

Palmarès des médicaments, Palmarès du conditionnement, Palmarès de l'information. Les trois Palmarès annuels de *Prescrire* sont élaborés en toute indépendance par la Rédaction : leurs règlements sont disponibles sur www.prescrire.org.



Le Palmarès 2020 des médicaments

Chaque mois, dans le "Rayon des Nouveautés", la Rédaction de *Prescrire* distingue parmi la masse des nouveautés commerciales, les médicaments qui méritent d'être ajoutés à la liste des moyens thérapeutiques utiles ou de remplacer d'autres médicaments, et aussi ceux qui sont à écarter des soins. Pour cela, elle analyse de façon méthodique des données disponibles pour l'évaluation : des nouveaux médicaments, des médicaments déjà commercialisés et autorisés dans une autre situation clinique, et des nouvelles formes pharmaceutiques ou nouveaux dosages de médicaments existants. Elle revient aussi parfois, avec "plus de recul", sur l'évaluation d'un médicament déjà présenté, quand des données plus récentes justifient une nouvelle analyse de sa balance bénéfices-risques.

Depuis 40 ans, l'équipe pluriprofessionnelle de *Prescrire* travaille en totale indépendance vis-à-vis des firmes du domaine de la santé et des institutions. *Prescrire* est financé exclusivement par ses abonnés, sans subvention ni publicité.

Le Palmarès des médicaments 2020 a été élaboré à partir des évaluations publiées dans *Prescrire* au cours de l'année 2020. Le progrès primé dans ce Palmarès peut consister en un supplément d'efficacité, une moindre fréquence ou une moindre gravité des effets indésirables (sous réserve d'une efficacité similaire), ou la possibilité d'utiliser un médicament utile aux soins de manière plus sûre ou plus pratique.

En 2020, une Pilule d'Or !

Cette année, une nouveauté constitue un progrès thérapeutique décisif justifiant une Pilule d'Or, après cinq années consécutives sans Pilule d'Or. Deux médicaments sont inscrits au Tableau d'Honneur de ce Palmarès 2020. Aucun médicament n'est Cité au Palmarès.

Vaccin Ebola rVSV-Zebov et épidémie de fièvre Ebola : forte réduction de l'incidence d'une infection souvent mortelle

La fièvre hémorragique à virus Ebola est une infection grave. La plupart des épidémies sont survenues en Afrique, avec une mortalité chez les patients infectés de 30 % à 90 % selon les épidémies. La mort survient dans un contexte d'hémorragies généralisées et de défaillance multiviscérale. La prévention repose sur des mesures d'hygiène et de protection strictes de l'entourage et des

soignants autour des patients infectés. Le traitement est surtout symptomatique.

Le vaccin Ebola rVSV-Zebov est un vaccin vivant préparé à partir du virus de la stomatite vésiculaire (VSV) atténué et modifié (rVSV) pour exprimer une protéine du virus Ebola Zaïre (alias Zebov).

Selon les données d'évaluation, en situation d'épidémie par le virus Ebola Zaïre, la vaccination protège au moins les deux tiers des personnes de l'entourage des patients infectés, avec un effet protecteur à partir du 10^e jour après la vaccination. Vu la gravité de la maladie, ses effets indésirables sont acceptables, avec notamment des effets indésirables communs aux vaccins, et des troubles articulaires et cutanés. Ces données ont motivé l'attribution de la Pilule d'Or à la spécialité Ervebo[®].

Cependant, des risques et des inconnues sont à prendre en compte. Ainsi, bien que le virus de la stomatite vésiculaire ne soit en général pas pathogène pour l'Homme, le risque de transmission de ce virus par les personnes vaccinées est à prendre en compte car le virus a été retrouvé dans certains fluides corporels des personnes vaccinées. Le vaccin Ebola rVSV-Zebov (un vaccin dit vivant) n'a pas été évalué chez des personnes immunodéprimées et les conséquences d'une infection de ces personnes par le virus vaccinal ne sont pas connues. Par ailleurs, un risque de fausse couche multiplié par 3 a été rapporté en cas de grossesse survenant dans les 2 mois après la vaccination. La conservation du vaccin est contraignante, entre -80 °C et -60 °C, ce qui complique son utilisation dans de nombreux pays. La durée de protection du vaccin n'est pas connue. Et la vaccination ne dispense pas d'observer les mesures d'hygiène et de protection strictes autour d'un patient atteint d'une infection à virus Ebola.

