

# Ophthalmologie : la guerre des médicaments

MÉDECINE | Une nouvelle famille thérapeutique a transformé la vie des patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge. Problème : le Lucentis, seul autorisé, coûte quarante fois plus cher que son frère jumeau l'Avastin, utilisé officieusement

SANDRINE CABUT ET CHLOÉ HECKETSWEILER

**L'**Assurance-maladie a-t-elle gaspillé 400 millions d'euros en 2012 pour un médicament trop cher ? C'est l'objet de la polémique sur les traitements de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) et d'autres maladies de l'œil. Au cœur du débat, le Lucentis (laboratoire Novartis), qui a l'autorisation officielle, et l'Avastin (Roche), utilisé officieusement. Leurs principes actifs sont très proches, mais l'un coûte presque quarante fois plus cher que l'autre. Faut-il autoriser le moins coûteux, l'Avastin, plus risqué selon certains ? L'arrivée prochaine d'un nouveau concurrent va-t-elle redistribuer les cartes ? En quatre points, plongée dans un dossier épineux sur le plan scientifique, économique et réglementaire.

## Un progrès incontestable

Première cause de malvoyance après 50 ans dans les pays industrialisés, la DMLA se traduit par une perception déformée des lignes et une baisse de l'acuité visuelle. En France, environ 600 000 personnes sont concernées par la forme sèche ou humide de la maladie. Cette dernière a vu son pronostic transformé par les anti-VEGF (Vascular endothelial growth factor, « anti-facteur de croissance de l'endothélium vasculaire »). Injectés dans l'œil, à un rythme mensuel, ils freinent la prolifération des néovaisseaux, responsables des symptômes. « Les anti-VEGF stabilisent la vision chez environ 90 % des patients et



La DMLA se traduit notamment par l'apparition de taches noires au centre du champ de vision.

CNSP/BSIP

dant sur des études cliniques montrant une efficacité comparable et pour faire des économies, nombre d'ophtalmologistes ont substitué l'Avastin au Lucentis.

Le 11 juillet 2012, la direction générale de la santé (DGS) a mis fin à ces pratiques, en rappelant que la loi interdit « la réalisation de préparations magistrales lorsqu'il existe déjà une spécialité pharmaceutique disposant de l'autori-

qu'ils font jeu égal, en termes d'efficacité et d'effets secondaires. C'est aussi de Jean-Luc Harousseau, président de la Haute Autorité de santé (HAS), qui a rendu, en juin 2012, ses dernières recommandations concernant la DMLA. « Dans notre évaluation, la question de la tolérance locale ne se pose pas quand les précautions de préparation sont respectées », souligne-t-il. Et il n'y a pas de différence significative

se montre supérieur à l'Avastin sur les critères anatomiques. En outre, l'Avastin semble associé à une augmentation des effets secondaires non oculaires. Sur les seuls critères médicaux, je préfère le Lucentis », résume Laurent Kodjikian, consultant pour plusieurs firmes dont Novartis, mais qui s'estime « éthiquement indépendant ».

De son côté, Novartis insiste sur l'aléa infectieux : « Le fractionnement

ramentaire chez 20 % à 30 % d'entre eux, c'est un progrès incontestable », estime le professeur José-Alain Sahel, qui dirige l'Institut de la vision (Paris).

Mis sur le marché en 2007, le Lucentis est devenu le premier poste de dépenses de médicaments en médecine de ville : 389 millions d'euros remboursés par l'Assurance-maladie en 2012. Et ce n'est pas fini, car ce produit dont le prix a déjà baissé (900 euros l'unité aujourd'hui) est désormais autorisé dans d'autres atteintes rétinien- nes, notamment liées au diabète.

## La saga Lucentis-Avastin

Très proche chimiquement du ranibizumab (Lucentis), qui est un fragment d'anticorps monoclonal, le bevacizumab (Avastin) correspond à l'anticorps entier. Il est commercialisé par Roche comme anticancéreux. Se fon-

ction de mise sur le marché (AMM) ». Elle soulignait aussi « plusieurs signalements d'infections de l'œil, consécutives à des injections intravitréennes de préparation d'Avastin ». Faute d'obtenir de Roche une demande d'extension d'AMM de l'Avastin, la ministre de la santé, Marisol Touraine, a fait voter un dispositif dérogatoire permettant, sans l'accord de la firme, de prescrire un médicament hors AMM pour raisons économiques (recommandation temporaire d'utilisation - RTU - économique). Mais le décret d'application n'est toujours pas paru.

