L'année du médicament : peu de progrès, et des menaces sur l'accès pour tous à des soins de qualité

Points-clés

- **En 2015, les progrès thérapeutiques véritables ont encore été minimes face au grand nombre de médicaments dangereux ou mal évalués.**
- **Les prix exorbitants de certains médicaments mettent en danger les systèmes de santé solidaires ou conduisent parfois à choisir des options plus risquées pour les patients.**
- **Les soignants, les autorités de santé et les firmes ont chacun des responsabilités dans l'accès pour tous à des soins de qualité.**

Rev Prescrire **2016 ; 36 (388) : 132-137.**

En 2015, *Prescrire* a publié l'analyse méthodique et indépendante de 220 dossiers de médicaments, notamment 45 nouvelles spécialités, 31 nouvelles indications pour des spécialités déjà existantes, et 15 nouvelles copies de substances.

2015 : quelques progrès, souvent modestes

Comme les années précédentes, l'analyse des dossiers d'évaluation clinique conduit à faire émerger divers progrès thérapeutiques, quelques-uns notables, mais la plupart modestes.

Quelques progrès notables. En 2015, 8 médicaments dont les dossiers d'évaluation clinique ont été analysés par *Prescrire* apportent un progrès thérapeutique notable aux patients concernés, mais avec certaines limites. Ils ont été cotés "Intéressant" (3 cas) ou "Apporte quelque chose" (5 cas).

Chez les nourrissons atteints d'un hémangiome grave ou à risque de complications, un médicament est parfois justifié. Le dossier d'évaluation clinique du *propranolol* en solution buvable (Hemangiol°), un bêtabloquant, montre que ce médicament est plus efficace qu'un placebo, avec un profil d'effets indésirables globalement plus acceptable que celui d'un corticoïde oral au long cours, à condition de surveiller attentivement les nourrissons, en début de traitement et lors des augmentations de dose (n° 378 p. 246-250).

En 2015, l'association à doses fixes *lédipasvir* + *sofosbuvir* (Harvoni°) est l'association antivirale de premier choix à envisager pour les patients atteints d'une hépatite C de génotype 1, en raison de son efficacité virologique importante et parce qu'il s'agit du protocole sans interféron le mieux évalué. Mais les inconnues autour des effets indésirables de ces antiviraux sont nombreuses, justifiant un effort particulier de pharmacovigilance active (n° 384 p. 732-738).

Parce qu'il n'est pas hépatotoxique, l'*acide cholique* (Kolbam°) est une alternative bienvenue à l'*acide chénodésoxycholique* (Xenbilox°) dans la xanthomatose cérébrotendineuse, un déficit très rare mais aux conséquences graves de la synthèse des acides biliaires primaires. L'*acide cholique* est probablement efficace dans deux autres déficits de la synthèse des acides biliaires primaires (le déficit de type 4 et le déficit en cholestérol 7-alpha hydroxylase), d'où le besoin de poursuivre son évaluation (n° 386 p. 896-897).

Fin 2014, en France, la *perméthrine* en crème à 5 % (Topiscab°), qui fait partie des premiers choix dans le traitement de la gale, est devenue disponible en ville dans le cadre d'une autorisation [suite page 134] ►►

Téléchargé sur prescrire.org le 26/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Nouveautés de tous types et arrêts de commercialisation présentés dans *Prescrire* depuis 10 ans

Nature des dossiers		2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Nouveaux noms de spécialités vendues en officine (dont "copies démasquées")	**présentées aux médecins et/ou aux pharmaciens**	37	38	31 (8)	41 (13)	36 (11)	40 (11)	38 (14)	49 (18)	41 (**a**) (11)	36 (**a**) (8)
	"ciblées" pharmaciens ou grand public	7	4	11 (8)	8 (5)	13 (10)	20 (20)	18 (15)	11 (11)	11 (11)	4 (4)
Nouveaux noms de spécialités vendues seulement à l'hôpital (dont "copies démasquées")		12	18 (1)	24 (2)	11 (3)	21 (0)	8 (3)	9 (2)	8	18 (**b**) (5)	20 (**b**) (3)
Compléments de gamme (formes, dosages, présentations) de médicaments déjà commercialisés		40	26	20	25	17	20	14	15	9	7
Changements du libellé du RCP (dont nouvelles indications)		77 (46)	74 (47)	88 (47)	66 (31)	64 (28)	57 (29)	54 (30)	62 (32)	44 (26)	50 (31)
Changements de nom		8	6	9	13	14	5	5	18	12	0
Changements de composition		4	2	0	0	1	0	1	0	0	0
Changements divers		28	15	18	7	10	20	13	15	7	9
Arrêts de commercialisation pour raisons de pharmacovigilance		2	14	3	3	9	16	9	17	11	0
Arrêts de commercialisation pour autres raisons		166	120	117	164	102	182	112	101	88	98
Réanalyses "avec plus de recul"		1	2	1	1	3	1	1	2	4	0
ATU (autorisation temporaire d'utilisation) ou RTU (recommandation temporaire d'utilisation)		0	0	1	6	0	0	4	0	3	0
Hors AMM		0	1	1	0	1	2	0	1	1	1
Nombre total de dossiers présentés		**382**	**320**	**324**	**345**	**291**	**371**	**278**	**292**	**249**	**225**

