

LES PALMARÈS PRESCRIRE 2017

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 au début de chaque année. Les règlements des trois Palmarès sont disponibles sur le site www.prescrire.org.

Le Palmarès 2017 des médicaments

Ce palmarès porte sur les médicaments présentés dans le "Rayon des Nouveautés" durant l'année 2017.

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

Ce travail est mené selon des procédures rigoureuses, détaillées en introduction du bilan 2018 des médicaments à écarter, dans ce numéro pages 135-144 et sur www.prescrire.org. Il est mené par la Rédaction de *Prescrire* en totale indépendance vis-à-vis des firmes et des institutions, son financement s'appuyant exclusivement sur les abonnés, sans subvention ni publicité.

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 2017, trois médicaments primés. Cette année, le Palmarès des médicaments prime trois médicaments : un médicament est inscrit au "Tableau d'honneur" et les deux autres sont "cités au Palmarès" (lire page suivante).

Asfotase alfa (Strensiq®) dans les formes périnatales et infantiles d'hypophosphatasie. L'hypophosphatasie est une maladie héréditaire rare liée à un déficit enzymatique. La mortalité est proche de 100 % dans les formes périnatales et de plus de 50 % au cours de la première année de vie en cas d'apparition des signes cliniques avant l'âge de 6 mois (formes infantiles).

LA PILULE D'OR N'EST PAS ATTRIBUÉE EN 2017



Pilule d'Or

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

| 2017 | NON ATTRIBUÉE |
|---------------|---|
| 2014 (n° 376) | ORPHACOL° (<i>acide cholique</i>) |
| 2007 (n° 292) | CARBAGLU° (<i>acide carglumique</i>) (réanalyse 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) |

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, en 2015 et 2016.

a- Spécialité qui n'est plus commercialisée en France en 2017.

Tableau d'honneur

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

| | |
|---------------|--|
| 2017 | • STRENSIQ° (asfotase alfa) Alexion Formes périnatales et infantiles d'hypophosphatasie (n° 404) |
| 2015 (n° 378) | • HEMANGIOL° (propranolol solution buvable) |
| 2014 (n° 376) | • GLIVEC° (imatinib) • MALACEF° (artésunate intraveineux) • SOVALDI° (sofosbuvir) |
| 2010 (n° 328) | • GLIVEC° (imatinib) |
| 2007 (n° 292) | • GLIVEC° (imatinib) • HERCEPTIN° (trastuzumab) |
| 2006 (n° 280) | • EGATEN° (triclabendazole) |
| 2005 (n° 269) | • VARIVAX° (vaccin varicelle) |
| 2004 (n° 258) | • DIACOMIT° (stripentol) • FUZEON° (enfuvirtide) • MORPHINE AGUETTANT° sirop (morphine buvable) (a) |
| 2003 (n° 247) | • CARBAGLU° (acide carglumique) • IVHEBEX° (immunoglobuline de l'hépatite B) • MENINGITEC° (vaccin méningococcique C conjugué) (a) |

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, de 2011 à 2013 et en 2016. 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 en 2017.

L'*asfotase alfa* est une protéine recombinante qui reproduit l'activité de l'enzyme déficiente. Les résultats de deux essais cliniques non comparatifs chez au total 70 nourrissons et enfants âgés de moins de 5 ans ayant tous reçu de l'*asfotase alfa*, vont dans le sens d'une diminution importante de la mortalité et des troubles osseux. Les résultats par tranches d'âge, en particulier chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois, c'est-à-dire chez ceux atteints des formes les plus graves de la maladie, ne sont mentionnés dans aucun des documents recensés par notre recherche documentaire. C'est un manque important de cette évaluation. Par ailleurs, on ne connaît pas l'effet de l'*asfotase alfa* sur les complications de la maladie autres qu'osseuses. Les effets indésirables connus sont surtout des réactions au site d'injection, des réactions d'hypersensibilité et probablement des calcifications ectopiques.

Pertuzumab (Perjeta°) chez certaines patientes atteintes d'un cancer du sein métastaté. Chez les femmes atteintes d'un cancer du sein métastaté avec surexpression du récepteur HER-2, selon les résultats avec plus de recul d'un seul essai clinique chez 808 patientes, l'ajout du *pertuzumab* (un anti-HER-2), à l'association *trastuzumab* + *docétaxel* augmente d'environ 12 % la proportion de femmes vivantes à 4 ans : 54 % versus 42 %, avec un allongement de la durée médiane de survie estimé à 16 mois. Ce bénéfice a été constaté chez des patientes qui pour la plupart n'avaient jamais reçu de *trastuzumab* et qui n'avaient pas d'altération de la

