

## NOUVELLES DU FRONT ... DE LA PUBLIVIGILANCE:

### 1. SUITES:

**ACTION N° 76 : PREPARATIONS NASALES AVEC ANTIBIOTIQUES ( juin 2004 ):**  
*Maîtrise du risque de résistance bactérienne : nécessaire réévaluation du rapport bénéfices - risques des antibiotiques administrés par voie nasale*

**ACTION N° 77 : CAMPHRE EN PEDIATRIE ( juin 2004 ) :** *maintien sur le marché de produits à risques*

**ACTION 78 : DANGER DES DECONGESTIONNANTS EN PEDIATRIE ( juin 2004 ):**  
*Danger des sirops décongestionnants et nécessaire adaptation des notices scientifiques aux données récentes de la pharmacovigilance.*

### REPOSE DU MINISTRE A L' INTERPELLATION DU GRAS (1):

Tout en constatant la suprématie du niveau européen sur le niveau national du marché du médicament, le ministre précise:

→ POUR LES PREPARATIONS NASALES CONTENANT DES ANTIBIOTIQUES: la Commission Des Médicaments a émis un avis défavorable au renouvellement des enregistrements concernant la framycétine; pour la néomycine, sa position est plus nuancée et il a été demandé aux firmes de justifier l'intérêt de la présence de l'antibiotique (!) Toutefois, en dehors d'un risque pour la santé publique, l'opportunité est laissée aux firmes de modifier la composition de la formulation refusée dans le sens souhaité par la Commission. Vu la longueur des procédures d'enregistrement de ces nouvelles formulations, des mesures similaires à celles prises par l'AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire) ne me semblent pas justifiées car le risque de résistance consécutif à l'utilisation de préparations nasales reste toujours hypothétique.

→ POUR LES SPECIALITES A BASE DE CAMPHRE: la Commission du Médicament prie les firmes d'ajouter dans la rubrique "précautions particulière" la phrase " Ne pas utiliser chez les enfants de moins de trois ans". Cela impliquera par conséquent une remise en question de la formulation des suppositoires cités dans votre courrier lors du prochain renouvellement quinquennal.

→ POUR LES DECONGESTIONNANTS: le Ministre rappelle les décisions déjà adoptées par la Commission des Médicaments: interdiction de l'usage oral des vasoconstricteurs chez les enfants de moins de 12 ans, interdiction des spécialités orales contenant de la phénylpropanolamine ( en juillet 2001) et de l'éphédrine ( le 19.03.04), envoi en septembre 2001 à tous les pharmaciens et à tous les détenteurs d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) d'une circulaire ( n°411 – <http://www.afgp.fgov.be>) qui définit clairement les recommandations des antitussifs en pédiatrie .

### LA SANTE DU PATIENT APRES... L' INTERET DES FIRMES :

Le GRAS se félicite de la réponse rapide et détaillée du Ministre; malheureusement il ne justifie pas la présence persistante de spécialités pédiatriques orales contenant des vasoconstricteurs malgré leur interdiction depuis juillet 2001: Colimax®, Pectorhinyll Junior®, Clarix®, Tux®, Broncal®,...Ce marché doit être assaini et les notices scientifiques harmonisées et adaptées aux données récentes de la pharmacovigilance. Pas de réponse claire non plus quant aux risques de la phényléphrine, vasoconstricteur voisin de la phénylpropanolamine, qu'elle a remplacée dans certaines spécialités et qui expose à des risques similaires (2).

On peut déplorer qu'il faille attendre le renouvellement quinquennal de l'enregistrement du médicament ou de la notice contestés avant de prendre les mesures qui s'imposent. Au lieu de cela, on attend que la firme ait eu le temps de mettre sur le marché un produit modifié. Ce principe a déjà prévalu lors du retrait de la phénylpropanolamine en 2001: " Lorsque la phénylpropanolamine ne sera plus présente dans aucune spécialité commercialisée en Belgique, une interdiction de la délivrance de ces médicaments pourra être envisagée"(3) . La lenteur de la pharmacovigilance belge (souvenez vous du retrait de la glafénine!) fait écho à l'urgence "de protéger notre industrie de recherche" (Exposé des motifs de la loi relative à l'expérimentation humaine adoptée à la Chambre ce 25 mars 2004). Faudra-t-il des procès en dommages et intérêts pour instaurer le principe de précaution dans le domaine de la pharmacovigilance (cfr le retrait du VIOXX®) ?

