

► *positions de l'annexe I (résumé des caractéristiques du produit alias RCP) de la présente décision. L'information destinée au public devra être conforme aux dispositions des annexes II (notice) et III (étiquetage) de la présente décision* » (a). Par glissement sémantique, c'est en fait à l'annexe 1 qu'il est fait référence lorsque l'on parle du "libellé de l'AMM".

Annexe I = RCP. L'article R. 5128-2 du CSP énonce les 21 rubriques que doit comporter le RCP, et notamment : « k) Indications thérapeutiques ; l) Effets indésirables ; m) Mises en garde spéciales ; n) Contre-indications ; o) et p) Précautions particulières ; q) Interactions médicamenteuses ; r) Posologie et mode d'administration ; u) Date d'établissement du RCP ».

Une proposition de texte résumant les caractéristiques du produit présenté à l'autorisation doit être adressée par le laboratoire, en accompagnement du dossier de demande d'AMM, au directeur général de l'Agence du médicament (art. R. 5128 du CSP). L'article R. 5135 du CSP dispose que « L'autorisation (de mise sur le marché) est accompagnée du résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5128, tel que ce résumé est approuvé par le directeur général de l'Agence du médicament ».

Certes, la Commission d'autorisation de mise sur le marché et les fonctionnaires chargés de l'évaluation scientifique au sein de l'Agence du médicament ont leur avis à donner et leur mot à dire sur le contenu des annexes de la décision d'AMM, comme sur l'octroi de cette AMM. C'est toutefois au directeur général de l'Agence du médicament, autorité administrative compétente, que reviennent les décisions concernant le contenu des annexes.

Cette annexe I (alias RCP) dans sa forme administrative intégrale est encore actuellement d'accès malaisé aux professionnels. L'Agence du médicament a annoncé qu'elle allait prochainement organiser la diffusion par un serveur spécialisé destiné à devenir un « référentiel du médicament ». Ce RCP se reflète cependant de façon plus ou moins exhaustive dans la communication des firmes pharmaceutiques, notamment par l'intermédiaire des dictionnaires de spécialités pharmaceutiques (par exemple le Dictionnaire Vidal). Il ne s'agit que d'un reflet puisque le laboratoire pharmaceutique est libre de ne promouvoir parmi les

indications validées par le RCP que celles dont il attend un intérêt commercial, et s'abstenir de faire mention des autres.

RCP et publicité pour un médicament. Est publicité pour des médicaments (art. L. 551 du CSP) « toute forme d'information (...) qui vise à promouvoir la prescription, la délivrance, la vente ou la consommation de ces médicaments », à l'exception de l'information émanant des pharmaciens hospitaliers dans l'exercice de leur fonction, et de la réponse que peut faire une firme pharmaceutique à un courrier individuel posant une question sur une spécialité commercialisée par cette firme.

La publicité pour des médicaments de prescription en direction des professionnels de santé doit être déposée, dans les huit jours suivant sa diffusion, à l'Agence du médicament, et doit, selon l'article L. 551-6 du Code de la santé publique, faire l'objet d'un contrôle a posteriori par une commission. Cette commission vérifie en premier lieu que le contenu de la publicité est conforme au RCP.

D'autre part, toute communication verbale faite par un délégué médical dans le but de présenter une spécialité pharmaceutique à un professionnel de santé doit être accompagnée de la remise à celui-ci du RCP de la spécialité mentionnée à l'article R. 5128 du Code de la santé publique.

Les laboratoires pharmaceutiques, s'ils constituent une source d'information sur leurs médicaments pour les professionnels de santé, la plupart du temps sous forme de communication publicitaire, n'ont ni mission officielle, ni monopole en la matière. Ils sont soumis au contrôle de l'autorité administrative dont le but est de limiter les possibilités de communication à ce qu'il est apparu pertinent aux commissions consultatives compétentes. Notamment en se référant au RCP.

Jean-Pierre Gribeauval
Droit médical (75)

.....
a- L'annexe II (qui doit être reproduite sur la notice d'information au public) doit être établie en conformité avec le RCP, et comporter les mentions déterminées à l'article R. 5143-5 du CSP dans l'ordre fixé, et notamment : les indications thérapeutiques, la classe pharmaco-thérapeutique ou le type d'activité, l'énumération des informations nécessaires relatives aux contre-indications, aux précautions d'emploi, aux interactions médicamenteuses et aux mises en garde spéciales. L'annexe II est par définition rendue publique.

