

LES PALMARÈS PRESCRIRE 2016

Palmarès des médicaments, Palmarès du conditionnement, Palmarès de l'information : les trois Palmarès annuels de Prescrire sont élaborés en toute indépendance par la Rédaction. Ils complètent le bilan annuel publié en début de chaque année. Les règlements des trois Palmarès sont disponibles sur le site www.prescrire.org.

Le Palmarès 2016 des médicaments

présentés dans Prescrire durant l'année 2016.

Chaque mois, la Rédaction de *Prescrire* présente une analyse comparative et méthodique des données disponibles sur : les nouveaux médicaments autorisés, les nouvelles indications thérapeutiques autorisées pour des médicaments déjà commercialisés, et les nouvelles présentations de médicaments existants. L'objectif est de distinguer parmi la masse des nouveautés commerciales, ce qui mérite d'être ajouté en pratique à la liste des moyens thérapeutiques utiles, ou de remplacer d'anciens médicaments pour mieux soigner. Mais aussi de signaler les nouveautés qui sont à écarter.

Ce travail est mené selon des procédures rigoureuses, détaillées en introduction du bilan 2017 des médicaments à écarter, pages 137-139, et sur le site www.prescrire.org. Ces procédures incluent notamment une recherche documentaire méthodique, une relecture critique par un groupe de relecteurs spécifique pour chaque projet de synthèse, et divers contrôles qualité vérifiant notamment la cohérence du texte avec l'ensemble des données.

En toute indépendance. Ce travail est mené par la Rédaction de *Prescrire* en totale indépendance vis-à-vis des firmes et des institutions, son financement reposant exclusivement sur les abonnés, sans subvention ni publicité. La publication du bilan financier annuel de *Prescrire*, dans chaque numéro du mois de mars, témoigne de cette indépendance.

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

En 2016, deux médicaments "Cités au Palmarès". Cette année, le Palmarès des médicaments prime deux médicaments parmi ceux dont l'analyse du dossier d'évaluation clinique a été publiée en 2016 dans *Prescrire*. Aucun médicament n'a apporté un

La pilule d'or n'est pas attribuée en 2016

progrès assez décisif pour justifier l'attribution d'une "Pilule d'Or"; ni même une citation au "Tableau d'honneur".

Les deux médicaments primés, tous deux "Cités au Palmarès", sont autorisés en cancérologie. Ils ont un effet démontré pour allonger la durée de vie, en moyenne de quelques mois, mais avec de nombreux effets indésirables graves dont quelques-uns sont parfois mortels.



Pilule d'Or

Depuis 1981, la "Pilule d'Or" est attribuée aux médicaments qui constituent un progrès thérapeutique décisif dans un domaine où patients et soignants étaient totalement démunis.

| 2016 | NON ATTRIBUÉE |
|---------------|---|
| 2014 (n° 376) | ORPHACOL° (<i>acide cholique</i>) |
| 2007 (n° 292) | CARBAGLU° (<i>acide carglumique</i>) (ré-analyse avec recul) |
| 2006 (n° 280) | ORFADIN° (<i>nitisinone</i>) |
| 1998 (n° 192) | CRIXIVAN° (<i>indinavir</i>) |
| 1996 (n° 169) | DIGIDOT° (<i>anticorps antidigitaliques</i>) (a) |
| 1992 (n° 125) | SURFEXO° (<i>surfactant pulmonaire</i>) (a) |
| 1989 (n° 92) | EPREX° (<i>époétine alfa</i>) • MECTIZAN° (<i>ivermectine</i>) |
| 1988 (n° 81) | LARIAM° (<i>méfloquine</i>) • RETROVIR° (<i>zidovudine</i>) |
| 1987 (n° 71) | LUTRELEF° (<i>gonadoréline</i>) • DÉCAPEPTYL° (<i>triptoréline</i>) |
| 1986 (n° 61) | ZOVIRAX° intraveineux et comprimés (<i>aciclovir</i>) |
| 1983 (n° 31) | LOPRIL° (<i>captopril</i>) |
| 1981 (n° 10) | VACCIN HEVAC B° (<i>vaccin hépatite B</i>) (a) |

Comme cette année, aucune Pilule d'Or n'a été attribuée en 1982, 1984, 1985, 1990, 1991, de 1993 à 1995, en 1997, de 1999 à 2005, de 2008 à 2013, et en 2015.

a- Spécialité qui n'est plus commercialisée en France.