Fexinidazole et maladie du sommeil à *Trypanosoma brucei gambiense* : efficace, et plus pratique que les protocoles de référence

La trypanosomiase humaine africaine (ou maladie du sommeil) est causée par un parasite du genre *Trypanosoma*, le plus souvent *T. brucei gambiense*. Cette maladie endémique touche de nombreux pays d'Afrique subsaharienne. Les personnes atteintes vivent en général en zone rurale ou périurbaine.

En l'absence de traitement, cette maladie est le plus souvent mortelle, en moyenne dans les 2 ans à 3 ans après le début de l'infection quand celle-ci est causée par *T. brucei gambiense*. La maladie évolue en deux stades :

un stade précoce, dit lymphaticosanguin, avec surtout fièvres à répétition, douleurs articulaires et musculaires, fatigue ; et un stade plus tardif dit méningoencéphalique, au cours duquel les parasites infectent le système nerveux central avec apparition de troubles neuropsychiques évoluant presque toujours vers un coma et la mort.

La *pentamidine* ou l'association *nifurtimox + éflornithine* (protocole dit NECT), selon le stade, permettent une guérison chez plus de 95 % des patients. Mais ces traitements nécessitent des injections ou des perfusions quotidiennes pendant 7 jours au sein d'une structure de soins, ce qui restreint l'accès à ces traitements dans des régions pauvres en infrastructures de soins, et parfois dans un contexte de guerre.

Le *fexinidazole* est un antiparasitaire qui s'administre par voie orale. Après 10 jours de traitement, il permet une guérison chez plus de 90 % des patients aux deux stades de la maladie. En regard, ses effets indésirables sont acceptables : nausées, vomissements, troubles neuropsychiques, allongements de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme. La balance bénéfices-risques favorable du *fexinidazole* et le progrès pratique important apporté par la voie orale justifient que la spécialité *Fexinidazole Winthrop*° figure au Tableau d'Honneur du Palmarès Prescrire des médicaments 2020.

Cependant, dans les formes les plus avancées de la maladie, quand les conditions d'accès aux soins le permettent, le protocole NECT reste le premier choix en raison de son efficacité probablement un peu plus importante dans cette situation.

Tafamidis et cardiomyopathie liée à une amylose à transthyrétine : diminution de la mortalité

L'amylose à transthyrétine est une maladie rare, d'évolution fatale, qui se manifeste en général chez des patients âgés entre 30 ans et 50 ans. L'espérance de vie est d'environ une dizaine d'années après le diagnostic. Cette affection est due à une instabilité de la protéine transthyrétine, à l'origine de dépôts amyloïdes au niveau de divers organes. Les signes cliniques, variables selon les organes touchés, sont notamment des troubles cardiaques (insuffisances cardiaques, thromboses et troubles de la conduction).

Le *tafamidis* est une substance qui se lie à la transthyrétine et qui semble la stabiliser. Dans un essai versus placebo chez 441 patients atteints d'une cardiomyopathie symptomatique liée à une amylose à transthyrétine, la mortalité après 30 mois de traitement a été plus faible dans le groupe *tafamidis* : 30 % versus 43 % dans le groupe placebo. Ces résultats sont fragiles, faute de confirmation dans au moins un autre essai par une autre équipe. Les avantages du *tafamidis* sont à mettre en balance avec les effets indésirables auxquels il expose : troubles infectieux, digestifs, oculaires et probablement hépatiques. Des incertitudes demeurent quant à la dose quotidienne optimale. Néanmoins, l'ampleur de l'effet observé conduit *Prescrire* à faire figurer la spécialité *Vyndaqel*° au Tableau d'Honneur du Palmarès Prescrire des médicaments 2020.

©Prescrire

Pilule d'Or 2020

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

- **ERVEBO° (vaccin Ebola rVSV-Zebov)**
MSD (exploitant en France : MSD Vaccins)
Dans l'immunisation active des personnes âgées d'au moins 18 ans pour protéger l'entourage des patients infectés en situation d'épidémie de fièvre hémorragique due au virus Ebola Zaïre (n° 446).