Cités au Palmarès

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

| | |
|-------------|--|
| 2017 | • PERJETA° (pertuzumab) Roche Cancer du sein métastaté, en association avec <i>trastuzumab</i> et <i>docétaxel</i> chez certaines patientes (n° 400) |
| | • TRUVADA° (emtricitabine + ténofovir disoproxil) Gilead Sciences Prévention de la transmission du HIV chez des patients à haut risque (n° 407) (a) |

a- En 2017, en France, des spécialités génériques sont disponibles, avec un meilleur conditionnement que Truvada° (lire le Palmarès du conditionnement page 86).

fonction cardiaque. C'est chez ces femmes particulièrement que le *pertuzumab* constitue un progrès. Le *pertuzumab* expose notamment à des diarrhées parfois graves, des neutropénies fébriles, des troubles cutanéomuqueux, des réactions à la perfusion et des insuffisances cardiaques.

Emtricitabine + ténofovir disoproxil (Truvada° ou autre) en prévention de la transmission du HIV, chez des patients à haut risque. Lors de relations sexuelles avec pénétration entre personnes sérodiscordantes pour le HIV, la prévention de la transmission du virus repose avant tout sur l'utilisation d'un préservatif lors de chaque rapport sexuel et le traitement antirétroviral de la personne infectée. Toutefois, certaines personnes ne recourent pas au préservatif alors qu'elles ont des pratiques sexuelles à haut risque de transmission du HIV.

Deux essais cliniques menés chez des hommes ayant des rapports sexuels anaux avec des hommes ont montré qu'une prévention médicamenteuse par l'association *emtricitabine* + *ténofovir disoproxil* prise tous les jours ou seulement au moment d'une période d'activité sexuelle réduit de façon notable le risque d'infection par le HIV, sans l'annuler, au prix d'effets indésirables acceptables. Ce type de prévention expose à une augmentation de la prise de risque liée à un sentiment trompeur de protection, à une augmentation de la fréquence des autres infections sexuellement transmissibles, et à un risque mal cerné d'infections résistantes aux anti-rétroviraux utilisés en prévention.

En somme. Les trois médicaments primés en 2017 concernent des domaines variés. Trois médicaments primés, cela reste très faible par rapport aux 92 dossiers de médicaments dont les analyses ont été publiées en 2017. Et pour la troisième année consécutive, aucun médicament n'a apporté de progrès thérapeutique à même de justifier une Pilule d'Or.

©Prescrire

Le Palmarès 2017 du conditionnement

Ce palmarès porte sur la qualité du conditionnement des médicaments examinés par *Prescrire* durant l'année 2017.

Palme 2017 du conditionnement

• **Emtricitabine + ténofovir disoproxil Mylan°** comprimés Mylan (n° 407)

En raison de la mise en valeur sur la boîte des mentions utiles à la qualité des soins et à la prévention des erreurs médicamenteuses : dénominations communes internationales (DCI) et dosages. Et en raison de la présentation en plaquettes unitaires à alvéoles prédécoupées : présence sur chaque alvéole d'un étiquetage comportant DCI, dosage(s), numéro de lot, date de péremption. Cette présentation unitaire et le prédécoupage des alvéoles favorisent l'identification, la traçabilité et la protection des comprimés dans de nombreuses circonstances : à la maison ou lors d'un déplacement ; administration par un tiers ; à l'hôpital dans le cadre d'une dispensation nominative ; etc.

L'association *emtricitabine + ténofovir disoproxil* est disponible en France depuis 2006 en flacon-*vrac* contenant 30 comprimés, sous le nom de *Truvada°*, avec les inconvénients de cette présentation : elle fait reposer l'identification des comprimés sur leur seul aspect ; les comprimés ne sont plus protégés une fois sortis du flacon ; et elle impose, à l'hôpital, un reconditionnement pour permettre une dispensation nominative.

Commercialisée en 2017, la spécialité *Emtricitabine + ténofovir disoproxil Mylan°* est la première présentation unitaire de cette association disponible en France.

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 source de dangers ?

L'analyse du conditionnement par *Prescrire* tient compte du contexte global : situation clinique ; patients concernés, en particulier enfants, femmes enceintes ou personnes âgées ; cadre d'utilisation (urgence, hôpital, 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. Sont étudiés : 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 du 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 reconditionnement, en toute indépendance, sans intervention d'aucun fabricant d'élément de conditionnement.

©Prescrire



CARTONS JAUNES DU CONDITIONNEMENT

Vogalib° lyophilisats oraux (*métopimazine*) Procter & Gamble Pharmaceuticals (n° 403)

En raison de la minimisation de la DCI sur la boîte et les plaquettes, alors que tous les moyens devraient être mis en œuvre pour faciliter l'identification de ce médicament aux propriétés neuroleptiques.

