

## PERSPECTIVES D'UTILISATION DES CYTOKINES EN THÉRAPEUTIQUE HUMAINE

Bruno Varet

**L**es cytokines sont de puissants agents pharmacologiques protéiques qui servent de messagers intercellulaires, contrôlant des phénomènes tels la prolifération et la différenciation. Les techniques du génie génétique ont permis et permettront de plus en plus de produire ces protéines en grande quantité et d'en tester les effets thérapeutiques chez l'homme. La première cytokine à avoir été découverte est l'interféron alpha obtenu par génie génétique en 1975. Aujourd'hui quelques 150 substances sont connues. Les applications cliniques potentielles de ces molécules exigent d'être soigneusement évaluées pour chaque indication supposée car leurs effets sont souvent multiples, parfois divergents, dans une certaine mesure imprévisibles. Les domaines médicaux qui peuvent bénéficier des cytokines sont principalement la cancérologie, le traitement des maladies immuno-pathologiques, les infections virales, mais également toutes les régénérations cellulaires de brûlures et de plaies.

**Les études pour la mise sur le marché comportent plusieurs phases.** L'examen se fait dans le cadre de la procédure de concertation communautaire obligatoire pour les produits issus des biotechnologies (directives 82 22 CEE). La documentation est examinée par le groupe biotechnologie de la commission d'autorisation de mise sur le marché (AMM) constituée en 1987 et la documentation clinique est examinée par un groupe de travail spécialisé qui tente de situer l'intérêt thérapeutique du produit dans son mode d'utilisation prévisible. La composition du groupe évolue périodiquement pour tenir compte des nouvelles spécialités intervenant dans les dossiers à étudier. Cinq points définissent un produit issu de la biotechnologie : la nature du produit, le système de production, le mode de production, le mode de purification et le mode de mise en forme pharmaceutique.

L'examen du dossier clinique ne fait pas appel à une procédure particulière. Les principaux points de la discussion et les conclusions du groupe d'experts sont transmis à la Commission d'AMM qui formulera un avis définitif qui est soumis à Bruxelles et, sauf divergences significatives sur un dossier, la décision finale est en accord avec les états membres de la CEE.

**Les indications thérapeutiques** sont définies à partir des données scientifiques contenues dans le dossier d'AMM et après examen par un groupe de réflexion réunissant des membres de la Commission, des membres du groupe de travail spécialisé et d'autres rapporteurs ainsi que des représentants de l'Administration. L'objectif de ces réflexions est de limiter autant que possible les dérapages dans les indications.

**La distribution de ces médicaments** est généralement réservée aux pharmacies hospitalières qui peuvent les rétrocéder aux patients afin de permettre les traitements ambulatoires. Des dispositifs d'encadrement doivent être mis en place à partir des conditions définies dans l'AMM avec, pour finalité, assurer une régulation de la prescription et de la distribution. Ces dispositifs qui restreignent la prescription et la commercialisation reposent sur l'article L601 du Code de la Santé Publique qui prévoit que l'AMM peut être assortie « de conditions adéquates ». Ils sont conformes à la directive communautaire n° 75318. La multiplication de ces dispositifs soulève cependant des problèmes de gestion pour les services de l'Administration Centrale, les pharmacies hospitalières qui sont utilisées comme site de distribution et les structures collégiales chargées du contrôle de la prescription.

La Commission d'AMM recommande en effet toujours la création d'un réseau de distribution afin d'être assurée, d'une part du respect des indications thérapeutiques, d'autre part du recul et de l'information sur ces produits.

**Le prix des médicaments** consommés en milieu hospitalier ne sont plus réglementés depuis 1987. Lorsqu'un produit paraît particulièrement innovant, conjugant innovation thérapeutique et innovation technologique, et qu'il est en situation de monopole, le laboratoire impose de fait son prix. En outre, s'agissant des produits de biotechnologie il semble que le prix dépende plus de la stratégie commerciale du laboratoire que de leur prix de revient réel et de leur coût de recherche-développement. Ainsi peut-on constater, à titre d'exemple, que le prix proposé pour les insulines obtenues par génie génétique est voisin de celui des insulines obtenues par extraction ; en revanche, de très grands écarts existent pour les produits thrombolytiques selon qu'ils sont ou non produits par biotechnologie, alors que les coûts de production sont probablement assez proches.

L'exemple de l'interféron alpha illustre le niveau des coûts de traitements actuels : leucémies à tricholeucocytes (traitement d'un an : 37 260 F), leucémies myéloïdes chroniques (traitement d'un an : 120 000 F), cancer du rein métastatique (traitement de 9 mois : 136 000F).

L'incertitude qui pèse sur les indications futures de ces produits tout autant que sur la mise au point de nouveaux rend évidemment hasardeuse toute tentative de prévisions chiffrées sur l'évolution des coûts. Une étude américaine estime que le marché américain des cytokines sera multiplié par 3,4 de 1990 à 1994 et par 14,6 de 1990 à 1997. Le marché devrait atteindre aux États-Unis 215 millions de dollars en 1995 et plus d'un milliard de dollars en 1997. Dans cette estimation est pris en compte un ensemble non exhaustif de facteurs de croissance avec, outre les facteurs de croissance hématopoïétiques et le *tumor necrosis factor*, des facteurs angiogéniques, des facteurs de croissance des cellules B, des facteurs de croissance nerveuse, etc. Le pari des industriels qui investissent dans ce marché est une estimation à plus de 3 milliards de dollars au plan mondial à l'horizon de l'an 1997.

