications estimée à 9 % des patientes (n° 269, p. 110) ;

– des mises en garde ont concerné la réalisation répétée d'échographies fœtales, dans un but ludique et non de dépistage de malformations ou de diagnostic (n° 272, p. 345-346) ;

– le décès d'un nouveau-né a rappelé les risques d'hyperthermie avec certains dispositifs de photothérapie (n° 273, p. 426 + n° 275 p. II de couverture).

**Préparations magistrales : en attente d'une évaluation et d'une réglementation.** Au printemps 2006, suite à l'hospitalisation de plusieurs patients et au décès de l'un d'entre eux après ingestion de préparations magistrales surdosées à base d'extraits thyroïdiens, l'Afssaps a fait interdire l'importation, la préparation, la prescription et la dispensation de toutes les préparations à base d'extraits thyroïdiens (n° 274, p. 493-494).

Suite à cette affaire, selon le ministère de la santé, la réglementation et les recommandations de bonnes pratiques sur les préparations magistrales devaient être revues (n° 274, p. 493-494). À suivre (lire dans ce numéro page 100).

**Compléments alimentaires : un dispositif d'évaluation d'une légalité inquiétante.** Un décret sur les compléments alimentaires, censé réglementer leur commercialisation en France, a été publié en mars 2006 (n° 276, p. 656-657). En pratique, ces dispositions visent plus à ne pas trop entraver la libre circulation des compléments alimentaires à travers l'Europe, qu'à protéger les utilisateurs contre les risques liés à l'utilisation de certains d'entre eux.

Ces compléments peuvent être vendus en pharmacie d'officine ; aussi les pharmaciens ont intérêt à être vigilants quant au contenu des compléments alimentaires qu'ils choisissent de vendre.

La vigilance est aussi de mise avec les compléments alimentaires, ou autres produits à base de plantes. Ce marché est très vaste et peu contrôlé, excepté pour les médicaments à base de plantes. En outre, pour une même plante, selon la partie utilisée, le mode de préparation de la plante (séchage, fermentation, etc.), le mode d'utilisation de la ►►

## Publicité : toujours plus, et surtout auprès des patients !

En 2006, les méthodes publicitaires employées par les firmes et leurs prestataires se sont diversifiées.

**Plans promotionnels démesurés au regard de l'intérêt thérapeutique.** On a pu noter des pré-lancements en fanfare : un médicament contre l'obésité, le *rimonabant* (Acomplia° - n° 273, p. 405-409) ; et un dans le sevrage tabagique, la *varénicline* (Champix° - n° 276, p. 645-648).

Ces médicaments, de faible intérêt thérapeutique, ont été largement mis en avant par les firmes bien avant leur commercialisation : "dossier scientifique" du *rimonabant* en ligne, dans la rubrique investissements du site internet de la firme Sanofi Aventis (n° 273, p. III de couv.), *varénicline* largement promue sur le site internet de la firme Pfizer et dans les médias (n° 276, p. 644).

**La publicité directe auprès des patients : l'idée fixe des firmes.** En Europe, la publicité directe des médicaments de prescription auprès du public est encore interdite (n° 272, p. 391-393, n° 277, p. 777-779 ; n° 278, p. 863-865).

En France, les médicaments disponibles sans prescription, et munis d'un visa publicitaire, peuvent être promus auprès du grand public. En 2006, cela a été le cas pour beaucoup de copies et pour 3 nouveaux médicaments : la *béclométasone* nasale (Humex° rhume des foies - n° 272, p. 331) dans l'allergie ; l'association *paracétamol* + *pseudoéphédrine* ou *doxylamine* (DolirhumePro° - n° 277, p. 734) dans le rhume ; et la *terbinafine* en crème (Lamisilate° - n° 274, p. 490) dans l'intertrigo interorteils.

Pourtant certaines substances contenues dans des spécialités promues auprès du grand public peuvent exposer les patients à des effets indésirables parfois graves. Avec la tendance à l'élargissement du marché dit de l'"automédication", de tels risques vont augmenter (n° 277, p. 734).