Bactérix° gélules (*nifuroxazide*) Gifrer Barbezat (n° 404)

En raison de l'absence de DCI sur les plaquettes, nuisant à l'identification de ce médicament qui expose à des effets indésirables immunoallergiques graves.

Skudexum° comprimés (*tramadol 75 mg + dexkétoprofène 25 mg*) Menarini (n° 409)

En raison de la médiocrité de l'affichage des DCI et du dosage du *tramadol* sur les boîtes et les plaquettes. Cet étiquetage nuit à la compréhension de la composition de cette spécialité alors que le repérage d'un opioïde par les patients et les soignants devrait être optimisé pour leur éviter toute confusion, notamment une prise involontaire de plusieurs spécialités contenant un opioïde.



CARTONS ROUGES DU CONDITIONNEMENT

INFORMATIONS TROP LIMITÉES (NOTICES OU ÉTIQUETAGES) EXPOSANT À DES DANGERS, DONT DES GAMMES OMBRELLES

Drill maux de gorge° comprimés et sirop (**alfa-amylase**), **MucoDrill°** comprimés effervescents (**acétylcystéine**) Pierre Fabre Médicament (n° 399) • **Lysopaïne maux de gorge ambroxol°** solution pour pulvérisation buccale (**ambroxol**) Sanofi Aventis (n° 400) • **Humex mal de gorge°** pastilles (**lidocaïne + alcool dichlorobenzyle + amylnéacrésof**) Urgo Healthcare (n° 399) • **Clarix état grippal°** poudre pour solution buvable en sachets (**paracétamol + chlorphénamine + vitamine C**) Coopération Pharmaceutique Française (n° 400)

Le principe commercial des gammes ombrelles consiste à vendre, sous un nom de marque commun, diverses spécialités contenant des substances actives différentes exposant à des dangers différents. Cette stratégie marketing, fondée sur la reconnaissance d'une marque, expose à des confusions entre les médicaments et à la méconnaissance de certains risques, par exemple d'interactions médicamenteuses. Les risques d'erreurs sont accentués par des ressemblances entre spécialités, avec mise en avant en gros et en gras de la marque ombrelle et des typographies ou des graphismes communs. Souvent, les DCI sont rendues peu lisibles. Début 2018, les gammes ombrelles ne sont toujours pas interdites en France.

Activox rhume pélagonium° solution buvable (**extrait de racine de Pelargonium**) Arkopharma (n° 399)

En raison de l'appartenance à une gamme ombrelle et de l'information faussement rassurante de la notice mentionnant qu'« aucune interaction n'a été rapportée », alors que les extraits de racine de *Pelargonium* contiennent des dérivés coumariniques et qu'un risque de potentialisation de l'effet de certains anticoagulants oraux n'est pas exclu.

Delprim° comprimés (**triméthoprime**) DB Pharma (n° 406) En raison de la minimisation de la DCI sur les plaquettes et du défaut d'information de la notice sur les risques pendant la grossesse. Cette notice n'explique pas les risques de tératogénicité du *triméthoprime* durant le 1^{er} trimestre (anomalies de fermeture du tube neural, fentes orales, anomalies des voies urinaires et malformations cardiaques) ; ni ne prévient qu'une exposition 3 mois avant une grossesse semble aussi liée à un surcroît de malformations congénitales.

Epclusa° comprimés (**sofosbuvir + velpatasvir**) Gilead Sciences (n° 410)

En raison du flacon-vrac et du défaut d'information de la notice sur les effets indésirables. Cette notice fait dangereusement l'impasse sur les risques connus du *sofosbuvir* (troubles du rythme cardiaque, neutropénies, etc.) et la plupart de ceux survenus lors du développement clinique de l'association *sofosbuvir + velpatasvir*, notamment : irritabilité, insomnies, éruptions cutanées, dépressions.

CONDITIONNEMENTS EXPOSANT À DES ERREURS DE DOSE

Cosimprel° 5 mg/10 mg et 10 mg/5 mg comprimés (**bisoprolol + périndopril**) Servier (n° 408)

En raison des fortes ressemblances au niveau des étiquetages des boîtes et des flacons-vrac de ces deux combinaisons de dosages symétriques (5 mg/10 mg et 10 mg/5 mg), source d'erreur de doses.

Kayexalate° poudre pour suspension orale ou rectale (**polystyrène sulfonate de sodium**) Sanofi Aventis (n° 407)

En raison de l'insuffisance des moyens fournis pour la préparation correcte des doses : pot-vrac multidoses avec cuillère au lieu de sachets unidoses pour les adultes ; absence de forme et de dispositif doseur adaptés aux enfants imitant le cas échéant la réalisation de préparations magistrales. Et en raison du couvercle dépourvu de sécurité de ce pot de grande contenance.

