

point de vue

## Avastin et Lucentis sont dans un bateau

A première vue, c'est une histoire dont le caractère abracadabrant semble emprunter à tout ce qui fait le délice de la France contemporaine. A savoir, ce plantureux cocktail fait de centralisation jacobine, de prise en charge collective du risque de maladie spécifiquement national, de structuration administrative tentaculaire, de débrouillardise en coulisse; tout cela avec un nouveau décor aux couleurs du principe envahissant de précaution. Mais c'est aussi une histoire qui dépasse l'Hexagone. D'abord, parce qu'elle nous raconte les rapports bien complexes, pour ne pas dire incestueux, que peuvent entretenir les représentants des Etats nationaux avec les responsables des multinationales pharmaceutiques. Ensuite, parce qu'elle n'existerait pas sans deux multinationales suisses – Roche et Novartis – et deux spécialités qui leur appartiennent: Avastin et Lucentis.

C'est aussi une histoire abracadabrante dont on pourrait sans mal faire un devoir; un devoir de vacances pour citoyens tenant à être éclairés sur quelques-unes des choses de leur temps trop souvent laissées dans les espaces morts démocratiques et financiers. A savoir: une grave maladie dégénérative de l'œil qui affecte entre 800 000 et un million de Français (nombres pouvant être transpo-

sés pour un pays réel ou imaginaire). L'une des deux formes de cette maladie peut être traitée par un médicament certes coûteux, mais tenu pour freiner l'évolution du processus physiopathologique qui conduit à la cécité. Il existe deux molécules quasi identiques susceptibles de freiner son évolution. L'une est commercialisée autour des 50 euros (mais tous les équivalents monétaires sont possibles), l'autre environ 800 euros (la dose, pour un traitement mensuel d'une durée indéterminée). Le gouvernement français (même remarque que plus haut) vient d'im-

### ... Personne ne le nie: ceci est en totale contradiction avec la réglementation ...

poser aux médecins de prescrire la version la plus... coûteuse. Question: vous chercherez à comprendre pourquoi et vous proposerez des solutions pour, autant que faire se peut, trouver un remède à cette situation bien étrange.

En France (et dans les milieux «bien informés») l'affaire couvait depuis, au moins, deux à trois ans. Elle vient d'être brutalement relancée par Marisol Touraine, nouvelle ministre de la Santé et par *Le Figaro*. Le quotidien chenu révélait fin juillet l'initiative

prise par Jean-Yves Le Gall, directeur général de la santé. S'adressant (à la veille de la Fête nationale) à l'ensemble des Agences régionales de santé, ce haut fonctionnaire déconseillait fort (pour ne pas dire prononçait l'interdiction de) l'usage intra-oculaire de l'Avastin dans le traitement de la forme humide de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). En pratique, cette interdiction de fait conduit les ophtalmologues hospitaliers qui le faisaient à ne plus utiliser que le Lucentis. Soit un coup supplémentaire induit non négligeable pour la Sécurité sociale, les mutuelles et l'ensemble des adhérents. Le Lucentis (ranibizumab de Novartis) est en effet commercialisé en France à un prix environ quinze fois supérieur à l'Avastin (bévacizumab de Roche).

Pourquoi cet imbroglio? Il tient pour partie à l'histoire scientifique et commerciale de ces deux spécialités. L'Avastin n'est pas, officiellement, indiqué dans le traitement de la DMLA. C'est un représentant de la famille des «anticorps monoclonaux humanisés»

qui agit contre un facteur de croissance vasculaire bien connu. A ce titre, son fabricant a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne en janvier 2005 dans le traitement «de première ligne» du cancer colorectal métastatique. Il est utilisé en injection intraveineuse et réservé en France à l'usage hospitalier. Sa prescription est réservée aux médecins spécialistes ou compétents en oncologie ou en cancérologie.