Tableau d'Honneur 2020

Les médicaments inscrits au Tableau d'Honneur apportent un progrès net pour certains patients par rapport aux moyens thérapeutiques déjà disponibles, avec certaines limites. Par ordre alphabétique :

- **FEXINIDAZOLE WINTHROP° (fexinidazole)**
Sanofi Aventis
Dans la trypanosomiase humaine africaine (ou maladie du sommeil) due à *Trypanosoma brucei gambiense* (n° 442).
- **VYNDAQEL° (tafamidis)**
Pfizer
Dans la cardiomyopathie liée à une amylose à transthyrétine chez des adultes (n° 443).



Le Palmarès 2020 du conditionnement

Quand *Prescrire* évalue la balance bénéfiques-risques d'un médicament, le conditionnement est un des éléments

examinés. Assure-t-il la sécurité du patient et de son entourage en permettant une utilisation précise et pratique du médicament ? Au contraire, certains éléments qui le composent, ou leur absence, sont-ils sources de dangers ?

L'examen du conditionnement tient compte de nombreux paramètres : situation clinique ; patients concernés, en particulier femmes enceintes, enfants, personnes âgées ; entourage ou aidants impliqués dans la préparation ; contexte des soins (urgence, hôpital, en ambulatoire dans le cadre d'une prescription, d'un conseil pharmaceutique, d'un achat par le patient via internet) ; avec ou sans l'intervention d'un infirmier ; etc.

Tous les aspects du conditionnement sont examinés sous l'angle de leur qualité et de la sécurité des utilisateurs, notamment : la lisibilité des dénominations communes internationales (DCI), la différenciation des dosages au sein d'une gamme ; la clarté des informations présentées sous forme de schémas, plans de prise, pictogrammes ; les dispositifs pour préparer, mesurer et administrer les doses ; le risque pour un enfant d'ingérer le médicament à l'insu de son entourage ; l'intérêt informatif et pédagogique des notices quant aux étapes d'utilisation, aux effets indésirables, aux situations et groupes de patients à risque.

Ce Palmarès du conditionnement porte sur les conditionnements de médicaments examinés par *Prescrire* au cours de l'année 2020.



PALMES 2020 DU CONDITIONNEMENT

Maviret° comprimés (**glécaprévir + pibrentasvir**) Abbvie (n° 439)

En raison d'un conditionnement primaire en plaquettes contenant chacune la dose quotidienne de 3 comprimés et comportant la DCI et le dosage des deux antiviraux sur chaque alvéole. Et aussi en raison d'un conditionnement secondaire constitué notamment de 4 boîtes contenant chacune 7 plaquettes de 3 comprimés (soit une semaine de traitement), avec sur le rabat de la boîte un rappel de la posologie « *prendre les 3 comprimés contenus dans 1 plaquette en une prise par jour avec de la nourriture* » accompagné de la photo des 3 comprimés. Le rappel de la posologie est utile pour la prise correcte du médicament et renforce la qualité de ce conditionnement, dont les mentions bien visibles sur les boîtes et plaquettes contribuent à la bonne identification des substances et de leur dosage.

Tiapridal° solution buvable (**tiapride**) Sanofi Aventis (n° 442)
En raison de l'évolution favorable de ce conditionnement auquel ont été ajoutés un bouchon-sécurité et une seringue doseuse graduée en milligrammes de substance sur laquelle sont inscrites la DCI et la concentration de la solution. Auparavant, Tiapridal° comportait un compte-gouttes inséré dans le goulot du flacon, un dispositif qui exposait à des erreurs de comptage, en particulier pour les posologies élevées. Une seringue graduée en milligrammes de *tiapride* évite l'étape de calcul de conversion entre une posologie prescrite en milligrammes et une mesure de la dose en millilitres, source d'erreurs.



CARTONS ROUGES DU CONDITIONNEMENT

Cytotoxiques conditionnés en flacons-vrac

Imeth° comprimés à 10 mg Nordic Pharma et **Méthotrexate Bellon°** comprimés Sanofi Aventis (**méthotrexate**) (a) (n° 437) ; **Rubraca°** comprimés (**rucaparib**) Clovis Oncology (n° 443) ; **Talzenna°** gélules (**talazoparib**) Pfizer (n° 440)
Contrairement aux conditionnements de formes orales sèches en plaquettes unitaires prédécoupées, les flacons-vrac ne permettent pas l'identification de leur contenu une fois les comprimés ou gélules placés dans un pilulier.

Le *méthotrexate*, le *rucaparib* et le *talazoparib* sont des médicaments cytotoxiques. Les flacons-vrac exposent à une dissémination de leur contenu par maladresse, et donc au risque d'une prise accidentelle par une autre personne, en particulier un enfant. Même les flacons munis d'un bouchon-sécurité ne protègent pas contre ce danger parfois mortel.