Les travaux de recherche sur l'utilisation des médicaments (prescription, dispensation, observance, automédication, etc.) sont encore rares en France, malgré les efforts de certaines équipes régionales. Et les lieux de publication encore plus rares, en particulier pour les études qui touchent aux soins primaires. Le travail réalisé par l'équipe médicale et pharmaceutique de l'Union régionale des caisses d'assurance maladie de Bourgogne et dont il est question ici montre pourtant, en dépit de ses objectifs limités et de son caractère ponctuel, combien de telles études peuvent être riches d'enseignements. C'est pourquoi nous avons souhaité donner la parole aux auteurs de cette analyse des prescriptions concernant la spécialité Mediator^o, analyse que nous avons résumée dans l'encadré page 67.

URCAM Mediator^o à la loupe

En Bourgogne, comme dans les autres régions, l'Union régionale des caisses d'assurance maladie (URCAM) est un lieu de concentration et d'analyse des données médicales et de santé. Son objectif : gérer le risque, notamment en éclairant et guidant l'action de l'ensemble des acteurs du système de soins ambulatoires (la médecine de ville) dans le but d'améliorer la qualité des soins et leur utilisation.

Un de ses pôles d'activité est l'analyse des comportements et des pratiques médicales. La prescription médicamenteuse est l'une des pratiques observables, notamment par l'analyse des ordonnances présentées au remboursement. C'est dans ce cadre qu'a été réalisé le travail décrit ici.

Le Code de la Sécurité sociale précise une règle de prescription du médicament remboursable : « Les médecins qui prescrivent une spécialité pharmaceutique en dehors des indications thérapeutiques ouvrant droit au remboursement (...) sont tenus de le signaler sur l'ordonnance, support de la prescription » (article L.162-4).

C'est dans ce contexte que l'URCAM de Bourgogne a choisi d'étudier le respect des indications de Mediator^o (benfluorex), dont les indications officielles sont facilement vérifiables sur le résumé des caractéristiques du produit (RCP) reproduit dans le dictionnaire Vidal des spécialités :

– « Adjuvant du régime adapté dans les hypertriglycéridémies. La poursuite du régime est toujours indispensable.
– Adjuvant du régime dans le diabète asymptomatique avec surcharge pondérale ».

Il est par ailleurs précisé dans la suite du libellé que « l'efficacité pour la prévention primaire et secondaire des complications de l'athérosclérose n'est pas prouvée ».

Les prescriptions de Mediator^o ont été analysées par les praticiens-conseil (médecins et pharmaciens), et tout particulièrement les écarts retrouvés entre les motifs des prescriptions et les indications officielles de ce médicament.

Au-delà de la question du remboursement

Les résultats de cette étude (1) (lire le résumé ci-dessous) soulèvent trois questions principales au-delà de celle des prescriptions hors indications officielles.

Première question : la prescription large de Mediator[®] (568 ordonnances en 5 jours pour une région) est-elle justifiée par une utilité clinique particulière de ce médicament dans ses indications officielles ? Réponse apparemment négative.

Les ouvrages internationaux de référence en pharmacologie clinique sont peu diserts sur le *benfluorex* (2). Nous avons donc cherché dans les sources françaises de référence, notre pays étant plus confronté à l'utilisation de Mediator[®].

Dans son numéro de mai 1997, la revue *Prescrire* conclut une analyse approfondie de l'évaluation du *benfluorex* chez les diabétiques par : « On ne sait toujours pas à quoi sert ce médicament administré au diabétique » (3).

Dans son numéro de décembre 1997, la revue *Prescrire* conclut en outre à propos de l'indication dans l'hypertriglycéridémie : « Il n'y a actuellement aucune raison de traiter les patients ayant une hypertriglycéridémie avec le *benfluorex* » (4).

Deuxième question : le taux

important de prescriptions de Mediator[®] hors indications officielles (35 %) s'inscrit-il dans une démarche thérapeutique cohérente ? Réponse apparemment négative.

Si une part importante des prescriptions analysées concerne clairement des patients par ailleurs sous traitement à visée d'amaigrissement, on constate que deux tiers de ces patients n'ont pas de véritable problème de poids, et que le suivi thérapeutique est par ailleurs globalement mal assuré.

Troisième question : au-delà du non remboursement des prescriptions hors indications officielles, faut-il laisser perdurer les habitudes acquises par les prescripteurs sous couvert de liberté de la prescription ? Le débat mérite d'être engagé.

L'article 8 du Code de déontologie médicale stipule que « Dans les limites fixées par la loi, le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées à la circonstance. Il doit limiter ses prescriptions et ses actes à ce qui est nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins. Il doit tenir compte des avantages, des inconvénients et des conséquences des différentes investigations et thérapeutiques possibles ».

