

Cytokines et interférons : aspects économiques et coût de la santé⁽¹⁾

Françoise Lalande

Le génie génétique met à la disposition des médecins des produits nouveaux très actifs... fruits d'une importante recherche préalable. Le prix du médicament se ressent évidemment des sommes souvent considérables investies dans les opérations de recherche et de développement le concernant. Pour le décideur en matière de gestion des dépenses de santé, le problème est celui des indications réelles et du rapport coût/efficacité du nouveau produit... ainsi, hors toute autre considération, que de la traduction des nouvelles techniques thérapeutiques en termes de charge pour la société à niveau constant de protection sociale.

Dans différents domaines, l'apparition de certaines technologies soulève des problèmes nouveaux qui tiennent à la difficulté de leur mise en œuvre, aux risques qu'elles font courir, ainsi qu'à leur coût particulièrement élevé.

- Il en est ainsi d'un certain nombre de technologies coûteuses et par exemple celle que permet la technique de l'ADN recombinant, grâce à laquelle sont fabriqués à volonté, désormais, des produits naguère disponibles en petite quantité ou de nouveaux produits modifiés. C'est le cas des cytokines.

- Érythroproïétine, interleukine 2, interféron α ont déjà été mis sur le marché ;

- GM-CSF, MCSF, interleukines 3 et 4, autres interférons seront vraisemblablement commercialisés prochainement.

- Mais cette situation n'est nullement spécifique et d'autres produits issus des biotechnologies (médicaments tels que l'AZT, les thrombolytiques..., biomatériaux, prothèses internes, cultures de cellules), de

nouvelles techniques chirurgicales (notamment dans le domaine des greffes et des implants) confrontent les pouvoirs publics aux mêmes difficultés. Il importe donc de se poser les questions suivantes pour tenter d'y répondre.

1. Pourquoi ces produits sont-ils coûteux ? Ces dépenses sont-elles justifiées ?

2. Les médicaments ou produits coûteux rendent-ils pour autant l'ensemble du traitement coûteux : y a-t-il substitution ou ajout ?

3. Toutes choses égales par ailleurs, le système actuel de prise en charge peut-il faire face à cette situation et à ces surcoûts ?

4. S'il ne le peut pas, quelles perspectives ? et quelles solutions ?

Pourquoi ces produits sont-ils coûteux ?

Rappelons simplement que le prix de ces médicaments est le résultat des coûts initiaux de recherche et de développement et traduit la lourdeur des processus d'investissement.

(1) Cet article a fait l'objet d'une présentation orale à la 4^e Journée Nationale d'Actualités en Immunologie, organisée par les Laboratoires Cassenne, à Paris, le 15 juin 1991.

(1). Le passage des données biologiques fondamentales à la mise à disposition clinique des produits issus du génie génétique nécessite des efforts considérables. Le processus de recherche et de développement se déroule en deux phases.

- La première est celle de la découverte, qui comprend la recherche de base en biologie cellulaire, génie génétique et biotechnologie.

- La seconde est celle du développement du produit qui comprend une étape préclinique et une étape clinique au cours de laquelle les essais sont réalisés chez l'homme jusqu'à obtention de l'AMM (autorisation de mise sur le marché).

La durée de ce processus est d'une dizaine d'années en moyenne avec des coûts, variables selon les produits, qui se répartissent autour de 20 % pour la recherche de base, 60 % pour le développement et 20 % après la mise sur le marché.

(2). En conséquence, seules les sociétés à vocation internationale ont les moyens d'investir dans ce domaine compte tenu de l'incertitude des débouchés et de la brièveté croissante de la période d'exploitation des brevets. Celle-ci est en effet de vingt ans, mais est réduite — de fait — par la durée des recherches et du développement. Cette brièveté incite les industriels à demander des prix de plus en plus élevés pour les produits innovants. C'est une des raisons pour lesquelles un certificat complémentaire de protection rattaché au brevet a été institué en France par la loi du 25 juin 1990 tendant à rendre la durée de protection des brevets identique pour les médicaments à celle des autres produits. Ce certificat peut ajouter jusqu'à sept ans au terme du brevet.

La dépense est-elle justifiée ?

Le prix de revient de ces médicaments est donc élevé. Pour autant, du point de vue du payeur, la justification de la dépense correspondante ne peut s'apprécier que par rapport à leur efficacité dans une indication médicale donnée, et donc en tenant compte de la gravité de la maladie pour laquelle ils sont prescrits et de ses conséquences socio-

économiques. Cette condition nécessite une évaluation de l'efficacité du traitement, sur un nombre significatif de patients, et repose donc sur la capacité du prescripteur à reconnaître le diagnostic, à poser les indications thérapeutiques, puis à surveiller le traitement.