**De la publicité déguisée en programmes industriels d'"aide à l'observance".** En France, un projet en discussion début 2007 (lire encadré p. 146) prévoit que les firmes pourront, par l'intermédiaire des médecins, mettre en place des programmes "d'aide à l'observance" avec notamment : relance téléphonique, éducation personnalisée des patients, envoi d'infirmières à domicile, etc.

Les firmes sont pourtant les moins bien placées pour dispenser ce type de service

en raison de leurs conflits d'intérêts évidents. Du reste, l'examen des programmes annoncés montre qu'il s'agit d'abord de fidéliser des clients à des médicaments qui n'apportent pas de progrès thérapeutique (n° 271, p. 300 ; n° 277, p. 779 ; n° 278, p. 863-865 ; n° 279, p. 61-62).

**Des "partenariats" déséquilibrés au profit des firmes.** Les firmes débordent d'idées pour faire connaître leurs médicaments ou se faire connaître à chaque occasion : publicité pour une firme dans une structure médicale d'intérêt public (n° 271, p. III de couv.), participation des professionnels de santé à la réalisation de publicités (n° 277, p. III de couv.), information-santé au public en jouant sur la peur (n° 278, p. III de couv.). Des assurances et des industriels de l'alimentation proposent même leurs services à partir d'allégations sur la santé (n° 268, p. III de couv.).

**Visite médicale inutile pour l'amélioration de la qualité des soins.** Après 15 ans d'observation de la visite médicale, le constat reste inchangé : il n'y a rien à attendre pour mieux soigner (n° 272, p. 383-389). Elle reste un outil promotionnel pour les firmes, à ne pas confondre avec une source d'information fiable.

Par exemple, une firme a incité des professionnels de santé à remplacer l'*heptaminol* (Hept-a-myl°), devenu non remboursable depuis mars 2006, par de la *dihydroergotamine* (Séglor°) toujours remboursable (n° 276, p. 712).

**Peu d'interdictions de publicité auprès des professionnels, mais des infractions préoccupantes.** Le bilan visible des activités de la Commission de contrôle de la publicité de l'Afssaps, notamment de la publicité faite aux professionnels de santé, est resté mince. Seulement 16 interdictions de publicité ont été publiées au *Journal Officiel* français (n° 268, p. 21-22 ; n° 270, p. 181-182 ; n° 274, p. 496-497 ; n° 277, p. 741-742 ; et dans ce numéro page 102). Les principaux motifs d'interdiction sont préoccupants : promotion d'indications non validées par l'AMM ; minimisation des risques d'effets indésirables ; interprétation erronée des données d'efficacité. Cela augure mal des publicités adressées directement au public.

©LRP



### Prix et remboursement : dérives et faux-semblants

En 2006, on a pu constater de nombreuses modifications dans les taux de remboursement, consécutives à l'évaluation du service médical rendu (SMR) par la Commission française de la transparence, et notamment : application d'un taux de remboursement à 65 % pour les médicaments dont le SMR est coté "important" ; taux à 35 % pour ceux à SMR "modéré" ou "faible" ; apparition d'un nouveau taux à 15 % (lire ci-dessous) ou déremboursement pour ceux à SMR "insuffisant".

La logique de la réglementation n'est cependant pas systématiquement respectée.

**SMR "insuffisants" et déremboursements : surtout des effets d'annonce.** La fin de l'année 2005 et l'année 2006 ont notamment été marquées par la publication des résultats de deux vagues de réévaluation du service médical rendu (SMR), d'environ 500 spécialités (364+133), par la Commission française de la transparence (intégrée dans la Haute autorité de santé (HAS)) (n° 269, p. 100 et n° 278, p. 818).

L'article 41 de la loi de financement de la Sécurité sociale de 2006 a prévu la possibilité pour les ministres chargés de la santé et de la Sécurité sociale d'accorder un maintien temporaire du remboursement pour certains médicaments à SMR "insuffisant", ainsi que la mise en place d'un taux de remboursement à 15 % (vignette orange), au lieu du déremboursement (n° 269, p. 100).

