

Coûts des ARV : la lente révolution des prescriptions

En France, ces trois dernières années, la question du coût des ARV a fait l'objet d'études et a été ravivée par l'arrivée des génériques en 2013. L'actualisation en 2014 des recommandations du groupe d'experts dirigé par le Pr Morlat a-t-elle conduit à une modification des prescriptions d'ARV? Le point de vue des soignants.

En 2013, pour faire face à la hausse des dépenses de santé, notamment dans le domaine du VIH, les acteurs de la lutte contre le sida ont élaboré des recommandations nationales prenant pour la première fois en compte le prix des ARV. Et ce, en encourageant le recours aux génériques, ces copies conformes des ARV dits « princeps » et moins onéreuses. Ce virage majeur s'opérait dans un contexte marqué par plusieurs études médico-économiques montrant entre autres que 5 000 nouveaux cas de VIH de plus chaque année entraînaient une dépense supplémentaire globale de... 1,6 milliard d'euros. L'arrivée des génériques en France a été l'objet en 2014 de la journée annuelle du groupe interassociatif Traitements et recherche thérapeutique (TRT-5) et de présentations lors du congrès de la Société française de lutte contre le sida (SFLS).

Sans conteste, l'accumulation de ces nouvelles données a changé les approches. « Si avant 2013 beaucoup de médecins estimaient clairement que leur rôle était de soigner, non de faire attention aux prix des médicaments, désormais la plupart prennent en considération ce paramètre lors de leurs prescriptions. Surtout les plus jeunes, plus sensibilisés à cette question », constate le Dr Anne Simon, de la Pitié-Salpêtrière (Paris) et présidente de la SFLS.

Réticences aux génériques. Dans une enquête publiée en février dernier par l'équipe du Dr Christine Jacomet, du CHU de Clermont-Ferrand, menée auprès de 116 médecins de 33 hôpitaux français en septembre 2013 – au moment de l'arrivée des génériques –, pas moins de 75 % des répondants ont déclaré qu'ils prescriraient des génériques chaque fois que cela serait possible (soit, si le patient n'a pas eu d'effets secondaires avec les princeps équivalents et s'il accepte les génériques). « Globalement, les médecins ont conscience qu'il est crucial de faire des efforts dans ce domaine », précise Christine Jacomet. Mais l'une des difficultés réside dans le fait de devoir parfois « casser les combinaisons » (« combos »), ces asso-

ciations de deux, trois ou quatre ARV en un comprimé, permettant une prise quotidienne unique. Car, à ce jour, aucun combo n'est disponible sous forme générique en France. Par exemple, pour Atripla® (efavirenz + emtricitabine + ténofovir), seuls efavirenz et lamivudine (très proche de l'emtricitabine) existent sous forme générique. Or la substitution de ces derniers par des génériques induit la prise de deux comprimés (efavirenz Gé + Truvada® [emtricitabine + ténofovir]), voire trois (efavirenz Gé + lamivudine Gé + ténofovir), au lieu d'un. Ce qui est plus contraignant et peut nuire à l'observance.

« Si le concept ne me semble pas à exclure simplement par principe, le type d'ARV actuellement disponibles sous forme générique ne m'incite pas à casser des combos dans mes prescriptions », témoigne le Pr Philippe Morlat, du CHU de Bordeaux et coordonnateur du groupe d'experts à l'origine des recommandations françaises. « Je ne casse jamais les combos pour le confort de mes patients et pour une meilleure observance », indique le Dr David Zucman, de l'unité VIH de l'hôpital Foch de Suresnes. « Il est difficile de revenir en arrière pour un patient sous Atripla® depuis plusieurs années », ajoute Anne Simon. Souvent, les médecins qui ne cassent jamais les combos décident d'emblée que le patient restera donc sous princeps. Cela, sans même en discuter avec lui.

Dans l'ensemble, alors que 75 % des médecins se disaient prêts à prescrire des génériques, ce chiffre tombe à 26 % dans la condition où il faut casser un combo. Autrement dit, ils seraient alors 74 % à ne pas prescrire de génériques. Une position qui rejoint celle de certaines associations de patients. « Nous sommes d'accord avec l'utilisation des génériques, mais pas lorsqu'il faut casser Atripla®. Cela constituerait un retour en arrière sur dix ans de progrès pour améliorer l'observance », explique Marianne L'Hénaff, du TRT-5.