Tableau d'honneur

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

| 2016 | Aucune inscription |
|---------------|---|
| 2015 (n° 378) | • HEMANGIOL° (<i>propranolol</i> solution buvable) |
| 2014 (n° 376) | • GLIVEC° (<i>imatinib</i>) • MALACEF° (<i>artésunate</i> intraveineux) • SOVALDI° (<i>sofosbuvir</i>) |
| 2010 (n° 328) | • GLIVEC° (<i>imatinib</i>) |
| 2007 (n° 292) | • GLIVEC° (<i>imatinib</i>) • HERCEPTIN° (<i>trastuzumab</i>) |
| 2006 (n° 280) | • EGATEN° (<i>triclabendazole</i>) |
| 2005 (n° 269) | • VARIVAX° (<i>vaccin varicelle</i>) |
| 2004 (n° 258) | • DIACOMIT° (<i>stiripentol</i>) • FUZEON° (<i>enfuvirtide</i>) • MORPHINE AGUETTANT° sirop (<i>morphine</i> buvable) (a) |
| 2003 (n° 247) | • CARBAGLU° (<i>acide carglumique</i>) • IVheBex° (<i>immunoglobuline de l'hépatite B</i>) • MENINGITEC° (<i>vaccin méningococcique C conjugué</i>) (a) |
| 2002 (n° 236) | • REPLAGAL° (<i>agalsidase alfa</i>) (b) • CEPROTIN° (a) - PROTEXEL° (<i>protéine C humaine</i>) • STROMECTOL° (<i>ivermectine</i>) (gale) |
| 2001 (n° 225) | • ESTÉRASINE° (<i>inhibiteur de la C1 estérase</i>) (a) • TROLOVOL° (<i>pénicillamine</i>) (chélateur) |
| 2000 (n° 214) | • REMICADE° (<i>infliximab</i>) |

Des médicaments ont été inscrits au Tableau d'honneur, tous les ans de 1981 à 2007. Aucun médicament n'a été inscrit au Tableau d'honneur en 2008, 2009, et de 2011 à 2013. Une liste complète des médicaments inscrits au Tableau d'honneur de 1981 à 2013 figure dans le numéro 364 page 85.

a- Spécialité qui n'est plus commercialisée en France.

b- De nouvelles données après l'inscription au Tableau d'honneur nous ont fait réviser notre cotation, lire n° 241, p. 498-499.

Nivolumab (Opdivo°) en monothérapie chez certains patients atteints d'un mélanome ou d'un cancer bronchique. Le *nivolumab* est un anticorps monoclonal qui stimule notamment l'activité des lymphocytes T, et ainsi l'immunité contre les cellules tumorales.

Dans un essai chez des patients atteints d'un mélanome métastaté ou inopérable dont la tumeur ne comportait pas la mutation BRAFV600 et pas encore traités à ce stade de la maladie, le *nivolumab* a eu une efficacité nettement plus importante que la *dacarbazine* (Deticene° ou autre), avec une proportion de patients en vie après 1 an estimée à environ 70 % versus environ 40 %. Cette évaluation est toutefois encore fragile en 2016, notamment parce que la *dacarbazine*, utilisée en Europe jusqu'au début des années 2010, n'a pas d'effet démontré dans des essais comparatifs sur la durée de vie. Des comparaisons directes à l'*ipilimumab* (Yervoy°), un autre immunostimulant, permettraient de mieux cerner la place du *nivolumab* dans le traitement de ces cancers.

Chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastaté ou inopérable, et qui ont déjà reçu une chimiothérapie comportant un sel de platine, le *nivolumab* a allongé la durée

Cités au Palmarès

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

| | |
|------|---|
| 2016 | • OPDIVO° (<i>nivolumab</i>) Bristol-Myers Squibb Mélanome métastaté ou inopérable sans mutation BRAF V600 (n° 393) et cancer bronchique non à petites cellules métastaté ou inopérable (n° 397) |
| | • MEKINIST° (<i>tramétinib</i>) Novartis Pharma Mélanome métastaté ou inopérable avec mutation BRAF V600, en association avec le <i>dabrafénib</i> (n° 393) |

médiane de survie d'environ 3 mois et la proportion de patients en vie à 1 an d'environ 15 % par rapport au *docétaxel* (Taxotere° ou autre), avec plutôt moins d'effets indésirables graves, dans deux essais cliniques randomisés non aveugles aux résultats concordants.