Or, voici que le mode d'action de l'Avastin est quasi identique à celui des médicaments



ayant une AMM en ophtalmologie, et notamment le Lucentis. Plusieurs études l'ont établi, dont l'une aux Etats-Unis et une autre menée sous l'égide du National Health Service britannique. Ceci a conduit de nombreux ophtalmologistes hospitaliers français à utiliser l'Avastin en injections «intravitréennes» dans le traitement des atteintes oculaires graves de la forme humide de la DMLA.

Personne ne le nie: ceci est en totale contradiction avec la réglementation. L'Agence nationale en charge des médicaments l'a rappelé il y a trois ans. Pour lutter contre ce *détournement*, on a avancé différents arguments concernant la sécurité d'emploi et les conditions d'hygiène notamment. Ceci n'a pas empêché les médecins spécialistes de continuer à prescrire et à injecter (en parfaite connaissance de cause et pour faire faire des économies individuelles et collectives) le médicament de chez Roche en dehors de ses indications officielles. Et ce en France comme dans de nombreux pays développés. Avec les mêmes distorsions entre la lettre réglementaire et l'esprit médical?

Ceci ne pouvait plus durer. C'est pourquoi, le Directeur général de la santé est entré en action. Puis vint la révélation du *Figaro*. Que pouvait faire Marisol Touraine, la ministre de la Santé? Réagir! «Le médicament Avastin a été mis sur le marché et a une autorisation pour soigner certains cancers. Il n'a pas d'autorisation pour la dégénérescence maculaire a-t-elle expliqué. La question est très simple: soit le laboratoire qui fabrique l'Avastin décide de demander une AMM, et cette demande sera examinée, soit le laboratoire ne le demande pas et alors il ne peut pas être prescrit pour soigner les yeux.»

Si la question est simple, la réponse ne l'est guère. On peut certes imaginer, comme l'évoque Mme Touraine, que Roche demande une extension d'indication ophtalmologique pour sa spécialité anticancéreuse. Mais c'est peu vraisemblable dans la mesure où cela nécessiterait de nouvelles recherches cliniques fort coûteuses et ce, alors que le marché est ici segmenté. Tout est d'ailleurs parfaitement connu dans ce domaine et l'on peut se demander pour quelles raisons la ministre de la Santé évoque cette voie. En mai 2011, le directeur de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) s'adressait très poliment à la présidente de la filiale française de Roche.

«Je souhaiterais connaître les intentions de votre société concernant l'usage de votre spécialité Avastin dans le traitement de la DMLA. Les données récentes, publiées dans le *New England Journal of Medicine*, de même que l'essai clinique actuellement en cours en France, soulignent l'intérêt du bévacicumab pour la pratique clinique des ophtalmologistes. (...) Compte tenu de l'utilisation en dehors de l'autorisation de mise sur le marché d'Avastin dans la DMLA en France, nous serions prêts à examiner la mise en place d'un protocole thérapeutique temporaire, sous réserve que les laboratoires Roche s'engagent à déposer, dans un avenir proche, une demande d'AMM dans cette indication avec une présentation adaptée à cet usage. Soucieux de la sécurité des patients et de l'accès à l'innovation thérapeutique, je vous sollicite donc afin que vous me fassiez connaître, dans les meilleurs délais, vos intentions dans ce dossier.»

Roche répondit par la négative, formulant

des réserves sur la méthodologie de l'étude américaine et sur la tolérance de son médicament lors de son utilisation en ophtalmologie. Pour le propriétaire de la molécule, rien ne permettait d'envisager le développement d'Avastin dans le traitement de la DMLA. Selon la Caisse nationale française d'assurance-maladie, le montant des remboursements aux assurés sociaux correspondant aux prescriptions de Lucentis a été, en 2010, de 239 millions d'euros. Il ne s'agissait là que des prescriptions faites en médecine libérale. Août 2012: des négociations sont en cours entre Roche, Novartis et le gouvernement français. L'affaire devient assez intéressante.

Jean-Yves Nau  
jeanyves.nau@gmail.com