Ce n'est pas toujours le cas. On observe, avec ces produits ou ces techniques, plus qu'avec d'autres plus banals, des comportements irrationnels, qui les font essayer dans des situations désespérées justement parce qu'elles sont désespérées et que l'on souhaite « à tout prix » avoir « tout fait ». Cependant paradoxalement, dans le même temps, l'on constate un très faible recours aux traitements palliatifs qui diminueraient la douleur et la gêne.

Il faut donc resituer le médicament dans un contexte plus global et se poser la deuxième question.

Les médicaments (ou techniques, ou produits) coûteux rendent-ils pour autant l'ensemble du traitement coûteux ?

La réponse varie selon les produits et selon les circonstances d'utilisation de ces produits.

• Selon les produits, je prendrai trois exemples :

- interleukine 2 ;
- interféron ;
- érythropoïétine.

(1). Si l'on se borne à étudier les dépenses effectuées pour un traitement donné, en excluant un coût social et ses répercussions sur le système économique (c'est-à-dire les gains virtuels...) excessivement complexes à calculer, celles-là comprennent à la fois :

- les coûts directs liés à l'administration du produit et de ses éventuels adjuvants ;
- les coûts induits par l'hospitalisation « normale » du malade et la nécessité de sa surveillance (bilan, examens complémentaires) ;
- enfin les coûts des complications éventuelles de ce même traitement. Le tout multiplié par le nombre de sujets concernés.

(2). Exemples

(a). *L'interleukine 2* dans le traitement de l'adénocarcinome rénal métastasé*.

- Le coût direct lié au produit et à ses adjuvants s'élève à 52 000 F par personne et par an.

- Le coût de l'hospitalisation (22 jours en moyenne) se situe entre 45 000 et 70 000 F par personne et par an.

- Le coût du bilan est d'environ 12 000 F (non compris dans précédent).

Le coût moyen est donc compris entre 110 000 et 135 000 F par personne. Si ce produit était appliqué à tous les nouveaux malades concernés en France (1 500 par an), le coût total s'établirait entre 165 et 200 MF. Toutefois, au plus 20 à 25 % des malades traités par interleukine 2 voient leur cancer diminuer et la moitié d'entre eux survivent au bout de deux ans. Ramené à ces divers résultats, le coût de l'année de survie est donc compris entre 0,6 et 0,9 MF par personne, chez les sujets dont la moyenne d'âge est de plus de 65 ans.

(b). Pour *l'interféron*, quatre indications sont reconnues : mélanome disséminé, sarcome de Kaposi, leucémie à tricholeucocytes, leucémie myéloïde chronique. A l'exception de la très rare leucémie à tricholeucocytes, pour laquelle le produit s'avère prometteur, il paraît difficile de ramener les coûts à des années de survie bien identifiables.

- Dans la leucémie myéloïde chronique**, le traitement coûte 38 000 F par personne. Le coût direct global des nouveaux cas — pour la France entière — serait de 65 MF, mais il est difficile de calculer encore pour quelle efficacité, car l'on ne parle encore que de rémission, et l'évolution spontanée est variable.

* Incidence : 6/100 000 habitants, 50 % des malades guérissent après intervention, 50 % développent des métastases et ont une survie médiane de huit mois : moyenne d'âge : 65 ans.

** Incidence : 3/100 000.

Si l'on compare à ce coût celui de la greffe de moelle osseuse, la dépense totale liée à cette dernière est supérieure à 250 000 F par patient. Cependant, la greffe apporte dans cette indication une guérison dans plus de 60 % des cas. Mais elle n'est possible au grand maximum que chez 50 à 60 % des malades (25 à 30 % à partir de l'entourage, 30 % à partir d'un donneur non apparenté) et les complications sont d'une particulière gravité.

(c). *L'érythropoïétine* (3^e exemple).

Le traitement de l'anémie mal tolérée de l'insuffisant rénal en dialyse par l'érythropoïétine reviendrait à 42 000 F par patient et par an***. Selon le registre EDTA, 17 800 personnes étaient dialysées en France en 1989, mais, compte tenu d'une sous-estimation estimée à 10 %, il faut évaluer à presque 20 000 le nombre réel des dialysés.

En juin 1990, le pourcentage de malades dialysés sous érythropoïétine s'élevait à 22 % et le coût global du traitement pouvait donc être estimé à 180 MF, cette somme s'ajoutant aux six milliards de francs que coûte la dialyse dans notre pays (rappelons au passage que ce coût est un des plus élevés du monde).

Au contraire des deux exemples précédents, il s'agit là d'une dépense réellement effectuée et non d'un coût calculé comme pour l'interleukine.