Le *nivolumab* expose à des effets indésirables, généralement d'origine immunologique, très divers et parfois graves, notamment : éruptions cutanées, pneumopathies interstitielles, augmentations des enzymes hépatiques et hépatites, dysthyroïdies, neuropathies et encéphalites. S'agissant d'une nouvelle famille de médicaments, son profil d'effets indésirables est encore largement à découvrir.

Tramétinib (Mekinist°) associé avec le dabrafénib chez certains patients atteints d'un mélanome.

Chez les patients atteints d'un mélanome métastaté ou inopérable, pas encore traités à ce stade de la maladie et dont la tumeur comporte la mutation BRAFV600, deux essais aux résultats concordants ont montré qu'ajouter en première ligne le *tramétinib*, un inhibiteur de kinases du système MEK, au *dabrafénib* (Tafinlar°), un inhibiteur de la protéine BRAF anormale, prolonge la durée de vie d'environ 7 mois en moyenne par rapport à une monothérapie par un inhibiteur de la protéine BRAF. L'association expose les patients à un surcroît d'effets indésirables graves, dont des insuffisances cardiaques, des thromboses veineuses profondes, des hémorragies, des neutropénies, des perforations digestives. Un progrès avec le *tramétinib* en monothérapie n'est pas démontré.

En 2016, encore peu de progrès. En 2016, quelques avancées en cancérologie mises en avant dans ce Palmarès sont à retenir, mais elles restent ponctuelles et sans commune mesure avec les annonces, ni avec les prix exorbitants réclamés par les firmes pour les médicaments des cancers.

©Prescrire

Le Palmarès 2016 du conditionnement

porte sur la qualité du conditionnement des médicaments examinés par *Prescrire* durant l'année 2016.

Aucune Palme 2016 du conditionnement

L'analyse du conditionnement fait partie de l'analyse méthodique des dossiers d'évaluation clinique des médicaments par *Prescrire*. Le conditionnement assure-t-il l'utilisation pratique et la sécurité d'emploi du médicament ? Permet-il un progrès thérapeutique ? Au contraire, certains de ses éléments sont-ils sources de dangers ?

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

Tous les aspects des conditionnements sont examinés sous l'angle de leur qualité et de leur sécurité (clarté, précision, adéquation à la situation). Sont étudiés : les mentions utiles aux soins sur les étiquetages, la lisibilité des dénominations communes internationales (DCI), la différenciation des dosages au sein d'une gamme, les informations sous forme de schémas, plans de prises, pictogrammes, etc. ; les dispositifs doseurs pour préparer les doses et les administrer ; le niveau de sécurité vis-à-vis d'un risque d'intoxication par un enfant ; l'intérêt informatif et pédagogique des notices quant aux modalités de préparation des doses, aux effets indésirables, aux situations et groupes de patients à risques.

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



CARTONS JAUNES DU CONDITIONNEMENT

Brintellix° comprimés à 5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg (**vortioxétine**) Lundbeck (n° 391)

En raison de l'ambiguïté de l'étiquetage des plaquettes : des pointillés de prédécoupe délimitent des portions de deux comprimés recouvertes d'un seul ensemble de mentions (DCI et dosage) disposées à cheval sur deux alvéoles. Cela peut conduire le patient à avaler le contenu de deux alvéoles (2 comprimés) en une seule prise, comprenant par erreur que cela correspond au dosage étiqueté, alors que cette mention d'étiquetage est celle d'un seul comprimé.

Spagulax° granulés en sachet-vrac (**ispaghul**) Almirall (n° 397)

En raison du conditionnement primaire : un sachet-vrac, contenant 700 grammes de granulés, en plastique transparent portant de brèves mentions, mais pas la dénomination commune internationale (DCI). Ce sachet-vrac sera ouvert plusieurs fois, et difficile à refermer correctement après chaque utilisation. Et son aspect semblable à celui des produits alimentaires courants banalise le médicament. Mieux vaut utiliser la présentation en sachets unitaires.