a- Dont : 10 non commercialisées au 31 décembre 2014 ; 16 au 31 décembre 2015.

b- Dont : 2 non commercialisées au 31 décembre 2014 ; 4 au 31 décembre 2015.

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

Cotation Prescrire	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Bravo	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0
Intéressant	1	2	0	0	1	0	1	0	2	3 (**b**)
Apporte quelque chose	8	14	6	3	3	3	3	6	5	5 (**c**)
Éventuellement utile	31	27	25	14	22	13	14	12	15	15
N'apporte rien de nouveau	69	79	57	62	49	53	42	48	35	43
Pas d'accord	17	15	23	19	19	16	15	15	19	15 (**d**)
La Rédaction ne peut se prononcer	8	3	9	6	3	7	7	9	10	6 (**e**)
Total	**135**	**141**	**120**	**104**	**97**	**92**	**82**	**90**	**87**	**87**

a- Les lecteurs intéressés par les résultats des années 1981 à 2005 peuvent les retrouver dans le n° 213 p. 59 et le n° 269 p. 142. Ce tableau comprend les nouvelles spécialités (hormis les copies) et les nouvelles indications ainsi que les réanalyses "avec plus de recul".

b- Il s'agit :
– de l'*acide cholique* (Kolbam°) dans 3 déficits héréditaires de la synthèse des acides biliaires primaires : la xanthomatose cérébrotendineuse, le déficit de type 4, le déficit en cholestérol 7-alpha hydroxylase (n° 386 p. 896-897) (non commercialisé en France au 4 janvier 2016) ;
– de l'association *lédipasvir + sofosbuvir* (Harvoni°) dans l'hépatite C chronique quand les patients sont infectés par un HCV-1 (n° 384 p. 732-738) ;
– de la solution buvable de *propranolol* (Hemangiol°) dans les hémangiomes graves des nourrissons (n° 378 p. 246-250).

c- Il s'agit :
– du *daclatasvir* (Daklinza°) dans l'hépatite C chronique quand les patients sont infectés par un HCV-3 ou un HCV-4 (n° 384 p. 738-739) ;
– du *kétoconazole* (Kétoconazole HRA°) dans le syndrome de Cushing endogène (n° 386 p. 887-890) ;
– du *pasiréotide* (Signifor°) dans l'acromégalie en échec thérapeutique (n° 385 p. 807-808) ;
– de la *perméthrine* en crème à 5 % (Topiscab°) dans la gale (n° 384 p. 726-727) ;
– du *rituximab* (Mabthera°) dans les polyangéites graves (n° 376 p. 96).