Qui décide de la santé publique en Belgique ? Le ministre ou les firmes pharmaceutiques ?

Si le médicament est dangereux, le ministre doit décider sur base de l'expertise scientifique disponible; au lieu de cela, il demande des preuves à la firme impliquée comme ici, dans le cas des antibiotiques par voie nasale et il attend le renouvellement quinquennal !

(1) GRAS asbl. IVRS et médicaments pédiatriques: à quand le grand nettoyage ? *La Lettre du GRAS* 6.2004; 102-4

(2) "Pseudoéphédrine" in Martindale: The complete drug reference 32<sup>nd</sup> Edition The Pharmaceutical Press London 1999: 1068-69.

(3) Lettre au GRAS de la Commission du Médicament en date du 28.06.2001, signée par le Conseiller Général André PAUWELS

### **ACTION 73: EXPERIMENTATIONS SUR L'ETRE HUMAIN EN BELGIQUE ( février 2003 ) : carences éthiques et juridiques**

Pour une fois, la Belgique a fait du zèle pour transposer dans son droit national les dispositions législatives de la Communauté Européenne concernant l'expérimentation sur l'être humain. En mai 2004, le Sénat a adopté sans amendement ce projet de loi "vu l'urgence de protéger...notre industrie de recherche". Pour séduire l'industrie de recherche, notre pays a même raccourci les délais de réponse des différentes instances impliquées dans l'adoption d'un protocole de recherche. La concurrence des pays de l'Est est bien présente même si l'organisation de leurs services de santé et leur législation restent encore à améliorer.

Plusieurs points de cette loi posent problème:

#### 1) la disponibilité des résultats :

L'investigateur doit pouvoir publier les résultats de la recherche et ce, même en cas de désaccord du promoteur. Il convient en effet de garantir l'indépendance de l'investigateur en ce qui concerne la décision de publier les résultats de la recherche. La publication des résultats de la recherche ne peut dépendre du fait qu'il s'agit ou non des résultats escomptés.

L'acquisition de connaissances scientifiques doit primer quelle qu'en soit la teneur. Cet amendement n'a pas été retenu après que le ministre ait indiqué qu' " il risquait de saper la recherche en Belgique. En outre, lorsqu'un promoteur rend publiques les études menées sur un médicament, il ne peut pas dissimuler une étude qui lui est défavorable." Exit donc la disponibilité des résultats et adieu la transparence pourtant reprise dans l'article 27 de la Déclaration d'Helsinki (5<sup>ème</sup> révision – octobre 2000); des malades ont pourtant accepté de souffrir pour ces études, les résultats leur appartiennent donc en partie. Le biais de non publication des études négatives a encore de beaux jours devant lui et les méta-analyses resteront biaisées.

2) Malgré l'obligation de déclarer les événements indésirables, il n'est pas prévu de procédure de suivi de la qualité de l'étude ni de contrôle du respect de son cahier de charge malgré l'article 19, § 3: "Dans le cas d'un essai, en cas d'avis favorable du comité d'éthique et si le ministre n'a pas formulé d'objections motivées à l'encontre de ces modifications substantielles, le promoteur poursuit la conduite de l'expérimentation en suivant le protocole modifié. Dans le cas contraire, soit le promoteur tient compte de ces objections et adapte, en conséquence, la modification envisagée du protocole, soit il retire sa proposition de modification."

3) Un autre point qui manque cruellement dans cette loi est la limitation de la comparaison au placebo: la comparaison doit se faire avec la meilleure méthode diagnostique, thérapeutique ou préventive en usage (Helsinki article 29), ce qui est loin d'être le cas actuellement dans la CE.

4) Il n'existe pas de procédure formelle de recours pour contester l'acceptation d'un protocole par un comité d'éthique.