Des génériques sans impact sur les prescriptions. Parmi les soignants qui acceptent de privilégier les génériques, le Pr Pierre-Marie Girard, de l'hôpital Saint-Antoine (Paris)

rapporte : « Je le fais toujours avec l'accord de mes patients, à qui j'ai auparavant expliqué l'intérêt de la démarche. Au final, environ neuf sur dix acceptent. Tout est question de motivation du médecin et de la qualité de l'information délivrée. Celle-ci doit être donnée dans une relation de confiance forte entre le patient et le médecin qui s'en occupe depuis longtemps. L'information sur les données médicales et pharmacologiques des ARV doit être argumentée. Autrement, le passage aux génériques ne se fera pas. »

Selon Marianne L'Hénaff, il est possible que certains médecins prescrivent des génériques sans casser les combos « en initiant pour les personnes nouvellement diagnostiquées un traitement directement avec des génériques ». Au final, il semble que les génériques n'aient pas tant changé les prescriptions... « Ceux disponibles ne concernent que de "vieilles" molécules, de moins en moins prescrites dans les trithérapies actuelles, notamment du fait de leurs possibles effets indésirables », explique Agnès Certain, pharmacienne hospitalière à l'hôpital Bichat-Claude-Bernard (Paris). De plus, « dès qu'un nouveau générique est lancé, il est souvent déclassé en termes de confort, d'efficacité ou de tolérance par des formulations plus récentes arrivant tout juste sur le marché ». C'est le cas par exemple des génériques du fumarate de ténofovir disoproxil (TDF), bientôt disponibles, qui se trouveront en concurrence directe avec le fumarate de ténofovir alafenamide (TAF), une nouvelle formulation développée par la firme Gilead, aussi efficace que le TDF, mais avec moins d'effets néfastes sur les reins et les os.

Enfin, la prescription des génériques peut aussi être freinée par la peur de certains médecins (54 % des 26 % qui ont déclaré qu'ils n'en prescriraient jamais dans l'enquête du Dr Jacomet) ou de leurs patients. Lesquels peuvent juger – à tort – ces produits comme de moindre qualité que les princeps. Or, selon le Pr Pierre-Marie Girard, « ces rumeurs sur la soi-disant moindre qualité des génériques par rapport au produit princeps sont complètement infondées ».

Quoi qu'il en soit, d'après Yazdan Yazdanpanah, de l'hôpital Bichat-Claude-Bernard et auteur de plusieurs études médico-économiques, « les génériques n'ont quasiment pas impacté les prescriptions... »

L'effet du coût du traitement. Une autre stratégie de réduction des dépenses a eu davantage de répercussions : celle consistant à considérer les coûts de tous les ARV – génériques ou non – et, en cas d'associations, à privilégier la moins chère.

Pour faciliter cette démarche, l'actualisation 2014 du rapport Morlat a intégré pour la première fois un tableau donnant le coût annuel des différentes associations d'ARV recommandées en première ligne (avec ou sans génériques). « Cet outil est plus intéressant que les génériques », souligne le Pr Morlat. « Si personnellement je ne casse jamais les combos pour privilégier à tout prix les génériques, en revanche je me reporte très souvent à ce tableau. » (lire encadré p. 22)

Enfin, une piste qui influence davantage les prescriptions que les génériques est l'allègement du traitement pour les

ARV génériques : un marché qui n'a jamais décollé

Si les ARV génériques sont préconisés par les recommandations françaises depuis deux ans, leur marché reste marginal. À ce jour, il en existe seulement quatre commercialisés : la lamivudine Gé 150 et 300 mg (février 2013), le combo lamivudine/zidovudine Gé (avril 2013), la névirapine Gé 200 mg (juin 2013) et l'efavirenz Gé 600 mg (décembre 2013). À l'hôpital, dès qu'un ARV sort en générique, à un prix donc inférieur, l'équivalent en princeps n'est plus disponible. Il en va de même dans certaines officines. « Lorsqu'une molécule sort en générique, nous n'achetons plus le princeps », indique ainsi Isabelle Bichet, de la Pharmacie Bichet (Paris 13^e). Or, selon les chiffres de la Sécurité sociale, en 2013, les génériques cor-

respondaient à un montant remboursé de seulement 417 820 euros. Une goutte d'eau, comparé au 1,5 milliard d'euros dépensés chaque année en ARV... Pour la lamivudine Gé, le montant remboursé en 2013 était de 88 069 euros (1 013 boîtes), contre 881 330 euros (7 495 boîtes) pour le princeps. Les dispensations dans les pharmacies hospitalières confirment cette tendance. Ainsi dans un grand hôpital parisien, « pour l'efavirenz Gé, il n'en part que 10 boîtes par mois en moyenne, contre 15 par mois pour Atripla® », précise un pharmacien travaillant dans cet établissement. « Nous puisons encore dans nos stocks de génériques de 2014 ! » précise Nicolas Terrail, pharmacien hospitalier au CHU de Montpellier.