En attendant, l'interprétation des données scientifiques fait toujours débat parmi les médecins, et même au sein des agences sanitaires. Pour certains, les vastes études - notamment américaine, britannique et plus récemment française - ayant comparé les deux médicaments concluent

pour les complications générales, même si une étude américaine a mis en évidence un excès d'effets secondaires avec l'Avastin. » Et de s'interroger : « Est-ce suffisant pour empêcher la mise à disposition de ce produit qui est plus efficace ? »

« Les grands essais ont surtout été conçus pour comparer l'efficacité des deux médicaments, mais la tolérance n'était pas un critère principal », estime, plus circonspect, le docteur Florent Perin-Dureau, de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), qui évalue le dossier Avastin. Pour le professeur Laurent Kodjikian, ophtalmologiste au CHU de Lyon, et coordonnateur de l'étude Gefal (Groupe d'étude français Avastin versus Lucentis), financée sur des fonds publics, « les résultats sont comparables sur le plan de l'acuité visuelle ». Mais le Lucentis

d'un flacon d'Avastin en plusieurs doses et le reconditionnement - mise en seringue - nécessaires pour l'injection intravitréenne augmentent les risques de contamination et d'infection », indique Patrick Bonduelle, porte-parole de Novartis en France. Pourse couvrir, Roche a d'ailleurs récemment fait spécifier sur l'AMM de l'Avastin qu'il « n'est pas formulé pour une utilisation intravitréenne ».

## L'embaras des firmes

« Le développement rapide des usages détournés de l'Avastin a été une surprise pour Roche et Novartis », souligne un analyste. Aux Etats-Unis, environ la moitié des patients atteints de DMLA seraient traités avec de l'Avastin plutôt qu'avec du Lucentis ou ses concurrents. Outre-Atlantique, les deux médicaments développés à l'ori-

gine par la biotech américaine Genentech sont commercialisés par Roche qui a acquis la société en 2009. Ce que le laboratoire suisse perd sur les ventes de Lucentis (1,5 milliard de francs suisses de chiffre d'affaires aux Etats-Unis, soit 1,2 milliard d'euros), il le récupère donc en partie avec l'Avastin (2,5 milliards de francs suisses). Novartis, qui vend le Lucentis en dehors des Etats-Unis, s'en sort aussi plutôt bien, les incertitudes concernant les effets secondaires ayant jusqu'à présent freiné le développement des usages hors AMM.

Le dossier soulève une question plus épineuse pour les laboratoires : les critères de fixation des tarifs des médicaments. « Il ne s'agit pas d'un prix au milligramme, correspondant au coût de développement et de fabrication. Le prix valorise surtout l'apport thérapeutique », rappelle le docteur Jérôme Garnier, directeur médical oncologie et hématologie de Roche. Avant le Lucentis, les patients atteints de DMLA étaient quasiment condamnés à devenir aveugles. « Le prix a été négocié et accepté en connaissance de cause par les autorités françaises. Si, aujourd'hui, l'Assurance-maladie a un problème avec le prix du Lucentis, elle peut en discuter. Mais il est scandaleux de s'asseoir ainsi sur la sécurité des malades », s'agace le docteur Garnier, inquiet d'une possible mise en cause de son laboratoire en cas d'accident avec l'Avastin.

## L'affaire Avastin-Lucentis met aussi en lumière le caractère un peu

### schizophrénique des autorités de santé, que ce soit en Europe ou aux Etats-Unis

L'affaire Avastin-Lucentis met aussi en lumière le caractère un peu schizophrénique des autorités de santé, en Europe et aux Etats-Unis. D'un côté, leurs exigences sont de plus en plus élevées pour enregistrer un médicament, de l'autre, elles ferment les yeux sur l'utilisation d'un nombre croissant de produits hors de leur indication officielle. Compte tenu du coût et de l'aléa liés à l'enregistrement d'un médicament, les laboratoires renoncent parfois à financer toutes les études nécessaires pour valider plusieurs indications. Au point d'aboutir à des situations paradoxales. Aux Etats-Unis, une étude a ainsi révélé qu'un tiers des prescriptions en oncologie sont hors AMM.

## Les scénarios du futur

L'affaire Avastin-Lucentis pourrait bien devenir un cas d'école. Suivant l'exemple de Genentech, la biotech américaine Regeneron a vendu deux fois son aflibercept, un autre anti-VEGF : au français Sanofi, qui le commercialise comme anticancéreux sous le nom de Zaltrap, et à l'américain Bayer qui l'a développé sous le nom d'Eylea pour soigner les mêmes maladies que le Lucentis.

Ce produit sera bientôt disponible en France. Pour éviter tout dérapage, Sanofi a bien indiqué dans le dossier d'enregistrement qu'il était interdit d'utiliser le Zaltrap en injection dans l'œil. « Zaltrap et Eylea ne sont pas interchangeables », insiste Sanofi. Reste à savoir si l'Avastin sera un jour autorisé. « Le décret d'application de la RTU économique est en cours de finalisation et sera transmis au Conseil d'Etat, assure-t-on dans l'entourage de Marisol Touraine. Il faudra ensuite voir si cette disposition peut être demandée dans le cas de l'Avastin, c'est ce que devra évaluer l'ANSM. » Ses arbitrages sont attendus d'ici à la fin de l'année. ■

## « Une belle entente à trois sur le dos des budgets sociaux »

**D**epuis deux ans, le professeur François Chast, pharmacologue, chef du service de pharmacie clinique des hôpitaux universitaires Paris-Centre, a alerté les pouvoirs publics des économies réalisables avec l'Avastin dans la prise en charge de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Entretien.