5) L'indépendance des comités d'éthique: Les limites des délais très courts imposés et l'importance du travail vont entraîner une professionnalisation de ces comités. Le financement des quelques comités spécialisés dans l'adoption des protocoles d'essais cliniques se fera, pour partie, de façon fixe et pour partie, au prorata du nombre de protocoles examinés. Comment pourront-ils maintenir leur indépendance si du jour au lendemain, les firmes décident de boycotter leur activité pour se tourner vers d'autres comités d'éthiques plus couplants ? Des règles de transparence ont été pourtant définies: rapport annuel au Comité consultatif de Bioéthique et à l'administration de façon à ce que leur activité puisse être mesurée et suivie dans la plus grande transparence; déclaration mentionnant les liens, directs ou indirects, des membres du comité avec les promoteurs de recherche. " Cette déclaration est publiée et actualisée à leur initiative dès qu'une modification intervient concernant ces liens ou que de nouveaux liens sont noués. Ne peuvent valablement participer à une délibération les personnes qui ne sont pas indépendantes du promoteur de la recherche examinée." A suivre !

**ACTION 79 : POUR UN MEILLEUR CONTRÔLE DES NUTRIMENTS ( novembre 2003 ):** *chondroprotecteurs, antioxydants, phyto-oestrogènes,... souvent présentés comme des traitements des maladies dégénératives (arthrose, DMLA (dégénérescence maculaire liée à l'âge), ostéoporose ménopausique,...) sans les garanties d'un médicament (enregistrement, contrôle des prix et de la qualité, publicité encadrée):*

Interpellation du ministre de la santé en cours.

## 2. NOUVELLES ACTIONS:

### **ACTION 80 : PUBLICITE DUROGESIC DANS DOULEURS ARTHROSIQUES cfr mail de Pierr CH.**

### **ACTION 81: LOSARTAN : PROMOTION FALLACIEUSE - EXPLOITATION TENDANCIEUSE DES RESULTATS DE L'ETUDE LIFE PAR MSD et THERABEL :**

L'étude LIFE (1) comparait l'atenolol au losartan dans la prévention cardiovasculaire chez des hypertendus sévères avec HVG. Cela limite les conclusions de cette étude à cette population très sélective (Moins d'un hypertendu sur 15 en médecine générale en Flandres (2). Le bénéfice obtenu sur la prévention des AVC (critère de jugement secondaire) était de - 25% (p = 0,001 - RR: 0,75 (0,63-0,89)) en réduction du risque relatif et de -3,70 AVC par 1000 années-patients de traitement en bénéfice absolu soit un NNT de 270. Diverses critiques méthodologiques de cette étude ont été publiées (2,3): modification des critères d'inclusion en cours d'étude, 12% des patients seulement bénéficient d'une monothérapie avec le risque d'un facteur confondant dans l'évaluation du bénéfice intrinsèque aux 2 molécules comparées, première étude clinique comparant un sartan et un bêtabloquant dans le traitement de l'HTA, financement complet par Merck avec possibles conflits d'intérêts, pas de comparaison aux IEC alors que le brevet de beaucoup d'IEC commence à tomber dans le domaine public,...Extrapoler ces résultats favorables du losartan à une population plus large de patients est certes tentant mais non scientifique. Les firmes productrices du losartan n'ont pas résisté à cet élargissement indu des indications de cette molécule: "Imaginez-vous Paris sans la tour Eiffel ? C'est comme imaginer le traitement de l'hypertension artérielle sans le losartan " (Therabel). De même MSD publie des grandes publicités affichant en gras "**AVC – 25%**" avec, en tout petit (quand ce n'est pas omis !): "chez les hypertendus avec HVG". MSD développe aussi une campagne de prévention des AVC basée sur un meilleur contrôle de l'HTA: les chiffres d'AVC évités grâce à l'utilisation du losartan nous semblent fantaisistes, la firme extrapolant le bénéfice obtenu dans un petit sous-groupe de patients à l'ensemble des hypertendus de la Communauté Européenne ! Voilà de quoi inquiéter quand on voit l'augmentation de la part relative et absolue des sartans dans l'évolution de la vente en ambulatoire des antihypertenseurs (4).

(1) Björn D et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol *Lancet* 2002;**359**:995-1003

(2) De Cort P. Losartan ou aténolol pour l'hypertension: résultats de l'étude LIFE *Minerva* 2003;**220**-23.

(3) *EBM revue* 2002;**7**: 173-4

(4) Conseil National de Promotion de la Qualité MEDflash septembre 2004. cfr [www.inami.fgov.be/medfeedbackfr](http://www.inami.fgov.be/medfeedbackfr).

### **ACTION 82: DOUTES SUR LA SECURITE CARDIOVASCULAIRE DES AINS COXX-2 SELECTIFS: suite au retrait du Rofécoxib (Vioxx®)**