



Ranibizumab : refuser son prix trop élevé

Le *bévacizumab* et le *ranibizumab* sont deux substances très proches, dérivées d'un même anticorps monoclonal (1). Ils ont été commercialisés au milieu des années 2000 dans l'Union européenne et ailleurs : le *bévacizumab* par Roche sous le nom d'Avastin[®] pour le traitement par voie intraveineuse du cancer colorectal métastaté, et le *ranibizumab* par Novartis sous le nom de Lucentis[®] pour le traitement par voie intravitréenne de certaines formes de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) (2,3).

Bévacizumab hors AMM pour réduire les dépenses. Des petites séries de cas, publiées dès 2006, ont semblé montrer que le *bévacizumab* en intravitréen améliorerait l'acuité visuelle de patients atteints de DMLA. Le prix exigé par Novartis pour le *ranibizumab* étant beaucoup plus élevé que celui du *bévacizumab*, des ophtalmologues ont alors utilisé en intravitréen le *bévacizumab* destiné à la voie intraveineuse, et ce hors autorisation de mise sur le marché (AMM) (1,4).

En France, le prix du flacon de 100 mg de *bévacizumab* est affiché à 272,61 euros, soit 3,41 euros pour 1,25 mg. Le prix de la seringue pré-remplie pour une injection de 0,5 mg de *ranibizumab* est affichée à 816,51 euros.

Entente entre firmes aux dépens des patients ? Le *bévacizumab* et le *ranibizumab* ont été développés de façon simultanée par Genentech, une firme alors détenue en partie par Roche. Par ailleurs, 30 % des parts de Roche sont détenues par Novartis (1,5). Ces liens étroits ont conduit à suspecter une entente entre ces firmes pour que le *bévacizumab* soit développé uniquement en oncologie, et le *ranibizumab* uniquement en ophtalmologie (6).

En 2013, l'Autorité de la concurrence italienne a infligé une amende à Novartis et à Roche de plus de 90 millions d'euros pour chaque firme, pour entente illicite dans ce dossier (a)(5).

En France, une enquête de l'Autorité de la concurrence a été ouverte en 2014 (7). Au-delà des intérêts commerciaux, une entente entre les firmes pourrait avoir des conséquences sur l'accès à certaines données d'évaluation de ces médicaments, par un manque de transparence des firmes.

Balance bénéfico-risques moins favorable du bévacizumab. Quel que soit le contexte, la priorité est de choisir objectivement le médicament qui a la meilleure balance bénéfices-risques pour les patients.

Différentes équipes ont publié les résultats d'essais *bévacizumab* versus *ranibizumab* incluant au total plusieurs milliers de patients atteints de DMLA, et financés indépendamment des firmes. L'efficacité du *bévacizumab* a été similaire à celle du *ranibizumab* en termes d'acuité visuelle. Mais des méta-analyses de bonne qualité méthodologique ont montré un surcroît d'effets indésirables digestifs graves avec le *bévacizumab*. Et les manipulations nécessaires à la transformation de la solution intraveineuse en injection intravitréenne ont entraîné parfois des infections oculaires graves (lire pages 255-260).

En somme, début 2015, malgré les limites du dossier d'évaluation, le *bévacizumab* n'est pas la meilleure option pour les patients atteints de DMLA (b).

Discuter le prix des médicaments. Le cas du *bévacizumab* et du *ranibizumab* dans la DMLA montre qu'une recherche clinique pertinente sans financement par les firmes est possible. Il rappelle aussi qu'il ne faut pas confondre les effets pharmacologiques des médicaments liés à leur efficacité clinique, avec leur prix sur le marché qui résulte de choix humains subjectifs.

Le prix d'un médicament est souvent imposé par les firmes. Pourtant, il n'a rien d'intrinsèque. Il peut être discuté, changé, renégocié. Un prix maximal pourrait être fixé pour tel ou tel service rendu, sur la base de faits scientifiques et des priorités médicosociales choi-

sies. L'intérêt général de la collectivité est d'avoir une industrie pharmaceutique efficiente, raisonnablement prospère et qui rend possibles des soins dans un système solidaire ; et non des firmes dirigées par la seule cupidité de leurs actionnaires.

Prescrire

.....
a- Fin 2014, un tribunal administratif italien a rejeté la demande d'appel formulée par Novartis et Roche, et a confirmé l'amende infligée (réf. 8).

b- Début 2015, devant l'usage étendu du *bévacizumab* intravitréen dans la DMLA, l'Agence française des produits de santé (ANSM) instruit un dossier en vue d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU). Cette recommandation sera utile à divers niveaux : pour l'information des prescripteurs, un encadrement des conditions d'utilisation du *bévacizumab* intravitréen, et un renforcement du suivi des patients traités (réf. 9,10).

.....
1- Prescrire Rédaction "Bévacizumab : très voisin du ranibizumab" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (284) : 417.

2- Prescrire Rédaction "bévacizumab-Avastin[®]. Cancer colorectal métastaté : ne pas confondre hypothèses et réalité clinique" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (268) : 10-14 + **26** (269) : II de couv.

3- Prescrire Rédaction "Ranibizumab : en ville, au prix fort" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (289) : 817.

4- Prescrire Rédaction "bévacizumab-Avastin[®] et dégénérescence maculaire liée à l'âge. Pas assez de données de fort niveau de preuves" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (331) : 335-340.

5- Malone E "Roche, Novartis slam Italian cartel fine" *Scrip* 5 mars 2014. Site www.scripintelligence.com consulté le 17 mars 2014 : 2 pages.

6- Malone E "Italian regulator probes Roche/Novartis cartel claims" *Scrip* 22 février 2013. Site www.scripintelligence.com consulté le 28 novembre 2013 : 2 pages.

7- Labbé C et coll. "France-L'autorité de la concurrence enquête sur Roche, Novartis" 10 avril 2014. Site internet fr.reuters.com consulté le 28 janvier 2015 : 1 page.

8- ANSA Redazione "Court upholds antitrust fines against Novartis, Roche-update2. Accused of manipulated market for eye medication" 2 décembre 2014. Site www.ansa.it consulté le 28 janvier 2015 : 1 page.

9- Prescrire "Courrier à Roche" 21 octobre 2014 : 2 pages.

10- Prescrire Rédaction "Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) : un cadre et un suivi des prescriptions hors AMM" *Rev Prescrire* 2014 ; **34** (374) : 888.