• Selon les circonstances d'utilisation

(1). *Dans le cas de l'érythropoïétine* :

- lorsque l'indication est bien posée, on constate, outre l'amélioration importante du confort du malade, une diminution du nombre de transfusions et de leurs complications qui compense au moins partiellement le coût du traitement par l'érythropoïétine ;

- en revanche, l'on observe aussi des utilisations « cosmétiques », c'est-à-dire que la prescription a pour but de masquer les effets de dialyses mal faites, trop brèves et insuffisamment

contrôlées. L'augmentation du pourcentage de sujets traités fait craindre ce type de dérive.

(2). *Les demandes d'utilisation de GM-CSF et de G-CSF* dans les neutropénies fébriles des chimiothérapies révèlent les mêmes contradictions. L'évaluation de leur supériorité vis-à-vis de produits plus banals restant à faire :

- ces produits peuvent avoir un effet favorable sur la consommation d'antibiotiques, de produits sanguins particulièrement coûteux (concentrés de globules blancs...) dans certaines indications ;

- leur emploi peut avoir ainsi un effet « boule de neige » très inflationniste en permettant d'augmenter ou de prescrire des chimiothérapies lourdes à des âges extrêmes ou dans des polyopathologies désespérées.

Dans ce dernier cas, non seulement le produit coûteux ne permettrait aucune substitution, mais au contraire il multiplierait les coûts. On en vient donc à la troisième question.

Toutes choses égales par ailleurs, le système actuel de prise en charge pourra-t-il continuer ?

• Le système actuel

(1). *Pour les médicaments coûteux* issus des hautes technologies, ce système est complexe et disparate :

- d'une façon générale, les produits sont délivrés par la pharmacie hospitalière, financés hors dotation globale et remboursés par la Sécurité sociale sur la base d'un prix d'achat majoré de 15 % ;

- mais il existe de nombreux circuits particuliers, financés sur la dotation globale et avec des conditions particulières d'attribution. C'est le cas des interférons, de l'AZT, du ganciclovir, du Foscarnet et de l'érythropoïétine.

(2). Cette complexité n'est pas spécifique aux médicaments coûteux : les mêmes types de problème se posent pour les prothèses internes actives (défibrillateurs implantables, prothèses cardiaques, pompes implantables, implants cochléaires...), pour les nutriments de nutrition entérale, pour des techniques médicales

ou chirurgicales coûteuses (greffes rares, traitement des hémophiles, nutrition parentérale).

• Du point de vue macro-économique

Si l'on distinguait auparavant dans la lutte contre les grandes maladies, comme le faisait Jean Bernard pour la tuberculose, trois phases : une phase d'impuissance, une phase de traitement curatif lourd, une phase de succès clinique et économique, ce modèle, qui était parfaitement valable pour la tuberculose et les maladies infectieuses, ne rend pas compte des pathologies chroniques les plus répandues actuellement (Alzheimer, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire, maladies neurologiques, diabète) ni des affections cardiovasculaires ou cancéreuses pour lesquelles les succès cliniques obtenus ne se font qu'au prix de dépenses de plus en plus importantes et qui se poursuivent sur des durées de plus en plus longues.

En effet, malgré ou à cause de l'allongement de l'espérance de vie, les dépenses de santé continuent à augmenter et à augmenter plus vite que le PIB, et plus vite en France que dans les autres pays (États-Unis et Suède excepté), et la prévention n'est possible que dans les secteurs localisés. La santé s'avère être l'un des rares domaines où les succès obtenus engendrent toujours des dépenses nouvelles.

Quelles sont donc les perspectives ?

Vous connaissez tous le mythe de Sisyphe. Les dieux l'avaient condamné à rouler sans cesse un rocher jusqu'au sommet d'une montagne d'où la pierre retombait par son propre poids. Albert Camus rappelle les possibles origines de cette punition : Sisyphe aurait enchaîné la mort, ou défié les dieux en revenant des enfers. La comparaison avec le système de santé est donc évidente. Mais remarquons simplement que dans ce cas, à chaque cycle, le rocher que Sisyphe doit remonter est plus lourd : la perspective est claire, si rien ne change, il l'écrasera.

Si l'on souhaite maintenir le haut

*** Le traitement comporte trois injections à 4 000 U/semaine, mais la tendance est de diminuer à deux fois 4 000 U et une fois 2 000 U, soit un coût hebdomadaire d'au moins 800 F.

niveau de protection sociale que connaissent les Français et qui leur permet, au cours d'une maladie grave, de bénéficier également, sans aucune considération de ressources ou de biens, des progrès les plus modernes, et qui permet également à la Recherche française de se maintenir à un niveau international satisfaisant, il importe donc d'assurer une maîtrise concertée, négociée de la progression des dépenses de santé afin que celle-ci ne dépende que des besoins sanitaires et des progrès techniques. Cela nécessite une évolution des comportements.