### Quelle est votre analyse de ce dossier aujourd'hui ?

Je suis scandalisé. En 2012, 400 millions d'euros ont été consacrés au remboursement du Lucentis de Novartis pour le traitement de la DMLA et d'autres maladies de la rétine, alors que l'Avastin Roche, que les pouvoirs publics ont interdit dans ces indications, aurait fait aussi bien pour 10 millions d'euros.

La Cour des comptes ne le mentionne pas dans son volumineux rapport sur la Sécurité sociale publié le 17 septembre. Pour des raisons incompréhensibles de la part d'un gouvernement censé être sourd aux pressions de l'industrie pharmaceutique, la Direction générale de la santé (DGS) a organisé, en juillet 2012, l'enrichissement de deux laboratoires helvètes aux frais de l'Assurance-maladie.

Ces deux firmes sont des géants. Il y a une douzaine d'années, Roche a été reconnu coupable par la Commission européenne d'avoir créé un cartel d'entreprises pharmaceutiques dans le domaine des vitamines et a été condamné pour cela à 462 millions d'euros d'amende. Brouillite, puisque ce laboratoire a pu acheter et finaliser l'absorption, en 2009, de la firme américaine Genentech pour la somme de 46,8 milliards de dollars (34,5 milliards d'euros).

L'autre géant, Novartis, est également suisse. Selon un accord scellé avec Genentech depuis juin 2003, il dispose d'une licence exclusive pour commercialiser une fraction d'anticorps (Lucentis) dans le traitement des maladies vasculaires de la rétine (dont la DMLA), alors que l'anticorps complet (Avastin), doté des mêmes propriétés, a été commercialisé par Roche pour traiter des cancers. C'est une belle entente à trois sur le dos des budgets sociaux puisque la prise en charge est à 100 %.

### Les deux molécules sont-elles totalement équivalentes pour traiter les maladies oculaires ?

La démonstration de leur similitude d'action en ophtalmologie a été apportée par trois études de haut niveau de

preuve : une étude américaine (CATT) publiée avec un recul de deux ans en mai 2012, une étude britannique, plus récente (IVAN), et enfin, une étude Française (GEFAL) avec le soutien institutionnel du ministère de la santé. Toutes parviennent à la même conclusion : Avastin et Lucentis se valent, en termes d'efficacité et de tolérance.

### Certains soulignent les risques, notamment infectieux, liés au reconditionnement et à la préparation de l'Avastin, qui n'est pas censé être injecté dans l'œil...

Cette notion a été largement diffusée, et ce fut d'ailleurs l'un des arguments de la DGS pour interdire son utilisation. Mais étrangement, les données de pharmacovigilance n'ont jamais été communiquées. A l'Hôtel-Dieu, à Paris, entre 2006 et 2011, nous avons en tout cas traité plus de 3 600 patients avec des injections intravitréennes d'Avastin, sans problème d'asepsie ni infection ophtalmique.

De toute façon, l'emploi du Lucentis n'est pas un gage de sécurité en termes d'hygiène : des cas d'ophtalmie ont aussi été décrits avec ce médicament, probablement liés au processus complexe de préparation. Car le Lucentis

n'est pas prêt à l'emploi, sa préparation nécessite une série d'opérations, qui devraient être effectuées de façon stérile. En pratique, ces dernières sont souvent réalisées au bloc opératoire ou en consultation, dans un environnement loin de rassembler les conditions requises pour une préparation stérile. Au total, les préparations d'Avastin ne sont donc pas moins sûres que celles du Lucentis. Seule la facture n'est pas la même : le Lucentis coûte 900 euros, 36 fois plus cher que l'Avastin (25 euros). Le Lucentis a été le premier poste de dépenses de médicaments en médecine de ville en 2012. Et 2013 sera l'année des records !

Si les comptes sociaux sont vraiment dans le rouge, alors il faut agir, et vite, donc autoriser l'emploi de l'Avastin à partir de préparations stériles effectuées comme on le fait, à l'hôpital, pour des chimiothérapies. Et si l'on peut dépenser encore sans compter, utilisons ces moyens pour recruter du personnel. Lucentis à la place d'Avastin, c'est chaque année l'emploi de 10 000 infirmières ! ■

PROPOS RECUEILLIS PAR S. CA.

François Chast n'a pas de lien d'intérêt à signaler.