Passage de plaquettes à un flacon-vrac : une régression

Lamictal° comprimés dispersibles ou à croquer à 5 mg (**lamotrigine**) GlaxoSmithKline (n° 445)

Du fait du passage d'un conditionnement en plaquettes unitaires à un flacon-vrac. Le bouchon-sécurité ne suffit pas à limiter certains risques du flacon-vrac, notamment une dissémination des comprimés par maladresse avec risque de prise accidentelle par une autre personne, en particulier un enfant. Un conditionnement en plaquettes unitaires prédécoupées pour faciliter l'identification des comprimés, et recouvertes d'un film de sécurité difficilement ouvrable par un enfant, aurait été une meilleure option d'évolution.

Conditionnements exposant à des erreurs de doses

Haldol° solution buvable (**halopéridol**) Janssen-Cilag (n° 441)
En raison de la persistance sur le marché d'un flacon compte-gouttes qui n'est pas adapté aux doses supérieures à 2 mg (soit 20 gouttes), car il expose à des erreurs lors du comptage des gouttes pour les doses élevées (allant parfois jusqu'à 100 gouttes). Jusqu'à début 2020, une présentation d'*halopéridol* en solution buvable en flacon de 100 ml avec une seringue doseuse graduée en milligrammes adaptée à la mesure de doses supérieures à 2 mg était commercialisée. La disparition de cette présentation avec seringue doseuse au profit de celle en flacon compte-gouttes est une régression dangereuse.

a- Selon les informations fournies par la firme, la spécialité *Méthotrexate Bellon°* n'est plus commercialisée depuis fin décembre 2020.

Istendo° solution pour instillation endotrachéobronchique (**acétylcystéine**) Delbert (n° 442)

En raison de la présentation de ce médicament en ampoules de 5 ml alors que les doses préconisées sont de 1 ml à 2 ml, de l'absence de dispositif permettant de mesurer le volume à administrer et du peu d'explications pratiques dans la notice concernant la préparation de la dose à administrer.

Premior° gélules (**ramipril + amlodipine**) Leurquin Mediolanum (n° 442) et **Triplixam°** comprimés (**périndopril + indapamide + amlodipine**) Servier (n° 444)

En raison de la forte ressemblance des boîtes et des conditionnements primaires (étiquettes des flacons, films des plaquettes), alors que ces médicaments, qui sont des associations à doses fixes, comportent plusieurs combinaisons de dosages, source d'erreurs de doses.

De plus, Triplixam° est présenté en flacon-frac dépourvu de bouchon-sécurité, un conditionnement de piètre qualité, malgré le dispositif réducteur de débit qui limite modestement le risque de dissémination par maladresse, avec risque de prise accidentelle par une autre personne que le patient, en particulier par un enfant. La présentation en flacon-frac ne permet pas l'identification du comprimé quand il est placé dans un pilulier.

Prexate° solution injectable en seringue préremplie (**méthotrexate**) Alfasigma (n° 438)

En raison de l'absence de mention du rythme d'administration hebdomadaire sur les boîtes de Prexate°, exposant les patients à des erreurs de rythme d'administration potentiellement mortelles. Fin 2019, la Commission européenne a entériné les recommandations du Comité européen de pharmacovigilance (PRAC) visant à limiter les erreurs avec le **méthotrexate**, avec en particulier l'ajout de la mention du rythme d'administration hebdomadaire sur les spécialités de **méthotrexate** injectable utilisé comme immunodépresseur.

Pas assez de sécurité face au risque d'ingestion par un enfant

Buprénorphine/Naloxone Arrow° Arrow Génériques et **Buprénorphine/Naloxone Mylan°** Mylan comprimés sublinguaux (**buprénorphine + naloxone**) (n° 435)

En raison de la présentation en plaquettes sans film de sécurité, contrairement à la spécialité princeps Suboxone°, ce qui expose les enfants au risque d'ingestion accidentelle de ces comprimés sublinguaux contenant de la **buprénorphine** et de la **naloxone**, des substances qui exposent à des effets indésirables graves. Il est regrettable que les copies ne soient pas autant sécurisées que la spécialité princeps.