d- Il s'agit :
– de l'*alogliptine* seule (Vipidia°) ou associée avec la *metformine* (Vipdomet°) dans le diabète de type 2 (n° 379 p. 326-327) (non commercialisée en France au 4 janvier 2016) ;
– du *bévacizumab* (Avastin°) dans le cancer épithélial de l'ovaire résistant aux sels de platine (n° 383 p. 656-657) ;
– de l'association *bupropione + naltrexone* (Mysimba°) dans l'obésité (n° 380 p. 406-412) (non commercialisée en France au 4 janvier 2016) ;
– du *cabozantinib* (Cometriq°) dans les cancers médullaires de la thyroïde (n° 383 p. 650-653) (non commercialisé en France au 4 janvier 2016) ;
– du *défibrotide* (Defitelio°) dans la maladie veino-occlusive hépatique (n° 380 p. 418-419) ;
– du *dénosumab* (Prolia°) dans l'ostéoporose masculine (n° 385 p. 806) ;
– de l'*eltrombopag* (Revolade°) dans la thrombopénie chez les patients atteints d'hépatite C (n° 378 p. 250-251) ;
– de l'association *éthinylestradiol + gestodène* en dispositif transdermique (Lisvy°, ex-Apleek°) dans la contraception féminine (n° 383 p. 647-648) (non commercialisée en France au 4 janvier 2016) ;
– du *misoprostol* en dispositif vaginal (Misodel°) dans le déclenchement artificiel du travail (n° 383 p. 655-656) (non commercialisé en France au 4 janvier 2016) ;
– de l'*omalizumab* (Xolair°) dans l'urticaire chronique spontanée (n° 377 p. 174-175) ;
– de l'*ospémifène* (Senshio°) dans les troubles vulvovaginaux liés à la ménopause (n° 384 p. 728-729) (non commercialisé en France au 4 janvier 2016) ;
– du *régoraféinib* (Stivarga°) dans les tumeurs stromales digestives en échec thérapeutique (n° 380 p. 413) ;
– du *sorafénib* (Nexavar°) dans les cancers différenciés de la thyroïde (n° 384 p. 731) ;
– de la *télavancine* (Vibativ°) dans les pneumonies nosocomiales liées à une souche de *Staphylococcus aureus* résistante à la *méticilline* (n° 379 p. 335-338) (non commercialisée en France au 4 janvier 2016) ;
– de la *venlafaxine* (Venlafaxine Abbott°) dans les épisodes dépressifs majeurs et la prévention des récidives, la phobie sociale, l'anxiété généralisée, le trouble panique (n° 379 p. 344).

e- Il s'agit :
– de l'*élosulfase alfa* (Vimizim°) dans la mucopolysaccharidose de type IV (n° 386 p. 898-899) ;
– de l'*idélalisib* (Zydelig°) dans la leucémie lymphoïde chronique et le lymphome folliculaire (n° 385 p. 808-809) ;
– de l'*ipilimumab* (Yervoy°) dans le mélanome métastasé ou inopérable (n° 376 p. 95) ;
– de l'association *lédipasvir + sofosbuvir* (Harvoni°) dans l'hépatite C chronique quand les patients sont infectés par un HCV-3 ou un HCV-4 (n° 384 p. 732-738) ;
– du *lénalidomide* (Revlimid°) dans certains syndromes myélodysplasiques (n° 375 p. 8) ;
– du *ponatinib* (Iclusig°) dans les leucémies avec chromosome Philadelphie (n° 377 p. 176-181).

Téléchargé sur prescrire.org le 26/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

▶ [suite de la page 132] de mise sur le marché (AMM). Auparavant, ce médicament était accessible depuis 2013, uniquement à l'hôpital, dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative. L'AMM, la mise à disposition en ville et le remboursement par la Sécurité sociale facilitent l'accès à ce médicament qui est une alternative à la prise orale d'*ivermectine* (Stromectol°) (n° 384 p. 726-727).

Depuis fin 2014, une AMM encadre l'utilisation du *kétoconazole* (Kétoconazole HRA°) chez certains patients atteints d'un syndrome de Cushing, situation dans laquelle sa balance bénéfices-risques est favorable, sous réserve d'une surveillance hépatique et surrénalienne, et d'une prise en compte des nombreuses interactions médicamenteuses (n° 386 p. 887-890).

Quant au *pasiréotide* (Signifor°) dans l'acromégalie, et au *rituximab* (Mabthera°) dans les polyangéites graves, il s'agit de nouvelles options après échec d'autres traitements (n° 385 p. 807-808, n° 376 p. 96).

Des progrès minimes, à proposer à certains patients en exposant leurs limites. En 2015, 15 nouveaux médicaments ou nouvelles indications pour des médicaments déjà existants ont été cotés "Éventuellement utile" par *Prescrire*. Ils sont une option supplémentaire, même si elle n'est pas majeure, pour certains patients. Ces médicaments sont utilisés parfois en complément d'autres traitements de premier choix, ou dans des situations sans option thérapeutique acceptable.

Ainsi, par exemple, les indications de certains médicaments parfois utiles chez les adultes ont été étendues aux enfants : l'*éculizumab* (Soliris°) dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne, une maladie génétique rare potentiellement mortelle (n° 375 p. 11) ; le *darunavir* (Prezista°) associé avec le *ritonavir* (Norvir°) en traitement de 1re ligne chez les enfants à partir de l'âge de 3 ans infectés par le HIV, ce qui en fait une alternative à l'association à doses fixes *lopinavir* + *ritonavir* (Kaletra°) (n° 381 p. 505).