CONDITIONNEMENTS EXPOSANT LES ENFANTS À DES INTOXICATIONS EN CAS D'INGESTION À L'INSU DE LEUR ENTOURAGE

Biocalyptol° **Biocalyptol sans sucre°** Zambon, **Dimétane°** Biocodex, **Hexapneumine adultes°** **Hexapneumine enfants°** Bouchara Recordati, sirops (**pholcodine**) (n° 400)

En raison de l'absence de bouchon-sécurité sur les flacons de ces 5 spécialités, exposant les enfants aux effets indésirables graves de la *pholcodine* en cas d'ingestion accidentelle, notamment une dépression respiratoire.

Ferrostrane° sirop (**féredétate de sodium**) Teofarma, **Fumafer°** poudre orale chocolatée (**fer**) Sanofi Aventis (n° 405)

En raison de la commercialisation durant cinq décennies de ces deux spécialités en flacon sans bouchon-sécurité, exposant les enfants aux effets indésirables graves voire mortels du *fer* en cas d'ingestion accidentelle. Début 2018, le flacon de *Ferrostrane°* est enfin muni d'un bouchon-sécurité.

Nausicalm° sirop (**diménhydrinate**) Nogues (n° 410)

En raison de l'absence de bouchon-sécurité sur le flacon, exposant les enfants aux effets indésirables graves voire mortels de cet antihistaminique H1 en cas d'ingestion accidentelle. Selon la firme que nous avons interrogée, l'ajout d'un bouchon-sécurité est prévu fin 2018.

Colchicine Opocalcium° comprimés (**colchicine**), **Colchimax°** comprimés (**colchicine + poudre d'opium + tiémonium**) Mayoly Spindler (n° 402, n° 404)

En raison de l'absence d'élément spécifique de sécurité retardant l'accès aux comprimés par les enfants, ce qui les expose à une surdose potentiellement mortelle de *colchicine*. La boîte pourrait comporter un cran d'arrêt, ou la plaquette un film anti-effraction associé si besoin à un outil d'aide à l'extraction.

Le Palmarès 2017 de l'information

Ce palmarès porte sur l'information fournie à *Prescrire* par les firmes pour les médicaments présentés dans le "Rayon des Nouveautés" durant l'année 2017.

FIRMES À L'HONNEUR

(par ordre alphabétique)

Première nommée :

– EG Labo

Puis :

– Advicenne
– Arrow Génériques
– Bioprojet Pharma
– Delbert
– Medac
– Mylan
– Nordic Pharma

LANTERNES ROUGES

(par ordre alphabétique)

– Bristol-Myers Squibb
– Effik
– Génévrier
– Genzyme (du Groupe Sanofi)
– Janssen Cilag
– Kyowa Kirin Pharma
– Menarini
– MSD
– Pfizer
– Swedish Orphan Biovitrum
– The Medicines Company
– UCB Pharma

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 contribuent 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 pharmaceutiques afin d'obtenir leurs données, pour les croiser ensuite avec celles obtenues par ailleurs : données cliniques, conditionnements, informations administratives et réglementaires.

Le Palmarès de l'information reflète de quelle façon chaque firme assume sa responsabilité de partage d'information.

101 firmes interrogées en 2017. En 2017, nous avons interrogé 101 firmes. Parmi elles, certaines ont fait le choix de la transparence et l'ont démontré au travers de l'information fournie, avec une information approfondie et pertinente par rapport aux demandes de *Prescrire* : elles sont "à l'honneur" (8 sur 101 interrogées en 2017). Celles ayant informé très tôt *Prescrire*, parfois spontanément, fournissant des données particulièrement utiles et détaillées sont distinguées en tant que "Premières nommées" (1 sur 101 interrogées).

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 fourni d'information exploitable. Certaines ont omis les données les plus pertinentes ou sensibles. L'attribution d'une "Lanterne rouge" de l'information résulte d'un cumul de telles carences (12 sur 101 interrogées).

Parmi les 81 autres firmes ayant apporté une information, certaines ont fait le strict minimum, avec envoi d'une documentation généralement minimale, parfois suite à plusieurs relances. Ces firmes ont pratiqué, de fait, un faux-semblant de partage d'information échappant ainsi à la "Lanterne rouge".

En 2017, toujours pas d'évolution. Les années passent et le constat n'évolue pas. Dans l'ensemble, les firmes pharmaceutiques apportent ou confirment quantité d'informations à *Prescrire*. Mais à nouveau, en 2017, peu de firmes pharmaceutiques ont joué le jeu de la transparence en acceptant de partager avec les soignants abonnés à *Prescrire* toutes les données dont elles disposent.

©Prescrire