Bonazol° solution buvable (**acide alendronique**) X.O ; **Chlorhexidine arrow°** Arrow génériques ; **Chlorhexidine Biogaran°** Biogaran ; **Chlorhexidine Mylan°** Mylan ; **Paroex°** Centre Spécialités Pharmaceutiques ; **Prexidine°** X.O solutions pour bain de bouche dosées à 0,12 % et **Eludrilperio°** Pierre Fabre médicament solution pour bain de bouche dosée à 0,20 % (**chlorhexidine**) ; **Fluisédal°** sirop (**prométhazine + benzoate de méglumine + polysorbate 20**) et **Tussisédal°** sirop (**prométhazine + noscapine**) Elerté (n° 438)

En raison de l'absence de bouchon-sécurité sur les flacons de ces 9 spécialités. Un bouchon simple ne protège pas suffisamment les enfants. Ceux-ci ont un accès facile au contenu du flacon et sont exposés aux effets indésirables des substances qu'ils contiennent.

Pour la spécialité Bonazol°, l'absence de mise en avant de la mention de prise hebdomadaire sur la boîte et le flacon expose à des erreurs de doses.

Par ailleurs, les spécialités Fluisédal° et Tussisédal° comportent plusieurs défauts sources de danger : minimisation de la DCI et des dosages sur la boîte et le flacon, cuillère-doseuse imprécise et absence de pictogramme grossesse sur la boîte malgré les risques liés notamment à la **prométhazine**.

Des notices qui font sous-estimer les risques

Prontadol° comprimés (**paracétamol + caféine**) Ipsen (n° 442)

Pour le manque d'information quant aux risques hépatiques liés à une surdose de **paracétamol**. Malgré la mention sur la boîte « *surdosage = danger* », les patients ne sont pas informés dans la notice de la nature du danger et des signes qui doivent faire penser à une intoxication au **paracétamol**.

Flector° comprimés non gastro-résistants (**diclofénac**) Génévrier (n° 438) et **Nurofenplast°** emplâtres (**ibuprofène**) Reckitt Benckiser Healthcare (n° 435)

En raison d'informations insuffisantes dans la notice de ces spécialités sur les dangers d'une exposition pendant la grossesse à un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Pour Flector°, la notice n'exclut pas la prise pendant les 5 premiers mois de grossesse, ce qui est mis en avant par le texte du pictogramme : « *Ne pas utiliser chez la femme enceinte à compter du 6^e mois de grossesse* ».

Pour Nurofenplast°, la notice n'avertit pas des risques liés à l'utilisation de ces emplâtres pendant les 6 premiers mois de grossesse, malgré un pictogramme sur la boîte qui à juste titre interdit l'utilisation du médicament pendant toute la durée de la grossesse.

Les AINS sont à écarter pendant toute la grossesse, faute de preuve qu'une contre-indication uniquement à partir du 6^e mois de grossesse soit suffisante pour écarter les risques d'effets indésirables chez l'enfant à naître. La prise d'un AINS dans les premiers jours de la grossesse expose à des avortements spontanés.

Par ailleurs, la DCI de ces deux AINS est minimisée sur les conditionnements de ces spécialités, ce qui n'aide pas les patients à repérer la composition de ces médicaments, et donc à éviter qu'ils soient utilisés par des femmes enceintes ou qui pourraient l'être.

©Prescrire



Le Palmarès 2020 de l'information

Le Palmarès 2020 de l'information porte sur l'information et la documentation fournies à *Prescrire* par les firmes pharmaceutiques pour les médicaments présentés dans le "Rayon des Nouveautés" durant l'année 2020. Il reflète le degré de transparence ou d'opacité des firmes en matière d'information et de documentation vis-à-vis de *Prescrire*.

Pourquoi Prescrire interroge-t-il les firmes ? Les informations détenues par les firmes depuis le développement d'un médicament, son suivi après commercialisation, jusqu'à son arrêt, sont importantes pour les soins et la sécurité des patients. Le partage de ces informations contribue entre autres à utiliser les médicaments de manière appropriée et à protéger les patients de certains risques. Il fait partie intégrante des responsabilités des firmes.

Les données demandées par *Prescrire* aux firmes sont notamment : les données sur l'efficacité et les effets indésirables (rapports d'évaluation, données de pharmacovigilance, comptes rendus d'essais actualisés) ; les informations concernant les conditions d'accès et de prise en charge, et la date de commercialisation (ou d'arrêt de commercialisation) envisagée en France ; les éléments de conditionnement, etc. Toutes ces données sont croisées avec les éléments obtenus par ailleurs grâce à la recherche documentaire méthodique assurée par *Prescrire*.