Ainsi en janvier 2006, un peu plus de 200 spécialités (sur les 500 réévaluées) ont été déremboursées (n° 271, p. 258-260), mais les veinotoniques, malgré leur SMR "insuffisant", restent remboursables à 15 % jusqu'en janvier 2008 (n° 270, p. 177).

En novembre 2006, la HAS a publié la seconde liste des médicaments réévalués (n° 278, p. 818) et une petite série de baisse de taux de remboursement a été publiée fin 2006 (lire dans ce numéro page 98).

**D'autres occasions manquées.** Pour d'autres médicaments, les taux de remboursement n'ont pas été modifiés, alors que les SMR attribués par la Commission de la transparence le justifiaient :

- la *dompéridone* (Motilium° ou autre) toujours remboursable à 35 % pour l'ensemble de ses indications, alors que le SMR a été coté "insuffisant" dans les sensations de gêne épigastrique et les régurgitations gastriques (n° 268, p. 17) ;
- la *venlafaxine* (Effexor°) toujours remboursable à 65 % dans toutes ses indications, alors

que la Commission de la transparence avait coté un SMR "modéré" dans la phobie sociale et proposé un taux de 35 %.

En pratique, selon la Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM), c'est le taux de remboursement le plus élevé qui est retenu (n° 271, p. 261-262).

**Réévaluation par classe.** En 2006, les taux de plusieurs classes de médicaments ont été modifiés, dans un sens ou l'autre : des médicaments de l'ostéoporose désormais remboursables à 65 % en prévention primaire (n° 279, p. 12) ; les taux de la plupart des spécialités à base de *cimétidine* (Tagamet° ou autre) (lire dans ce numéro page 101) et des collyres anti-allergiques abaissés de 65 % à 35 %.

**Recyclage en automédication : publicité grand public et prix en hausse.** Les déremboursements des médicaments sont l'occasion pour les firmes d'orienter leurs médicaments vers le conseil officinal ou le créneau de l'automédication, d'autant que la réglementation française autorise désormais la publicité directe auprès du grand public jusqu'à 6 mois avant le déremboursement effectif (n° 269, p. 100).

Ces déremboursements s'accompagnent généralement d'une hausse des prix des médicaments concernés : les prix sont désormais "libres", fixés par les firmes, et peuvent différer d'une pharmacie à une autre.

**Attribution des prix des médicaments : trop de dérive.** L'envolée des prix est un phénomène constant ces dernières années. D'une manière générale, les prix des nouveaux médicaments, même en l'absence de progrès pour les patients, ce qui est le cas le plus fréquent, sont nettement plus élevés que ceux des médicaments de référence plus anciens (n° 278, p. 804).

**Des prix déconnectés des progrès réels.** L'attribution d'un prix élevé à un médicament orphelin, qui apporte un réel progrès pour des patients très peu nombreux, peut se concevoir. Mais trop souvent, les prix acceptés par le Comité économique des produits de santé (CEPS) pour les nouveautés ne sont pas le reflet des progrès apportés aux patients. À titre d'exemples :

- la dépense mensuelle avec le *bévacizumab* (Avastin° - n° 268, p. 10-14), est d'environ 2 500,00 € alors que la balance bénéfices-risques est défavorable dans le cancer colorectal métastasé ;



- la dépense quotidienne avec l'*iloprost* inhalé (Ventavis° - n° 269, p. 99) va de 165,00 € à 247,00 €, soit environ 2 fois plus cher que le *bosentan* (Tracleer°) pour une efficacité modeste dans l'hypertension pulmonaire et des modalités d'administration plus contraignantes ;
- la *prégabaline* (Lyrica° - n° 278, p. 815-816) est vendue environ 2,5 fois plus cher que la *gabapentine* (Neurontin° ou autre), malgré l'absence de progrès notable dans l'épilepsie ou les douleurs neuropathiques ;
- la dépense avec le *tiotropium* (Spiriva° - n° 275, p. 575) est 7 fois plus élevée qu'avec d'autres atropiniques inhalés, sans progrès tangible dans la bronchopneumopathie chronique obstructive.