patients ayant une charge virale indétectable depuis plusieurs années. La logique ici étant que moins un traitement comprend de molécules ou de doses, moins il est onéreux. « En fait, même si au passage cela permet de faire des économies, cette stratégie vise avant tout à diminuer l'exposition inutile le cas échéant à des molécules potentiellement toxiques pour le patient », insiste le Pr Christine Katlama, de la Pitié-Salpêtrière et pionnière française en allègement thérapeutique (lire p. 25).

Cette stratégie peut concerner les personnes traitées avec un nombre important de molécules. « Par exemple, quand une personne est sous plus de trois ARV, je regarde si ces médicaments restent vraiment indispensables, car efficaces. Si ce n'est pas le cas, on peut arrêter celui ou ceux qui ne sont plus nécessaires », précise Anne Simon. Mais

souvent l'allègement thérapeutique s'inscrit dans le cadre d'un « switch », c'est-à-dire un changement de traitement chez des personnes avec une charge virale devenue indétectable depuis plusieurs années grâce à une trithérapie. « Chez ces personnes, continuer la trithérapie revient à utiliser un bazooka pour écraser une fourmi. Or, comme l'ont montré plusieurs études, une monothérapie d'anti-protéase peut alors suffire », précise Christine Katlama. Dans l'actualisation 2015 du rapport Morlat, qui devrait être dévoilé en octobre prochain au congrès de la SFLS, « sera étudié l'intérêt économique de certains "switchs" qui pourraient être recommandés si la situation médicale des patients l'autorise », confie le Pr Morlat. Ainsi, la prise en compte des coûts n'a pas fini de modifier les prescriptions d'ARV. ●

Extraits des recommandations nationales actualisées en 2014, encourageant la prise en compte du prix de tous les ARV :

« Si, à l'issue de l'analyse d'une situation individuelle, plusieurs associations décrites dans le tableau 3 peuvent être retenues chez un patient donné, le coût du traitement doit être considéré dans la prise de décision et les associations les moins chères doivent être envisagées de façon privilégiée. Dans tous les cas, le choix du traitement antirétroviral de 1^{re} ligne doit être explicité et discuté avec le patient auquel il est prescrit. Le tableau 4 est destiné à éclairer le

prescripteur sur le coût annuel des traitements qu'il prescrit. » (p. 18 du rapport)

Tableau 4 : Coût annuel de traitement des différentes associations d'ARV recommandées dans le tableau 3, classées par ordre croissant de prix (prix publics TTC notifiés sur sante.gouv.fr/medicaments,1969.html, consulté en novembre 2014). Les génériques sont identifiés par « Gé ». (p. 20 du rapport)

Associations recommandées Noms commerciaux (DCI)	Nombre de comprimés/ prises par jour	Prix/an (€)
Kivexa® + efavirenz Gé (abacavir/lamivudine + efavirenz)	2/1	6 622
Truvada® + efavirenz Gé (ténofovirDF/emtricitabine + efavirenz)	2/1	7 908
Kivexa® + Sustiva® (abacavir/lamivudine + efavirenz)	2/1	7 992
Atripla® (ténofovirDF/emtricitabine/efavirenz)	1/1	8 952
Eviplera® (ténofovirDF/emtricitabine + rilpivirine)	1/1	9 072
Kivexa® + Reyataz®/Norvir® (abacavir/lamivudine + atazanavir/r)	3/1	10 728
Stribild® (ténofovirDF/emtricitabine/elvitégravir/cobicistat)	1/1	11 760
Truvada® + Reyataz®/Norvir® (ténofovirDF/emtricitabine + atazanavir/r)	3/1	12 024
Truvada® + Prezista®/Norvir® (ténofovirDF/emtricitabine + darunavir/r)	3/1	12 024
Kivexa® + Isentress® (abacavir/lamivudine + raltégravir)	3/2	12 288
Kivexa® + Tivicay® (abacavir/lamivudine + dolutégravir)	2/1	12 288
Truvada® + Isentress® (ténofovirDF/emtricitabine + raltégravir)	3/2	13 584
Truvada® + Tivicay® (ténofovirDF/emtricitabine + dolutégravir)	2/1	13 584