La liberté de prescription devrait par conséquent s'exercer dans le contexte d'une information large et rigoureuse sur les rapports bénéfiques/

risques et coût/utilité des traitements, et sur la prise en charge globale des affections des patients.

Force est de constater que dans le cas de Mediator[®] une telle information n'a pas dû être faite. De même, la prise en charge des patients supposés diabétiques, hypertriglycéridémiques ou ayant une surcharge pondérale, mériterait une sérieuse remise à niveau.

En définitive, cette étude ne permet pas seulement d'apporter un éclairage sur l'utilisation réelle d'une spécialité, en l'occurrence Mediator[®]. Elle conduit à s'interroger sur le bon usage des spécialités pharmaceutiques dans le cadre d'indications thérapeutiques bien validées. Et plus généralement, elle pose le problème de l'information des prescripteurs sur les thérapeutiques.

La multiplication de telles études, à propos d'autres médicaments et d'autres pathologies, dans différentes régions, devrait permettre de mieux définir les besoins et les interventions nécessaires.

URCAM et les praticiens conseils de Bourgogne



- 1- URCAM Bourgogne "Mediator[®] - Contrôle du respect de l'indication thérapeutique" mars 1998 : 33 pages.
- 2- Lire par exemple : "Benfluorex hydrochloride". In : "Martindale-The Extra Pharmacopoeia" 31^e ed. The Pharmaceutical Press, London 1996 : 1302.
- 3- "benfluorex antidiabétique ?" *Rev Presc* 1997 ; 17 (173) : 326-328.
- 4- "benfluorex pour quoi faire ?" *Rev Presc* 1997 ; 17 (179) : 807-809.

Résumé de l'étude URCAM sur les prescriptions de Mediator[®]

L'étude de l'URCAM Bourgogne a porté sur la totalité des ordonnances présentées pour remboursement aux caisses d'assurance maladie de Bourgogne pendant 5 jours consécutifs durant le mois d'avril 1997 (1).

Pour chaque prescription de Mediator[®] recensée, un médecin-conseil a rempli un questionnaire anonyme portant sur le patient et le prescripteur, sur la base des données existantes dans le service médical près la caisse primaire et des renseignements fournis par le prescripteur (interrogé par le médecin-conseil).

Ont notamment été relevés sur ce questionnaire : le poids et la taille des patients (pour détecter les surcharges pondérales) et

les résultats des examens biologiques disponibles (triglycérides et glycémie en particulier, pour vérifier l'existence d'une hypertriglycéridémie ou d'un diabète), ainsi que l'existence d'un traitement associé à visée amaigrissante (a).

568 prescriptions de Mediator[®] ont ainsi été recensées, émanant à 92,8 % d'omnipraticiens et à 6,4 % d'endocrinologues. Sept d'entre elles (1,2 %) portaient la mention NR (non remboursable) signalant de fait une prescription hors indications officielles (b).

L'analyse des questionnaires montre que les indications thérapeutiques officielles ne sont pas respectées dans 35 % des cas : 43 % chez les femmes, 17 % chez les hommes. Le taux de non-res-

pect de l'indication officielle varie de 33 % chez les généralistes à 55 % chez les spécialistes. Dans 15 % des cas (près de la moitié des prescriptions hors indications officielles), la prescription de Mediator[®] accompagne un traitement à visée amaigrissante.

En ce qui concerne les patients ayant un traitement à visée amaigrissante, 20 % de leurs médecins prescripteurs ne peuvent pas fournir d'information sur le poids et la taille de leur patient, 45 % ne possèdent pas ou n'ont pas fourni les résultats du bilan biologique. Pour les patients sous traitement amaigrissant dont on a pu calculer l'indice de masse corporelle, 66 % ne présentent pas d'obésité avérée (c).

©LRP

a- La nature chimique du *benfluorex*, classé comme anorexigène par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), laissait penser aux initiateurs de l'enquête qu'il pouvait être utilisé comme tel. À noter que du fait de ses indications thérapeutiques officielles en France, Mediator[®] n'est pas classé par les autorités françaises parmi les anorexigènes. Il n'a donc pas le statut de médicament à prescription restreinte qu'ont aujourd'hui toutes les spécialités anorexigènes.

b- L'enquête a révélé que ces ordonnances portant les lettres NR ont toutes fait l'objet d'un remboursement, les boîtes de Mediator[®] ayant été facturées comme remboursables par les pharmaciens...
c- Parmi ces patients, deux étaient même en état de maigreur (indice de masse corporelle inférieur à 20).

1- URCAM Bourgogne "Mediator[®] - Contrôle du respect de l'indication thérapeutique" mars 1998 : 33 pages.