Certains médicaments sont une option en raison d'un profil d'effets indésirables différent de celui du traitement de référence. C'est le cas de l'*enzalutamide* (Xtandi°) qui ne semble pas avoir une meilleure balance bénéfices-risques que l'*abiratérone* (Zytiga°) dans le cancer de la prostate métastasé. Mais son profil d'effets indésirables surtout constitué de bouffées de chaleur, de diarrhées, de troubles neuropsychiques, de convulsions, d'hypertensions artérielles, de neutropénies, de chutes et de fractures, en fait une alternative parfois utile à l'*abiratérone* qui expose surtout à des effets indésirables minéralocorticoïdes (œdèmes, hypertensions artérielles, hypokaliémies) (n° 383 p. 653-654).

Encore trop de nouveautés trop dangereuses. En 2015, 15 nouvelles spécialités ou nouvelles indications sont plus dangereuses qu'utiles (cotation "Pas d'accord") à cause d'une efficacité modeste, incertaine, voire non démontrée, alors que leurs effets indésirables connus ou suspectés sont graves.

Ainsi, plusieurs antitumoraux ont été autorisés dans divers cancers malgré une balance bénéfices-risques défavorable. Il s'agit notamment d'antitumoraux agissant sur l'angiogenèse et la croissance tumorale tels que le *cabozantinib* (Cometriq°, non commercialisé en France au 4 janvier 2016) dans les cancers médullaires de la thyroïde (n° 383 p. 650-653), le *régorafénib* (Stivarga°) dans les tumeurs stromales digestives en échec thérapeutique (n° 380 p. 413), le *sorafénib* (Nexavar°) dans les cancers différenciés de la thyroïde (n° 384 p. 731) et le *bévacizumab* (Avastin°) dans les cancers épithéliaux de l'ovaire résistants aux sels de platine (n° 383 p. 656-657).

Une 5e gliptine, l'*alogliptine* (Vipidia°), a été autorisée dans l'Union européenne (non commercialisée en France au 4 janvier 2016), alors que le manque de preuves d'efficacité clinique de ces hypoglycémiants, le peu d'effet sur la glycémie et leurs effets indésirables, devraient conduire à les écarter des soins (n° 379 p. 326-327).

Alors que le surcroît de risques thromboemboliques avec les progestatifs de 3e génération tels que le *gestodène* est établi, l'association *éthinylestradiol* + *gestodène* sous forme de dispositif transdermique (Lisvy°, ex-Apleek°) a été autorisée pour la contraception chez les femmes (non commercialisée en France au 4 janvier 2016) (n° 383 p. 647-648).

Évaluation clinique a minima et AMM prématurées

Depuis plusieurs années, *Prescrire* constate que de nombreux médicaments sont autorisés dans l'Union européenne alors que leur évaluation clinique est minime ou inadaptée. Ainsi, en 2015, 6 cotations "Ne peut se prononcer" ont été attribuées par *Prescrire*, dont 4 concernent des médicaments de cancérologie (lire la note **e** du tableau Cotations page 133).

Le constat est le même aux États-Unis d'Amérique : selon des chercheurs étatsuniens, trop d'AMM sont accordées de manière hâtive, sur des données d'évaluation trop faibles. Cela concerne particulièrement les domaines de la cancérologie et des maladies orphelines, et les cas de procédure accélérée d'AMM (n° 384 p. 782).

Absence d'aveugle et évaluation biaisée. Les essais cliniques comparatifs versus un médicament de référence ou versus un placebo aident à évaluer la balance bénéfices-risques d'un médicament dans une situation donnée. Pour réduire le risque de biais et ainsi apporter des résultats du meilleur niveau de preuves possible, il importe que les essais soient menés en double aveugle, c'est-à-dire que ni le patient ni les investigateurs ne sachent si le patient reçoit le médicament testé ou le comparateur (n° 377 p. 180). Or, des dossiers d'évaluation clinique y compris ceux concernant des médicaments destinés au traitement de maladies graves reposent sur des essais non aveugles, ce qui influence notamment la notification des effets indésirables au cours de l'essai. Cela a été le cas par exemple pour l'*afatinib* (Giotrif°) dans le cancer bronchique non à petites cellules, ou le *paclitaxel* lié à l'albumine (Abraxane°) dans le cancer du pancréas métastasé (n° 376 p. 89, p. 92-93, p. 97-98).

Autre défaut majeur retrouvé fréquemment dans des essais cliniques

Téléchargé sur prescrire.org le 26/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Les médicaments “orphelins” : le grand détournement

Cette année, *Prescrire* a observé une forte augmentation du nombre de nouveaux médicaments dits orphelins ou de nouvelles indications dans lesquelles un médicament “orphelin” a été autorisé : 17 en 2015, contre 6 en 2014 et 9 en 2013.