**Baisses de prix dérisoires.** On a pu constater, en 2006, que certaines baisses de prix de médicaments étaient vraiment dérisoires, aussi bien pour les prix élevés que pour les prix bas. Par exemple :

- le prix du *trastuzumab* (Herceptin° - n° 273, p. 416) a seulement baissé de 5 % (de 652,00 € le flacon à 619,40 €, soit une économie de 130,40 € par mois) alors qu'un prix aussi élevé n'est plus adapté avec l'extension d'indication accordée en première ligne dans certains cancers du sein, puis en traitement adjuvant ;
- le prix de *Cémaflavone*° (*citroflavonoïdes + magnésium*) (n° 274, p. 500), un veinotonique, a baissé de 13 % lors de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables à 15 % par la Sécurité sociale, soit une économie de 0,22 € par mois pour l'assurance maladie.

©LRP

► plante (tisane, décoction, ou ingestion d'une poudre de plante), la composition et les effets ne sont pas les mêmes (n° 272, p. 379 ; n° 273, p. 453 ; n° 274, p. 527 ; n° 276, p. 696).

En 2006, la revue *Prescrire* a informé par exemple des risques suivants : hyperplasie de l'endomètre avec les phytoestrogènes (n° 268, p. 26) ; risques d'interactions avec le *millepertuis* (n° 268, p. 27) ; atteintes hépatiques avec *Cimicifuga racemosa* (n° 275, p. 587).

### **Soins ambulatoires : plus de passages en ville, mais des problèmes de praticité**

La rétrocession a longtemps été un moyen pour les firmes de vendre des médicaments au public, via l'hôpital, avec un prix libre. En 2006, les conséquences de l'application d'un décret de juin 2004 organisant la rétrocession ont enfin été bien visibles, avec notamment la mise à disposition en pharmacie de ville d'un certain nombre de spécialités et la fixation d'un forfait de 28 € par ligne de prescription (n° 278, p. 813-814).

**Nombreux passages en ville.** Selon le décret, les pharmacies hospitalières sont seulement autorisées à vendre au public les médicaments inscrits sur une liste dite de "rétrocession", les autres médicaments destinés aux patients ambulatoires étant censés être disponibles en ville. On a ainsi vu arriver en ville :

– des anticancéreux : le *fulvestrant* (Faslodex° - n° 268, p. 17), la *vinorelbine* (Navelbine° capsules - n° 274, p. 499), le *busulfan* (Myléran°), l'*erlotinib* (Tarceva°), l'association *tégafur + uracil* (UFT°) (lire dans ce numéro page 99) et l'*idarubicine* (Zavedos°) ;

– des antibiotiques : la *tobramycine* en aérosol (Tobi° - n° 269, p. 101), la *rifampicine* injectable (Rifadine° - n° 279, p. 14), l'*imipénem* (associé à la *cilastatine* - Tienam° - n° 279, p. 14), l'*aztréonam* (Azactam° - n° 279, p. 14), la *pipéracilline* (associée au *tazobactam* - Tazocilline° - n° 279, p. 14) ;

– des antirétroviraux : l'*atazanavir* (Reyataz° - n° 269, p. 104) ; la *didanosine* buvable (Videx° - n° 277, p. 739) ;

– des immunodépresseurs : l'*évérolimus* (Certican° - n° 269, p. 101-102), le *mycophénolate mofétil* (CellCept° buvable - n° 272, p. 335-336) ;

– des bronchodilatateurs pour nébulisation : l'*ipratropium* (Atrovent° ou au-

tres), le *salbutamol* (Ventoline° ou autre), la *terbutaline* (Bricanyl° ou autre) (n° 271, p. 256) ;

– et aussi : le *praziquantel* (Biltricide° - n° 269, p. 100-101), un antiparasitaire ; la *nimodipine* (Nimotop° comprimés - n° 270, p. 178), un inhibiteur calcique utilisé en neurologie.