**Les problèmes posés par l'utilisation des cytokines** restent nombreux, à commencer par la justification des coûts. On ne peut se borner à étudier les dépenses effectuées pour un traitement donné en excluant le coût social et les répercussions sur le système économique qui sont cependant très complexes à calculer. Ces coûts induits proviennent de l'hospitalisation et des examens de surveillance, ainsi que des complications éventuelles. A titre d'exemple, pour l'interleukine 2 dans le traitement de l'adéno-carcinome rénal métastasé, on peut estimer le coût moyen du traitement entre 110 000 et 135 000 F par personne. Appliqué à tous les nouveaux malades concernés en France (1 500 par an), le coût s'établirait entre 165 et 200 millions de francs (MF). Cependant comme 20 à 25 % des malades traités par IL-2 ont une réponse et que la moitié d'entre eux seulement survit au bout de deux ans, le coût

de l'année de survie est compris entre 0,6 et 0,9 MF par personne chez des sujets dont la moyenne d'âge est de plus de 65 ans. Le traitement de l'anémie mal tolérée de l'insuffisance rénale chez le dialysé par l'érythropoïétine revient environ à 42 000 F par patient et par an. En juin 1990, en tenant compte du pourcentage de malades dialysés sous érythropoïétine, le coût global du traitement est estimé à 180 MF, à rapprocher des 6 milliards de francs que coûte la dialyse dans notre pays. Lorsque l'indication est bien posée, on constate l'amélioration importante du confort du malade, l'arrêt des transfusions et de leurs complications ce qui compense certainement au moins partiellement le coût du traitement. L'utilisation de facteur de croissances hématopoïétiques comme le G-CSF ou le GM-CSF dans les neutropénies fébriles des chimiothérapies soulève des problèmes encore plus délicats d'évaluation vis-à-vis des thérapeutiques plus banales. Ce n'est en effet que s'ils entraînent des diminutions significatives des hospitalisations pour épisodes infectieux et une réduction des consommations d'antibiotiques que leur utilisation serait vraiment justifiée. Même justifié leur emploi peut avoir un effet inflationniste en conduisant à prescrire des chimiothérapies lourdes à des âges extrêmes ou dans des situations pathologiques désespérées. Dans cette hypothèse, non seulement le produit ne permettrait aucune substitution, mais il multiplierait les coûts sans bénéfice clair pour la société.

**Les prescriptions hors AMM** constituent une importante cause de débordement. Ces nouveaux médicaments sont souvent initialement distribués gratuitement avant l'obtention de l'AMM par les laboratoires, ce qui, lorsqu'ils sont particulièrement efficaces, induit une demande justifiée des malades d'une accélération des procédures. Plus que d'autres médicaments, et compte tenu des potentialités multiples qu'elles peuvent offrir à l'imagination des thérapeutes, les cytokines donnent ainsi lieu à des débordements de prescription hors AMM à l'initiative des prescripteurs eux-mêmes, lorsque ce n'est pas sous la pression conjuguée

des fabricants et des malades. De plus, ces médicaments destinés au traitement des maladies habituellement graves bénéficient souvent d'une AMM précoce qui exigerait une évaluation postérieure systématique à travers la poursuite d'essais cliniques.

### **Les réponses ne peuvent venir que des médecins et des pouvoirs publics**

- Les médecins doivent impérativement prendre conscience de la nécessité absolue d'une évaluation du rapport bénéfice-coût en envisageant toutes les facettes. S'il n'est pas acceptable de refuser pour des raisons économiques l'utilisation d'un médicament dont l'évaluation a démontré l'intérêt par rapport aux thérapeutiques existantes, il n'est pas non plus acceptable de proposer un traitement par une cytokine s'il existe d'autres thérapeutiques équivalentes et moins onéreuses sur le marché (par exemple traitement par l'interféron des thrombocytémies primitives aisément contrôlées par l'hydroxyurée).

- Les pouvoirs publics doivent, de leur côté, envisager de réserver à un ensemble de services agréés, qualifiés dans la spécialité concernée, les essais thérapeutiques précoces post-AMM. Ce devrait être le cas du traitement des hépatites pour l'interféron ou de nouvelles indications de l'interleukine 2.

Ainsi dans le domaine des cytokines comme dans d'autres domaines de la médecine moderne (nouveaux médicaments, nouvelles technologies d'imagerie, nouvelles modalités de prise en charge) les cliniciens vont devoir choisir entre deux comportements :

- la pression sur les pouvoirs publics par l'intermédiaire des malades et de l'opinion publique à partir de résultats préliminaires ;
- l'apport rationnel et scientifique dans le but de convaincre les financeurs ■

### **ADRESSE ET TIRÉS À PART**

B. Varet : *professeur à l'Université Paris V, 27, rue du Faubourg Saint Jacques 75674. Service d'hématologie, hôpital Cochin, Paris et ministère des Affaires sociales et de la Solidarité, 8, avenue de Ségur 75700, Paris, France.*