Le statut de médicament “orphelin” existe dans l’Union européenne depuis l’année 2000. Il a pour objectif de favoriser la mise sur le marché de médicaments destinés à des patients atteints de maladies rares, avec un seuil établi à 5 individus ou moins atteints pour 10 000 habitants (n° 380 p. 457-461, n° 382 p. 619-620). Il y aurait environ 6 000 à 7 000 maladies rares connues dans le monde, surtout d’origine génétique, touchant entre quelques dizaines et plusieurs milliers de personnes.

Avantages réglementaires et financiers. Les firmes qui développent un médicament “orphelin” bénéficient d’avantages notables, notamment un processus d’autorisation de mise sur le marché (AMM) accélérée, des dossiers de formats souvent limités (AMM conditionnelles, dossiers principalement bibliographiques) et une exclusivité de commercialisation pendant 10 ans après l’AMM.

Les médicaments “orphelins”, de par leur nature, apportent d’autres avantages financiers aux firmes : des essais cliniques plus petits et donc en général moins coûteux ; des prix de vente très élevés du fait de l’absence ou presque d’alternative thérapeutique et du faible nombre de patients concernés, ce qui limite fortement le pouvoir de négociation des régimes d’assurance ; des coûts marketing réduits du fait du nombre restreint de spécialistes dont dépendent les prescriptions.

Dérives. Depuis 15 ans, on assiste à un marché des médicaments “orphelins” en plein développement. Mais les progrès qu’ils apportent aux patients sont variables. Certains médicaments “orphelins” sont même à écarter des soins. Par exemple, en 2015 : le *défibrotide* (Defitelio°) est trop incertain dans la maladie veino-occlusive hépatique (n° 380 p. 418-419) ; ou encore, deux inhibiteurs de tyrosine kinases, le *cabozantinib* (Cometriq°) (n° 383 p. 650-653) et le *sorafénib* (Nexavar°) (n° 384 p. 731), qui sont plus dangereux qu’utiles dans certains cancers de la thyroïde.

Certaines firmes se positionnent même exclusivement sur des marchés très étroits et récupèrent des niches laissées par les firmes qui se sont positionnées avant elles. Ainsi, un an après l’autorisation de la spécialité Orphacol° (*acide cholique*) dans deux déficits rares en acides biliaires, une demande d’AMM européenne a été déposée pour la spécialité Kolbam° (*acide cholique*) dans trois autres déficits rares en acides biliaires (n° 386 p. 896-897). Cette substance, qui est aussi utilisée à grande échelle comme émulsifiant alimentaire, est commercialisée comme médicament au prix de 139 euros à 175 euros la gélule de 250 mg selon les spécialités, avec une évaluation clinique quasi inexistante.

Après quelques temps, certains médicaments “orphelins” se retrouvent autorisés dans plusieurs indications. Cela agrandit leur part de marché sans pour autant entraîner une baisse notable de leur prix. Par exemple : le *lénalidomide* (Revlimid°) est autorisé dans certains myélomes multiples et dans certains syndromes myélodysplasiques (n° 375 p. 8) ; le *pasiréotide* (Signifor°) est autorisé dans le syndrome de Cushing et dans l’acromégalie en situation d’échec (n° 385 p. 807-808).

Certaines maladies rares représentent cependant un marché attractif pour plusieurs firmes en même temps. Ainsi, en 2015 : deux vasodilatateurs de plus, le *riociguat* (Adempas°) et le *macitentan* (Opsumit°), ont été autorisés dans l’hypertension artérielle pulmonaire alors qu’ils n’apportent rien de plus par rapport au *bosentan* (Tracleer°) et au *sildénafil* (Revatio°) (n° 379 p. 339-340, n° 381 p. 498-499) ; deux anticorps monoclonaux anti-CD20, l’*obinutuzumab* (Gazyvaro°) et l’*ofatumumab* (Arzerra°), ont été autorisés pour le traitement de patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, sans progrès décisif par rapport au *rituximab* (Mabthera°), un autre anticorps monoclonal anti-CD20 disponible depuis de nombreuses années (n° 380 p. 414-417).

En somme. La mise à disposition de médicaments dont la balance bénéfices-risques est favorable pour des patients atteints de maladies rares jusque-là sans recours est un progrès. Toutefois, les stratégies de maximisation de rentabilité commerciale des firmes autour du statut de médicament “orphelin” ont conduit à modifier les dynamiques de recherche, où de petites niches concentrent de manière inefficiente les ressources de recherche et développement (n° 380 p. 457-461). Les firmes utilisent ces mécanismes pour demander des prix exorbitants, exercer des pressions pour réduire les exigences règlementaires, très loin d’une recherche visant à répondre aux besoins sanitaires de la population.