L-Thyroxine Serb° solution buvable à 150 microg/ml (**lévothyroxine**) SERB (n° 389) • **Contramal°** Grünenthal et **Topalgic°** Sanofi Aventis, solutions buvables à 100 mg/ml (**tramadol**) (n° 397)

En raison des compte-gouttes fournis avec les flacons de ces spécialités pour préparer les doses. Les compte-gouttes sont des dispositifs doseurs sources d'erreur, en particulier quand le nombre de gouttes à compter est élevé. Ces solutions sont très concentrées ce qui accentue le risque de sous-doses ou de surdoses en cas d'erreurs lors du comptage des gouttes. Les effets indésirables du *tramadol* sont dose-dépendants. La marge thérapeutique de la *lévothyroxine* est étroite. Une imprécision lors du comptage des gouttes de ces substances est particulièrement malvenue.

Tarka LP° comprimés à 240 mg/2 mg, 240 mg/4 mg (**vérapamil + trandolapril**) Mylan Medical (n° 389)

En raison de la différenciation insuffisante entre les présentations de ces deux dosages, source de confusion pouvant conduire à une surdose ou une sous-dose en *trandolapril*.

En 2016 : pas de Palme et le reflet de défaillances profondes. En 2016, aucun des conditionnements examinés n'a réuni les critères de sécurité et de qualité justifiant l'attribution d'une Palme. Par contre, les signes de défaillances des agences du médicament et des firmes se pérennisent : extension des gammes ombrelles sources de confusion ; maintien sur le marché de flacons de médicaments dangereux sans bouchon-sécurité, de dispositifs doseurs imprécis avec des médicaments de manie- ment délicat ; notices insuffisamment claires sur les risques ; etc.

Avec le bilan annuel du conditionnement de *Prescrire* (qui sera publié dans le prochain numéro), le Palmarès du conditionnement reflète la situation réelle des moyens mis en œuvre pour l'emploi des médicaments. La faiblesse des agences du médi- cament dans leurs exigences vis-à-vis des firmes sur cet aspect important de la qualité des soins est préoccupante, car elle met à mal la sécurité des patients.

©Prescrire



CARTONS ROUGES DU CONDITIONNEMENT

INSUFFISANCES D'INFORMATIONS (NOTICES OU ÉTIQUETAGES) EXPOSANT À DES DANGERS, DONT DES GAMMES OMBRELLES

Toplexil° sirop et solution buvable sans sucre (**oxomé- zine**) Sanofi Aventis (n° 387)

En raison de l'affichage en gros et en gras sur les boîtes du nom Toplexil° sans mise en valeur de la DCI. C'est une source de confusion avec le dispositif médical Toplexil Phyto° à base de plantes, sur la boîte duquel est également affiché avec la même typographie le nom Toplexil°. Un patient qui utiliserait par erreur le Toplexil° médicamenteux à base d'*oxomé- zine* à la place des extraits de plantes serait exposé aux effets indésirables sédatifs et atropiniques de cet antihista- minique H1 du groupe des phénothiazines.

Fervex rhume jour et nuit° comprimés (**paracétamol + vitamine C + pseudoéphédrine + chlorphénamine**) et **Fervex état grippal°** sachets de granulés (**paracétamol + vitamine C + phéniramine**) UPSA (n° 389)

En raison de l'affichage en très gros et en gras du nom Fervex° sur les boîtes soutenu par des couleurs communes, sources de confusion entre ces deux spécialités. En raison aussi du caractère peu lisible des DCI sur les boîtes, comparativement à la mention Fervex°. La commercialisation de dispositifs médicaux de compositions différentes, qui sont également marqués Fervex°, participe au caractère confus de cette gamme ombrelle.

Lysopaïne maux de gorge ambroxol° pastilles (**ambroxol**) et **Lysopaïne maux de gorge cétylpyridinium lysozyme°** comprimés à sucer (**cétylpyridinium + lysozyme**) Boehringer Ingelheim (n° 397)

En raison de l'affichage en gros et en gras du nom de gamme ombrelle Lysopaïne° source de ressemblance entre les boîtes de ces spécialités, de surcroît chacune étiquetée « *maux de gorge* ». En raison aussi de la mise en valeur inutile des arômes de chacune des spécialités, au lieu d'in- formations importantes comme les DCI.

Ces étiquetages n'aident pas à différencier les compo- sitions de ces deux spécialités qui se ressemblent. Ils ne faci-

litent pas non plus l'identification, au sein des produits dénommés Lysopaïne°, de celui qui contient de l'*ambroxol* à l'origine d'allergies.