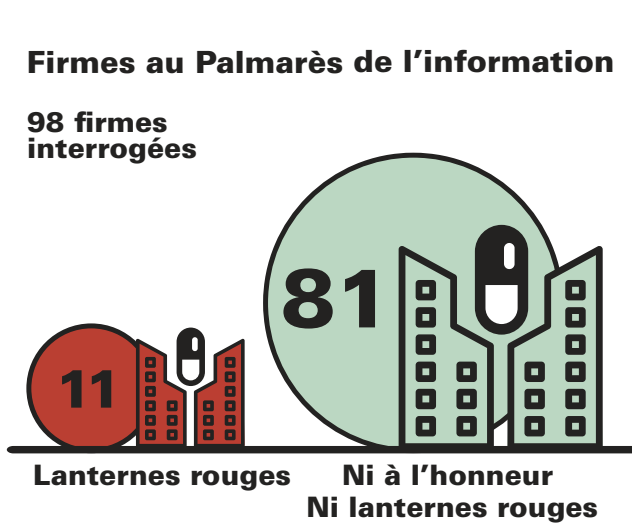
Une transparence très variable. En 2020, nous avons interrogé 98 firmes. Parmi elles, certaines ont fait le choix de la transparence et l'ont démontré en fournissant une information approfondie et adaptée aux demandes de *Prescrire* : ces firmes sont "à l'honneur" dans le Palmarès de l'information 2020. Celles ayant informé rapidement *Prescrire*, parfois spontanément, et ayant transmis des informations particulièrement utiles, explicatives et détaillées, sont distinguées en tant que "Premières nommées".

D'autres firmes ont répondu trop peu, trop irrégulièrement ou n'ont pas répondu aux demandes d'information de *Prescrire*. Certaines ont répondu tardivement et n'ont pas communiqué d'information exploitable. Certaines ont omis les données les plus pertinentes ou sensibles et ont fait le choix de transmettre des données avec parcimonie, chichement choisies, qui ne contribuent pas ou peu à l'analyse de *Prescrire*. L'attribution d'une "Lanterne rouge" de l'information résulte d'un cumul de telles carences.

La transmission d'informations utiles aux soins n'est souvent pas la priorité. L'opacité de firmes pharmaceutiques s'explique souvent par un manque de volonté plutôt que par un manque de moyens. Dans le cadre de l'évaluation du *fexinidazole* (Fexinidazole Winthrop®) dans la maladie du sommeil à *Trypanosoma brucei gambiense* (lire "Palmarès du médicament" p. 84-85), nous avons interrogé l'organisation DNDi (Drugs for Neglected Diseases initiative), une association internationale à but non lucratif responsable du développement de ce médicament. DNDi nous a fourni diverses informations et documentations utiles pour comprendre les enjeux, dont des données d'évaluation et de développement du médicament. À l'opposé, de nombreuses firmes pharmaceutiques accordent manifestement peu de place à la transmission d'informations non publicitaires. Cela se voit aussi par le nombre croissant de firmes qui sous-traitent cette activité à des agences de communication, ce qui est loin d'être un gage de transparence et de qualité d'information.

En 2020, l'opacité domine toujours. En 2020, le contexte a été particulier, avec la crise sanitaire liée à la pandémie de covid-19, mais il n'explique pas le manque de communication de certaines firmes avec *Prescrire*. À nouveau, au cours de l'année écoulée, peu de firmes pharmaceutiques ont relevé le défi de la transparence et ont accepté de partager les données dont elles disposaient. La plupart des firmes ont souvent préféré l'opacité, gardant hors de portée la documentation approfondie et pertinente, pourtant utile aux soignants et, grâce à eux, aux patients.

©Prescrire



6 À l'honneur

- 6** Firmes à l'honneur
- 👍 **Première nommée :**
 - Arrow Génériques
 - 👍 **Autres firmes à l'honneur :**
 - Accord Healthcare
 - Ainylam
 - Bouchara Recordati
 - EG Labo
 - Medipha Santé
- 11** Lanternes rouges
- Akcea
 - Therapeutics
 - Amgen
 - Bayer Healthcare
 - Gedeon Richter
 - Génévrier
 - Janssen Cilag
 - Menarini
 - MSD
 - Sanofi Aventis
 - Teva Santé
 - X.O