Pour Videx° buvable et CellCept° buvable, des difficultés de reconstitution sont prévisibles : conditionnement incomplet pour Videx°, et risque de contact avec une poudre tératogène pour CellCept°.

**Des noms commerciaux non informatifs.** Les gammes dites "ombrelles", désignées par des noms connus du grand public, continuent à se développer, notamment : médicaments dans le soulagement des crises hémorroïdaires contenant le radical "titanor" (Titanoréine°, Titanoral°) (n° 271, p. 262), la gamme Saforelle° contenant des produits cosmétiques à visée adoucissante et un médicament pour la toilette gynécologique (n° 276, p. 664), la gamme Cetavlon° dans l'antisepsie des plaies (n° 277, p. 746). Dans tous ces cas, les différentes spécialités de la gamme ne contiennent pas les mêmes substances, malgré l'apparence unificatrice du nom d'ombrelle.

Les noms commerciaux, à l'exception des noms des nombreuses spécialités génériques qui comportent la DCI, ne renseignent pas sur la composition. Ainsi, parmi les médicaments orientés vers le conseil officinal et l'automédication, on ne soupçonne pas la présence d'*aspirine* dans Solucétyl° (auparavant dénommée Solucétyl aspirine 500 vitamine C°) (n° 268, p. 24), de terpènes dans Atouxx° capsules pour la toux (n° 270, p. 183-184) et dans Locabiotol° pour le rhume (n° 270, p. 179), de *pseudoéphédrine* dans Efryl rhume° (auparavant Efryl rhinite°) (n° 271, p. 261).

### **En somme, trop de publicité et peu de progrès thérapeutique**

À défaut de progrès thérapeutique, les firmes tendent à développer outrageusement la publicité de leurs médicaments : partenariats divers, faux-semblants d'information-santé, et "aide à l'observance" des patients au service de la consommation toujours plus grande de médicaments. Malgré certains progrès en matière de transparence, les agences du médicament, financées en grande partie par les firmes, semblent fermer les yeux sur ces dérives. Et la charte sur la communication des firmes via internet, publiée sur le site de l'Afsaps, ne limitera sans doute pas les dérapages.

Les pouvoirs publics ne montrent pas beaucoup plus de volonté à placer l'intérêt des patients et de la collectivité dans leurs priorités. L'essentiel semble pour eux de ne pas contrarier trop fortement les intérêts commerciaux des firmes. On attend pour 2007 l'adoption de certaines dispositions réglementaires, susceptibles d'aller dans le bon sens : celui qui bénéficie aux patients d'abord.

En pratique, les soignants ont intérêt à parler avec les patients des pièges de la publicité et de l'"information" diffusée via les firmes, de l'importance d'examiner les conflits d'intérêts des sources d'information, des biais dus à l'attitude des pouvoirs publics qui privilégient la santé d'un secteur industriel plutôt que celle des patients.

©La revue *Prescrire*



### Conditionnement des spécialités pharmaceutiques : encore trop de conditionnements à risques, mais plusieurs initiatives positives

#### Résumé

- En 2006, plusieurs conditionnements mal conçus ont exposé des patients à des effets indésirables graves.
- En 2006, la revue *Prescrire* a analysé le conditionnement de l'ensemble des spécialités pharmaceutiques présentées dans le "Rayon des nouveautés", soit 656 boîtes, selon une méthode standardisée. Dans environ 75 % des cas, cette analyse a concerné des comprimés ou des gélules, pour la plupart conditionnés sous plaquettes (alias blisters).
- Les nombreux étiquetages mal conçus restent une préoccupation majeure. Sur les boîtes des spécialités princeps, la DCI est peu visible, au profit du nom commercial. La liste des conditionnements primaires sans DCI est très longue.
- Deux types particulièrement ambigus d'étiquetage de plaquettes se sont répandus : des plaquettes non unitaires prédécoupées dont les mentions sont tronquées après séparation des alvéoles ; et des plaquettes dont les mentions sont à cheval sur deux alvéoles, faisant courir un risque de surdosage.
- L'usage des couleurs est globalement inapproprié, notamment : mise en valeur visuelle de mentions inutiles ; différenciation peu perceptible de mentions utiles.
- Trop de dispositifs d'administration orale ne contribuent pas toujours à des soins de qualité. Très peu sont gradués en quantité pondérale de substance. La plupart, gradués en ml, imposent aux soignants des calculs de conversion, source d'erreurs de dosage. Les modèles gradués en kg de poids du patient peuvent être aussi source d'erreurs.
- Les médicaments injectables présentent encore des défauts spécifiques, notamment le manque de lisibilité de certains étiquetages. Les différents modèles d'ampoules plastique, qui se répandent progressivement en remplacement des ampoules de verre, constituent un danger en raison des similitudes avec d'autres ampoules plastique destinées à diverses voies d'administration. Et des condi-