Ibupradoll° comprimés et capsules molles à 200 mg et 400 mg (**ibuprofène**) Sanofi Aventis (n° 398).

En raison de l'information insuffisante des notices sur les risques des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pen- dant la grossesse. Ces notices ne préviennent pas des doutes quant à un risque accru d'avortement spontané et d'effet mal- formatif durant le 1^{er} trimestre, ni des risques rénaux ou d'hy- pertension artérielle pulmonaire parfois irréversibles chez les enfants à naître en cas d'exposition à un AINS au 2^e trimestre de la grossesse. Ces notices signalent une contre-indication seulement à partir du 6^e ou du 7^e mois de la grossesse. Les AINS sont à écarter pendant toute la grossesse faute de preuve qu'une limite au 6^e mois de grossesse soit suffisante.

CONDITIONNEMENTS QUI EXPOSENT LES ENFANTS À DES INTOXICATIONS

Eucalyptine Le Brun° sirop (**codéine + cinéole**) Hepatoum • **Néo-Codion enfants°** sirop (**codéine + benzoate de sodium**) Bouchara-Recordati • **Tussipax°** solution buvable (**codéine + codéthylène**) Bailleul (n° 391)

En raison de l'absence de bouchon-sécurité sur les flacons de ces 3 spécialités, exposant un enfant aux effets indési- rables graves de la *codéine*, notamment de dépression res- piratoire, en cas d'ingestion à l'insu de son entourage. D'au- tant plus que toutes ces spécialités contiennent des quantités non négligeables d'éthanol.

Ascabiol° émulsion pour application cutanée (**benzoate de benzyle**) Zambon (n° 392)

En raison de l'absence de bouchon-sécurité sur le flacon, exposant à un risque de convulsions un enfant qui en ingé- rerait le contenu à l'insu de son entourage. Le flacon contient une quantité non négligeable d'éthanol.

Le Palmarès 2016 de l'information

porte sur l'information fournie à *Prescrire* par les firmes pour les médicaments présentés dans le "Rayon des Nouveautés" durant l'année 2016.

FIRMES À L'HONNEUR

(par ordre alphabétique)

Premières nommées :

- CTRS (Cell Therapies Research & Services)
- EG Labo

Puis :

- Accord Healthcare
- Arrow Génériques
- Delbert
- Eumedica
- GlaxoSmithKline
- Mayoly Spindler
- Medac

LANTERNES ROUGES

(par ordre alphabétique)

- Allergan
- Bayer Healthcare
- Bristol-Myers Squibb
- Celgene
- Effik
- Genévrier
- Genzyme (du Groupe Sanofi)
- Menarini
- Pfizer
- Sanofi Aventis
- Shire

Information fournie par les firmes

Nous cotons sur 4 niveaux l'information reçue des firmes que nous avons interrogées.



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



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



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



Rétention d'information.

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

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

Le Palmarès de l'information reflète de quelle façon chaque firme assume cette responsabilité de partage d'information. Il vise à encourager les firmes qui ont une politique d'information responsable, et à inciter à mieux faire celles qui sont défaillantes.

Le manque de transparence perdue. Dans l'ensemble, les firmes pharmaceutiques apportent ou confirment quantité d'informations à *Prescrire*. Mais elles sont moins coopératives dès qu'il s'agit de fournir une documentation approfondie et pertinente, comprenant des données non publiées, par exemple susceptibles de détailler des effets indésirables.

Certaines firmes font le choix de la transparence envers *Prescrire* et le démontrent au travers de leur information. Elles sont "à l'honneur". Et celles ayant informé *Prescrire* très tôt, parfois spontanément, fournissant des données utiles et détaillées, sont "Premières nommées".

D'autres firmes ne répondent pas, trop peu, ou trop irrégulièrement aux demandes d'information de *Prescrire*. Certaines répondent tardivement et ne fournissent pas une information exploitable. Certaines omettent les données les plus pertinentes ou sensibles. L'attribution d'une "Lanterne rouge" de l'information résulte d'un cumul de telles carences.

Globalement, encore en 2016, peu de firmes jouent le jeu de la transparence en acceptant de partager avec les soignants toutes les données dont elles disposent. Pourtant, la transparence d'une firme souligne sa volonté de contribuer à la sécurité des soins.

©Prescrire