©Prescrire

évaluant notamment des antitumoraux : certains protocoles prévoient que les patients du groupe comparateur reçoivent l’antitumoral dès le constat d’une aggravation de leur cancer. Cela revient à évaluer un protocole au lieu du nouveau médicament, ce qui masque généralement les différences sur des critères d’évaluation solides tels que la mortalité. Par exemple : l’essai du *régorafénib* (Stivarga°) dans les tumeurs stromales digestives après échec thérapeutique (n° 380 p. 405, 413) ; l’essai du *sorafénib* (Nexavar°) dans les cancers différenciés de la thyroïde (n° 384 p. 731).

Évaluation versus traitement de référence : trop peu respectée. La comparaison du nouveau médicament versus traitement de référence permet d’évaluer un éventuel progrès thérapeutique en termes d’efficacité ou d’effets indésirables (n° 382 p. 565-569). C’est ce qui intéresse avant tout les soignants et les patients.

Dans les faits, nombreux sont les dossiers d’évaluation clinique centrés sur un seul essai comparatif versus placebo, alors qu’un traitement de référence existe. Par exemple : l’*aripiprazole* injectable à libéra- ►►

Téléchargé sur prescrire.org le 26/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

tion prolongée (LP) (Abilify Maintena°) n'a pas été comparé à un autre neuroleptique injectable LP dans la schizophrénie (n° 378 p. 252-253) ; le *macitentan* (Opsumit°) n'a pas été comparé au *bosentan* (Tracleer°), le vasodilatateur de référence dans l'hypertension artérielle pulmonaire, et de surcroît commercialisé par la même firme (n° 381 p. 498-499) ; le *peginterféron bêta-1a* (Plegridy°) n'a pas été comparé à un interféron bêta non pégylé, le traitement "de fond" de référence de la sclérose en plaques (n° 386 p. 886).

Sous-évaluation des effets indésirables. Les autorisations de nouveaux antiviraux dans l'hépatite C chronique se succèdent, avec des dossiers d'évaluation particulièrement pauvres concernant les effets indésirables. À cet égard, le dossier d'évaluation de l'association à doses fixes *lédipasvir* + *sofosbuvir* (Harvoni°) est illustratif (n° 384 p. 732-738). Ce dossier n'a pas apporté de nouvelles données pour évaluer les éventuels effets indésirables cardiaques et musculaires du *sofosbuvir* (Sovaldi°) qui était déjà commercialisé. Les effets indésirables de cette association ont été évalués de manière comparative chez seulement 155 patients, alors que le nombre de patients atteints d'hépatite C chronique est estimé à environ 170 millions dans le monde. L'Agence européenne du médicament (EMA) n'a pas été regardante, allant jusqu'à indiquer à partir de ces données indigentes que l'association d'antiviraux ne semblait pas exposer à plus d'effets indésirables qu'un placebo (1). Un comble !

Découverte post-AMM de risques graves. Sur la base d'une évaluation clinique très fragile, l'AMM garantit aux firmes un droit de commercialisation trop rarement remis en cause. Au fil du temps, les connaissances des effets indésirables d'un médicament s'étoffent. Si sa balance bénéfices-risques, incertaine lors de l'évaluation initiale, devient clairement défavorable, le médicament devrait être retiré du marché, ce que font rarement les autorités de santé (lire dans ce numéro pages 138-146).

Ainsi, par exemple, en 2015, des observations d'hyponatrémies graves ont été imputées à l'*aliskirène* (Rasilez°), un antihypertenseur inhibiteur de la rénine, qui n'a pas d'efficacité clinique démontrée sur les complications de l'hypertension artérielle, alors qu'il a exposé à un surcroît d'accidents cardiovasculaires et d'insuffisances rénales dans un essai clinique versus placebo (n° 381 p. 506).

Des risques graves ont été notifiés avec certains hypoglycémiants d'efficacité clinique non démontrée sur les complications du diabète en regard d'un profil d'effets indésirables disproportionné, notamment : obstructions intestinales et douleurs articulaires invalidantes avec les gliptines ; acidocétoses surtout chez des patients diabétiques de type 2 avec les gliflozines (n° 383 p. 665 et p. 673 ; n° 386 p. 905).

Face au trop peu de connaissances sur les effets indésirables lors de l'octroi de l'AMM et au laxisme des autorités de santé vis-à-vis des données indigentes fournies par les firmes, il est important que patients et soignants notifient les effets indésirables des médicaments aux systèmes nationaux de pharmacovigilance, afin que les risques graves de certains médicaments soient mieux connus. Il importe aussi de s'organiser pour écarter des soins les médicaments à balance bénéfices-risques défavorable.