tionnements sans seringue ni aiguille peuvent causer des difficultés aux équipes soignantes, source d'erreurs.

- Les notices ont des défauts déjà rencontrés : capacité informative inégale, incohérences entre rubriques, mises à jour tardives, etc. La pratique des encadrés "conseils sanitaires" visibles en fin de notice est plus fréquente, avec de bons et mauvais exemples, sans garantie d'un contrôle exhaustif par l'Afssaps.
- Les pictogrammes continuent à se répandre sur les boîtes. Or, plusieurs études ont montré qu'ils s'avèrent souvent difficiles à interpréter. L'impression de plans de prise standard sur les boîtes de copies s'est banalisée en France. Pourtant, de nombreux plans de prise sont inadaptés aux posologies, et exposent à des risques d'erreurs de prise qui peuvent être graves.
- 67 conditionnements multidose examinés en 2006 ne comportent pas de bouchon-sécurité enfants. Certains contiennent des substances psychotropes exposant à des risques graves en cas d'ingestion massive accidentelle.
- À côté de ces conditionnements à problèmes, des solutions réalistes sont mises en œuvre par certaines firmes. En 2006 l'amélioration des étiquetages revient encore aux firmes qui commercialisent des génériques : mise en valeur de la DCI ; différenciation des dosages par des couleurs de manière appropriée. Par ailleurs, l'augmentation du nombre de boîtes identifiées en braille est encourageante.
- En 2006, l'Afssaps s'est mobilisée sur le projet d'amélioration des étiquetages des ampoules de certains médicaments injectables. Les fruits de ces travaux ont été visibles sur plusieurs spécialités, y compris sur l'étiquetage d'ampoules plastique de solution pour nébulisation.
- D'autres bons exemples de conditionnements ont été observés, dans plusieurs domaines : présence d'un dispositif de mise en sécurité sur les seringues préremplies, d'un bouchon-sécurité enfants, d'une bague d'invulnérabilité ; plaquettes unitaires ; noti-



ces informatives bien conçues pour les patients ; informations schématisées telles que des pictogrammes, adaptées et utiles.

- En pratique, devant une panoplie de conditionnements aussi divers, et devant le nombre important d'incidents survenus en 2006, les soignants ont tout intérêt à se regrouper pour apprendre à analyser les conditionnements, afin de pouvoir, ensemble, repérer les bons exemples, et anticiper les risques.
- Du côté des autorités sanitaires, de nombreuses pistes de travail leurs sont offertes pour l'amélioration des conditionnements. Les travaux entrepris par l'Afssaps sur l'étiquetage des médicaments injectables sont encourageants. La Directive européenne 2004/27/CE sur le médicament prévoit des apports en termes d'étiquetage, de braille et de notices compréhensibles. La transposition de ces dispositions en droit français, non encore effective au 5 janvier 2007, pourrait permettre de profiter pleinement de ces apports, à condition que les projets de réglementation et de lignes directrices placent les patients au centre des objectifs.

Rev Prescrire 2007 ; 27 (280) : 150.



Texte complet (11 pages, 25 références), disponible sur [www.prescrire.org](http://www.prescrire.org), dans la Bibliothèque électronique Prescrire actualisée plusieurs fois par an, et sur demande à la revue Prescrire.