- Évolution des comportements des professionnels fondé sur l'évaluation de protocoles standardisés, la compétence et la responsabilisation des équipes et des personnels.
- Évolution des comportements des usagers. Les consommateurs étant amenés à prendre en charge les dépenses d'entretien, de confort ou

celles qui résultent d'un choix personnel, en dehors d'une nécessité médicale — tout ne pouvant pas être payé par la collectivité.

- Évolution des comportements des pouvoirs publics qui devront négocier et concerter, et faire œuvre de simplification, d'information, de conviction et de célérité.

Après l'ère triomphale des progrès scientifiques extérieurs à l'individu doit venir l'ère de la modification interne des comportements. C'est certainement plus difficile, mais ce sera l'enjeu des prochaines années ■

F. Lalande

*Chargée de fonction de sous-directeur.
Ministère de la Santé, DGS, 124, rue
Sadi-Carnot, 92170 Vanves, France.*

TIRÉS A PART

F. Lalande.

Summary

Cytokines and interferons : economical aspects and cost of health

New active products obtained by bio-engineering are rapidly becoming available on the market. Their price is usually high, due to the cost of investment for research and development. The increased burden for health budget is analyzed, taking three examples : interleukin-2, interferon and erythropoietin. Mastering these new expenses cannot be obtained by using classical means of financing because many individual treatments are now too costly. A modification of behaviour is imperative, as well for manufacturers and consumers as for health service.

FLASH

ISOLEMENT DU GÈNE DE LA POLYPOSE ADÉNOMATEUSE FAMILIALE

La polypose adénomateuse rectocolique familiale est une maladie à transmission dominante relativement fréquente (1 pour 10 000 naissances) qui prédispose fortement au cancer colorectal en provoquant l'apparition de très nombreux polypes adénomateux dont la transformation maligne est inéluctable en une dizaine d'années. Le gène responsable, appelé APC, avait été localisé en 1987 sur le bras long du chromosome 5. La publication simultanée de quatre articles [1-4] décrivant son isolement et sa caractérisation marque une étape importante dans notre connaissance des mécanismes de la carcinogenèse.

Le volume du travail qui a permis ce clonage est impressionnant (au total plus de 50 co-auteurs) et souligne la nécessité de coordonner des approches variées dans le développement des programmes de génétique inverse. La confrontation des données de cartographies génétique et physique (les YAC ont joué un grand rôle), l'étude combinée des altérations génétiques héréditaires ou acquises au cours du processus tumoral, la recherche systématique d'unités de transcription dans une région de plus de cinq mégabases, la mise en œuvre de plusieurs techniques efficaces de détection de mutations ponctuelles ont finalement conduit à l'identification non ambiguë du gène APC. Il ne s'agit pas du gène MCC localisé dans la même région, pouvant être muté dans les cancers colorectaux sporadiques (m/s n° 5, vol. 7, p. 518) mais dont les altérations n'ont jamais été trouvées dans la lignée germinale. Nous savons maintenant que le gène APC en est éloigné de 150 kb. Son produit de transcription présente un épissage alternatif pouvant éliminer un petit exon. Le plus grand transcrit code pour une grosse protéine de 2 844 acides aminés vraisemblablement localisée dans le cytoplasme. Sa séquence possède onze groupes de répétition en tandem d'un motif dégénéré de 7 acides aminés. Ces répétitions pourraient adopter une conformation locale en hélice- α qui permettrait des interactions avec des protéines partageant les mêmes motifs structuraux, telles que le produit du gène MCC ou des protéines du cytosquelette (myosine, kératine). Des altérations constitutionnelles d'APC ont été trouvées chez une dizaine de patients atteints de polypose familiale. Les études familiales montrent à plusieurs reprises qu'elle co-ségrège avec la pathologie colique ou coïncident avec son apparition, apportant ainsi la preuve formelle de leur implication dans la maladie. Comme MCC, APC est le siège de mutations somatiques dans les cancers coliques sporadiques. La proximité de ces deux gènes sur le génome pourrait ne pas être sans conséquence sur les processus génétiques associés à la progression tumorale.

Gilles Thomas, Institut Curie, Paris

[1. Groden J, et al. Cell 1991 ; 66 : 589-600.]

[2. Joslyn G, et al. Cell 1991 ; 66 : 601-13.]

[3. Kinzler K, et al. Science 1991 ; 253 : 661-5.]

[4. Nishisho I, et al. Science 1991 ; 253 : 665-9.]