Prix exorbitants : menace pour l'accès aux soins et la sécurité des patients

Dans la lignée du *sofosbuvir*, les prix des nouveaux antiviraux dans l'hépatite C commercialisés dans l'Union européenne en 2015, atteignent des sommets : 12 à 24 semaines de traitement sont vendues environ 50 000 à 100 000 euros avec l'association *lédipasvir* + *sofosbuvir* (Harvoni°), et environ 67 000 à 134 000 euros avec l'association *daclatasvir* (Daklinza°) + *sofosbuvir* (Sovaldi°) (n° 384 p. 732-739, n° 379 p. 341-342).

Les prix des médicaments autorisés dans des maladies rares sont aussi démesurés (lire aussi l'encadré page 135). Ainsi, par exemple, la dépense médicamenteuse avec le *défibrotide* (Defitelio°) dans la maladie veino-occlusive hépatique est d'environ 72 000 euros hors taxe pour 21 jours de traitement d'un patient de 70 kg (n° 380 p. 418-419).

La dépense médicamenteuse mensuelle avec l'*acide cholique* (Kolbam°) dans certains déficits en acides biliaires est d'environ 20 000 euros pour un adulte de 60 kg, avec prise continue du médicament (n° 386 p. 896-897).

En acceptant de payer au prix fort ces médicaments, les autorités de santé jouent le jeu des firmes alors qu'elles ont le pouvoir de stopper cette dérive délétère.

Les choix commerciaux de certaines firmes conduisent les pouvoirs publics à recourir à des options plus risquées pour les patients, à l'instar du *bévacizumab* (Avastin°) utilisé en injections intravitréennes dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) avec un prix nettement moins élevé, mais avec plus d'effets indésirables que le *ranibizumab* (Lucentis°) (lire dans ce numéro p. 155-156 et n° 378 p. 255-262).

Évaluations par l'EMA : des trous de mémoire dangereux pour les patients

Dans le cadre d'une demande d'AMM européenne centralisée, la Commission d'autorisation de mise sur le marché (CHMP) de l'EMA, où tous les États membres de l'Union européenne sont représentés, émet un avis sur le médicament. Pour cela, elle s'appuie en particulier sur l'analyse des agences du médicament de deux États membres qui endossent cette responsabilité pour tous les États membres. L'avis est rendu, après vote des États membres, auprès de la Commission européenne qui octroie ou non l'autorisation. L'autorisation s'impose à tous les États membres de l'Union européenne. Les avis divergents doivent être exposés dans le rapport public d'évaluation (EPAR).

Associations coupe-faim : danger. En 2015, l'association à doses fixes *bupropione* + *naltrexone* (Mysimba°) a ainsi été autorisée dans l'Union européenne après avis favorable de l'EMA (n° 380 p. 406-412). Cette association d'un amphétaminique et

Téléchargé sur prescrire.org le 26/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

d'un antagoniste des récepteurs opioïdes, à visée amaigrissante, expose des patients obèses ou en surpoids à de nombreux risques, pour la perte de quelques kilos seulement. Les agences française et irlandaise du médicament ont émis des avis négatifs contre l'autorisation de cette association, mais la décision européenne s'impose aussi à ces pays. L'AMM de Mysimba° montre le peu de mémoire de l'EMA puisque c'est ce type de décision du désastre sanitaire lié à l'autorisation dans divers pays européens du *benfluorex* (ex-Mediator°). Pourtant, en 2013, l'EMA avait fait preuve de prudence en se prononçant contre l'autorisation de deux autres médicaments de l'obésité, la *lorcasérine* (Belviq° aux États-Unis d'Amérique) et l'association *phentermine* + *topiramate* (Qsiva°) (n° 364 p. 132-136).

Simples modifications du RCP plutôt que retraits du marché. L'identification de risques graves après la mise sur le marché d'un médicament, le retrait ou le projet de retrait par une agence du médicament d'un État membre pour des raisons de pharmacovigilance, conduisent à la réévaluation du médicament à l'échelle européenne par l'EMA. Mais souvent à l'issue de cette procédure, les décisions protègent surtout les firmes au détriment des patients, les autorités de santé se contentant d'amender le résumé des caractéristiques du médicament (RCP) par l'ajout de contre-indications, de précautions d'emploi, de mises en garde, etc.

Plusieurs exemples analysés par *Prescrire* au cours de l'année 2015 le montrent. Ainsi, la *diacéréine* (Art 50° ou autre) n'a pas été retirée du marché alors que 9 États membres, dont la France, y étaient favorables en raison d'effets indésirables disproportionnés en regard d'une efficacité clinique non démontrée (n° 375 p. 12).

Les risques de réactions cutanées graves et de réactions anaphylactiques avec l'*ambroxol* (Surbronc expectorant ambroxol° ou autre) et la *bromhexine* (Bisolvon°), des mucolytiques d'efficacité clinique non démontrée, ont seulement fait l'objet d'une mise en garde dans les RCP et les notices, malgré l'opposition justifiée de 11 États membres (2) (n° 381 p. 503).

Déremboursements de médicaments plus dangereux qu'utiles : moins de patients exposés aux risques

Quand un médicament à balance bénéfices-risques défavorable est mis ou maintenu sur le marché européen, l'absence de prise en charge de la dépense médicamenteuse par les systèmes nationaux de santé solidaires est une mesure bienvenue, comme pis-aller, pour limiter l'exposition des patients aux effets nocifs du médicament.

En France, la Commission de la transparence de la Haute autorité de santé (HAS) a notamment pour mission d'évaluer et de réévaluer le service médical rendu (SMR) des médicaments en vue d'un remboursement par la Sécurité sociale ou d'un agrément à l'usage dans les établissements de soins. Lors d'une réévaluation, une cotation à la baisse du SMR d'un médicament conduit à une baisse de son taux de remboursement. Quand le SMR est coté "insuffisant", le médicament devrait ne plus être remboursable et devrait être radié de la liste des médicaments agréés aux collectivités. Outre le déremboursement, l'inscription éventuelle sur la liste des médicaments en libre accès ou une baisse du prix, sont des facteurs qui influent sur la prescription ou la vente du médicament.

Ainsi, suite à des avis de la Commission de la transparence, en 2015, ont été déremboursés en France :
– les spécialités à base de *kétoprofène* en gel (Ketum° gel ou autre), un anti-inflammatoire non stéroïdien qui expose à un surcroît de photosensibilisations par rapport aux autres (n° 377 p. 181) ;
– les spécialités à base de *ranélate de strontium* (Protelos°) dont les effets indésirables sont disproportionnés au regard de son efficacité modeste dans l'ostéoporose (n° 377 p. 181) ;
– les "antiarthrosiques" d'action lente à base de *chondroïtine* (Chondrosulf° ou autre), de *diacéréine* (Art 50° ou autre), de *glucosamine* (Voltaflex° ou autre) ou d'*insaponifiables d'avocat et de soja* (Piasclédine°), pas plus efficaces qu'un placebo et aux effets indésirables parfois graves (n° 380 p. 420).

Réagir collectivement

L'évaluation des médicaments permettant d'obtenir une autorisation de mise sur le marché reste trop souvent un simulacre, restreinte au minimum administratif. Trop de patients espèrent des progrès de traitement, mais souvent sans connaissance des risques qui sont pris.

Ainsi, les antiviraux de l'hépatite C continuent d'affluer, sans évaluation comparative appropriée, sans organisation de l'évaluation des associations optimales et sans évaluation adaptée des effets indésirables. Il est inacceptable que leurs prix s'alignent sans grande discussion sur celui du *sofosbuvir* dans une entente, apparemment générale, pour ponctionner les fonds de la solidarité nationale.

L'Agence européenne du médicament protège plus les firmes que les patients : avis favorable à l'autorisation de médicaments peu évalués, absence d'attention aux lacunes d'évaluation des effets indésirables.

Il est notable que l'ANSM, et d'autres agences nationales du médicament, ont pris à plusieurs reprises le parti de l'intérêt des patients. Dans certains cas, la France a persévéré dans ses choix de protéger les patients contre quelques médicaments nocifs par le biais de l'absence de remboursement par la Sécurité sociale, ou par un déremboursement, à défaut d'un retrait du marché.

Dans le marché mondialisé des médicaments, les avancées pour les patients restent peu fréquentes, et l'innovation réside surtout dans des stratégies commerciales et financières des firmes.

Synthèse élaborée collectivement par la Rédaction, sans aucun conflit d'intérêts
©Prescrire

Extraits de la recherche documentaire Prescrire.
1- EMA - CHMP "Public assessment report for Harvoni. EMA/702742/2014" 25 septembre 2014 : 80 pages.
2- EMA - PRAC "Revised assessment report - Ambroxol and bromhexine containing medicinal products. EMEA/PRAC/800767/2015" 10 septembre 2015 : 62 pages.

Téléchargé sur prescrire.org le 26/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement