

Médicaments, coût et éthique

Novembre 2014

Espace de réflexion éthique région Centre – CHRU Tours
2 bld Tonnellé – 37044 Tours
espace-ethique@chu-tours.fr

Groupe de travail :

Au CHRU de Tours :

Daniel Antier : pharmacien

Alexandre Aubourg : gastro-entérologue

Jean-Pierre Bechtold : usager

Theodora Béjan Angoulvant : pharmacologue

Béatrice Birmelé : néphrologue, docteur en philosophie

Olivier Ferrendier : directeur

Emmanuel Gyan : hématologue

Cécile Kootz : cadre supérieur

Maël Lemoine : philosophe

Donatien Mallet : médecin en soins palliatifs, docteur en philosophie

Philippe Meunier : pharmacien

Denis Mulleman : rhumatologue

Marie Brigitte Orgerie : oncologue, docteur en éthique

Emmanuel Rusch : médecin en santé publique

Personnes interrogées :

Tony-Marc Camus : directeur du Pôle Sanitaire et Médico-social, ASSAD HAD en Touraine

Mary-Christine Lanoue : pharmacienne, Omedit Centre

Rédaction :

Béatrice Birmelé : néphrologue, docteur en philosophie

Table des matières

GROUPE DE TRAVAIL :	2
TABLE DES MATIERES	3
ABREVIATIONS :	5
INTRODUCTION	6
A. SANTE ET JUSTICE DISTRIBUTIVE	8
LA SANTE	8
1. DEFINITION DE LA SANTE.....	8
2. SELON LE NIVEAU SOCIO-ECONOMIQUE.....	11
3. SELON LE BESOIN ET LE DESIR	12
LA JUSTICE DISTRIBUTIVE	14
1. LE PRINCIPE DE JUSTICE EN SANTE.....	14
2. FAIRE UN CHOIX	16
2.1. Exemples.....	16
2.2. Selon quelles valeurs ?.....	18
2.3. Selon quel système de santé ?	19
2.4. Qui peut faire le choix ?	21
2.4.1. La sollicitude du professionnel	21
2.4.2. L'institution : le lieu d'exercice de la justice.....	21
3. PROPOSITION DE N. DANIELS.....	22
DES REPERES	25
1. PRENDRE SOIN DE SA SANTE.....	25
2. LES REPERES POUR LE CLINICIEN - PRESCRIPTEUR.....	26
2.1. Quelles finalités pour le prescripteur ?	26
2.2. Quel rapport au savoir ?.....	27
2.3. Quels repères cliniques ?.....	28
2.4. Comment construire un rapport à l'équité ?.....	30
B. LA PRATIQUE	32
LA PRESCRIPTION DE MEDICAMENTS ONEREUX	32
1. LA PRESCRIPTION	32
2. LES PROBLEMATIQUES.....	33
3. LES NIVEAUX DE REGULATION POSSIBLES.....	34
4. LA RESPONSABILITE A CHAQUE NIVEAU	36
5. QUELQUES EXEMPLES A L'ETRANGER	39
L'EVALUATION DU MEDICAMENT	41
1. AMM, SMR, ASMR.....	41
2. LES CRITERES D'EFFICACITE	41
3. LA PERTINENCE.....	42
4. QUELLES LIMITES ?	43
DES EXEMPLES DE MEDICAMENTS ONEREUX	44
1. EN HEMATOLOGIE.....	44
1.1. Les médicaments récents	44
1.2. Les biosimilaires	47
2. EN GASTROENTEROLOGIE	49
3. EN RHUMATOLOGIE.....	51
4. EN NEPHROLOGIE	52

C. PROBLEMATIQUES ET PROPOSITIONS	55
LES PROBLEMATIQUES.....	55
1. CONNAISSANCE DU COUT DES MEDICAMENTS	55
2. EST-CE QUE LE COUT DOIT ENTRER EN LIGNE DE COMPTE LORS D'UNE PRESCRIPTION ?.....	56
3. EST-CE QUE L'ARGENT EST UNE « RESSOURCE » LIMITEE ?	56
4. UNE REALITE QUI DEPASSE L'INSTITUTION	57
5. INTERET DE L'INDIVIDU VERSUS INTERET DE LA COLLECTIVITE.....	58
6. COMMENT SE POSE LA QUESTION DES MEDICAMENTS ONEREUX ?	59
6.1. Les biosimilaires	59
6.2. Les molécules onéreuses	60
COMMENT ENVISAGER DES REPONSES ?	61
1. FIXER DES LIMITES	61
2. LA NECESSAIRE DELIBERATION INTERDISCIPLINAIRE / PLURIDISCIPLINAIRE.....	62
QUELQUES PROPOSITIONS.....	65
ANNEXE 1 : QUELQUES EXEMPLES DE MODELES DE SANTE	67
1. Quatre modèles	67
2. Quatre principes :.....	67
3. Attribution proportionnelle des biens	68
ANNEXE 2 : NIVEAUX DES PROBLEMATIQUES	69
A. Individuel.....	69
B. Société	71
ANNEXE 3 : LES QALYS	74
ANNEXE 4. EVALUATION DU MEDICAMENT	76
1. AMM - SMR - ASMR.....	76
2. CRITERES D'EFFICACITE	78
3. PERTINENCE	82

Abréviations :

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Anti-TNF : anti *tumor necrosis factor*

ARS: agence régionale de santé

ASMR : amélioration du service médical rendu

AVC : accident vasculaire cérébral

CBU : contrat de bon usage

CEPS : comité économique des produits de santé

CCNE : comité consultatif nationale d'éthique

CHU : centre hospitalier universitaire

CME : commission médicale d'établissement

CPAM : caisse primaire d'assurance maladie

COMEDIMS : comité du médicament et des dispositifs médicaux stériles

EBM : *evidence-based medicine* ou médecine basée sur les preuves

GHS : groupe homogène de séjour

HAS : haute autorité de santé

HTA : hypertension artérielle

INCA : institut national du cancer

MC : maladie de Crohn

MID : *minimal important difference*

OMEDIT : Observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques

ONDAM : objectif national de dépenses de l'assurance maladie

PTT : protocoles thérapeutiques temporaires

QALY : *Quality-Adjusted Life Year*

RHC : rectocolite hémorragique

RTU : recommandation temporaire d'utilisation

SHU : syndrome hémolytique urémique

SMR : service médical rendu

T2A : tarification à l'activité

Introduction

De nombreux nouveaux médicaments sont onéreux, or l'institution se voit contrainte de respecter des objectifs chiffrés à ne pas dépasser, déterminés par les autorités de tutelle. Le respect de ces objectifs ainsi que le contrat de bon usage permettent un remboursement. Mais si le contrat n'est pas rempli, le risque de déremboursement peut être majeur. Comment l'hôpital pourrait-il faire face à cette situation ? Des contrôles externes sont réalisés, mais que peut-il se passer ensuite ? Comment poser ce conflit entre un traitement onéreux pour une personne individuelle et la prise en compte de la collectivité ? Lors d'une prescription d'un médicament pour un patient, le prescripteur ne peut que vouloir prescrire le traitement le plus adapté au patient qui lui fait face. Comment tenir compte des autres patients ?

Il s'agit aussi d'une question politique. Est-ce que le politique doit se donner les moyens de dire au citoyen s'il y a ou s'il n'y a pas assez de ressources pour proposer tous les traitements à tous les patients ? Comment est fixé le coût des médicaments (au risque que certains médicaments nouveaux ne soient pas commercialisés en France car l'industriel n'arrive pas à obtenir de prix, cela signifie des patients non traités et une économie pour la santé) ? Est-ce au politique ou au prescripteur de faire un choix ? Est-ce à la direction du CHU de prendre position ?

Ainsi les questions se posent à différents niveaux : du citoyen, du prescripteur, d'une institution, des sociétés savantes (les recommandations tiennent-elles compte du coût ?), des autorités de tutelles, d'une région, des autorités de santé, d'un pays. Et la question se pose aussi dans la durée, pourrions-nous proposer à termes les mêmes traitements, les mêmes possibilités pour tous les patients, si le budget est et sera de plus en plus contraint ? Comment être juste, assurer une équité d'accès aux soins à tous, aujourd'hui mais aussi demain ? Faut-il arriver à l'électrochoc de ne plus pouvoir prescrire ?

Ce travail a été fait en pluridisciplinarité au niveau d'une institution, le CHU de Tours. Les questions qui se posent à ce groupe de travail sont nombreuses. Les pistes de travail retenues ont les suivantes :

- Il ne s'agit pas de constituer un groupe casuistique, décidant au cas par cas, valorisant ou priorisant les personnes à traiter.

- Il ne s'agit pas non plus d'établir un système de règles générales fondé sur le rapport qualité de vie/survie (sur le modèle des *Quality-Adjusted Life Year* ou QALY).
- Il s'agit d'un groupe de réflexion prospective sans but opérationnel direct.
- Son objectif principal est de déterminer quelles peuvent être les méthodes pour délibérer et pour prescrire (critères et méthodes de délibération) et de repérer une procédure de prescription pour une famille de médicaments.
- Un objectif secondaire serait de faire une jurisprudence des pathologies ou groupes de patients à traiter ou non, d'aider l'établissement à faire des choix selon les moyens.
- Son principe est de considérer qu'à chaque niveau de décision, des questions spécifiques se posent, caractérisées par des contraintes, des avantages et des inconvénients différents. Il s'agit de les lister, les travailler, les rédiger, communiquer
- Une retombée de cette réflexion sera de servir d'appui à des réunions de sensibilisation des prescripteurs, des soignants et des patients.

Ce premier travail propose une synthèse des problématiques, telles qu'elles se posent, les niveaux auxquelles elles se posent ; une réflexion sur certains concepts, en particulier sur la justice distributive en santé, permet d'élargir le champ des possibles ; enfin quelques pistes peuvent être dégagées, l'objectif est de faire des propositions concrètes et envisageables.

A. Santé et justice distributive

La santé

Même si l'accès aux soins est équitable, tous les individus n'accordent pas une valeur égale à la santé, et ne font pas les mêmes choix dans leurs décisions de santé. Et même s'ils faisaient les mêmes choix, ils n'obtiendraient pas les mêmes résultats, du fait de l'inégalité de départ, de l'existence de paramètres, l'effort ou la chance. Il n'est donc pas envisageable de retenir pour objectif une distribution égale de la santé. Il est par contre insuffisant d'en rester au seul objectif d'accès égal aux soins. L'objectif soutenable, aujourd'hui mis en avant, est celui d'égaliser les chances en santé. L'équité en santé est soumise à la réduction des inégalités des chances en santé, qui elle-même favorisera l'égalité des chances dans d'autres domaines. Il y a un rôle de la responsabilité individuelle : l'hygiène de vie, les comportements à risque. Alors que les circonstances n'en relèvent pas : origine familiale et sociale, patrimoine génétique, facteur chance (bien que la responsabilité relève parfois aussi des circonstances : exemple du tabagisme chez quelqu'un élevé dans un milieu de fumeurs).¹

1. Définition de la santé

Les définitions de la santé sont nombreuses, elle peut se définir selon une valeur (la santé est désirable, la santé physique est identifiée au bien-être ou à l'aisance), selon le traitement (jugement médical s'il s'agit d'une pathologie), selon une normalité statistique, l'existence de douleur – souffrance – gêne (mais il y a pathologie sans douleur, et douleur et gêne dans des processus normaux), l'incapacité, l'adaptation (des états de santé sont intolérables chez une personne particulière, tolérables et bénéfiques pour une autre, relativité de l'adaptation à l'environnement), l'homéostasie.² Très souvent on comprend une bonne santé comme une santé positive (comprise comme excellence fonctionnelle) : une conception potentielle-individuelle, j'atteins la santé

¹ Lise Rochaix, Sandy Tubeuf. Mesures de l'équité en santé. Fondements éthiques et implications. *Revue économique*, Vol 60, No. 2, Le marché de la santé : efficacité, équité et gouvernance (mars 2009), pp. 325-344.

² Christopher Boorse, Le concept théorique de santé. In E Giroux et M Lemoine, *Philosophie de la médecine. Santé, maladie, pathologie*. Paris, Vrin, Librairie philosophique, 2012, 61-119.

idéale quand j'ai développé mes propres capacités fonctionnelles individuelles de la manière la plus complète possible.³ Ce que les êtres humains considèrent comme santé et pathologie en général dépend de jugements très complexes sur la souffrance, les buts qui sont propres aux hommes et, en lien avec ces buts, la forme et l'apparence qui sont propres aux hommes.⁴

Une autre manière d'envisager la santé peut se baser sur la capacité, les ressources internes de la personne (physiques et mentales) sont suffisantes pour accomplir les actions qui sont constitutives de la santé.⁵ Sachant que la perception qu'a un sujet de ses capacités et incapacités influence son état émotionnel : une personne ne peut faire l'expérience d'une grande douleur ou de la souffrance sans manifester quelque degré d'incapacité. Chaque fois qu'il y a un degré élevé de douleur ou de souffrance, il y a incapacité, mais la réciproque n'est pas vraie. De quoi une personne en bonne santé doit-elle être capable ? Quelles sont les incapacités qui conduisent une personne à s'estimer incapable de quelque chose ? A la suite de quelles incapacités recherche-t-elle une prise en charge médicale ? Et quelles sont les incapacités qui justifient que le système de santé public prenne en charge cette personne ?⁶ D'où aussi la nécessaire égalité proposée par le système de santé, en cas d'altération du fonctionnement normal, et de diminution de la gamme des opportunités effectives disponibles (permettant aux personnes de construire leur plan de vie ou leur conception du bien), il est important de satisfaire aux besoins nécessaires au fonctionnement normal.⁷

Enfin l'état de santé de la personne doit lui permettre de se fixer ses propres buts et de les atteindre. Mais la personne peut se fixer des buts déraisonnablement élevés (alors ceux qui ont des ambitions trop élevées sont malades ?) ou des buts déraisonnablement modestes (ce qui signifie jouir d'un niveau de santé très élevé) ou des buts en conflit les uns avec les autres et contre-productifs ? L Nordenfelt propose la

³ Christopher Boorse, Le concept théorique de santé. In E Giroux et M Lemoine, *Philosophie de la médecine. Santé, maladie, pathologie*. Paris, Vrin, Librairie philosophique, 2012, 61-119.

⁴ HT Engelhardt Jr, (1977), Is there a Philosophy of Medicine ? dans Suppe P, Asquith P.D. (éd), PSA 1976, Esat Lansing, Philosophy of Science Association. Quotation from pre-publication manuscript. *PSA: Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association 1976:94 - 108* (1976) H. Tristram Engelhardt, JR. Is there a Philosophy of Medicine. PSA : Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association, Vol. 1976, Volume Two : Symposia and Invited Papers (1976), pp. 94-108.

⁵ Lennart Nordenfelt. Action, capacité et santé. In E Giroux et M Lemoine, *Philosophie de la médecine. Santé, maladie, pathologie*. Paris, Vrin, Librairie philosophique, 2012, 265-296.

⁶ Lennart Nordenfelt. Action, capacité et santé. In E Giroux et M Lemoine, *Philosophie de la médecine. Santé, maladie, pathologie*. Paris, Vrin, Librairie philosophique, 2012, 265-296.

⁷ Daniels Norman, « L'extension de la justice comme équité à la santé et aux soins de santé ». *Raisons politiques*, 2009/2 n° 34, p. 9-29.

solution suivante : les buts vitaux d'une personne sont les états de chose qui sont tels qu'ils sont nécessaires et conjointement suffisants pour un bonheur minimal du sujet sur le long terme. Le bonheur étant un équilibre entre les volitions d'un sujet et le monde tel qu'il découvre qu'il est.⁸

Mais ces définitions ont des limites : en effet, il y a possibilité d'un état de parfaite santé et être malheureux. Une personne en bonne santé peut vivre dans des circonstances extrêmement défavorables. Une personne en bonne santé peut s'abstenir d'utiliser ses capacités pour atteindre ses buts vitaux. Une personne avec un degré très bas de santé peut être heureuse. Même en cas de degré de santé très bas et de capacités réduites, l'incapacité peut être compensée de sorte que les buts vitaux peuvent être atteints. Une personne peut être médicalement en bonne santé mais pourtant être malade à cause, par exemple, de problèmes existentiels.⁹

J.-P. Sartre décrit ainsi la prise en charge de la maladie par le patient : « Et d'autre part surgissent avec mon état nouveau des possibilités nouvelles : possibilités à l'égard de ma maladie (être un bon ou mauvais malade), possibilités vis-à-vis de ma condition (gagner tout de même ma vie, etc.), un malade ne possède ni plus ni moins de possibilités, qu'un bien portant ; il a son éventail de possibles comme l'autre et il a à décider sur sa situation, c'est-à-dire assumer sa condition de malade pour la dépasser (vers la guérison ou vers une vie humaine de malade avec de nouveaux horizons). Autrement dit, la maladie est une *condition* à l'intérieur de laquelle l'homme est de nouveau libre et sans excuses. Il a à prendre la responsabilité de sa maladie. Sa maladie est une excuse pour ne pas réaliser ses possibilités de non-malade mais elle n'en est pas une pour ses possibilités de malade qui sont aussi nombreuses. (Il y a par exemple un *Mitsein* du malade avec son entourage qui réclame autant d'inventivité, de générosité et de tact de la part du malade que sa vie de bien portant.) Reste qu'il n'a pas voulu cette maladie et qu'il doit à présent la *vouloir*. Ce qui n'est pas *de lui* [...], c'est la brusque suppression des possibilités. Ce qui est *de lui* c'est l'invention immédiate d'un projet nouveau à travers cette brusque suppression. »¹⁰

L'égalité, et l'équité des chances ne signifient pas nivellement des différences individuelles qui résultent des inégalités de talents et d'aptitudes équitablement

⁸ Lennart Nordenfelt. Action, capacité et santé. In E Giroux et M Lemoine, *Philosophie de la médecine. Santé, maladie, pathologie*. Paris, Vrin, Librairie philosophique, 2012, 265-296.

⁹ Lennart Nordenfelt. Action, capacité et santé. In E Giroux et M Lemoine, *Philosophie de la médecine. Santé, maladie, pathologie*. Paris, Vrin, Librairie philosophique, 2012, 265-296.

¹⁰ J.-P. Sartre, *Cahiers pour une morale*, Paris, Gallimard, « Bibliothèque de philosophie », 1983, p. 448

développés. Mais cela conduit à restaurer la gamme équitable d'opportunités, en fonction de ce qu'ils auraient eu si les institutions sociales étaient plus justes et moins inégales. L'altération du fonctionnement normal par une maladie ou un handicap diminue les opportunités par rapport à la gamme normale de compétences et de talents. Il s'agit alors de maintenir le fonctionnement normal en répondant aux besoins de santé, cela permet de majorer l'éventail des talents et aptitudes, une redistribution des opportunités, une nécessité d'un principe d'égalité équitable de chances par les institutions. C'est une façon naturelle d'étendre la conception de Rawls.¹¹

2. Selon le niveau socio-économique

De nombreux auteurs soulignent le rôle de l'impact de déterminants socio-économiques sur la santé, rôle plus important que celui des soins, de sorte que si nous voulons justice et santé, il faut aussi tenir compte des déterminants sociaux de la santé, non seulement une justice des soins de santé mais une redistribution d'autres biens (revenus, maison, travail etc.). Du coup la justice pour les soins de santé n'est pas spéciale, mais relève de la théorie globale de la justice.¹²

Pour N Daniels, il y a des déterminants sociaux pour la santé. Et ce sont justement les inégalités sociales qui induisent des inégalités en termes de santé. La justice sociale est une étape importante pour améliorer la santé, car elle améliore notre bien-être social et politique et donc notre santé mentale et physique. La prospérité d'un pays est liée à sa santé (par exemple la durée moyenne de vie est liée au PIB par personne). La culture, l'organisation sociale, la politique gouvernementale déterminent le niveau de santé de la population, de même que les conditions matérielles nécessaires à la santé : nutrition et logis adéquats, conditions sanitaires. Des études aux Etats-Unis montrent que dans des zones de fortes inégalités de revenus il y a un excès de décès en comparaison avec des zones de faibles inégalités de revenus, cela concerne en particulier les décès de causes cardio-vasculaires. Il y a un lien direct entre niveau économique et niveau de santé. Les états (aux Etats-Unis) avec de grandes inégalités de revenus investissent moins dans

¹¹ Daniels Norman, « L'extension de la justice comme équité à la santé et aux soins de santé ». *Raisons politiques*, 2009/2 n° 34, p. 9-29.

¹² Shlomi Segall. Is Health (Really) Special? Health Policy between Rawlsian and Luck Egalitarian Justice, *Journal of Applied Philosophy*, Vol. 27, No. 4, 2010

l'éducation, moins de personnes sont assurées, on constate une diminution du budget social. L'auteur conclut que le niveau d'éducation a un effet direct sur la santé.¹³

Un rapport récent, en France : « Mieux dépenser pour la santé de tous ? » montre combien des inégalités sociales et territoriales de santé induisent des différences d'espérance de vie (selon profession, environnement, logement, éducation, conditions de vie et de travail plutôt que selon accès aux soins), avec un renoncement à certains soins (soins dentaires, lunettes, consultations,...). Ce rapport soulève plus particulièrement les problèmes d'éducation à la santé, de prévention primaire (déterminants environnementaux et sociaux de la santé, modes de vie des personnes, etc.), de dépistage ou prévention secondaire (régulièrement remis en cause et refroidissant ainsi l'adhésion individuelle à une culture de dépistage).¹⁴

Les décès sont liés à de mauvaises habitudes de vie : consommation de tabac et d'alcool, problèmes diététiques, manque d'exercice. Les personnes aisées vivent plus longtemps et ont moins de comorbidités dans les pays développés et ceux en voie de développement. La compliance aux procédures médicales joue un rôle. Les personnes qui investissent davantage dans l'éducation, investissent davantage dans la santé. Un déterminant important des comportements est la conviction, les personnes qui pensent que fumer pose un plus grand risque, fument moins.¹⁵

3. Selon le besoin et le désir

Les besoins en termes de santé sont cependant très variables d'une personne à l'autre, y compris dans des situations pathologiques similaires. De plus on assiste à une évolution du système avec une affirmation forte des préférences autonomes de la « personne malade », la recherche d'une « qualité de vie », la révélation de sa préférence en matière de prise en charge. Le point de vue du patient n'est réductible à aucun autre, et surtout pas celui du soignant.¹⁶ Comment peut-on alors tenir compte des besoins

¹³ Norman Daniels. Justice, Health, and Healthcare. *The American Journal of Bioethics*, 2001, Volume 1, Number 2, p. 2-16

¹⁴ Rapport Mieux dépenser pour la santé de tous? Semaines sociales de France - Octobre 2013 [DE9penser+mieux+pour+la+sante+de+tous.pdf](http://www.ssf-fr.org/offres/doc_inline_src/56/DE9penser%2Bmieux%2Bpour%2Bla%2Bsante%2Bde%2Btous.pdf)

¹⁵ David M. Cutler and Edward Glaeser, What Explains Differences in Smoking, Drinking, and Other Health-Related Behaviors? *The American Economic Review*, Vol. 95, No. 2, Papers and Proceedings of the One Hundred Seventeenth Annual Meeting of the American Economic Association, Philadelphia, PA, January 7-9, 2005 (May, 2005), pp. 238-242

¹⁶ Claude Le Pen. « Patient » ou « personne malade » ? Les nouvelles figures du consommateur de soins. *Revue économie*. Vol 60, No 2, le marché de la santé : efficience, équité et gouvernance, mars 2009, p 257-271

individuels, voire des désirs de chacun ? Certains besoins sont vitaux (manger, s'habiller, avoir de l'exercice, prendre du repos, ...), alors que d'autres besoins dépendent de projets spécifiques. De plus les besoins en santé sont certes maintenir, restaurer, apporter des équivalents à un fonctionnement normal, mais qu'en est-il des services de santé dans le but de réaliser des objectifs personnels (grossesse non désirée, chirurgie esthétique) ?¹⁷ Comment définir une attitude équitable, capable de couvrir les besoins ? Est-ce qu'alors un système d'assurance est paternaliste ou inefficace si des personnes dépensent leurs ressources pour d'autres biens que la santé ?¹⁸

D'après Amartya Sen il n'y a pas de différence entre des personnes malades et celles qui ne parviennent pas à s'adapter. Cela peut conduire à un risque d'injustice lorsque l'allocation du budget de santé ne donne pas priorité à la résolution des cas dans lesquels l'adaptation est difficile.¹⁹

Pour Daniels l'impact de la maladie sur le bien-être (satisfaction du désir, bonheur, utilité) n'est pas une base pour penser la justice distributive (une bonne santé est importante pour le bonheur, mais maladie ou handicap ne signifient pas absence de bonheur, mêmes si elles réduisent les possibilités). Il y a alors une obligation morale de déterminer les besoins de santé avec un impact plus objectif de la possibilité du sujet que l'impact plus subjectif du bonheur. (C'est ce que Rawls souligne avec les biens premiers). Nous devons assister l'autre selon ses besoins de soins mais pas nécessairement avec les autres choses pouvant lui apporter bonheur.²⁰ Le but de la justice n'est pas la joie ou la satisfaction de désirs, mais apporter aux individus ce qui est acceptable, leur permettant de poursuivre joie et intérêts propres. L'individu reste responsable des choix de ses fins, ainsi il n'y a pas d'injustice s'il n'a pas suffisamment de moyens pour atteindre des fins extravagantes. Le rôle de l'institution est d'apporter une égale opportunité, de maintenir et de restaurer un état de santé. Cela ne résout pas la problématique de la responsabilité individuelle²¹.

¹⁷ Norman Daniels. Health-Care Needs and Distributive Justice. *Philosophy and Public Affairs*. 1981, Vol. 10, No 2, p. 146-179.

¹⁸ Norman Daniels. Justice, Health, and Healthcare. *The American Journal of Bioethics*, 2001, Volume 1, Number 2, p. 2-16

¹⁹ Philippe Tessier. Harsanyi, Sen ou Bentham. Quelle perspective adopter pour l'évaluation du bien-être en santé ? *Revue économie*. Vol 60, No 6 (nov 2009), p 1309-1333

²⁰ Norman Daniels. Justice, Health, and Healthcare. *The American Journal of Bioethics*, 2001, Volume 1, Number 2, p. 2-16

²¹ Norman Daniels. Health-Care Needs and Distributive Justice. *Philosophy and Public Affairs*. 1981, Vol. 10, No 2, pp. 146-179.

La justice distributive

1. Le principe de justice en santé

Que signifie le concept d'équité en santé? Des chances égales de bénéficier des services du système de santé public ? Un droit d'avoir accès aux mêmes traitements et aux mêmes résultats en vue d'une quantité et d'une qualité de vie, si c'est médicalement possible ?²² Un objectif pour maintenir pour chacun un fonctionnement lui permettant d'assurer son rôle dans son quotidien, dans la société ?

L'efficacité de l'allocation des ressources et la maîtrise des dépenses de santé ont des conséquences sur l'équité dans l'accès aux soins. Différentes approches proposent des types de réponses distincts. L'approche conséquentialiste (Hume, Bentham, Mill) insiste sur les conséquences des actions pour déterminer leur justesse morale, l'approche déontologique (Kant) voit des obligations et des droits déterminés en dehors de la considération des conséquences de nos actions. Concilier ces deux approches et utiliser une pluralité de principes permettraient de faire des choix et de prendre des décisions en matière de santé.²³

La revendication de justice résulte de la contestation de l'ordre établi, notamment par les aléas de la nature et par l'économie, au nom d'une exigence d'égalité. Ainsi est-ce que la justice implique 1) la maximisation du bien-être total, 2) la maximisation du bien-être des plus mal lotis ou 3) la réalisation d'une situation où chacun a une probabilité acceptable d'atteindre le même niveau de bien-être que les autres ? Or lorsque la recherche d'égalité tend à corriger toutes les inégalités (qui existent au départ et qui surviennent selon des efforts individuels aux résultats inégaux), elle ne favorise pas l'efficacité. Prenant acte de ce fait, Rawls a proposé une élaboration modérée de la conception (2) : l'inégalité peut être tolérée seulement si elle joue en faveur des plus mal lotis. La justice pourrait être une chance raisonnable pour tous d'atteindre l'égalité de bien-être.²⁴

²² Friedrich Breyer. Health Care Rationing and Distributive Justice, RMM Vol. 0, *Perspectives in Moral Science*, ed. by M. Baurmann & B. Lahno, 2009, 395-410

²³ Maryse Gadreau. Economie et éthique en santé du calcul au jugement de valeur. *Revue de philosophie économique*, 2009/1, Vol. 10, p. 3-17

²⁴ Joseph Brunet-Jailly. Quels critères pour une juste répartition des soins ? *Esprit*. N°271. 2001/01, p. 98-113.

Pour John Rawls, l'objet d'une théorie de la justice distributive ne doit pas être de savoir comment diviser ou répartir des biens, mais plutôt de préciser le mécanisme ou la procédure de répartition de ce qu'il appelle les biens premiers (libertés de base et droits fondamentaux, les droits associés à des positions sociales, les revenus et la fortune). Ces biens doivent être distribués également, sauf si une distribution inégale bénéficie au groupe le plus désavantagé de la société. Chacun doit avoir une possibilité ou une chance égale d'obtenir ces biens. Pour l'économiste Amartya Sen la théorie de la justice doit plutôt reposer sur l'égalité ou l'équité de ce que peuvent faire, être ou devenir des personnes, et non l'égalité ou l'équité de la répartition des biens premiers. Cette approche évalue le bien-être des personnes en terme de leurs fonctionnements (réalisation de soi, activités) et de leurs capacités (capabilités).²⁵

John Rawls, le grand penseur du principe de justice, n'a cependant pas abordé le domaine de la santé. C'est Norman Daniels qui propose l'application de ce principe à la santé.²⁶ La première priorité est le maintien d'un fonctionnement normal de l'individu et qui lui permet de jouer son rôle, de prendre sa place : le principe de justice distributive doit garantir une égale possibilité de jouer son rôle ou de donner une priorité pour retrouver cette possibilité à ceux qui l'ont perdu (*fair equality of opportunity* chez Rawls dans l'accès au travail). Cela limite la discrimination, mais nécessite en plus des mesures sociales positives qui corrigent les effets négatifs des possibilités plus faibles.

Cette approche par la possibilité de chacun, en termes de prévention et traitement de maladies ou de handicap est rationnelle, permet assistance à chacun dans un système de santé coopératif. Il propose une préférence aux personnes qui ont un problème par rapport à ceux qui vont « médicalement » bien. Les soins de santé doivent permettre un fonctionnement normal de l'individu, y compris prévention, pathologies aiguës et chroniques.

Ainsi chaque société doit déterminer quelle part elle laisse à la santé. La réponse est aisée si la société accepte les principes de justice distributive qui limite les inéquités en termes de santé. Malheureusement il n'y a pas toujours de consensus pour le niveau de santé, avec des avis partagés en ce qui concerne les besoins de santé, même s'il existe un accord sur certains principes (par exemple l'accès aux soins).

²⁵ d'après Alain Leplège, Justice et science dans le domaine du handicap. *Champ psychosomatique*, 2009/3, n° 55, p. 97-109

²⁶ Norman Daniels. Justice, Health, and Healthcare. *The American Journal of Bioethics*, 2001, Volume 1, Number 2, p. 2-16

En l'absence de consensus pour des problèmes moraux controversés, et plus généralement les principes de justice en termes de santé, il faut faire appel à un processus équitable pour arriver à des solutions et trouver une légitimité pour prendre des décisions rationnelles. Ce processus doit tenir compte des nombreuses contraintes, en particulier la « *accountability for reasonableness* », la responsabilité d'être raisonnable.²⁷

Cela laisse en suspens la question de l'impact de la maladie sur le bien-être, celle de savoir si la satisfaction du désir et du bonheur peuvent être une base pour penser la justice distributive, celle de savoir si les besoins de santé doivent avoir un impact objectif sur la possibilité du sujet ou seulement un impact subjectif de bonheur.

Pour N Daniels, le but de la justice n'est pas la joie ou la satisfaction de désirs, mais d'apporter à l'individu ce qui est acceptable, ce sur quoi il peut poursuivre joie et intérêts propres, mais l'individu reste responsable des choix de ses fins. Ainsi il n'y a pas d'injustice si on n'a pas suffisamment de moyens pour atteindre des fins extravagantes. Le rôle des institutions est d'apporter une égalité d'opportunités.²⁸

2. Faire un choix

2.1. Exemples

Un exemple est la distribution des organes dans le cadre de la transplantation, une gestion de la rareté en termes d'organes est possible. L'algorithme élaboré par l'agence de biomédecine montre une allocation des organes qui respecte une juste répartition et qui gère une pénurie²⁹ :

Le système français de répartition des organes : la recherche d'un équilibre entre équité et efficacité. Les règles de répartition des greffons prélevés sur personnes décédées sont fondées sur un objectif de répartition et d'attribution les plus équitables possibles, tout en préconisant le choix du meilleur receveur pour rechercher l'utilisation optimale des greffons. Pour y parvenir, ces règles font référence à la notion de priorité et à la dimension territoriale. Elles tiennent compte des contraintes techniques et logistiques liées au prélèvement, aux possibilités de transports des greffons et à leur durée et au maintien de la qualité du greffon. Le système s'appuie sur des priorités pour certaines catégories de patients. Un greffon peut notamment être proposé prioritairement et successivement au bénéfice : des receveurs dont la vie est menacée à très court terme, des receveurs dont la probabilité d'obtenir un greffon est très faible, des enfants.

²⁷ Norman Daniels. Justice, Health, and Healthcare. *The American Journal of Bioethics*, 2001, Volume 1, Number 2, p. 2-16

²⁸ Norman Daniels. Health-Care Needs and Distributive Justice. *Philosophy and Public Affairs*. 1981, Vol. 10, No 2, p. 146-179.

²⁹ http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_annuel_vdef.pdf, page 39.

En l'absence de patients prioritaires, l'attribution se fait soit à un patient à l'aide d'un score (foie, rein), soit à une équipe de greffe par échelons géographiques successifs : local – interrégional – national, selon les règles spécifiques à chaque organe. (...)

Le score est une grandeur, calculée à partir de critères médicaux et logistiques et exprimée en points, affectée à chaque receveur potentiel d'un greffon donné. C'est la somme d'un ensemble de composantes, chaque composante étant définie par un critère et sa pondération. Il permet le classement des receveurs potentiels selon un rang qui déterminera l'ordre des propositions de greffons.

La régulation des prélèvements d'organes ainsi que la répartition et l'attribution des greffons sont assurées, au sein de l'Agence de la biomédecine, par les services de régulation et d'appui interrégionaux (SRA) et le pôle national de répartition des greffons (PNRG). (...)

La phase de répartition et d'attribution des greffons est gérée par le PNRG. Pour chaque greffon, le PNRG édite la liste d'aide au choix des receveurs (produite par le logiciel Cristal, cette liste résulte de l'application des règles de répartition à la liste des malades en attente) et propose le greffon aux équipes de greffe dans l'ordre de la liste, jusqu'à son attribution à un patient ou une équipe selon l'organe considéré.

Par contre lorsqu'il s'agit de ressources en termes d'argent, le questionnement n'est plus le même. Plusieurs exemples de choix sont connus et décrits. Il y a l'exemple du tirage au sort pour désigner les patients susceptibles d'avoir accès à la trithérapie dans l'infection au VIH en 1996 (devant l'impossibilité matérielle à fournir suffisamment de médicaments pour que tous puissent être traités), ce tirage au sort a été refusé par les médecins et les associations de patients. Finalement le traitement a pu être disponible pour tous.³⁰

D'autres exemples sont rapportés dans d'autres pays.³¹ En Grande Bretagne et dans les années 70, il a été décidé de limiter des interventions au-delà d'un certain âge, et selon la typologie de patients.

Dans les années 1990 et en Oregon la décision a été prise de se désengager de certains types de transplantations d'organes coûteuses au profit de l'inclusion d'une tranche plus large de la population pour l'accès aux soins, jusqu'à ce que toutes les personnes sous le seuil de pauvreté aient obtenu des soins de base. En Californie le choix a été de maintenir une couverture totale, mais de couvrir moins de citoyens.

En 1994, au Danemark, le choix a été de ne pas faire de réanimation, de dialyse ou de rééducation au-delà de 70 ans.

Ces décisions ne relèvent pas de l'autorité gouvernementale ou du système de couverture sociale, mais sont imposées naturellement dans les pratiques et l'organisation du travail.³²

³⁰ Dalgarrondo, P Urfalino. Choix stratégique, controverse et décision publique. Le cas du tirage au sort des malades du sida. *Revue française de sociologie*. 2000, 41-1, p 119-157

³¹ Myriam Le Sommer-Péré. Conflits de valeurs et justice distributive dans une population vieillissante. *Perspectives soignantes*, 2004, 19, 6-16.

2.2. Selon quelles valeurs ?

Faut-il donner priorité aux traitements produisant le plus grand bénéfice en termes de santé au vu du patient traité, même le patient le plus malade, sans mettre de degré de priorité ? Ou alors faut-il donner priorité au patient qui a le meilleur pronostic : donner la chance à tous ceux qui pourraient en bénéficier ou donner les ressources à celui qui a un meilleur pronostic ? Ou alors apporter des bénéfices moindres à la majorité plutôt que meilleur bénéfice à une minorité ?³³

Si on envisage l'hypothèse de faire un choix, il faut se donner les moyens de faire un choix juste. Cela soulève de nombreuses interrogations. Surtout, il faut une définition fondée sur la connaissance des avantages espérés et des coûts, de critères précis qui permettront de choisir ceux à qui une thérapie serait proposée. Cela signifie concilier justice et autonomie.³⁴ Ensuite faut-il envisager une allocation des ressources identique à chaque citoyen ou selon l'intérêt que peut avoir chacun ? Quelles préférences sont acceptables ou légitimes ?³⁵

On pourrait classer les interventions en fonction du gain en espérance et qualité de vie que chacune peut procurer si l'on y consacre un montant donné de ressources. Coût par année de vie corrigée de l'invalidité ou par année actualisée de vie gagnée ? Mais comment alors traiter dans l'équité ceux qui sont au départ dans des situations inégales ?³⁶ On peut faire la liste des critères pertinents, positifs et négatifs. Puis une hiérarchisation selon les niveaux d'allocations (relation patient-médecin, puis institutions, puis société), selon la nature des biens en jeu (divisibles ou indivisibles) et leur (in)disponibilité actuelle et future.³⁷ D'autres possibilités seraient le tirage au sort, l'âge, le statut (sexe, couleur de peau, nationalité, résidence,...), l'efficacité (effets attendus pour le bénéficiaire et la collectivité), le mérite (caractéristiques et

³² Myriam Le Sommer-Péré. Conflits de valeurs et justice distributive dans une population vieillissante. *Perspectives soignantes*, 2004, 19, 6-16.

³³ Norman Daniels. Justice, Health, and Healthcare. *The American Journal of Bioethics*, 2001, Volume 1, Number 2, p. 2-16

³⁴ Joseph Brunet-Jailly. Quels critères pour une juste répartition des soins ? *Esprit*. N°271. 2001/01, p. 98-113.

³⁵ Friedrich Breyer, Health Care Rationing and Distributive Justice, RMM Vol. 0, *Perspectives in Moral Science*, ed. by M. Baurmann & B. Lahno, 2009, 395-410

³⁶ Joseph Brunet-Jailly. Quels critères pour une juste répartition des soins ? *Esprit*. N°271. 2001/01, p. 98-113.

³⁷ Bernard Baertschi. Justice et santé. Chacun doit-il recevoir des soins en proportion de ses besoins ? *Revue de Métaphysique et de Morale*, No. 1, Domaines de la justice distributive (janvier-mars 2002), p 83-101.

comportements passés des postulants),... Interviennent aussi des motivations et sentiments moraux : altruisme, réciprocité, sens de l'équité, en marge de l'intérêt.³⁸

Cela signifie aussi qu'il y a des jugements de valeur implicites. Chaque méthode d'évaluation (coût / efficacité, coût / utilité, coût / bénéfice) a implicitement son propre critère d'équité. Par exemple pour le rapport coût / utilité : selon le nombre d'années de vie gagnées, obtient-on la même valeur de vie gagnée quel que soit le bénéficiaire ? Pour le rapport coût / bénéfice : est-ce qu'un euro représente la même valeur pour la collectivité quel que soit celui qui le reçoit ? On priorise souvent les actions de soins bénéficiant aux plus riches. Ou faut-il donner la priorité aux jeunes, à ceux qui ont pris soin de leur santé, ceux qui ont charge de famille ?³⁹

Selon l'algorithme retenu n'y a-t-il pas aussi un risque que le pire état est susceptible de recevoir toutes les ressources ? Pourtant toute vie humaine a une valeur intrinsèque, il faudrait donc donner une chance proportionnelle à chacun, en particulier donner une chance à celui dont le pronostic est le plus sombre.⁴⁰

Si les ressources sont limitées et pour respecter l'autonomie, il n'y a pas d'autre choix que de sélectionner ceux qui seront soignés et de priver les autres de soins, mais avec leur consentement. On ne peut pas obtenir ce consentement dans le contexte clinique, mais par accord de tous sur les règles qui s'appliqueront aux cas individuels et assureront la justice des décisions individuelles impliquant l'emploi de fonds publics.⁴¹

Mais la justice dans le soin ne donne pas de bonne réponse à certaines questions concernant un quelconque rationnement. Les choix de distribution restent contestables, même si des philosophes travaillent sur des principes, il n'y a pas de consensus. Et en l'absence de consensus sur les principes de distribution, il faut un processus équitable pour établir légitimement les décisions d'allocation de ressources critiques.

2.3. Selon quel système de santé ?

Un système de santé doit tenir compte de la problématique de la part de ressources que la société et le politique veulent dédier à la santé (la santé est-elle un bien premier ?). Un choix se basera sur les valeurs adoptées par une société, et en

³⁸ Maryse Gadreau. Economie et éthique en santé du calcul au jugement de valeur. *Revue de philosophie économique*, 2009/1, Vol. 10, p. 3-17

³⁹ Maryse Gadreau. Economie et éthique en santé du calcul au jugement de valeur. *Revue de philosophie économique*, 2009/1, Vol. 10, p. 3-17

⁴⁰ Bernard Baertschi. Justice et santé. Chacun doit-il recevoir des soins en proportion de ses besoins ? *Revue de Métaphysique et de Morale*, No. 1, Domaines de la justice distributive (janvier-mars 2002), p 83-101.

⁴¹ Joseph Brunet-Jailly. Quels critères pour une juste répartition des soins ? *Esprit*. N°271. 2001/01, p. 98-113.

fonction du système de santé dont elle s'est dotée. Différents modèles existent dans différents pays (modèles libéral, égalitaire, utilitariste, communautariste, voir annexe 1). Se pose ainsi la question de ce qui est en charge à l'individu ou en charge à la communauté (très variable selon le système de santé, le niveau socio-économique de la personne, de ses choix de vie, de ses valeurs en termes de durée de vie et qualité de vie, de ses désirs et besoins). Une assurance qui ne prendrait en charge que les dépenses liées à la sévérité et la gravité de la maladie et non pour la consommation habituelle de soins de santé ? Ou une couverture maximale avec le risque d'augmenter l'utilisation des moyens de santé ?

Différentes questions se posent concernant notre système de santé. Certains choix sont soit déjà faits, soit le sont de fait, d'autres questions se posent:

- Régulation par l'offre : *numerus clausus* des professions médicales, remboursement des actes de soins.
- Régulation par la demande : imposition de filières de soins, augmentation de ce qui est à la charge du patient.
- Un système à deux vitesses, une publique et basique pour tous et une supplémentaire pour ceux qui paient est inévitable. Cela ne conduit pas à un système de double classe, à condition que chaque citoyen puisse décider des services supplémentaires qu'il demande. Cela nécessite un débat public.⁴²
- Un reste à charge suffisamment dissuasif, mais point trop pour éviter le non-recours aux soins : le financement collectif et solidaire des soins entraîne une quasi ignorance du coût des actes prodigués et des médicaments consommés. Cela représente un encouragement à l'inflation à la consommation de médicaments et d'actes.
- Un déremboursement total ou partiel du petit risque.
- Une rémunération des prescripteurs comprenant un niveau forfaitaire (maladies chroniques, permanence des soins, etc.) et un niveau variable selon les actes (tarifs adaptés).⁴³

⁴² Friedrich Breyer, Health Care Rationing and Distributive Justice, RMM Vol. 0, *Perspectives in Moral Science*, ed. by M. Baumann & B. Lahno, 2009, 395-410

⁴³ Jean Marie Clément. Notions essentielles d'économies de la santé : les questions. *Le journal de l'administration hospitalière*, n°99, août 2012, 1-8

2.4. Qui peut faire le choix ?

2.4.1. La sollicitude du professionnel

Dans un très bel article P. Norvedt demande « Comment trouver la juste mesure entre une justice universelle et le droit de l'individu de proximité ? » Il défend l'idée que la justice doit être tempérée lorsque cela concerne la personne d'autrui. Même si le but est l'accès égal au système de santé pour tous ceux qui en ont besoin, avec nécessité d'une justice distributive, une possibilité de soin pour un patient individuel doit être possible.⁴⁴ Le soignant a une obligation de soin envers son patient. Mais ce soin particulier doit être mesuré, pesé selon les besoins des autres patients potentiels. Le challenge moral n'est pas seulement comment être bon pour celui qui est proche, mais comment être bon non seulement pour celui qui est proche mais aussi pour celui qui est son proche et celui qui est proche de son proche. La justice est économie et politique, pesant et mesurant. Elle est nécessaire, mais c'est le rôle de l'état. Il restera en permanence un conflit entre compassion dans une situation singulière et demande d'impartialité et maximalisation du bien demandé par la justice. Pour Levinas, la base de la moralité n'est pas dans une justice impartiale mais dans un fragile « je suis là ».

2.4.2. L'institution : le lieu d'exercice de la justice

« La justice présente des traits éthiques (...) pour l'essentiel une exigence d'égalité ».⁴⁵ Paul Ricoeur situe cette justice comme égalité entre ceux qui ne seront jamais des visages, mais plutôt sous forme d'un plaidoyer pour l'anonyme. Il s'agit de trouver la juste part, soit une séparation entre ce qui appartient à l'un à l'exclusion de l'autre, soit un lien de coopération que le partage instaure et renforce.⁴⁶ Mais la notion d'égalité doit être complétée par celle de l'équité : « telle est la nature de l'équitable : c'est d'être un correctif de la loi, là où la loi a manqué de statuer à cause de sa généralité. »⁴⁷ Ou comme le précise P. Ricoeur, l'équité est un autre sens de la justice, « après avoir traversé les épreuves et conflits suscités par l'application de la règle de justice ».⁴⁸

⁴⁴ P. Norvedt. Levinas, justice and health care. *Medicine, Health Care and Philosophy* 6: 25–34, 2003.

⁴⁵ P Ricoeur, *Soi-même comme un autre*. Paris, Seuil, 1990, p. 227.

⁴⁶ D'après P Ricoeur, *Soi-même comme un autre*. Paris, Seuil, 1990, p. 264-265

⁴⁷ Aristote, *Éthique à Nicomaque*. V, 14, 1137, b25.

⁴⁸ P Ricoeur, *Soi-même comme un autre*. Paris, Seuil, 1990, p. 305

Il s'agira d'« inventer les conduites qui satisferont le plus à l'exception que demande la sollicitude en trahissant le moins possible la règle. »⁴⁹ Cela engendre des situations conflictuelles, Paul Ricoeur met en avant trois lieux de régulation : l'institution⁵⁰, les individus qui prennent part à l'institution⁵¹ et le débat public⁵². « C'est toujours par rapport à des biens extérieurs et précaires, en rapport à la prospérité et à l'adversité, que le vice de vouloir avoir toujours plus et l'inégalité se déterminent. Or ces maux et ces biens adverses sont précisément des biens à partager, des charges à répartir. C'est ce partage qui ne peut pas ne pas passer par l'institution ».⁵³

Mais le débat entre plusieurs est aussi indispensable : « l'arbitraire du jugement moral en situation est d'autant moindre que le décideur – en position ou non de législateur – a pris conseil des hommes et des femmes réputées les plus compétents et les plus sages. La conviction qui scelle la décision bénéficie alors du caractère pluriel du débat. »⁵⁴

3. Proposition de N. Daniels

N. Daniels s'interroge sur la nature du principe moral de justice. Il propose un procédé qui pourrait être accepté par tous, permettant de prendre une décision, un processus tenant compte des nombreuses contraintes, en particulier de la responsabilité d'être raisonnable (« *accountability for reasonableness* »). La délibération publique n'est pas nécessairement une procédure démocratique organisée, dans la mesure où elle peut inclure une délibération concernant la réglementation d'un système de santé. Elle peut avoir différentes formes dans le domaine des institutions, transférable dans la politique législative dans certaines circonstances, elle peut avoir aussi une fonction éducative. Le public doit devenir familier avec ce besoin de limites et de choix.⁵⁵

Quatre conditions sont nécessaires :

⁴⁹ P Ricoeur, *Soi-même comme un autre*. Paris, Seuil, 1990, p. 312

⁵⁰ « C'est aux institutions que s'applique d'abord la vertu de justice (...) une justice distributive (...) partage juste et juste part sous l'égide de l'idée d'égalité » P Ricoeur, *Soi-même comme un autre*. Paris, Seuil, 1990, p. 264

⁵¹ « L'institution considérée comme règle de distribution n'existe que pour autant que les individus y prennent part » P Ricoeur, *Soi-même comme un autre*. Paris, Seuil, 1990, p. 234

⁵² « Le débat public et la prise de décision qui en résulte constituent la seule instance habilitée à corriger l'omission que nous appelons aujourd'hui « crise de légitimation » P Ricoeur, *Soi-même comme un autre*. Paris, Seuil, 1990, p. 305

⁵³ P Ricoeur, *Soi-même comme un autre*. Paris, Seuil, 1990, p. 233

⁵⁴ P Ricoeur, *Soi-même comme un autre*. Paris, Seuil, 1990, p. 317

⁵⁵ Norman Daniels. Justice, Health, and Healthcare. *The American Journal of Bioethics*, 2001, Volume 1, Number 2, p. 2-16

1. Publicité : les décisions concernant les nouvelles technologies et leurs indications rationnelles (ou d'autres décisions dans des situations limites) doivent être accessibles au public
2. Conditions de pertinence : tenir compte des besoins de santé à des conditions raisonnables de ressources. Cela fait appel à des raisons et principes acceptés comme essentiels par la société, qui est disposée à trouver des terrains de coopération qui sont justifiés.
3. Conditions d'appel : il s'agit d'une procédure permettant une révision des décisions prises, y compris au vu d'évidence ou d'arguments nouveaux.
4. Conditions d'exécution : contrôle que les points 1 à 3 sont suivis.

La première condition est l'accessibilité pour le public concerné. Ceci est d'autant plus important que de telles décisions peuvent faire jurisprudence. Ce type de jurisprudence présume que si certains ont été traités de cette manière, tenant compte de certains principes, alors d'autres dans des situations similaires peuvent être traités de manière analogue. Aller à l'encontre nécessite de montrer que le cas nouveau est différent du précédent, justifiant un autre traitement, ou alors qu'il y ait des raisons de ne pas faire le traitement prévu ou de ne pas tenir compte des principes antérieurs. La jurisprudence ne signifie pas infaillibilité, mais oblige à tenir compte pourquoi la décision antérieure a été prise. Cela nécessite transparence et cohérence. Ce système se veut équitable car des situations ont été traitées de manières similaires, et il y a une évaluation systématique des raisons. Il est plus facile de prendre des décisions équitables. Et la population comprend mieux l'engagement moral des institutions prenant ces décisions.

Les conditions de pertinence représentent deux types de contraintes : avoir une explication raisonnable et avoir une compréhension de la problématique. Ces conditions font appel à la raison (évidence, valeurs et principes) et peuvent être acceptées par tous. Par exemple si le traitement apporte un bénéfice ou l'absence de traitement un désavantage : ce ne sont pas des arguments suffisants. Par contre si le désavantage est plus grand que les désavantages liés à des alternatives disponibles, alors c'est un argument. Mais cela signifie aussi qu'il faut avoir l'ensemble des informations.

Nous avons des valeurs et des préférences différentes. Une vue délibérative impose des contraintes autour de toutes les raisons pouvant intervenir dans le débat.

Cette délibération ne doit pas seulement inclure les cliniciens ou ceux qui prennent la décision, mais un public plus large. Daniels propose même un recours possible à un vote pour surmonter un désaccord, en particulier moral, tous doivent entendre les raisons y compris celles de la minorité. La décision est équitable après une procédure légitime.

Daniels précise cependant que cette délibération ne peut se faire qu'à distance de situation concrète, et concerner plus globalement soit une pathologie, soit une molécule onéreuse. La proposition faite au terme de cette délibération peut ensuite faire jurisprudence pour des situations concrètes.

Des repères

1. Prendre soin de sa santé

La santé dépend certes de la pathologie, des besoins et désirs de la personne, mais est aussi conséquence d'un niveau socio-économique, d'une éducation à la santé, d'un mode de vie et d'une conduite à risques, et est finalement très subjective, en fonction de la personne. Devant cette complexité, est-ce qu'un système de santé public doit donner à chacun la possibilité de reprendre sa place, ou une possibilité équitable de bien-être ou d'avantages, ou doit-il donner une préférence aux personnes qui ont un problème par rapport à ceux qui vont « médicalement » bien ?

Il y a au départ une injustice liée à l'état de santé de chacun et dans la survenue d'une maladie, injustice qui peut être limitée par une meilleure justice sociale, la prévention et une éducation à la santé. Il y a ensuite une injustice dans la capacité d'adaptation de chacun à faire face et à s'adapter à sa situation de maladie ou de handicap, qui à son tour peut être limitée par une aide sociale et sociétale, et une éducation thérapeutique (en particulier dans la maladie chronique). Enfin il y a une troisième « injustice » fonction des besoins et désirs de chacun, et se pose alors la question de la prise en charge par la collectivité de ces demandes individuelles.

Il en va de la responsabilité de chacun de prendre soin de sa santé, qu'il s'agisse de prévention, de règles hygiéno-diététiques, de limites de conduites à risques, de suivi thérapeutique. Les risques de dérives sont nombreux. Il semble essentiel que chacun puisse en prendre conscience, essayer à son niveau de prendre les mesures nécessaires et possibles pour limiter, garder, prévenir un état de santé.

Il en va aussi de la responsabilité collective, en particulier en améliorant le niveau socio-économique des plus démunis, en promouvant une meilleure éducation à la santé, en améliorant la prévention.

Ensuite une valeur qu'il faut évoquer est celle de la solidarité, une obligation liée à la possession commune d'une chose ou d'un droit. Il s'agit d'une obligation asymétrique, inconditionnelle, une obligation sans réciprocité, en particulier envers les plus pauvres et les plus vulnérables, principe de solidarité avec les membres les plus

faibles de la société. Et pour cela les décisions ne peuvent être prises qu'au niveau sociétal et non individuel (choix collectifs), pourtant il convient que tous, et individuellement, en aient le souci, en aient conscience. Il faut utiliser les prestations de santé avec parcimonie, de la part de tous les utilisateurs et prescripteurs. Cela devrait générer une équité, à la fois dans ce qui est donné pour cette solidarité et pour ce qui est utilisé. Dans ce sens la solidarité implique un modèle égalitaire et équitable.

2. Les repères pour le clinicien - prescripteur

2.1. Quelles finalités pour le prescripteur ?

Lorsque le clinicien fait une prescription pour un patient singulier, plusieurs finalités peuvent influencer sa décision. Ces finalités peuvent être en tension les unes avec les autres, complexifiant la démarche du prescripteur.

Une finalité clinique avec la recherche du « bien singulier » du patient considéré en tant que personne unique :

L'objectif est d'adapter au mieux le projet thérapeutique à la volonté exprimée du patient ou à ce qui est perçu de ses repères d'existence en tenant compte de son état clinique, des possibilités techniques et d'un savoir actualisé. Cela signifie qu'il faut tenir compte d'une possible perte de chance si le traitement n'est pas délivré, et d'un possible entrelacement avec des craintes juridiques, réelles ou imaginaires.

Si la perspective thérapeutique est la prolongation de l'existence sans guérison, le médecin va prêter attention aux éventuels effets secondaires du traitement, aux contraintes d'un suivi de traitement sur la vie quotidienne, à la qualité de la vie à venir, à l'insertion du projet thérapeutique dans les repères d'existence du patient, à une éventuelle anticipation de la confrontation à la mort, aux conditions de la fin de vie ...

Cependant, et selon la personnalité du clinicien, il peut être en difficulté pour ne pas proposer un traitement, car l'abstention thérapeutique impliquerait des entretiens émotionnellement complexes avec une confrontation à la limite et à la mort.

Une finalité de recherche :

L'objectif est d'accroître les savoirs sur de nouvelles thérapeutiques afin de participer au « bien commun ».

Cet objectif collectif se croise aussi avec des éléments plus contingents : un intérêt personnel et/ou professionnel du clinicien pour la recherche, des enjeux de carrières avec un impératif de publications et de communications dans des congrès, des conséquences financières pour le service en raison de la valorisation financière des travaux de recherche (laboratoires, financement public...), des exigences institutionnelles.

Une finalité de rechercher une équité

L'objectif est de participer à la détermination collective de ce qui semblerait équitable sans léser les intérêts du patient mais en tenant compte d'éventuels autres patients ainsi que des limites collectives, notamment financières.

Cela implique un positionnement avec des attitudes personnelles variables. Ce peut être un positionnement centré sur un patient : « *je suis l'avocat de mon patient* », une responsabilité collective revendiquée : « *C'est à moi de décider ce qui est juste de faire ou non* », ou des positions intermédiaires en assumant une responsabilité singulière du clinicien mais sans porter la responsabilité de l'ensemble du processus décisionnel. Dans ce cas, cela implique que des strates décisionnelles et de repères collectifs soient posés.

2.2. Quel rapport au savoir ?

Indépendamment de la question des finalités poursuivies, l'attitude du clinicien prescripteur dépend de son expérience, de ses connaissances, mais aussi de son rapport au savoir.

S'il est essentiel d'avoir un savoir actualisé et le plus pertinent possible, il apparaît aussi souhaitable de relativiser la solidité de ces connaissances car le savoir sur les nouvelles thérapeutiques est souvent limité, parfois incertain.

Cette prise de conscience peut orienter le clinicien vers une réflexion épistémologique avec la reconnaissance de la relativité du savoir biomédical sur les nouveaux médicaments et l'intégration de la limite inhérente aux connaissances biomédicales lorsqu'elles sont construites sur des cohortes de patients. En effet, ce qui est exact collectivement n'est pas forcément juste individuellement.

De plus, le savoir biomédical est « fabriqué » par des communautés scientifiques en interaction avec des firmes pharmaceutiques et, comme tout groupe humain, marquées par des intérêts, des effets de mode, une influence des leaders...

Ainsi, s'il demeure essentiel de rechercher le savoir le plus actualisé possible, de faire appel à d'autres experts ou de contacter d'autres équipes, il apparaît aussi nécessaire de reconnaître les creux, les manques, les indéterminations inhérentes à la situation.

2.3. Quels repères cliniques ?

Dans ce contexte de possible croisement de différentes finalités de prescription, dépendantes du patient mais aussi de la personnalité du prescripteur et de son lieu d'exercice professionnel, différents repères cliniques, intriqués les uns dans les autres, peuvent être proposés :

Co-construire un espace et un temps de délibération

Un premier repère est la construction d'un espace, personnel et collectif, ouvert, indéterminé, pluraliste et dialogique. Les conditions de fonctionnement d'un tel espace seraient de tenir compte de la primauté de la délibération sur la décision, de respecter si possible les acteurs et les temporalités de chacun, de favoriser une délibération rationnelle et argumentée.

Mettre en jeu la personne malade considérée dans son unicité

Un des enjeux est de porter une attention à la singularité du patient et à sa dimension psychique, dans un contexte de maladie grave, de perspectives de pertes et de dépendance, et en arrière fond de confrontation à la mort plus ou moins conscientisée et verbalisée par les différents acteurs.

Cette attention à la subjectivité du patient se couple à une volonté de promotion de son autodétermination, s'il le peut et le veut. Cela signifie lui donner une information adaptée (médicament, effets secondaires...), clarifier les enjeux (guérison possible, prolongation, éviter une hémodialyse, amélioration du confort, ...), ouvrir à des choix réels. Cela implique un dialogue sur les représentations et les significations des options thérapeutiques car la perception des options est différente selon la nature des interlocuteurs.

Cette promotion de l'autodétermination se met en œuvre au sein d'une relation étagée dans le temps. Elle se fait dans le cadre d'une délibération régulière, au sein du colloque singulier, pour tendre à définir une visée commune. La question du coût des thérapeutiques peut être ou non abordée. Elle respecte la possible indétermination du patient.

Ouvrir à des choix réels en ne bridant pas une créativité

Cette délibération permet de déterminer différents scénarii en les prolongeant dans le temps. Il s'agit de peser les avantages, les inconvénients, les repères éthiques et de travailler sur la représentation et la signification pour le patient des différents scénarii.

Assumer un rapport à la limite surtout si maladie incurable

Cette recherche créative ne masque pas pour autant les possibles limites qu'elles soient corporelles, thérapeutiques, psychiques ou sociales. Bien au contraire, un des enjeux est de construire un rapport à la limite dans une perspective de solidarité collective.

Prendre en compte l'expertise technique collective

Dans un contexte d'incertitude des savoirs, l'expertise technique collective devient essentielle. Elle apporte des éléments à la délibération mais elle ne peut prétendre la supprimer. C'est là un de ses risques, surtout si le clinicien reste à l'excès focalisé sur le savoir médical. « Sitôt que les choix techniques remplacent les choix éthiques, la technique, bien loin d'être éthiquement neutre, devient éthiquement neutralisante ». ⁵⁶

Délibérer en équipe et en interdisciplinarité

La délibération en équipe introduit des tiers dans le colloque singulier. Elle permet de constituer une représentation de la situation tout en assumant des polarités professionnelles et en maintenant la responsabilité du décideur. Elle peut permettre au décideur d'aborder en plus grande liberté la question de la limite.

Introduire des tiers pour lutter contre les normes personnelles, de services ou d'institutions

Le recours à des tiers externes au service élargit le cadre de la délibération. Il peut éviter les stéréotypies décisionnelles et valoriser la singularité de la situation. Il peut introduire aussi une plus grande créativité.

Définir des visées et les mettre en œuvre de manière cohérente

Une fois la décision prise, il est souhaitable de définir en anticipation des critères, et de fixer des temps d'évaluation pour reconsidérer le bien-fondé de la décision.

⁵⁶ D. Folscheid, Science, technique et médecine, in D. Folscheid, B. Feuillet-LeMintier, J.-F. Mattei, *Philosophie, éthique et droit de la médecine*, PUF, Paris, 1997, p. 177.

Relire à distance

La relecture à distance tiendra compte des conséquences des choix faits, mais aussi des critères décisionnels retenus et de la forme du processus de délibération.

Communiquer dans les communautés médicales ou pharmaceutiques

A terme, dans une visée prospective, il semble souhaitable de rendre davantage compte, auprès de la communauté scientifique, des essais thérapeutiques, certes « positifs », mais aussi « négatifs ».

2.4. Comment construire un rapport à l'équité ?

La présentation de ces repères cliniques ne résout pas le problème de l'équité.

Si le choix doit demeurer singulier, la recherche d'une équité se construit aussi dans un cadre institutionnel grâce à la construction de repères collectifs, sur lesquels le décideur pourra s'appuyer. Ces repères pourront s'élaborer en suivant la proposition de N Daniels, ou en s'inspirant du niveau déontologique du jugement médical de Ricoeur.⁵⁷ Le décideur peut se référer à des recommandations normatives émanant de collectifs constitués par des groupes institutionnels de l'établissement, les sociétés savantes ou des instances nationales telles l'HAS.

Cette formalisation des repères collectifs est essentielle. Leur absence est source de tensions répétitives entre administration-médecins-pharmaciens avec des oppositions fonctionnelles et des injonctions paradoxales.

Mais ces critères collectifs ne suffisent pas. Une médiatisation vers la société civile est nécessaire. En effet, une des difficultés actuelles pour élaborer ces questions est que les choix effectifs ne sont pas assumés collectivement et médiatiquement. Ainsi, peu de français connaissent le principe de la T2A (la tarification à l'activité), alors qu'il influe fortement sur l'organisation des institutions et les finalités du soin. De plus, si certains choix sont médiatisés, ils sont parfois non suivis ou se font aux dépens d'autres catégories de patients sans que ce ne soit publiquement énoncé. Or, dans un contexte de limites financières, un des enjeux est de construire collectivement un rapport à la solidarité et l'équité sans occulter la confrontation aux limites. C'est donc la question de la responsabilité politique qui est posée.

⁵⁷ P. Ricoeur, Les trois niveaux du jugement médical : jugement prudentiel, jugement déontologique et jugement réflexif dans l'éthique médicale, In : P. Kemp, *Le discours bioéthique*, Paris, Cerf, 2004, p. 35-49.

Il semble ainsi possible de construire des repères, pour chaque individu en fonction de sa santé et de ses attentes, pour le prescripteur, en fonction de sa personne, de ses connaissances et expériences, de la singularité du colloque médecin-malade, de sa place au sein d'une équipe pluridisciplinaire. Mais cela ne peut se faire sans dialogue au sein de l'institution, ni sans implication des instances du médicament, ni sans prise de position et discours du pouvoir politique. Les niveaux de décisions sont multiples et ainsi aussi les responsabilités afin de garantir à chacun d'avoir accès à ce qui est indispensable pour avoir sa place au sein de la société.

B. La pratique

La prescription de médicaments onéreux

1. La prescription

Une prescription d'une molécule onéreuse est faite par le médecin sénior en charge du patient. S'il s'agit d'une pathologie oncologique ou hématologique, il est nécessaire d'avoir un avis de la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). Ce groupe réunit des médecins experts, pluridisciplinaires (médecins et chirurgiens du domaine concerné, oncologues, radiothérapeutes, radiologues) et détermine le traitement ayant fait ses preuves et indiqué en fonction de la pathologie (données cliniques, biologiques, d'imagerie, d'anatomo-pathologie, etc.). La prescription doit pouvoir être justifiées selon les recommandations du « contrat de bon usage » (CBU),⁵⁸ en particulier pour les produits de la liste en sus, hors des Groupe Homogène de Séjour (GHS).⁵⁹ Le CBU tient compte des indications dans le cadre de l'AMM (autorisation de mise sur le marché) du médicament, ou en référence à une recommandation temporaire d'utilisation (RTU). Lorsque les données sont insuffisantes (absence de bénéfice connu ou de risque défavorable), le médecin peut les prescrire, mais il ne suffit pas de faire référence à des publications, il est nécessaire d'avoir des données complémentaires, soit une étude récente, soit une justification clinique liée à l'état pathologique du patient. Enfin il y a la situation non acceptable ou SNA : cette molécule ne devrait jamais pouvoir être prescrite dans cette indication. Si une prescription est faite hors AMM et RTU, le traitement doit être réévalué tous les deux cycles, et devra alors se reposer la question de la prescription.

Les seuls référentiels dont il est tenu compte dans le CBU, sont ceux de l'assurance maladie, dits de bon usage (ou plutôt capacité à être remboursés), rédigés par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et

⁵⁸ http://circulaires.legifrance.gouv.fr/pdf/2014/08/cir_38616.pdf

⁵⁹ Le groupe homogène de séjour (GHS) correspond à la classification de l'Assurance Maladie. Le GHS, est le tarif applicable à un Groupe Homogène de Malades (classification de chaque séjour de patient dans un GHM) donné : à chaque type de séjour correspond un et un seul GHS.

l'institut national du cancer (INCA). Les justifications ont été définies par l'INCA, à savoir des publications dans revues avec comité de lecture.

Il est interdit au niveau régional de rédiger des référentiels de bon usage pour une question de remboursement. Des référentiels cliniques sont faits au niveau national, voire régional et mis à disposition des prescripteurs. Mais ces référentiels cliniques sont différents des référentiels de bon usage qui sont les seuls qui font autorité pour l'accès au remboursement.

Le pharmacien en charge de l'encadrement des prescriptions des médicaments onéreux remboursés en sus, hors GHS, doit donner son accord. Il s'agit d'une obligation du CBU. La CME, commission médicale d'établissement doit en outre garantir le respect de la politique du médicament telle que prévue dans le règlement intérieur du Comité du médicament (Comed) (décision de référencement des innovations thérapeutiques) et du bon usage des produits.

Le pharmacien a aussi une mission de prévisions de dépenses des médicaments et doit faire l'interface avec le financier chaque année. Enfin, il est le gardien du consensus thérapeutique (obligation de résultats : dans la préparation du produit qui correspond à la prescription, obligations de moyens pour y arriver).

2. Les problématiques

Le remboursement de nombreuses molécules onéreuses, souvent de molécules nouvelles, se fait hors GHS, donc par un remboursement de l'établissement en sus (le montant de ces molécules onéreuses est remboursé en sus du GHS à l'institution). Ces molécules remboursées en sus représentent 60 % des dépenses de médicaments, mais que 0,02 % des unités consommées. Le remboursement repose sur le CBU que le directeur de l'établissement signe avec le directeur de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM) et le directeur de l'Agence Régionale de Santé (ARS), et qui prévoit notamment que l'on encadre la prescription de ces médicaments.⁶⁰ Pharmaciens, médecins et CHU doivent s'assurer que la prescription qui est faite, est inattaquable sur le plan du référentiel. Il faut des éléments scientifiques et médicaux qui valident

⁶⁰ http://www.omedit-centre.fr/fichiers/upload/Instruction_DSS-DGOS_08-fevrier-2011.pdf

l'utilisation de ces molécules dans la pathologie donnée, notamment en cas de contrôle (ARS, CPAM).

Chaque année et jusqu'à présent, un dépassement du chiffre de l'année précédente est observé, par exemple l'augmentation prévue est de + 2% pour 2013, or le CHU de Tours a fait + 11,8% (+ 5,9% si on exclut l'Eculizumab). A partir de 2014 cette augmentation n'est plus fixée au niveau national, mais elle est déterminée en région par l'ARS. En région Centre, l'ARS a fixé une augmentation de 1,5 % sur les médicaments (avec possibilité de ne pas faire entrer dans ce taux des produits comme l'Eculizumab). En cas de dépassement, surtout pour une prescription non justifiée, l'établissement peut ne pas être remboursé, voire déremboursé non seulement pour la prescription non justifiée, mais sur un pourcentage global (jusqu'à 30 %) des médicaments prescrits hors GHS, donc sur des sommes très élevées (quasiment ingérable pour l'établissement).

Cela demande un argumentaire qui légitime qu'on ait dépassé le seuil autorisé d'augmentation des dépenses. Cet argumentaire est examiné au niveau de l'ARS, et entraîne une possibilité très forte de visite de contrôle. Les chefs de service, chefs de pôles, prescripteurs sont saisis des évolutions positives significatives des consommations des molécules sensibles. Cette sensibilisation a pour objet de responsabiliser les prescripteurs à leur propre niveau de dépenses.

Mais en cas de prescription hors AMM, et que le prescripteur est convaincu de l'indication de ce traitement pour un patient donné ainsi que d'un risque faible ou largement contrebalancé par le bénéfice, qui devra financer ? L'établissement peut ne pas en avoir les moyens. Faut-il dans ce cas ne pas prescrire ? Cela pose la question du patient chez qui un tel traitement pourrait peut-être être efficace, mais sans preuve scientifique documentée, ne pas traiter peut être une perte de chance pour le patient.

3. Les niveaux de régulation possibles

Cette problématique met ainsi en difficulté (1) le médecin prescripteur qui prescrit pour un patient et une pathologie donnés, et en particulier les prescripteurs de CHU qui ont un rôle de recours ou de référent pour des pathologies rares, (2) le pharmacien qui doit donner son accord, et doit rendre des comptes à la direction de l'établissement et à l'ARS, (3) la direction de l'établissement qui a des obligations de gestion. Différents niveaux de régulation existent et peuvent être envisagés (annexe 2).

1. *Le médecin prescripteur*

- Oser aborder l'argument du coût et envisager la gestion du budget des produits de santé à l'échelle du pôle et du service
- Envisager une limite à la non-obstination déraisonnable, chez la personne âgée, en fin de vie, voire selon qualité de vie/durée de vie escomptée, en particulier pour les molécules très coûteuses
- Favoriser la collégialité médicale, pluridisciplinaire (pour argumenter, donner du poids à la décision).

2. *Le Comedims*

COMEDIMS (comité du médicament et des dispositifs médicaux stériles) : sous-commission pluridisciplinaire de la CME (médecins, pharmaciens, pharmacologues cliniciens, soignants, représentants de la direction des finances).

- Échanger avec les chefs de pôle, chefs de service, cadre supérieur, directeur référent du pôle, communication sur l'évolution des dépenses en ciblant les molécules onéreuses
- Fonctionner en binôme pharmacien/médecin pour animer chaque commission de spécialistes (groupes satellites du Comedims)
- Communiquer auprès des instances médicales (CME) et de l'exécutif (Commission activités/coûts ; Directoire).

3. *Direction du CHRU*

- Faire un moyen terme entre considérations divergentes et antagonistes ; faire le lien entre demandes des cliniciens, contraintes de l'ARS et politique nationale, pour que l'enveloppe budgétaire corresponde à une utilisation optimale au bénéfice des patients, à l'intérêt collectif (compromis entre les limites définies par le contrat de bon usage et l'utilisation des ressources par les prescripteurs).

4. *Omedit Centre*

Observatoire des Médicaments, des Dispositifs médicaux et des Innovations Thérapeutiques. (Observatoire régional pour éclairer les experts, apporter un avis neutre et indépendant. Appui pour des travaux et des avis sur des groupes de professionnels de la région. Eclaireurs pour ceux qui prescrivent des soins en lien avec les produits de santé, et à destination des médecins de l'ARS).

- Observatoire, apporter un avis neutre et indépendant, faire une grille de contrôle, validée avec les prescripteurs régionaux
- Faire un suivi quantitatif et qualitatif de l'utilisation des molécules onéreuses. Réalisation de tableaux de bord de suivi mensuel destinés aux établissements et à l'ARS
- Proposer un argumentaire à respecter pour les nouvelles molécules et validé avec les prescripteurs
- Etablir un *Benchmarking* par type de molécule et par région.

5. L'ARS

- Faire des contrôles dans le but d'améliorer le bon usage et la prescription
- Aller à l'efficience de la dépense :
 - Valider les données du PMSI
 - Sécurisation du circuit des produits de santé (de la prescription à l'administration), et qui passe par l'informatisation
 - Encadrement des produits de la liste en sus (60 % des dépenses de médicaments, mais 0,02 % des unités consommées).

6. ANSM, HAS, CEPS⁶¹

- Rôle de régulation et utilisation des médicaments (prix, recommandations, contrôle des établissements). Les possibilités de régulation sont nombreuses (prix et révision de prix, recommandations, AMM, contrôle des établissements, experts, etc.).

7. Etat – politique

- Déterminer la part du budget alloué à la santé (ONDAM).

4. La responsabilité à chaque niveau

Si un niveau de régulation est possible à chaque niveau, cela implique des responsabilités à chaque niveau pour mieux contrôler les prescriptions et les dépenses.

1. Le médecin prescripteur

⁶¹ ANSM : agence national de sécurité du médicament et des produits de santé

HAS : Haute autorité de santé

CEPS : comité économique des produits de santé

- Responsabilité professionnelle : ses compétences professionnelles, connaissances et expérience, mais aussi capacités à se renseigner sur le coût et oser aborder l'argument du coût.
- Envisager la gestion du budget des produits de santé à l'échelle du pôle et du service
- Responsabilité juridique : obligation de moyens. Que se passe-t-il si un traitement, même coûteux, n'est pas proposé ?
- Responsabilité morale vis-à-vis du patient : lui proposer le traitement adapté à la pathologie et au contexte du patient tout en reconnaissant les limites. Par exemple ne pas faire un acte ou ne pas prescrire un traitement coûteux alors qu'on pourrait le faire, parce que ce traitement est déraisonnable, ou le bénéfice limité.
- Favoriser la collégialité médicale, pluridisciplinaire (pour argumenter, donner du poids à la décision).

Le prescripteur doit faire la preuve qu'il a construit une vraie réflexion bénéfiques / risques / coût et que cette réflexion n'est pas solitaire.

2. Le Comedims

- Obligation de répondre aux attentes de l'ARS au titre du CBU et au nom de la CME chaque année : réalisation d'audits internes ; encadrement des prescriptions hors GHS ; tenue des réunions de spécialistes et assemblées plénières ; établissement de la liste des médicaments à risque ; rédaction et actualisation régulière d'un livret du médicament, etc.
- Tendre vers le respect des objectifs nationaux d'évolution annuelle des dépenses hors GHS (2% en 2013 pour les médicaments) et assurer l'utilisation de ces produits dans le respect des référentiels pour assurer à l'établissement un taux de remboursement de 100%

3. Direction du CHRU

- Cohérence entre moyens alloués et dépenses
- Se donner les moyens (sensibilisation des agents, favoriser la discussion pluridisciplinaire, etc.) pour arriver à un budget équilibré

La direction pourrait se poser la question de limiter le nombre de traitements ou de dispositifs (comme cela a pu être ponctuellement le cas lors du budget global) ; ceci impliquerait des choix selon les spécialités, les pathologies (répartition « équitable » entre les spécialités).

4. *Omedit Centre*

- Elaboration d'outils d'aide à la contractualisation, formation et information
- Régulation locale et distribution des moyens locaux, vers un état le plus équilibré possible, dans un souci d'équité de prise en charge sur tout le territoire.

5. *L'ARS*

- Mise en place de moyens de contrôle
- Repérage des établissements qui dépassent les dépenses
- Courriers aux établissements
- Prise de sanctions financières
- Suivi des prescriptions et dépenses des médicaments de la liste en sus.

6. *ANSM, HAS, CEPS*

- Fixer un prix « viable ». Qu'est-ce qu'une innovation ? Quel prix est acceptable ? Quel est le rapport entre le niveau d'innovation et le prix ?
- Impose au laboratoire de reverser le fond qui dépasse le chiffre cible (en cas de maladie orpheline)
- Dialogue entre ces 3 institutions
- Justice distributive : doit être bien comprise, mettre à disposition des professionnels les meilleurs moyens pour soigner les patients en fonction de leurs besoins
- Implique la responsabilité de l'état.

7. *Etat – politique*

- Faire des choix : l'assemblée nationale vote le budget de santé (ONDAM), donc fait des choix (la santé est-elle un bien comme un autre ? quel choix entre santé, culture, éducation, défense, etc. ?). Cela signifie assumer les conséquences en cas de restriction de certains produits de santé ou lorsque le coût de la santé dépasse les prévisions de l'Ondam
- Cohérence politique sanitaire, cohérence entre moyens alloués et dépenses

- Décider des priorités en santé publique
- Réguler l'offre, assurer une distribution juste et une égalité entre régions
- S'assurer que les agences de l'état, indépendantes, puissent assurer leurs missions.

5. Quelques exemples à l'étranger

En Grande Bretagne il s'agit tout d'abord de négocier avec l'industrie pharmaceutique pour un encadrement de la facture globale de médicaments. Le laboratoire est libre de facturer le prix qu'il entend pour un traitement, mais reverse au service national de santé la différence entre la hausse effective de la facturation et l'engagement de geler la facture. Cela permet d'introduire de nouveaux médicaments, sans passer par un long processus de négociation des prix, permet la libre décision des tarifs.

Le NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) évalue le rapport coût-efficacité d'une thérapie en se fondant sur les Qaly (*quality-adjusted life-year*)⁶² : mesure la vie gagnée dans de bonnes conditions (voir annexe 3). A moins de 35000 euros par QALY gagné il autorise quasi systématiquement un nouveau traitement. Au-delà l'accord de remboursement est donné en fonction des circonstances. Ce système introduit la transparence et permet d'harmoniser les pratiques, de créer les conditions d'une efficacité de la dépense.⁶³

Aux Etats-Unis, le prix du médicament est libre, mais limité par la réglementation des prix en vigueur dans certains programmes publics, et par la concurrence que se livrent les assurances du privé. Pour les médicaments innovants, le système est plus aléatoire : en raison de prix élevés, de nombreux patients sont exclus de ce type de traitement et pèsent sur la viabilité financière du système de soins de santé américain.

⁶² Il s'agit d'un indicateur sanitaire, une unité de mesure que l'on peu traduire par « année de vie pondérée par la qualité de vie ». La durée de vie est ajustée à la notion de « préférence patient » déterminée par un score d'utilité compris entre 0 et 1 : une année en parfaite santé égale 1 QALY, et une année de vie avec une qualité de vie diminuée de 50% = 0.5 QALY (voir annexe 2).

⁶³ Le Monde 7 janv 2014

En Suisse, un traitement onéreux ne peut être prescrit et obtenu qu'après accord spécifique de l'assurance maladie privée du patient. (Par exemple et dans un contexte hors médicament, certaines assurances maladies ne remboursent pas la mise en place d'une prothèse totale de hanche lorsque le pronostic de vie n'est pas d'au moins 7 ans).

En Belgique, une affaire très médiatisée a eu lieu en automne 2012 et concernant le traitement par eculizumab chez un enfant ayant un syndrome hémolytique et urémique. Initialement le remboursement avait été refusé. Finalement un accord entre l'assurance maladie et l'industriel (Alexion) est intervenu, permettant de traiter les patients atteints de cette pathologie.

Enfin dans de très nombreux pays de l'est de l'Europe, ces traitements ne sont pas disponibles et remboursés, sauf dans le cadre d'essais cliniques.

L'évaluation du médicament

La réglementation et les études nécessaires pour qu'un médicament puisse être utilisé chez des patients, être commercialisé et remboursé, sont strictes. Elles exigent que leur efficacité et leur innocuité soient démontrées. Une description précise de ce processus avec des exemples, mais aussi leurs limites sont présentées dans l'annexe 4.

1. AMM, SMR, ASMR

Tout nouveau médicament issu de la recherche fondamentale doit passer de nombreux contrôles avant d'être testé en clinique : études chez l'animal pour tester l'efficacité et la sécurité, études chez des volontaires sains pour évaluer la tolérance, la voie d'administration, confirmer les propriétés pharmacologiques et la relation dose-effet. Ce n'est que dans un deuxième temps qu'ont lieu des études dans des populations plus larges de malades. Au terme de ces études, le médicament pourra obtenir l'AMM en France (AMM nationale) ou en Europe (AMM communautaire). Il sera ensuite évalué par la commission de la transparence de l'HAS (Haute Autorité de santé), qui lui donnera un SMR (service médical rendu) et une ASMR (amélioration du SMR). La SMR est un critère d'évaluation « absolue » du médicament : est-ce que le médicament a suffisamment d'intérêt pour être pris en charge par la solidarité nationale ? Le niveau de remboursement de ce médicament dépendra de cette appréciation du SMR. L'ASMR est un critère qui évalue le progrès thérapeutique apporté par le médicament dans une pathologie donnée et tenant compte des alternatives existantes. Le niveau d'ASMR intervient dans la fixation / négociation du prix d'un médicament remboursable.

2. Les critères d'efficacité.

Des critères d'efficacité d'un médicament sont déterminés selon la pathologie et la molécule : des critères cliniques et biologiques, une échelle de qualité de vie, la survenue d'un événement. Pour le patient ce sont des critères directement pertinents (disparition des signes, guérison, qualité de vie, quantité de vie voire décès). Pour le prescripteur il s'agit de critères superposables aux précédents, des critères ayant une

pertinence clinique directe. Mais il peut aussi s'agir de critères intermédiaires : des dosages biologiques, des mesures cliniques ou d'imagerie. Ce sont des critères rapidement disponibles, facilement mesurables, et si possible, reproductibles et fiables. Enfin il y a le critère de substitution, critère intermédiaire, présentant des propriétés telles que l'on peut substituer l'évaluation de l'effet du traitement sur le critère clinique par celle sur le critère de substitution. Pour la pratique clinique, la théorie de la substitution suggère qu'il est nécessaire et suffisant de suivre l'efficacité thérapeutique sur le critère de substitution. Mais de plus en plus d'exemples démontrent de façon empirique que cette théorie est trop simple, donc fausse, et à laquelle nous ne pouvons pas nous fier.

Accorder l'AMM à des candidats médicaments sur l'évaluation des critères de substitution revient à dire qu'on peut prescrire des médicaments possiblement inefficaces sur des critères directement pertinents pour le patient, voire même dangereux, ou dont l'évaluation du rapport bénéfices – risques n'est pas suffisamment bien établie. C'est pour cela que l'on devrait exiger de façon quasi systématique des preuves d'efficacité clinique après des essais cliniques de taille suffisante pour correctement estimer le rapport bénéfices – risques, avant d'accorder l'AMM à un médicament.⁶⁴

3. La pertinence

La notion de pertinence clinique (« *clinical relevance* ») fait référence à la transposabilité d'un résultat, essentiellement d'un essai clinique, en pratique médicale courante. Cela signifie (1) que le résultat porte sur un critère cliniquement pertinent, (2) qu'il a été obtenu par rapport à un comparateur adapté, (3) que l'hypothèse de l'étude est adaptée ou justifiée, (4) que la différence démontrée dans l'étude est suffisamment importante, (5) que le résultat est extrapolable à la population de malades, (6) que la balance bénéfice-risque est acceptable.

Ce raisonnement permet de démontrer l'absence de pertinence pour un certain nombre de traitements couramment prescrits...

⁶⁴ Svensson S, Menkes DB, Lexchin J. JAMA 2013 ; 173 :611-12 ; Ioannidis JP. JAMA 2013 ;309 :239-40

4. Quelles limites ?

Les obstacles et les exigences sont nombreux pour qu'un nouveau médicament puisse avoir l'AMM et être disponible pour la prescription. Cependant il persiste aussi un certain nombre de domaines, voire de questions qui ne sont pas résolues :

- Certaines études ne sont pas réalisées : il peut s'agir d'études de non infériorité, d'études sur les arrêts de traitement (en particulier dans les traitements prescrits de manière chronique)
- Certaines études ne sont pas publiées, en particulier en cas de non efficacité⁶⁵
- Assurer une veille et être vigilant par rapport à l'inefficacité (ou la faible efficacité) des nouvelles molécules dans certaines indications, elle devrait être assurée par les autorités et les sociétés savantes.

Enfin, il faut aussi revenir à la définition de l'EBM, l'*evidence-based medicine*, la médecine basée sur les preuves : elle se définit comme l'utilisation rigoureuse et judicieuse des meilleures données disponibles lors de la prise de décisions concernant les soins à prodiguer à des patients individuels.⁶⁶ Cette médecine se base sur les données de la recherche trouvées dans la littérature scientifique, des données justifiées dans une situation donnée, de préférence des résultats d'essais comparatifs randomisés sur de grandes populations, et qui sont des preuves. Mais dans la définition de l'EBM, deux autres sources sont essentielles : l'expérience clinique du praticien qui se fonde sur une analyse systématique des observations cliniques, et les préférences du patient. Or elles sont souvent négligées, voire oubliées.

⁶⁵ Un travail reprenant toutes les données existantes sur des antidépresseurs montre qu'un tiers des études n'ont pas été publiées, essentiellement les études dont les résultats sont négatifs. E.H. Turner, A.M. Matthews E. Linardatos, R.A. Tell, R. Rosenthal. Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy, *N Engl J Med*, 2008, 358, p. 252-260.

⁶⁶ F. Davidhoff, R.B. Haynes, D.L. Sackett, R. Smith, Evidence-based medicine, *British Medical Journal*, 1995, 310, 1085-1086.

Des exemples de médicaments onéreux

1. En hématologie

1.1. Les médicaments récents

De plus en plus de molécules sont disponibles dans l'arsenal thérapeutique de l'hématologie. Ces molécules représentent le plus souvent des avancées thérapeutiques importantes, qui ont révolutionné la prise en charge des patients. D'autres ont par contre un service médical rendu moins important.

Une bonne illustration d'une avancée majeure en hématologie est représentée par le rituximab dans le domaine des lymphomes non hodgkiniens. Une étude française a étudié dans une population de 399 patients atteints de lymphomes diffus à grandes cellules B (la forme plus fréquente de lymphome), un anticorps monoclonal, le rituximab, en adjonction à la chimiothérapie standard de l'époque, le CHOP. Il s'agissait d'une étude randomisée en ouvert, dans laquelle 202 patients ont été traités par rituximab + CHOP et 197 patients traités par CHOP seul. Les résultats de cette étude ont été spectaculaires avec une prolongation de la survie globale des patients traités par rituximab + CHOP.⁶⁷

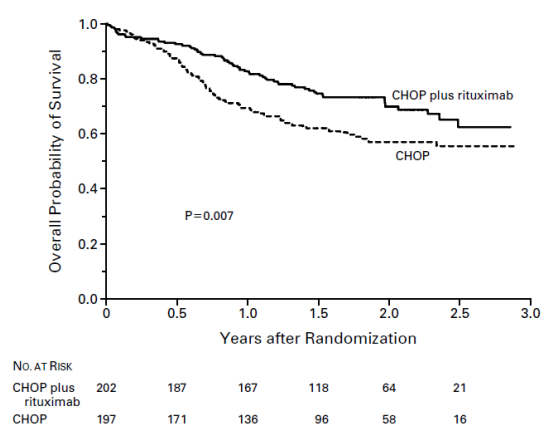


Figure 2. Overall Survival among 399 Patients Assigned to Chemotherapy with Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (CHOP) or with CHOP plus Rituximab.

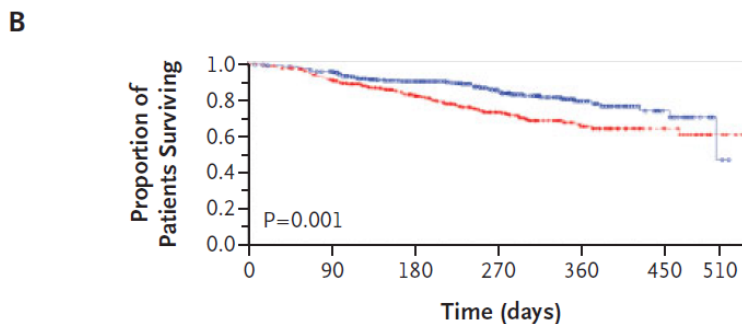
N Engl J Med, Vol. 346, No. 4 · January 24, 2002 · www.nejm.org · 239

⁶⁷ Coiffier et al., *N Engl J Med*, 2002, 346, p. 235

Ces résultats ont permis l'obtention d'une AMM pour le rituximab sous le nom de Mabthera®, et les excellents résultats observés ont été confirmés par de nombreuses autres études.

Une autre molécule, le bortezomib, a transformé la prise en charge d'un autre cancer hématologique, le myélome multiple. Il s'agissait de la première molécule développée dans la classe des inhibiteurs du protéasome, et qui présentait une activité préclinique et de phase précoce particulièrement intéressante dans les modèles du myélome multiple comme dans d'autres pathologies malignes.

L'étude princeps a randomisé les patients atteints de myélome multiple en rechute entre la monothérapie par bortezomib et la dexaméthasone, un comparateur discutable en Europe mais accepté aux Etats-Unis. Les résultats de cette étude APEX ont permis de montrer un bénéfice de survie chez les patients ayant reçu le bortezomib, malgré la possibilité d'un cross-over dans le schéma de l'étude.⁶⁸



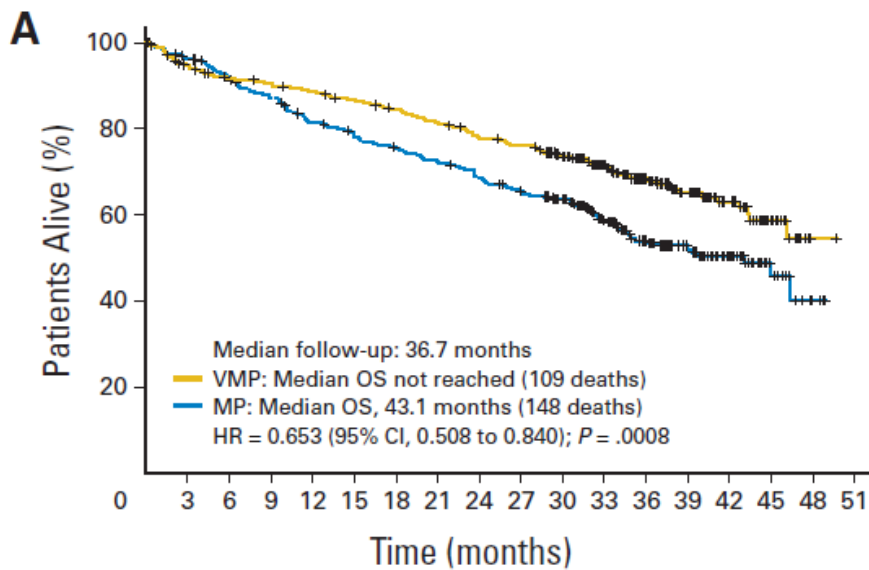
No. at Risk						
Bortezomib	310	219	138	62	21	2
Dexamethasone	292	201	118	59	20	4

Richardson et al., NEJM 2005, 352, 2487

Dans une autre étude randomisée où le bortezomib a été ajouté à la chimiothérapie de type Alexanian, associant le melphalan et la prednisone, un bénéfice de survie significatif a été observé.⁶⁹

⁶⁸ Richardson et al., *N Engl J Med*, 2005, 352, p. 2487

⁶⁹ Mateos and al., *J Clin Oncol*, 2010, 28, p. 2259



No. of patients at risk	
MP	338 320 301 284 262 249 240 230 216 203 185 143 103 68 41 15 3
VMP	344 315 300 295 288 280 270 260 246 241 221 173 124 84 54 23 1

Mateos and al., J Clin Oncol 2010, 28, 2259.

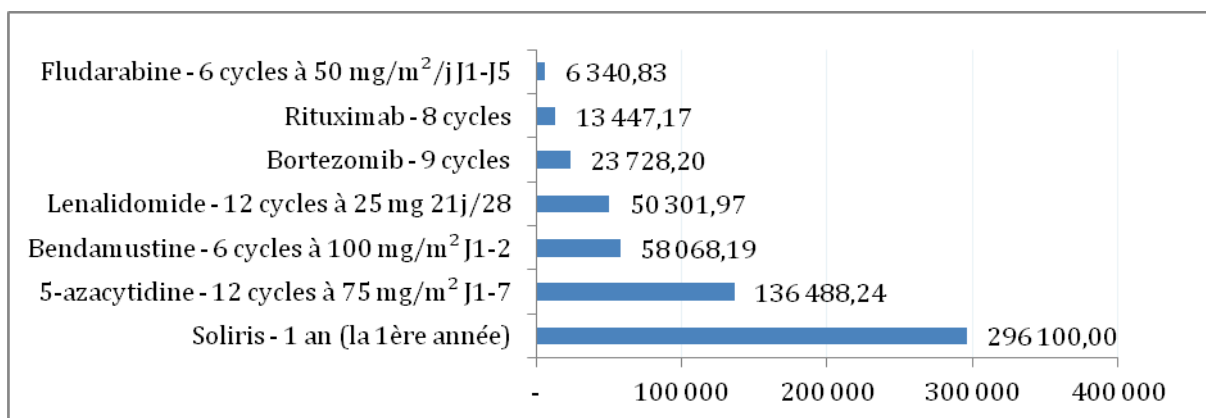
Le bortezomib s'est donc imposé en quelques années comme une molécule incontournable de la prise en charge du myélome multiple.

Une autre molécule, le lénalidomide associé à la dexaméthasone permet aux patients rechutant d'un myélome multiple de vivre plus longtemps après une rechute.

Cela se traduit par une augmentation de l'espérance de vie des patients dans la plupart des indications, dans les conditions de l'AMM, mais aussi hors-référentiel.

Le coût des molécules est de plus en plus élevé à mesure que le temps passe. Ce prix est déterminé selon la recherche clinique, la propriété intellectuelle, le profit des industriels et la commission de transparence.

De manière évidente, et en hématologie, le coût des nouvelles molécules peut être multiplié par cinquante :



Or ce prix ne baisse que très peu, 4 exemples le confirment :

- Rituximab : -6,5% depuis 2005 (AMM depuis 1998)
- Lénalidomide : -0% (AMM depuis 2008)
- Bortezomib : -8,7% depuis 2005 (AMM depuis 2005)
- Soliris : -2% depuis 2009

Les tentatives de baisse des dépenses reposent tout d'abord sur les génériques : la mise à disposition des génériques a permis d'obtenir des économies substantielles pour l'Assurance Maladie. Ainsi, pour l'année 2009, l'économie réalisée s'élève à 1010 millions d'euros, correspondant à la prescription de génériques avec 82,5% de substitution des molécules commercialisées depuis plus de 18 mois.⁷⁰

Une autre possibilité de limiter les coûts est la mise sur le marché de biosimilaires.

1.2. Les biosimilaires

Le biosimilaire est une molécule dont la structure en acides aminés est identique à celle de la molécule princeps. Mais dans la mesure où ces molécules sont fabriquées grâce à un support biologique (le plus souvent cellulaire), l'identité complète avec la molécule princeps n'est pas possible. Cependant les études nécessaires pour l'obtention de l'AMM sont nettement moindres, que celles pour la molécule princeps, ce qui peut, en théorie limiter leur prix.

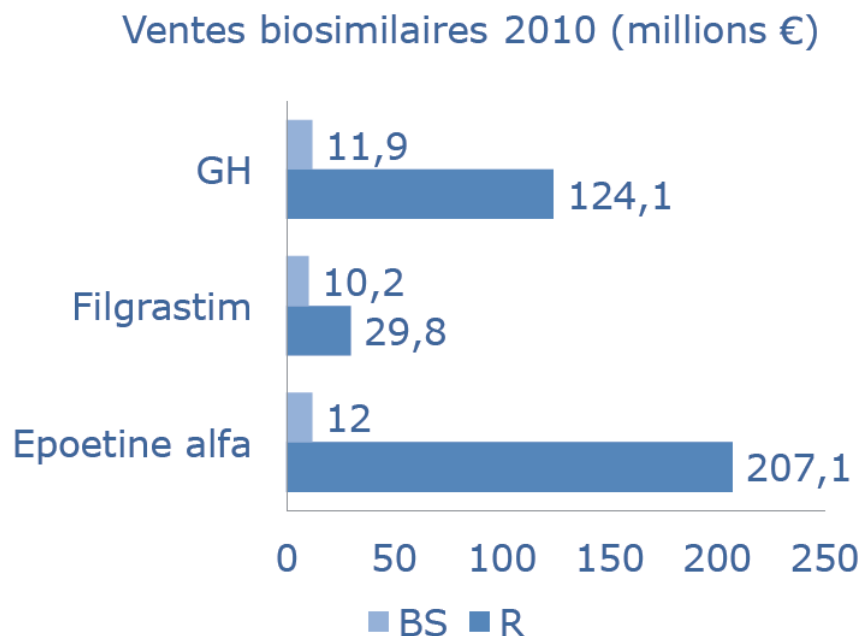
Les molécules princeps pour lesquelles des biosimilaires sont ou vont être disponibles sont soit des molécules destinées à remplacer des hormones insuffisamment

⁷⁰ <http://sante.lefigaro.fr/social/sante-publique/medicaments-generiques/quel-impact-financier>

produites, (érythropoïétine, hormone de croissance, facteurs de croissance), soit des anticorps destinés à bloquer un système physio-pathologique (Ac anti-TNF, rituximab).

Pourquoi est-il utile de développer les biosimilaires ? Dans un rapport de l'ANSM, plusieurs raisons sont avancées : un souci d'économie et de concurrence (baisse du prix de référence), une diminution des situations de rupture d'approvisionnement, ainsi que la possibilité de « mieux comprendre nature et fonctions des molécules de référence ».

Douze médicaments tomberont dans le domaine public d'ici 2020. Le marché potentiel est de 20 Mds €. Cependant les biosimilaires sont relativement peu vendus (60 millions d'euros par rapport à un marché d'environ 370 millions d'euros).



BS: Biosimilaires; R: Produit de référence
 Epoetine alfa: R: Eprex, BS: Binocrit, Retacrit
 Filgrastim: R: Neupogen, BS: Zarzio, Ratiograstim, Tevagrastim
 GH: R: Genotropin, BS: Omnitrope
 Sources Afssaps

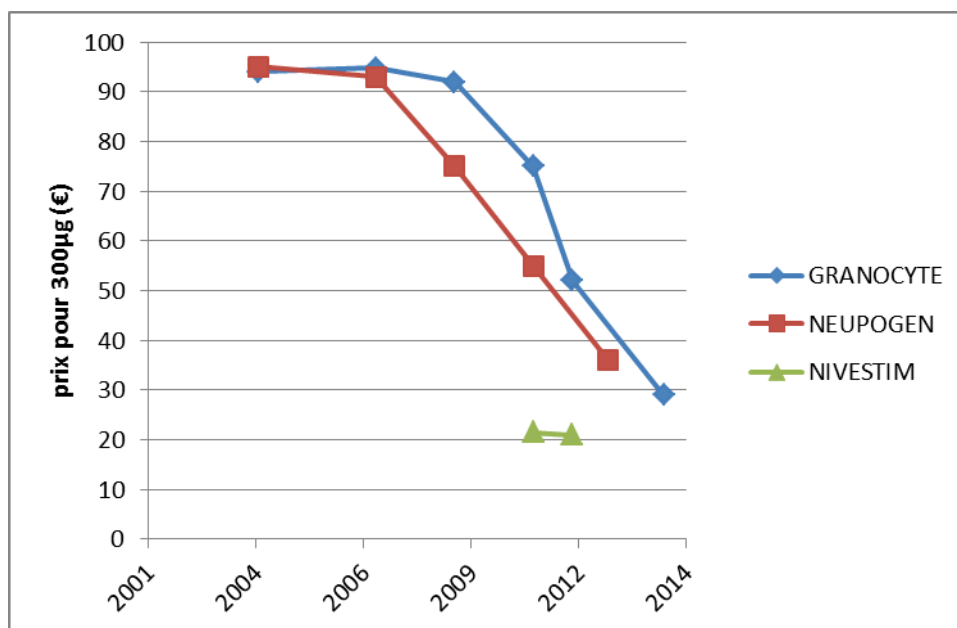
Les raisons de cette faible vente de biosimilaires sont tout d'abord le fait que le prescripteur n'est pas convaincu de la « biosimilarité ». Le nombre restreint d'études nécessaires pour l'obtention de l'AMM pourrait ne pas avoir permis de mettre en évidence une potentielle efficacité moindre du biosimilaire, voire un risque d'antigénicité (un biomédicament peut induire chez le patient une immunisation contre la molécule, de ce fait le traitement y compris par la molécule princeps deviendrait inefficace).

Le pharmacien peut maintenant substituer un princeps par un biosimilaire lors d'une initiation de traitement, si cela n'est pas contraindiqué sur la prescription. Cependant il est recommandé de ne pas changer de présentation pour un même patient.

La question de la traçabilité n'est toutefois pas abordée par les autorités de manière à garantir la sécurité du patient.

La mise sur le marché de biosimilaires reste toutefois la meilleure façon de faire baisser le prix du produit princeps. Il est particulièrement étonnant, à ce titre, d'observer la faible diminution du prix des molécules de référence au bout de quelques années, malgré l'augmentation du nombre de prescriptions.

Un bon exemple peut être illustré par le cas des facteurs de croissance granulocytaires de type G-CSF. En effet, il existe depuis plusieurs années deux princeps (filgrastim / Neupogen® et lenograstim / Granocyte®), dont la concurrence a permis de faire baisser modérément le prix du produit. Cependant à l'arrivée du Nivestim® en 2012, on observe une réduction d'environ 70% du prix des deux princeps.



2. En gastroentérologie

La molécule onéreuse utilisée en gastro-entérologie est un anticorps monoclonal dirigé contre le Tumor Necrosis Factor α (anti-TNF α). Les pathologies traitées sont la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). Les molécules

disponibles sont l'infliximab (Remicade®) et l'adalimumab (Humira®) et le golimumab (Simponi®) uniquement disponible pour la RCH.⁷¹ Les anti-TNF α sont le plus souvent des traitements de deuxième voire troisième ligne (notamment après échec des immunosuppresseurs). Ainsi le libellé d'AMM pour l'infliximab dans la MC est le suivant : « Traitement de la maladie de Crohn active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré. »

Problématiques :

- La perte de réponse au traitement par anti-TNF α est un phénomène fréquent (30-50 % à un an) qui nécessite soit une augmentation de la posologie, soit une diminution de l'intervalle entre deux injections. Plusieurs questions restent posées concernant cette adaptation posologique : quelle dose ? combien de temps ? quand changer de molécule (passage de l'infliximab à l'adalimumab) ? Le nombre encore restreint de molécules incite à utiliser « au maximum » chaque médicament. Cette stratégie augmente bien entendu les coûts.
- L'augmentation du volume des prescriptions est continue avec par exemple + 10 à 20 % pour l'infliximab par an. En effet les patients sont maintenant traités au long cours (peu de données sont disponibles sur les possibilités d'arrêt du traitement), de nombreux patients passent d'une molécule à l'autre (en raison de la perte de réponse), l'augmentation de l'incidence se poursuit en France et les prescriptions d'anti-TNF α sont de plus en plus précoces dans la stratégie thérapeutique (cf infra).
- Les prescriptions hors AMM réalisées sur la base d'études scientifiques : la prescription est de plus en plus précoce dans l'histoire de la maladie, l'objectif est de changer l'histoire de la maladie inflammatoire et de limiter la survenue de lésions irréversibles.

⁷¹ Infliximab : administration intra-veineuse en hôpital de jour, 5mg/kg. Le flacon de 100 mg coûte 480 €, ainsi que le coût de l'hospitalisation de jour.

Adalimumab : injection sous-cutanée en ambulatoire (par le patient ou par l'infirmier(ère)). 1 stylo/seringue tous les 15 jours. 1 boîte de 2 injections coûte 940 €

3. En rhumatologie

Les molécules disponibles sont très nombreuses. Si l'on se limite aux maladies inflammatoires chroniques, les anti-TNF α (5 molécules actuellement : infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab Pegol et golimumab) sont « concurrencés » par d'autres anticorps monoclonaux et molécules apparentées tels que le rituximab (anticorps anti CD20), l'abatacept (anti CTL44) et le tocilizumab (anticorps anti IL-6R). Ces molécules sont utilisées au cours des maladies inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite, rhumatisme psoriasis), selon les libellés d'AMM de manière générale en cas de maladie réfractaire aux traitements usuels (anti inflammatoires, immuno-suppresseurs tels que le méthotrexate) ou bien d'emblée dans les rares cas de maladie très sévère qui nécessitent rapidement un traitement agressif.

Les problèmes qui se posent en rhumatologie sont les suivants :

1. Un contexte de prise en charge plus précoce et un objectif plus strict : *tight control*, *treat-to-target*, objectif chiffré basé sur des critères tels que le DAS28 (*disease activity score in 28 joints*); le BASDAI (*Bath ankylosing spondylitis disease activity Index*), l'ASDAS (*ankylosing spondylitis disease activity score*) ou encore le PASI (*psoriasis area and severity index*) pour le psoriasis. L'opinion des malades sur le contrôle de leur maladie (*patient reported outcomes*) est de plus en plus prise en compte. Les objectifs que se fixent les médecins et l'espoir que souhaitent atteindre les patients eux-mêmes (rémission) est un facteur d'incitation à l'utilisation des anticorps thérapeutiques et d'intensification posologique.
2. La multiplicité des cibles et des molécules qui font que les patients « expérimentent » des médicaments, on parle alors de rotation ou *switch*. Cet éventail de molécules met le clinicien devant une situation délicate de choix d'une molécule par rapport à une autre, le choix étant guidé par les connaissances scientifiques, le choix du patient et les liens du prescripteur avec l'industrie pharmaceutique. La prise en compte de facteurs individuels de réponse à ces médicaments a introduit le concept de médecine personnalisée (*personalized medicine*), à savoir la bonne cible thérapeutique et la bonne posologie (*therapeutic drug monitoring*) pour le patient.
3. La prise de conscience de l'immunogénicité des molécules, dont la principale conséquence est la perte d'efficacité. Ce problème déjà bien connu avec les anticorps murins thérapeutiques a été fortement réduit et est commun aux protéines

recombinantes. Il suscite un intérêt croissant avec la création d'un consortium académique et industriel soutenu par l'EU (ABIRISK.eu).

4. Plus généralement les médicaments disponibles placent les rhumatologues dans une situation inédite par rapport aux années 1990. Si les traitements sont bien plus efficaces maintenant ils ne peuvent être la solution à toutes les situations : erreurs et difficultés diagnostiques, complications potentielles.
5. Si les anticorps thérapeutiques et molécules apparentées apportent un bénéfice par rapport aux traitements habituels, leur tolérance à long terme ou dans certaines situations particulières (sujets âgés par exemple), est encore imparfaitement connue de même que leur utilité.

La prescription doit respecter l'éthique avant tout. Les AMM rappellent les règles d'utilisation. Le médecin est confronté à une exigence de plus en plus grande des patients (on parle volontiers de « patients demandeurs »). Les critères parfois flous peuvent conduire à des prescriptions par excès dont le principal effet secondaire est le coût pour la société.

La question des biosimilaires se pose, leur seul intérêt est la question du coût. La molécule princeps et le biosimilaire sont comparables mais non équivalents, ce sont des médicaments en concurrence. La prescription n'a lieu que si le biosimilaire est moins cher. La seule réserve pour ne pas prescrire de biosimilaire est celle de ne pas changer de molécule chez un même patient, si le patient est traité par la molécule princeps, il faut poursuivre cette molécule.

4. En néphrologie

Le médicament onéreux utilisé en néphrologie est l'Eculizumab (Soliris®). L'indication pour laquelle cette molécule a obtenu l'AMM est le syndrome hémolytique et urémique atypique (SHU) (maladie orpheline), associant hémolyse, thrombopénie et insuffisance rénale aiguë, liée à une modification génétique des facteurs de la voie alterne du complément. Ce traitement traite l'hémolyse et la thrombopénie plus rapidement et efficacement que le traitement de référence par échanges plasmatiques. Mais surtout il stoppe le processus physio-pathologique responsable de l'insuffisance rénale aiguë, permet une récupération de la fonction rénale et évite ainsi l'insuffisance

rénale chronique terminale et l'hémodialyse. Il permet aussi l'accès à la transplantation de personnes dialysées ayant cette maladie (auparavant le rein greffé était immédiatement atteint et perdu par une récurrence de la maladie sur le greffon). Le traitement consiste en une perfusion de Soliris (en 30 minutes) tous les quinze jours. Il n'est pas vital, mais améliore de manière évidente la qualité de vie du patient en évitant l'hémodialyse chronique. Son coût est de 440 000 euros par patient et par an.

Dans la mesure où la maladie a une cause génétique, le traitement doit être poursuivi au long cours. Actuellement, et suite à un consensus national, des essais d'arrêt de traitement sont en cours chez des patients stables depuis au moins un an. En 2013, 7 patients sont traités au CHU de Tours.

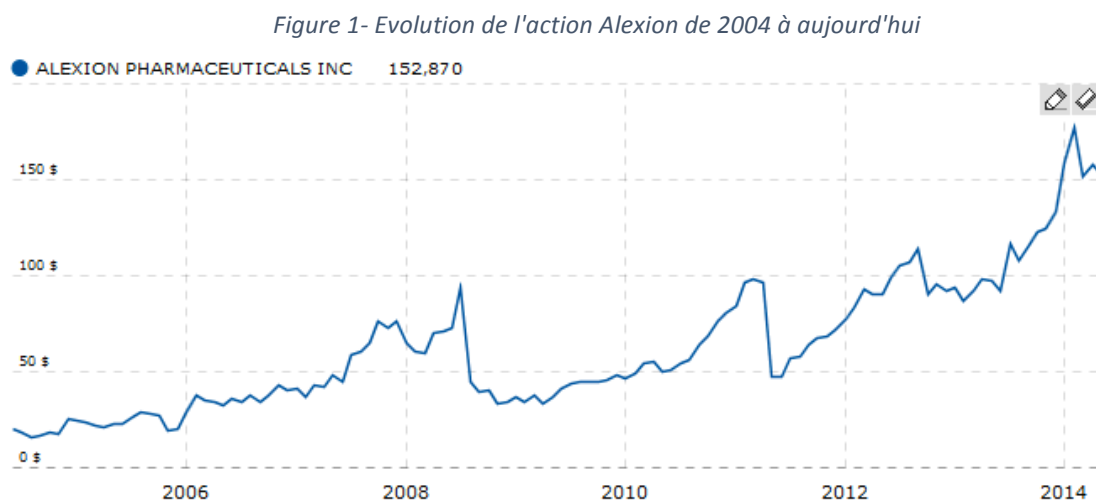
Des études sont en cours (en phase 3) dans différentes indications en transplantation rénale (transplantation chez des patients hyperimmunisés et pour lesquels l'accès à la greffe est très limité, possible diminution du temps de reprise de la fonction rénale après transplantation ou *delayed graft function*).

Une problématique actuelle est l'indication du traitement chez des personnes en phase aiguë de syndrome hémolytique et urémique, dont le caractère « atypique » est en cours d'évaluation et de diagnostic. Le coût très élevé du traitement par Eculizumab pousse la communauté médicale à peser le pour et le contre et à être extrêmement prudente avant de débiter un traitement devant un tableau de syndrome hémolytique et urémique. Cependant une attitude trop prudente ou retardée peut être délétère pour certains patients car leurs lésions rénales continuent d'évoluer en l'absence de traitement bloquant le processus pathologique et les dégâts occasionnés peuvent être irréversibles. Il convient ainsi de peser les bénéfices, les risques et le coût de l'Eculizumab, mais il faut aussi ne pas méconnaître son efficacité dans un certain nombre de cas. Ceci peut conduire à la mise en place d'un tel traitement dans les tableaux de syndrome hémolytique et urémique sans cause évidente afin d'évaluer la réponse thérapeutique, ce qui prend quelques semaines de traitement.

Enfin se pose la question de l'efficacité de l'Eculizumab dans certaines poussées aiguës de maladies auto-immunes, qui peuvent associer anémie, thrombopénie et insuffisance rénale aiguë, sans pour autant être un SHU atypique. Il peut s'agir d'un patient en phase gravissime d'une telle maladie, sans que les traitements immunosuppresseurs habituels soient efficaces, avec un risque vital majeur. Sur le plan physiopathologique il y a une minime probabilité (mais non nulle) d'efficacité de

l'Eculizumab, bien qu'aucune étude ne l'ait montré, ni qu'aucune AMM ne l'ait validé. Peut-on alors ne pas donner sa chance au patient, de guérir de son insuffisance rénale, parfois de survivre ? Quelle peut alors être la place de l'argument « coût » ?

Cependant on peut s'interroger sur le coût si élevé de cette molécule. Plusieurs chiffres sont éloquentes : le traitement d'un patient SHU coûte 440 000 euros par an. Après 5 ans de commercialisation en France, le tarif ne diminue que de 2% et le montant de l'action Alexion augmente de + 80 %.



Source : Boursorama

C. Problématiques et propositions

Les problématiques

Au terme de cet exposé de faits, il apparaît qu'il est délicat de concilier la demande du patient, les propositions du prescripteur selon sa personne, ses connaissances et son expérience, les données et progrès techniques et scientifiques, le rôle propre et celui de contrôle du pharmacien, l'obligation de l'établissement d'assurer les soins et traitements adaptés mais dans un budget contraint, le fonctionnement et les impératifs des instances du médicament. Différentes problématiques peuvent ainsi être soulevées, certaines donnant lieu à des réponses relativement simples, par exemple assurer une meilleure connaissance du coût des dépenses engagées, d'autres donnant lieu à une aporie, comment concilier amélioration de la qualité de vie et/ou de la survie pour une personne malade, unique et irremplaçable, et contraintes budgétaires, dépenses pour la collectivité. Est-il possible d'envisager de concilier santé, bonne santé, qualité de vie d'une part et prix, coût d'autre part ?

1. Connaissance du coût des médicaments

Les soignants et surtout les prescripteurs ne connaissent souvent pas le coût des traitements mis en place, en particulier le prix des médicaments. Une information et une prise de conscience des coûts de ce qui est prescrit, semblent indispensables en vue d'une meilleure gestion des moyens disponibles.

Les patients ne le savent très souvent pas non plus, surtout en raison du tiers payant, et plus particulièrement en cas de prise en charge à 100%.

Le fait de connaître le coût rendrait attentif à la valeur des biens de santé. L'objectif n'est pas de faire payer certains frais par les usagers, tout un chacun doit toujours pouvoir bénéficier de la solidarité. Mais une connaissance du coût pourrait encourager les uns et les autres à utiliser ces produits à juste escient et avec parcimonie. Chacun ne devrait-il pas avoir ce souci : prendre soin de sa santé et utiliser les produits de santé de la manière la plus adaptée aussi en fonction des coûts ?

2. Est-ce que le coût doit entrer en ligne de compte lors d'une prescription ?

Une prescription médicale est déterminée en fonction du diagnostic, des connaissances et possibilités scientifiques et techniques, de son adaptation chez un patient donné, et en fonction de la demande du patient. Faut-il alors, peut-on alors tenir compte du coût ? Comment évaluer l'effet escompté d'un traitement, la médecine n'étant pas une science exacte ? Et ensuite peut-on mettre en balance d'une part un temps de vie, un temps sans rechute, une qualité de vie, certes en fonction d'un pronostic parfois incertain au moment de la prescription, et d'autre part un coût ?

La personne qui va prescrire décide de ce qu'elle prescrit. La RCP n'a pas pour but de réguler la prescription, elle représente un groupe d'experts dont le rôle est de dire quel est le traitement qui a fait ses preuves dans une pathologie donnée, et elle est obligatoire mais consultative. C'est le prescripteur, dans le colloque singulier avec le patient, qui va décider de la conduite à tenir.

Mais cela signifie également faire une étude de coût en tenant compte de ce que rapporte la personne lorsqu'elle sera de nouveau dans la vie professionnelle active. Or cette étude économique n'est que rarement, voire jamais réalisée.

Peut-on se poser la question du coût ? Peut-on envisager les biens de santé sous forme de coût ? Est-ce que la vie, est-ce que la santé ont un coût ? Jusqu'à présent le système d'assurance maladie a toujours pris en charge les dépenses de santé. Pourquoi ne pas continuer dans cette voie, quitte à augmenter la part du budget national alloué à la santé ? Faut-il vraiment envisager une restriction des ressources en matière de financement ?

3. Est-ce que l'argent est une « ressource » limitée⁷² ?

En prenant l'exemple de la transplantation d'organes, on constate qu'une gestion de la rareté est possible et acceptée. L'algorithme élaboré de l'agence de biomédecine⁷³ montre une allocation des organes qui respecte une juste répartition et qui gère une pénurie.

⁷² Même si l'argent n'est pas une ressource en tant que tel, c'est un moyen pour accéder à des ressources qui, elles sont en quantité limitée.

⁷³ http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_annuel_vdef.pdf

On peut aussi se souvenir de la manière dont ont été alloués certains traitements lorsqu'ils n'étaient disponibles qu'en quantité limitée, par exemple l'érythropoïétine pour les patients insuffisants rénaux au début des années 1990. Dans ce cas le médecin prescripteur choisissait les patients prioritaires. Un autre exemple est celui des débuts de la trithérapie contre le VIH, la disponibilité des traitements en France était trop faible pour faire face à la demande. La possibilité d'un tirage au sort pour déterminer quels patients pouvaient être sélectionnés a été refusée par les médecins. Finalement tous ont pu accéder au traitement.⁷⁴

D'autres exemples de gestion de moyens limités sont quotidiens, on peut ainsi évoquer le cas des lits disponibles, du personnel, du temps de chaque professionnel. Le passage du « budget global » à la T2A a permis de supprimer certaines limites de traitements ou dispositifs alloués par chaque établissement.

Une gestion des ressources en argent est-elle souhaitable et/ou envisageable et/ou acceptable ? L'origine de la rareté n'est pas la même, que s'il s'agit d'organes ou de limitations technologiques. Et comment alors définir une catégorie de personnes prioritaires ? En fonction des quels critères, en prenant exemple sur les QALYs ? Et qui va arbitrer, le prescripteur, le directeur d'établissement, le politique ?

4. Une réalité qui dépasse l'institution

Même si la question se pose au quotidien dans l'institution, en l'occurrence le CHU de Tours, ces questions dépassent largement le niveau institutionnel.

Différentes problématiques ne pourront pas être développées dans ce document :

- Les autorités de santé : comment se négocie un prix de médicament, quels sont les liens et contrats faits avec l'industrie ? Cela pose aussi la question des experts : pour être expert il faut être compétent dans son domaine, cela signifie aussi être en lien avec l'industriel, ne serait-ce que pour la recherche clinique. Cela crée donc des conflits d'intérêts. Comment l'expert peut-il alors être neutre ? ou alors il n'est plus expert ?

⁷⁴ S Dalgalarondo, P Urfalino. Choix stratégique, controverse et décision publique. Le cas du tirage au sort des malades du sida. *Revue française de sociologie*. 2000, 41-1, p 119-157

- Les instances du médicament et les sociétés savantes, les organismes de recherche : favoriser la réalisation d'études qui ne sont pas favorables à l'utilisation de nouvelles molécules (études de non infériorité, d'arrêts de traitement) et la publication de résultats de non efficacité. Assurer une veille et être vigilant par rapport à l'inefficacité (ou la faible efficacité) des nouvelles molécules dans certaines indications, envisager un registre des patients traités sans bénéfice et dans des situations limites.
- Le politique : son rôle est d'allouer un budget à la santé, donc une répartition avec d'autres domaines (éducation, culture, etc.), et de ne pas le dépasser. Quels moyens va-t-il se donner, fera-t-il des choix, les assumera-t-il ?
- L'industrie : par exemple Alexion qui commercialise l'Eculizumab est une industrie privée aux Etats-Unis, dont l'objectif premier est de gagner de l'argent. A partir du moment où l'organisme payeur est solvable, fut-ce un organisme public, cela ne pose pas de problème. Que peut-il se passer lorsque celui-ci ne l'est plus ?

5. Intérêt de l'individu versus intérêt de la collectivité

Le code de déontologie présuppose une rencontre médecin-malade, une décision de traitement selon les dernières données de la science, du traitement le plus approprié. La contrainte économique n'est pas prise en compte dans la décision. Seul compte l'intérêt du patient qui rencontre l'expertise du médecin. Mettre en balance l'intérêt de la société, entre en concurrence avec l'intérêt individuel.

L'intérêt individuel ne peut pas ne pas être pris en compte. Le patient a le droit de consulter son dossier médical, il a internet. Il peut savoir qu'il y a un nouveau traitement, poser des questions. De plus interviennent la notion de perte de chances et l'aspect médico-légal. A l'heure des réseaux sociaux la plupart des patients-consommateurs de soins a accès aux informations qui concernent aussi bien leurs pathologies et l'évolution prévisionnelle de celles-ci, l'éventail des moyens thérapeutiques dont disposent les médecins, des appréciations statistiques sur leur efficacité et les coûts de ces traitements aussi bien en termes de recherche, d'essais, que de prescriptions effectives. On exige des médicaments les plus innovants (et peut-être

les plus chers) mais sans incidences sur les coûts directs ou indirects supportés par l'assuré social.

Selon le type de pathologie, le raisonnement n'est pas non plus le même. Par exemple en cancérologie même de minimes améliorations peuvent être essentielles. Serait-ce acceptable de courir à la perte de chance ? Entre un traitement plus cher et plus efficace et un traitement moins cher et moins efficace, on prendra le traitement le plus efficace. Ou l'exemple de l'eculizumab dans le SHU : un traitement amenant une amélioration évidente de la qualité de vie, probablement de la survie, même sans être vital, ne peut pas ne pas être prescrit. Cela représente cependant et actuellement un coût excessivement élevé. Ne risque-t-on pas de mettre en péril notre système de santé qui arrive malgré tout, et particulièrement en comparaison avec d'autres pays, à donner accès à tous aux traitements les plus efficaces ? Pourrons-nous encore répondre aux besoins de tous les patients, certes aujourd'hui mais aussi demain ?

Quel est alors le devoir du prescripteur, de l'institution, du politique ? Faut-il donner à chaque individu le traitement le plus adapté, ayant donné toutes les preuves pour une quantité de vie la plus longue possible, traitement non seulement indispensable pour redonner sa place à la personne, à sa fonction dans la société, mais aussi traitement permettant de répondre à ses besoins, peut-être à ses désirs, parfois quel que soit son comportement ? Ou faut-il poser des limites afin d'avoir suffisamment de moyens pour traiter tous les individus ?

6. Comment se pose la question des médicaments onéreux ?

6.1. Les biosimilaires

La question de la prescription des biosimilaires interroge. Il s'agit d'une molécule de structure nucléaire identique, mais du fait du support de fabrication cellulaire, une identité absolue avec la molécule princeps n'est pas possible.⁷⁵ Les études pour l'obtention de l'AMM sont moins nombreuses. Il persiste une incertitude sur l'efficacité, certes minime (peut-être efficacité moindre, mais peut-être aussi plus grande), et sur les effets secondaires (immunogénicité). Faut-il alors les prescrire ?

⁷⁵ On ne peut cependant pas ne pas évoquer l'évolution de la molécule princeps avec le temps. Comme le support biologique cellulaire évolue dans le temps, l'évolution de la structure de la molécule princeps sur une dizaine d'années est plus importante que la différence qu'il y aurait entre la molécule princeps et un biosimilaire à un temps donné (Antibody biosimilars, May 28th 2013, Centre des congrès Vinci, Tours, France).

Le prix d'une molécule princeps est souvent élevé, il va diminuer avec la mise sur le marché d'un biosimilaire. Un produit issu de la haute technologie doit pouvoir être prescrit à moins cher, cela signifie acceptation du biosimilaire, sinon on ne pourra plus le prescrire. Dans ce cas on peut prendre un risque, cela peut prendre du sens. Plus le contraste (en termes de coût) est important, plus on peut prendre un risque.

6.2. Les molécules onéreuses

En l'absence de biosimilaire le coût reste plus élevé, avec un risque de situation de crise, peut-être une inégalité d'accès aux soins, et donc une injustice. Ces nouvelles molécules augmentent la survie (en particulier en hématologie et cancérologie), améliorent la qualité de vie dans des maladies chroniques (et probablement de ce fait la survie) (en gastro-entérologie, rhumatologie, néphrologie). Est-il alors possible de mettre en balance et en discussion la mise en route d'un tel traitement d'une part, la nécessité de maintenir un budget contraint d'autre part? Une réflexion peut probablement être envisagée dans certaines situations, selon la pathologie (ou justement lorsque le diagnostic exact n'est pas encore posé), l'état général, l'âge du patient, le pronostic. Le processus de réflexion sera différent selon la problématique posée, il peut être global (selon la molécule ou selon la pathologie), mais aussi dans une situation singulière. L'objectif reste bien sûr que chaque personne puisse accéder aux soins et aux traitements dont elle a besoin, qu'il y ait une équité d'accès aux soins et une réelle justice distributive.

Est-il alors possible, faut-il envisager pouvoir concilier santé, bonne santé, qualité de vie d'une part et prix, coût d'autre part ?⁷⁶ Ou alors ne convient-il pas plutôt de laisser ces concepts en perpétuelle situation de discussion et de crise, avec une obligation de se poser et de se reposer en permanence la question ? En quelque sorte une exigence éthique de maintenir la pensée en crise ?⁷⁷

⁷⁶ bien que cela soit de manière évidente une problématique de pays riche...

⁷⁷ P. Le Coz. L'exigence éthique et la tarification à l'activité à l'hôpital. *Revue de philosophie économique*. 2009, volume 10, n°1, p 35-53.

Comment envisager des réponses ?

1. Fixer des limites

On ne peut aborder la question de l'équité, de la justice et de la santé, sans se poser la question des limites, certes limites à ce qui est faisable sur le plan des moyens (en temps, en argent,...), afin de garantir une justice distributive, mais aussi limites de ce qui est raisonnable de faire dans une situation singulière. Il s'agit de mettre en scène un concept de la limite, d'élaborer un rapport vis-à-vis des limites.

Les limites sont fonction de la santé et de la demande de la personne, de la situation dans laquelle elle se trouve (pathologie, condition et mode de vie, pronostic), des repères que le clinicien et le prescripteur se fixe, des recommandations issues des connaissances scientifiques, des référentiels des autorités de santé. La question posée est celle de savoir quelle attitude adopter, quelles propositions diagnostiques et thérapeutiques sont adaptées dans cette situation singulière. Indépendamment de ce qu'on sait et peut faire, se pose la question de ce qu'il convient de faire pour une personne particulière.

Les progrès dans le domaine médical, la médiatisation large dans certains champs de la médecine, la recherche d'immortalité, la peur de la finitude, de la mort, incitent nombre de personnes, en bonne santé ou malade, à tout attendre de la médecine. Celle-ci doit répondre à toute demande, bien sûr médicale, mais aussi sociétale. Comment cela pourrait-il être possible ? Une première limite serait donc une prise de conscience de la finitude, que la médecine n'a pas réponse à certaines situations. Et même si elle avait une réponse, quelles conditions de vie, quelle qualité de vie en résulteraient ? Serait-ce encore acceptable et raisonnable ?

De la même manière est-ce que la médecine, le clinicien, le prescripteur, doit tenter un ultime traitement dans une situation « terminale ». La motivation serait de répondre à une demande singulière, parce qu'il se sent obligé de trouver une réponse, par sollicitude pour le patient qui lui fait face ou parce qu'il lui est impossible de baisser les bras et qu'il faut encore repousser une mort potentielle ? Il est parfois plus facile de faire, de proposer une technique ou un traitement, que de ne pas faire. Proposer un accompagnement « palliatif » plutôt qu'un traitement « curatif » dont l'efficacité est

quasi nulle ou pourrait conduire à une qualité de vie inacceptable pour le patient, nécessite de prendre du temps, d'être avec le patient et ses proches, d'accepter l'inéluctable finitude.

La situation actuelle n'est-elle pas contradictoire ? En plein débat sur les questions de fin de vie, l'accompagnement, les directives anticipées, le suicide assisté, l'euthanasie, ne faut-il pas se poser la question en amont ? Ne faut-il pas essayer de voir les limites avant d'être dans une situation inextricable ?

Peut-être serait-ce une raison supplémentaire d'envisager que chacun, surtout chaque patient puisse rédiger des directives anticipées. « Pour que les directives anticipées constituent un véritable outil de dialogue, toute personne atteinte d'une maladie grave doit bénéficier le plus tôt possible dans le cours de sa maladie, de l'accompagnement d'un professionnel de santé pour en rédiger si elle le souhaite. Ces directives permettraient d'anticiper les décisions à prendre en cas d'évolution défavorable de la maladie, aussi bien pour le choix de traitements que pour ceux concernant l'organisation des soins ou du lieu de vie. »⁷⁸

M. Le Sommer-Péré écrit : « Complexité des enjeux, pluralisme des valeurs, multiplicité des intérêts : y a-t-il une réelle marge de choix ? Ou flottement dans la confusion, au gré des multiples courants contradictoires, évoluant passivement vers des solutions socio-économiquement ou moralement insupportables ? Médecine : repousser les limites de la vie ou promouvoir une qualité de vie ? Il s'agit d'avoir un réel débat démocratique, de décroiser les approches vouées à l'impasse dans l'isolement ou acculées à l'affrontement pour leur survie. »⁷⁹

2. La nécessaire délibération interdisciplinaire / pluridisciplinaire

Différents lieux de délibération, ou de discussion pluridisciplinaires ont déjà été envisagés. Le dossier de tout patient ayant une pathologie néoplasique doit être discuté en RCP. Le but de la discussion est de trouver la thérapeutique la plus efficace au vu d'une pathologie donnée. Il s'agit d'une discussion d'experts, essentielle, ce sera le rôle ensuite du clinicien de proposer la solution retenue au patient. La proposition de N.

⁷⁸ CCNE, avis n° 121. Fin de vie, autonomie de la personne, volonté de mourir. http://www.ccne-ethique.fr/fr/publications/fin-de-vie-autonomie-de-la-personne-volonte-de-mourir#.U2OgmsZ_BsM

⁷⁹ Myriam Le Sommer-Péré. Conflits de valeurs et justice distributive dans une population vieillissante. *Perspectives soignantes*, 2004, 19, 6-16.

Daniels pour des thérapeutiques coûteuses est de réunir un groupe de travail pluridisciplinaire en vue de proposer une attitude thérapeutique transposable dans toutes les situations où la question se posera, dans le cas d'une pathologie, ou pour une molécule donnée.

Ces deux exemples ne prennent que peu (pour la RCP) ou pas en compte quelle pourrait être la demande du patient dans sa situation singulière, voire de ses proches, des soignants en interdisciplinaire. Cela n'est pas la vocation de ces deux exemples de discussion pluridisciplinaire.

Ne faut-il pas alors envisager un autre lieu, voire systématiquement une délibération interdisciplinaire / pluridisciplinaire, prenant en compte certes la pathologie, les traitements possibles, mais aussi la demande singulière du patient, qu'il l'exprime lui-même, ou par l'intermédiaire de la personne de confiance, des soignants qui le prennent en charge. Ceci est d'autant plus essentiel dans certaines situations « limites ». En prenant exemple sur ce qui est dit dans l'avis n°121 sur *Fin de vie, autonomie de la personne, volonté de mourir*, du Comité consultatif national d'éthique (CCNE)⁸⁰ : « passer d'une procédure collégiale à une délibération collective et interdisciplinaire ». « Plutôt que d'une procédure, il doit s'agir d'un processus de délibération collective entre personnes ayant des avis argumentés différents ». « Cette délibération collective ne doit pas se limiter à un échange entre membres d'un collège de médecins. Elle doit être interdisciplinaire ou méta-disciplinaire. Une large place doit également être faite aux professionnels non médicaux concernés par la prise en charge de la personne. En particulier, la nécessité d'une délibération collective doit pouvoir être décidée par les professionnels non médicaux concernés par la prise en charge de la personne. »

Quel que soit le mode de délibération, (les descriptions en sont nombreuses, partant de la délibération chez Aristote jusqu'à la démocratie sanitaire, tenant compte du raisonnement, de l'argumentation, de l'émotion et de la raison), la finalité est de mettre en commun les différents éléments, croisant les avis et les arguments mêmes contradictoires, de faire un choix, et de déterminer quelle solution serait la meilleure,

⁸⁰ CCNE, avis n° 121. Fin de vie, autonomie de la personne, volonté de mourir. http://www.ccne-ethique.fr/fr/publications/fin-de-vie-autonomie-de-la-personne-volonte-de-mourir#.U2OgmsZ_BsM

voire la moins mauvaise, dans une situation donnée. Le but étant ensuite de prendre une décision.⁸¹

Le clinicien reste le décideur et l'expert. Mais l'avantage d'une telle délibération est surtout celle de ne pas le laisser seul, lui permettant d'envisager des arguments qu'il n'aurait peut-être pas perçus de la même manière, d'entrevoir des possibilités qu'il n'aurait pas vues (une délibération en pluridisciplinarité peut être créatrice et entrevoir des pistes que personne n'aurait pu trouver seul), de ne pas être seul à prendre une responsabilité (même si la responsabilité revient au décideur, le fait d'appuyer la décision sur une telle discussion permet de la prendre de manière plus « posée »).

Le clinicien reste le référent du patient, celui qui prend soin de lui, une personne unique irremplaçable. Si le challenge moral de la justice est comment être bon non seulement pour celui qui est proche mais aussi pour celui qui est son proche et celui qui est proche de son proche, il faut l'intervention d'un tiers. P. Norvedt disait que c'était le rôle de l'état.⁸² Dans les situations concrètes de patients, la délibération pluridisciplinaire peut être ce tiers, permettant de prendre le recul nécessaire, pour décider de la conduite à tenir concernant les soins et traitements pour un patient donné, tout en ne dépassant certaines limites de ce qui est raisonnable et pour la quantité de vie/qualité de vie du patient, et pour garantir une justice distributive.

Cette délibération inter-disciplinaire ou pluri-disciplinaire oblige chaque professionnel à tenir compte certes de la pathologie, mais aussi de la personne du patient, de ses demandes, souhaits, besoins et désirs, elle permet de prendre en compte certaines limites, ce qui est raisonnable de faire ou justement de ne pas faire sur le plan technique et thérapeutique, aussi au vu du pronostic prévu et de la qualité de vie attendue. L'argument du coût ne sera pas premier, mais la question se posera et sera prise en compte. Cette réflexion permettra de poser la décision. L'attitude du soignant sera plus sereine, plus adaptée vis-à-vis du patient, et vis-à-vis de certaines situations inextricables. Elle permet d'ouvrir à un lieu de dialogue, d'échange, voire de confiance entre professionnels de disciplines différentes, avec le patient et avec ses proches.

⁸¹ Exemple de la prise en charge d'un patient en hospitalisation à domicile : réflexion collégiale, pluridisciplinaire, médecin, pharmacien, responsable de l'antenne, cadre, directeur. Analyse du coût, du projet du patient, de la durée de la prise en charge, de la prise en charge globale du patient (intérêt de revenir à domicile, effet sur les proches, dimension sociale). Eventuelle mobilisation de fonds autres si coût élevé. Le directeur tranche en fonction des éléments du contexte.

⁸² P. Nortvedt. Levinas, justice and health care. *Medicine, Health Care and Philosophy* 6: 25–34, 2003.

Quelques propositions

La problématique des médicaments et de leur coût se pose dans de nombreuses situations cliniques, dans de nombreuses pathologies. Nous en avons citées quelques-unes. Elles seront nombreuses encore et dans un avenir proche, on peut ainsi déjà évoquer les prochains traitements dans l'hépatite C. Mais c'est aussi une problématique qui dépasse largement le niveau institutionnel, qu'il s'agisse de la manière dont sont fixés les prix et la gestion par les autorités de santé, ou que ce soit lié au fait que les molécules onéreuses sont issues de la recherche internationale, et très souvent de la production étrangère. Une maîtrise des coûts peut rester une utopie.

Néanmoins cette difficulté pèse sur l'institution, qu'il s'agisse du médecin prescripteur, du pharmacien ou du directeur. Il nous faut prendre en compte l'argument du coût, et même si de manière évidente il ne peut être premier lors d'une prescription, il est cependant présent. Et dans de nombreuses situations, il faut trouver la juste attitude, prendre la juste mesure en tenant compte de l'ensemble des éléments. Ou, pour reprendre les propos de P Le Coz, il y a une exigence éthique de maintenir la pensée en crise lorsqu'il s'agit de concilier santé et rentabilité.⁸³

Au terme de ce parcours, trois propositions peuvent cependant être faites :

1. Informer

De manière évidente les données concernant les prix et coûts de la santé sont mal connues. Elles sont mal connues par les consommateurs-utilisateurs, le système du tiers-payant fait que si l'usager ne fait pas volontairement le choix de s'informer sur le coût, il ignore ce qui est dépensé pour sa santé.

Mais surtout les médecins prescripteurs, et les soignants en général, ne connaissent souvent pas le coût de ce qu'ils prescrivent et de ce qu'ils utilisent. Qu'il s'agisse d'exams, de médicaments, de dispositifs, si chacun avait une notion du coût, la gestion des biens pourrait être plus rationnelle.

Informé les usagers du système de santé ainsi que les professionnels du coût des produits de santé et de soins est une première étape pour permettre une meilleure utilisation de ces produits tout en gardant un objectif d'efficacité.

⁸³ P. Le Coz. L'exigence éthique et la tarification à l'activité à l'hôpital. *Revue de philosophie économique*. 2009, volume 10, n°1, p 35-53.

2. Débattre

Une information et une sensibilisation aux coûts et aux dépenses de santé sont cependant insuffisantes. Il semble essentiel de pouvoir ouvrir le débat à tout citoyen, d'une part pour prendre conscience et réfléchir sur la manière de réduire ces dépenses par une attitude adaptée et responsable par rapport à sa propre santé (hygiène de vie, éducation à la santé, besoins, désirs, prévention, adhésion régulière à un traitement, etc.), d'autre part pour envisager les limites de ce qui est raisonnable de faire, surtout en termes de ce que chacun attend pour lui-même (par exemple la question de la qualité de vie acceptable versus une quantité de vie), et cela aussi indépendamment du coût. Cela rejoint la question des débats publics et de la démocratie délibérative, telle qu'elle est proposée actuellement sur les questions de la fin de vie.

3. Délibérer

La place de la délibération pluri-disciplinaire et inter-disciplinaire est indispensable. Cela ne remet pas en question, mais est complémentaire de la RCP (ou des staff médicaux), elle est aussi complémentaire à ce que propose Daniels (établir une forme de jurisprudence en pluri-disciplinaire selon les produits onéreux ou en fonction d'une pathologie, délibération qui se fait à distance d'une situation concrète).

Un tel lieu de délibération entre différents professionnels, soignants et non soignants, impliquant le patient et ses proches, peut seul permettre de mettre en discussion, en dialogue et en balance, la pathologie, les possibilités thérapeutiques, les souhaits, besoins et désirs du patient et de ses proches, les limites de ce qui est raisonnable de faire. Il peut se dégager des possibilités, voire de pistes inimaginables ou inenvisageables au départ. Elle tiendra compte de tous les impératifs qui peuvent entrer en ligne de compte (dont le coût). Certes elle ne résoudra pas toutes les questions et interrogations, mais elle permettra au prescripteur de prendre une décision, qui sera comprise et acceptée par l'ensemble des intervenants, professionnels et patient/proches. Une telle délibération devrait être fortement recommandée, voire obligatoire, dans des situations cliniques complexes, en particulier lorsqu'un coût élevé reposera sur la collectivité et pourrait remettre en cause une justice distributive, un accès équitable aux soins pour tous.

Annexe 1 : quelques exemples de modèles de santé

1. Quatre modèles

Rogeer Hoedemaekers and Wim Dekkers, Justice and Solidarity in Priority Setting in Health Care *Health Care Analysis*. 2003, Vol. 11, No. 4, p. 325-343.

(1) Modèle libéral : droit individuel et propriété privée, sans intervention de l'état. Le système de santé est basé sur le principe du libre marché, chacun paie pour ses besoins individuels, avec une assurance maladie privée. La communauté n'a pas d'obligation de redistribution des biens, des services de soins. Assister les malades et handicapés relève de la charité et non de la justice.

(2) Modèle égalitaire : égalité des hommes, possibilités égales pour tous y compris en besoins de santé (santé, bien-être, utilisation du système de soins pour des besoins égaux, équité d'accès aux services de santé, selon les pays). Des groupes désavantagés sur le plan socio-économique, les malades chroniques et handicapés, ont des avantages de telle sorte qu'ils puissent avoir des opportunités « normales » dans une société donnée. Cela crée une obligation de la communauté de limiter les différences de santé individuelle, avec une priorité d'améliorer la santé de ceux qui sont dans les plus mauvaises conditions et situations.

(3) Modèle utilitariste : le but de la vie est plaisir, satisfaction, joie, bien-être, absence de douleur, bonne santé. La justice distributive est déterminée selon les conséquences utiles d'une action ou d'une décision. Le système de soins est justifié s'il y a maximisation de l'ensemble des utilités individuelles, en années de vie gagnées (avec amélioration de la qualité de vie). La priorité est donnée si le gain de santé est important et a un meilleur rapport coût/efficacité ; l'absence de priorité si le traitement est cher, peu efficace, ou limité à une faible population. Cela ne tient pas compte du fardeau de la maladie individuelle. Les individus ayant de gros besoins de santé ne bénéficient pas du système collectif de santé.

(4) Modèle communautaire : ce que la communauté estime nécessaire et non l'individu, cela peut varier d'une communauté à une autre. Aux Pays Bas, la priorité est donnée aux services de santé qui permettent à l'individu de fonctionner normalement comme un membre de la communauté. Les décisions sont collectives, selon les priorités de la société (pas de consensus, mais poursuite du débat).

2. Quatre principes :

Nikola Biller-Andorno et Roberto Andorno. Justice and equity in transplantation Medicine. *Journal International de Bioéthique* 2001/3 - Vol. 12. P. 33 – 44

- égale opportunité : le premier arrivé est le premier servi, ne tient pas compte des différences entre les patients
- justice compensatoire : priorité à celui qui a davantage souffert

- distribution efficiente : choix de celui pour lequel l'évolution sera la plus favorable
- compassion : celui qui a le plus grand besoin

3. Attribution proportionnelle des biens

Myriam Le Sommer-Péré. Conflits de valeurs et justice distributive dans une population vieillissante. *Perspectives soignantes*, 2004, 19, 6-16.

- justice « à chacun selon ses besoins », respect de la personne malade, sollicitude.
- justice rétribution du mérite personnel,
- justice selon la contribution sociale
- justice fondée sur le respect de l'autonomie des personnes, la personne malade est consommateur de soins, décide des soins selon un contexte contractuel.

Annexe 2 : Niveaux des problématiques

A. Individuel

1. Patient

<i>Objectifs</i>	Les meilleurs soins selon ses attentes, selon ses besoins, selon ses désirs, selon ses droits
<i>Possibilités de régulation</i>	Jusqu'à où aller ? Tout n'est pas possible/qu'est-ce qui est faisable ? Le patient peut refuser un traitement pour des raisons économiques (altruisme) Le patient peut refuser un traitement qui est déraisonnable vu le contexte (âge, qualité de vie, etc.) et/ou la pathologie (pronostic) Education du citoyen / consommateur.
<i>Contexte d'informations</i>	Une sensibilisation au coût peut être envisagée, tout n'est pas gratuit Que sait le patient dans la contrainte d'accès à la molécule ? Il va chercher l'information, a accès à l'information, a droit à l'information Le patient peut maintenant consulter le dossier, il y a Internet. Il peut savoir qu'il y a un nouveau traitement, poser des questions.
<i>Responsabilité</i>	Solidarité (l'assurance maladie est un système de solidarité) Une responsabilité morale, par exemple prendre le traitement de manière adaptée, surtout s'il est coûteux. Tout faire pour sa santé (sur le plan hygiéno-diététique). Avoir l'information
<i>Conséquences d'une régulation</i>	Est-ce acceptable sur le plan individuel ? Le patient a droit au traitement adapté à sa pathologie. Peut-il avoir des exigences ? Réalités différentes d'un patient à l'autre, certains comprendront et/ou accepteront, d'autres non. Renoncer à un traitement au niveau individuel n'est pas une garantie pour atteindre les objectifs économiques ou stratégiques.

2. Médecin

<i>Objectifs</i>	Prescription selon les connaissances et l'expérience Prescription selon bénéfice/risque, selon coût
<i>Possibilités de régulation</i>	Équité/justice par rapport aux autres patients, la société Si prescription hors AMM, arguments forts pour le justifier => respect des recommandations « CBU » (AMM, RTU, études récentes) Tenir compte de la qualité de vie actuelle et de celle escomptée, limitation des soins déraisonnables Collégialité médicale, pluridisciplinaire (pour argumenter, donner du poids à la décision) Aborder l'argument du coût, en particulier pour les molécules très coûteuses Apprendre à gérer un budget
<i>Contexte d'informations</i>	Le médecin connaît-il le coût de ce qu'il prescrit ? Prise de conscience de ce que coûte ce que l'on prescrit ou utilise. Connaissance des recommandations, indications (AMM) Connaissances des statistiques (comment se situe sa prescription par rapport à d'autres médecins ou services ou institutions)
<i>Responsabilité</i>	Responsabilité professionnelle : ses compétences professionnelles, connaissances et expérience, ses capacités à se renseigner sur le coût. Responsabilité juridique : obligation de moyens. Et si un traitement, même coûteux, n'est pas proposé ? Responsabilité morale vis-à-vis du patient : ne pas faire un acte ou ne pas prescrire un traitement coûteux alors qu'on pourrait le faire, parce que ce traitement est déraisonnable, ou le bénéfice limité. Importance de la discussion collégiale pour donner une assise à cette prise de décision.) Responsabilité de justice distributive : pouvoir assurer/garantir à terme de traitements à tous les patients selon leur besoin

<i>Conséquences d'une régulation</i>	<p>Fixer les priorités au niveau des médicaments comme pour les équipements médicaux</p> <p>Ne pas traiter ou ne pas pouvoir traiter un patient donné en fonction des connaissances et techniques actuelles</p> <p>Faire un choix de patients lorsque le nombre de traitements est limité, mais est-ce acceptable vis-à-vis du patient à traiter ? selon la déontologie ?</p> <p>Justifier les prescriptions (indication dans le cadre de l'AMM, contexte de prise de décision ex RCP) au niveau de l'institution et des instances de tutelle</p>
--------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

3. COMEDIMS (comité du médicament et des dispositifs médicaux stériles) : sous-commission pluridisciplinaire de la CME (médecins, pharmaciens, pharmacologues cliniciens, soignants, représentants de la direction des finances)

<i>Objectifs</i>	<p>Garantir le respect de la politique du médicament telle que prévue dans le règlement intérieur du Comed (décision de référencement des innovations thérapeutiques) et du bon usage des produits</p> <p>En charge de l'encadrement des prescriptions des médicaments onéreux et dispositifs médicaux remboursés hors des GHS (obligation CBU)</p> <p>En charge de l'établissement des prévisions de dépenses des médicaments</p> <p>Interface avec le financier chaque année</p> <p>Gardiens du consensus thérapeutique (obligation de résultats : dans la préparation du produit qui correspond à la prescription, obligations de moyens pour y arriver.)</p>
<i>Possibilités de régulation</i>	<p>Communication auprès des instances médicales (CME) et de l'exécutif (Commission activités/coûts ; Directoire)</p> <p>Communication auprès des chefs de pôle sur l'évolution des dépenses en ciblant les molécules onéreuses</p> <p>Échanges avec les prescripteurs</p> <p>Binôme pharmacien/médecin pour animer chaque commission de spécialistes (groupes satellites du Comedims)</p>
<i>Contexte d'informations</i>	<p>Connaissances des molécules, des AMM, des recommandations</p> <p>Connaissances des référentiels HAS pour les indications dans lesquelles l'utilisation des produits onéreux est validée</p> <p>Connaissance des coûts, des statistiques, des indicateurs</p>
<i>Responsabilité</i>	<p>Obligation de répondre aux attentes de l'ARS au titre du CBU et au nom de la CME chaque année (réalisation d'audits internes ; encadrement des médicaments hors GHS ; tenue des réunions de spécialistes et assemblées plénières ; établissement de la liste des médicaments à risque ; rédaction et actualisation régulière d'un livret du médicament etc...)</p> <p>Réponses aux inspections ARS et CPAM portant sur les hors GHS</p>
<i>Conséquences d'une régulation</i>	<p>Tendre vers le respect des objectifs nationaux d'évolution annuelle des dépenses des hors GHS (2% en 2013) et assurer l'utilisation de ces produits dans le respect des référentiels pour assurer à l'établissement un taux de remboursement de 100%</p> <p>Quelle acceptabilité selon la déontologie ?</p>

4. Paramédicaux

<i>Objectifs</i>	Apporter les meilleurs soins selon les besoins
<i>Possibilités de régulation</i>	<p>Réflexions en équipe, discussion et décision collégiale, traçabilité de ce qui est dit, fait et décidé</p> <p>Méthodologie, anticipation (tous doivent être partie prenante de cette réflexion / méthodologie / décision)</p> <p>Gestion du budget (cadre supérieur)</p>
<i>Contexte d'informations</i>	<p>Information sur les coûts, les produits, quels moyens pour donner l'information, quelles alternatives</p> <p>Faire circuler l'information au niveau de l'institution, (par ex informer le soignant sur le coût de la formation lorsqu'il en suit une).</p>
<i>Responsabilité</i>	<p>Responsabilité professionnelle des soins donnés</p> <p>Justice distributive/équité, utiliser les produits de santé de manière adaptée</p>
<i>Conséquences</i>	Participer à la détection de l'obstination déraisonnable

<i>d'une régulation</i>	Collégialité dans la délibération
-------------------------	-----------------------------------

5. Directeur

<i>Objectifs</i>	Moyen terme entre considérations divergentes et antagonistes, lien entre aspirations des cliniciens, attentes de l'ARS, politique nationale, pour arriver à quelque chose de viable sur le terrain, intérêt collectif Compromis entre ce qui est donné / autorisé par les instances de tutelles et ce qui est fait par les prescripteurs Optimisation des moyens
<i>Possibilités de régulation</i>	N'a pas de position autonome, n'a pas barre sur les cliniciens (qui prescrivent selon le code de déontologie) Rechercher les statistiques, le taux de consommation comparé à d'autres hôpitaux
<i>Contexte d'informations</i>	Retour des instances (ARS, OMEDIT, DGOS) Signe le CBU
<i>Responsabilité</i>	Cohérence entre moyens alloués et dépenses Se donner les moyens (sensibilisation des agents, favoriser la discussion pluridisciplinaire, etc) pour arriver à un budget équilibré
<i>Conséquences d'une régulation</i>	Il faut que la contrainte financière soit aussi globale que possible. Imposer à la collectivité la pression, en laissant le choix localement sur la manière de limiter => Qui choisit ? Qui assure l'arbitrage ?

B. Société

1. Etat - politique

<i>Objectifs</i>	Justice distributive : assurer à chaque citoyen les soins dont il a besoin, sans pénaliser les autres (niveau collectif) Assurer un équilibre budgétaire
<i>Possibilités de régulation</i>	Déterminer la part du budget alloué à la santé Prise de décision/gestion
<i>Contexte d'informations</i>	L'Etat a toutes les informations à sa disposition, intégralité de l'information
<i>Responsabilité</i>	Faire des choix : l'assemblée nationale vote le budget de santé (ONDAM), donc fait des choix (la santé est-elle un bien comme un autre ? quel choix entre santé, culture, éducation, défense, etc.) Tirer les conclusions / courage politique en cas de restriction de certains produits de santé ou si le coût de la santé dépasse les prévisions de l'Ondam, Cohérence politique sanitaire, cohérence entre moyens alloués et dépenses Décider des priorités en santé publique Régulation de l'offre, distribution juste, égalités entre région S'assurer que les agences de l'état, indépendantes, puissent assurer leurs missions
<i>Conséquences d'une régulation</i>	La responsabilité du choix et donc de la dépense n'est pas laissée ni aux établissements, ni aux prescripteurs Mécontentement du citoyen, du prescripteur (?) Meilleure équité, justice distributive, mais est-ce sûr ?

2. Etablissement

voir § A. 5, « directeur »

3. ARS

<i>Objectifs</i>	optimisation des moyens, bras de l'état en région, consignes nationales
<i>Possibilités de régulation</i>	Faire des contrôles, Aller à l'efficacité de la dépense : <ul style="list-style-type: none">• Valider les données du PMSI• Sécurisation du circuit des produits de santé (de la prescription à l'administration), et qui passe par l'informatisation• Encadrement des produits de la liste en sus (60 % des dépenses de médicaments, mais 0,02 % des unités consommées)
<i>Contexte d'informations</i>	Bases de données du PMSI, établissement par établissement dans la région et vision nationale (en particulier molécule par molécule) Consommation en quantité par année, et prix moyen Eventuels signalement d'éléments sanitaires
<i>Responsabilité</i>	Mise en place de moyens de contrôle Repérage des établissements qui dépassent les dépenses Courriers aux établissements Prise de sanctions financières Suivi des prescriptions et dépenses des médicaments de la liste en sus
<i>Conséquences d'une régulation</i>	Risque d'une inégalité entre régions selon la politique de chaque ARS

4. OMÉDIT

<i>Objectifs</i>	observatoire, apporter un avis neutre et indépendant
<i>Possibilités de régulation</i>	Appui des indications de prescriptions sur des groupes de professionnels « experts » de la région Feed back envers le prescripteur : supprimer des traitements à la limite, limiter des durées de traitement Encadrement des molécules hors référentiel, demande d'une argumentation (bibliographie, raison médicale justifiée) Faire un argumentaire permettant un contrôle, validée avec les prescripteurs régionaux Information, sensibilisation, proposition d'outils
<i>Contexte d'informations</i>	Bases de données du PMSI, établissement par établissement dans la région et vision nationale (en particulier molécule par molécule) Consommation en quantité par année, et prix moyen
<i>Responsabilité</i>	Aide à la contractualisation Régulation locale et distribution des moyens locaux, de la politique de santé, vers un état le plus équilibré possible
<i>Conséquences d'une régulation</i>	Sans objet

5. Instances du médicament

ANSM : AMM, recommandations temporaires d'utilisation, ATU, régulation du médicament pour son utilisation pour la communauté, recommandations d'utilisation

HAS (SMR/ASMR) : régulation du système de santé par la qualité, accréditation, évalue et recommande des traitements

CEPS (comité économique des produits de santé) : fixe le prix des médicaments

<i>Objectifs</i>	Rôle de régulation et utilisation des médicaments, chacun étant complémentaire
<i>Possibilités de régulation</i>	AMM et autorisation du prix Problématique du prix et révision de ce prix (question du générique) Recommandations Contrôle des établissements, davantage sur la forme que sur l'indication de la prescription Possibilités de régulation nombreuses
<i>Contexte d'informations</i>	Dispose de l'exhaustivité des informations Problème des experts : pas d'expert indépendant (problème du conflit d'intérêt), non expert est a priori non compétent Solide évaluation bénéfice/risque, morbi-mortalité Système d'alerte pour les dysfonctionnements Enquêtes médico-économiques
<i>Responsabilité</i>	Fixer un prix « viable », qu'est-ce qu'une innovation ? Jusqu'à quel prix on peut accepter ? rapport entre niveau d'innovation et le prix ? Imposer au laboratoire de reverser le fond qui dépasse le chiffre cible (en cas de maladie orpheline). Implique la responsabilité de l'état Dialogue entre ces 3 institutions Justice distributive : doit être bien comprise, mettre à disposition des professionnels les meilleurs moyens pour soigner les patients en fonction de leurs besoins Cohérence entre les structures
<i>Conséquences d'une régulation</i>	Idem que pour l'état (même s'ils devraient être indépendants) : La responsabilité du choix et donc de la dépense n'est pas laissée ni aux établissements, ni aux prescripteurs Mécontentement du citoyen, du prescripteur (?) Meilleure équité, justice distributive, mais est-ce sûr ?

Annexe 3 : les Qalys

MC Ribouleau-Vauzelle. Le pharmacien hospitalier entre les besoins du patient et l'intérêt collectif. Mémoire de Diplôme Universitaire d'Initiation à la réflexion éthique dans la pratique soignante. Tours. 2012.

Les praticiens français ne sont pas soumis à ces normes comme leurs collègues anglo-saxons, mais ils ne peuvent ignorer l'existence de ce mode de décision, qui sera peut-être un jour applicable au système de soins français puisque la HAS recommande actuellement l'utilisation des études cout-utilité pour l'évaluation des stratégies de santé. (Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS- octobre 2011 – 20 recommandations)

Le QALY est un indicateur sanitaire, une unité de mesure, que l'on peut traduire par « année de vie pondérée par la qualité de vie ».

Pour mesurer la qualité de vie, deux familles de méthodes sont utilisées : l'une apprécie uniquement, grâce à des questionnaires, la perception qu'a un patient de son état de santé ; l'autre, en outre tient compte de l'inclination du patient et va mesurer l'utilité c'est-à-dire la préférence des patients pour des stratégies comparées.

C'est dans ce contexte, que la HAS recommande d'utiliser le questionnaire EQ-5D. Auto-administrable en cinq minutes, subdivisé en 5 dimensions (mobilité, autonomie de la personne, activités courantes, douleurs/gênes, anxiété/dépression), il décrit 243 états de santé possibles qui sont pré-scorés et utilisables pour le calcul des QALY.

Dans la définition du QALY, la durée de vie est ainsi ajustée à la notion de « préférence patient » déterminée par un score d'utilité compris entre 0 et 1 : une année en parfaite santé égale 1 QALY, et une année de vie avec une qualité de vie diminuée de 50% = 0.5 QALY.

Ainsi, la qualité de vie est un concept subjectif, multi-dimensionnel mais elle dépend largement de l'état de santé de la personne concernée.

L'OMS a donné une définition de la Santé comme étant « un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité », mais chaque sujet a une vision singulière de sa santé, qui intègre des critères physiques, psychologiques, relationnels...

Ainsi, un pianiste pourra évaluer sa santé et sa qualité de vie comme étant particulièrement médiocres si un accident le prive de l'agilité et de la précision de ses doigts. Pour un autre individu c'est l'impossibilité de réaliser, pour des raisons de santé son heure quotidienne d'activité physique en pleine nature, qui lui fera considérer sa qualité de vie comme mauvaise.

C'est pourquoi, René Dubos définit la santé comme une convergence des notions d'autonomie et de bien-être.

Une application pratique de la notion de QALY est la quantification des interventions de santé : une opération ou la mise en place d'un traitement qui permet au patient de vivre une année en parfaite santé (score d'utilité égal à 1) vaudra 1 QALY. Autant qu'une intervention ou qu'un traitement qui permet de bénéficier de 2 années de vie mais dans un état de santé pour lequel le score d'utilité n'est que de 0.5

D'autre part, sur le plan de la pharmaco-économie, le QALY, va être couplé à une donnée économique ; on obtient alors un autre indicateur : le cout par QALY gagné, qui dans des situations de limitation des ressources, va permettre de juger, par pathologie, de l'efficience des différentes stratégies de prises en charge ou de comparer deux

pathologies entre elles. Car ce résultat prend en compte aussi bien la dimension quantitative que qualitative d'une intervention en santé.

De manière quelque peu provocatrice, on peut ainsi conclure que la décision d'engendrer ou non des frais pour soigner un patient revient à une opération mathématique ! Au Royaume Uni, une action est justifiée si elle coûte moins de 33000 euros par QALY gagnée. Aux USA, si elle se situe dans une fourchette allant de 35000 à 55000 euros.⁸⁴ Un chiffre est historiquement cité : 50 000 dollars US/ QALY qui fait référence au ratio coût-utilité de l'hémodialyse dans l'insuffisance rénale en phase terminale.⁸⁵

Actuellement certains économistes de la santé définissent les seuils en fonction du PIB par habitant du pays concerné (en France autour de 40 000 euros).

Pour eux une année-qualité de vie gagnée devrait se situer entre 1 X PIB par habitant (ratio coût/efficacité très efficient) et 3 fois le PIB/habitant (ratio trop peu efficient). Entre ces deux valeurs le rapport coût / efficacité de la stratégie proposée est acceptable !⁸⁶

Ce mode de calcul apparaît à priori immoral et inhumain, mais la présentation de résultats sous forme de QALY gagné est séduisante pour le décideur institutionnel car il dispose ainsi de données chiffrées pour évaluer les situations, permettre des comparaisons et diminuer les inégalités sanitaires générées dans un monde de limitations des ressources.

C'est pourquoi dans les systèmes de santé anglo-saxons à visée utilitariste où la maximisation du bonheur pour le plus grand nombre est recherchée, le QALY est un critère de décision et de justification du choix adopté.

⁸⁴ Luc Perrino, *Les nouveaux paradoxes de la médecine*, Ed le Pommier, 2012, p. 95

⁸⁵ Francis Guillemin, *Moniteur hospitalier*. 2013, n°257 p, 28

⁸⁶ Laupacis & Al. *Can Med Assoc J*, 1992;146:473-81

Annexe 4. Evaluation du médicament

1. AMM - SMR - ASMR

L'évaluation d'un médicament est un long processus qui dure plusieurs années et nécessite le franchissement de plusieurs étapes.

Sur une centaine de milliers de molécules identifiées par la recherche fondamentale une centaine seulement sera testée in-vitro et in-vivo chez l'animal. Cette phase préclinique, très réglementée, est indispensable pour la définition des conditions d'efficacité et de sécurité futures lors de l'administration chez l'homme. Seule une petite dizaine de molécules passeront la barrière de la phase pré-clinique et pourront être testées chez l'homme.

Les premières administrations du candidat médicament se feront chez quelques dizaines de volontaires sains (études cliniques de phase I), sauf dans le cas de médicaments potentiellement dangereux, comme les médicaments utilisés en oncologie, qui seront toujours administrés chez des personnes malades. L'objectif de ces premières études de phase I est d'évaluer la tolérance pour différentes doses et/ou voies d'administration, de confirmer les propriétés pharmacologiques du médicament et la relation dose-effet. Le candidat médicament sera ensuite administré chez quelques dizaines ou centaines de patients malades (études de phase II ou études pilotes) à des doses définies lors de la phase précédente et qui permettent d'avoir la meilleure relation dose – efficacité avec le moins d'effets indésirables.

Le candidat médicament sera administré ensuite à de très larges populations de malades (étude de phase III ou étude pivot) pour réellement apprécier le bénéfice clinique ainsi que les risques et estimer ainsi un premier « rapport bénéfices-risques ». C'est seulement après ces évaluations successives que le candidat médicament pourra bénéficier, après un processus réglementaire de soumission à l'Autorité Compétente (ANSM ou EMA) d'une levée de l'interdiction de commercialisation, grâce à l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Ainsi, sur les dizaines de milliers de molécules identifiées initialement, un seul médicament sera mis sur le marché *in fine*. Le « rendement » de cette recherche est ainsi assez faible.

Une fois l'AMM obtenue en France (AMM nationale) ou en Europe (AMM communautaire), le médicament va être évalué par la Commission de la transparence de l'HAS (Haute Autorité de santé). Cette commission a pour mission de donner un SMR (service médical rendu) et une ASMR (amélioration du SMR) pour le nouveau médicament. Ces deux notions sont très bien expliquées sur le site de l'HAS, cf ci-dessous.

Le service médical rendu (SMR) est un critère d'évaluation « absolue » du médicament. Le SMR répond à la question « le médicament a-t-il suffisamment d'intérêt pour être pris en charge par la solidarité nationale ? » C'est un critère qui prend en compte plusieurs aspects : d'une part la gravité de la pathologie pour laquelle le médicament est indiqué ; d'autre part des données propres au médicament lui-même dans une indication donnée : données d'efficacité et effets indésirables ; place dans la stratégie thérapeutique (notamment au regard des autres thérapies disponibles) et existence d'alternatives thérapeutiques ; intérêt pour la santé publique.

En fonction de l'appréciation de ces critères, 4 niveaux de SMR ont été définis : SMR majeur ou important ; SMR modéré ; SMR faible, mais justifiant cependant le remboursement ; SMR insuffisant pour justifier une prise en charge par la collectivité. Le SMR intervient dans le remboursement du médicament ; un SMR important donnera lieu à un remboursement à 65%, modéré à 30%, faible à 15%.

Le SMR d'un médicament est mesuré à un moment donné. Il peut évoluer dans le temps et son évaluation se modifier, notamment lorsque des données nouvelles sur lesquelles son appréciation se fonde sont produites, ou lorsque des alternatives plus efficaces apparaissent.

L'amélioration du service médical rendu (ASMR) est un critère d'évaluation « relative » du médicament par rapport aux médicaments déjà existants dans une pathologie donnée. C'est un critère qui correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament dans une pathologie donnée et tenant compte des alternatives existantes. Il prend en compte : la comparaison des données d'efficacité et de tolérance par rapport aux moyens de prise en charge déjà disponibles : médicament de référence ou meilleures modalités de prise en charge.

Plusieurs niveaux d'ASMR ont été définis : ASMR I = majeure, ASMR II = importante, ASMR III = modérée, ASMR IV = mineure, et ASMR V = inexistante ou «

absence de progrès thérapeutique ». Le niveau d'ASMR intervient dans la fixation/négociation du prix d'un médicament remboursable.

2. Critères d'efficacité

Tout au long de l'évaluation du candidat médicament chez l'homme des critères seront nécessaires pour évaluer son efficacité.

Ces critères peuvent être soit un paramètre biologique (troponine, ...), soit une mesure clinique (pression artérielle, ...), soit une échelle de qualité de vie, soit la survenue d'un événement (décès, accident cérébral, ...). On comprend facilement que tous ces critères n'ont pas la même signification pour un patient malade. Pour le malade ce qui est directement (cliniquement) pertinent ce sont : 1) la guérison, 2) la prévention de l'apparition d'une maladie / accident (prévention primaire), 3) la prévention de la récurrence de cette maladie / accident ou d'une complication (prévention secondaire) ou 4) la diminution / disparition de signes / symptômes liées à des maladies (douleur, anxiété, ...). On peut donc schématiquement dire qu'un bénéfice pour le patient est pertinent s'il se rapporte à une **qualité de vie** donc à un handicap ou au **décès** (« **quantité** » **de vie**). Pour le prescripteur l'objectif thérapeutique est, ou devrait être, superposable aux objectifs du patient et ainsi correspondre aux bénéfices qui sont **cliniquement pertinents** pour le patient.

On désigne ainsi par **critère clinique** (*clinical outcome*) tout critère présentant une **pertinence clinique directe**. Il s'agit de tout critère d'effet du médicament ayant une signification directe, cliniquement pertinente dans l'existence des individus concernés par le traitement⁸⁷. Tous les critères cliniques peuvent se décliner selon une des deux modalités de la classification : quantité ou qualité de vie. On peut aussi faire correspondre tout critère clinique avec une amélioration soit du pronostic soit des symptômes. Seuls les critères cliniques sont adaptés à l'estimation du rapport bénéfices – risques.

Un **critère intermédiaire** (*intermediate outcome*) est un critère de jugement de l'effet qui n'est pas directement pertinent pour le malade. Rentrent dans cette définition tous les dosages biologiques (cholestérol, glycémie, taux de CD4, CRP, marqueurs tumoraux, ...), les mesures cliniques (pression artérielle, index de pression systolique à

⁸⁷ NIH-FDA Conference. Dis Markers 1998;14:187-334

la cheville..) ou d'imagerie (épaisseur intima-média, fraction d'éjection cardiaque, taille d'une tumeur, ...) qui ne sont pas directement perçus par les individus mais mesurés par une technique. Les critères intermédiaires sont utiles aux phases initiales du développement des médicaments (phases I et II), notamment pour la recherche de la plage optimale des doses lorsque l'on explore la relation dose effet. En effet, pour ces objectifs il est nécessaire d'avoir des critères rapidement disponibles, facilement mesurables et, si possible, reproductibles et fiables. La plupart des critères intermédiaires ont ces propriétés.

La catégorisation "*effect – efficacy – effectiveness – efficiency*" des anglo-saxons recoupe partiellement la distinction entre "effet sur un critère intermédiaire –efficacité clinique mesurée (effet mesuré sur un critère clinique) – efficacité clinique constatée – efficience ". L'efficience ajoute une notion de pertinence économique.

Un **critère de substitution** (*surrogate outcome*) est un critère intermédiaire présentant des propriétés telles que **l'on peut substituer l'évaluation de l'effet du traitement sur le critère clinique par celle sur le critère de substitution**. Ces propriétés sont:

Facilité et rapidité de recueil par rapport au critère clinique (propriétés d'un critère intermédiaire) ;

Corrélation avec le critère clinique (variabilité commune) ;

Relation quantitative entre critère de substitution et critère clinique⁸⁸ qui remplit les deux propriétés suivantes :

L'effet sur le critère de substitution explique tout l'effet sur le critère clinique; c'est la propriété de capture.

L'effet sur le critère de substitution permet de prédire complètement le critère clinique; c'est la propriété de prédiction.

La théorie de « substitution » a des conséquences non seulement dans le développement du médicament, mais aussi dans la pratique clinique. Pour le développement du médicament, cette théorie suggère qu'il suffit de démontrer un effet sur le critère de substitution, et que l'on peut se passer de la démonstration sur le critère clinique. Pour la pratique clinique, la théorie de la substitution suggère qu'il est nécessaire et suffisant de suivre l'efficacité thérapeutique sur le critère de substitution, comme la pression artérielle.

⁸⁸ Prentice RL. Stat Med 1989 ; 8 : 431-40

Les patients dont la pression artérielle reste élevée sous antihypertenseurs (non contrôlée) sont étiquetés « non répondeurs ». Ils sont considérés comme non protégés par le traitement. Cette croyance a des effets néfastes comme les changements de traitement fréquents, et une perte de confiance dans le traitement. Pourtant, 1) la définition de ce contrôle, de la cible à atteindre, est arbitraire ; 2) la classification des patients comme répondeurs / non répondeurs est sujette à des erreurs très fréquentes (variabilité de la pression artérielle non seulement en consultation, mais également sur des MAPA successives), dépassant 50 % sur plusieurs années ; et 3) de nombreux faits montrent que le traitement est bénéfique même en absence de contrôle parfait de la pression.

Or, de plus en plus d'exemples démontrent de façon empirique que cette théorie est trop simple, donc fautive, et dont nous ne pouvons pas nous fier.

La pression artérielle, la cholestérolémie et l'hémoglobine glycosylée sont des exemples de critères considérés à tort comme des critères de substitution.

Accorder l'AMM à des candidats médicaments sur l'évaluation des critères de substitution revient à dire qu'on peut prescrire des médicaments possiblement inefficaces sur des critères directement pertinents pour le patient, voir même dangereux, ou dont l'évaluation du rapport bénéfices – risques n'est pas suffisamment bien établie.

Ainsi, plusieurs exemples (parmi d'autres) donnés ci-dessous illustrent que la notion de substitution (*surrogacy*) est largement théorique, et qu'en pratique elle se révèle défailtante. On peut (souvent *a posteriori*) expliquer les échecs des critères de substitution soit parce que l'on s'aperçoit que le modèle thérapeutique que l'on avait envisagé est faux (exemple : effets pro-arythmogènes des antiarythmiques en phase aiguë de l'infarctus) soit parce que la toxicité du médicament n'a pas pu être prédite (exemple : retrait du marché de la cérivastatine).

C'est pour cela que l'on devrait **exiger de façon quasi systématique des preuves d'efficacité clinique après des essais cliniques de taille suffisante pour correctement estimer le rapport bénéfices – risques, avant d'accorder l'AMM à un médicament**⁸⁹. Exceptions ... Notion d'équipose⁹⁰ ...

Exemples concrets :

1. Le NIH (Inserm américain) a conduit l'étude ACCORD chez des diabétiques anciens pour démontrer que le contrôle intensif de la glycémie permettait de réduire le risque d'accidents cardiovasculaires, avec une cible d'hémoglobine glycosylée à 6%

⁸⁹ Svensson S, Menkes DB, Lexchin J. JAMA 2013 ; 173 :611-12 ; Ioannidis JP. JAMA 2013 ;309 :239-40

⁹⁰ Notion d'équipose : à partir du moment où on veut inclure un patient dans une étude clinique on n'a pas de certitude quant à l'efficacité d'un traitement. Si on est persuadé que le médicament est efficace, ce n'est plus éthique de proposer ce qui est moins efficace. Ne pas donner un traitement est aussi important que de donner le traitement.

inférieure à celle recommandée en France (6,5%). L'étude a été interrompue prématurément pour surmortalité dans le groupe contrôle intensif⁹¹.

2. L'accident vasculaire cérébral est un des accidents dont le risque est le plus fortement lié à l'élévation de la pression artérielle, avec un risque multiplié par 15 entre 120 et 180 mmHg chez des individus de 50 ans⁹². La prescription d'antihypertenseur s'accompagne d'une réduction du risque, qui est divisé par deux au mieux en moyenne. La diminution de la pression artérielle liée au traitement n'explique que 60% de cette réduction du risque⁹³ : la propriété de capture des critères de substitution n'est pas vérifiée. La prédiction du bénéfice lié à la baisse de pression artérielle atteint un plateau pour les accidents cérébraux et coronariens au-delà de 15 ou 20 mmHg⁹⁴. La propriété de prédiction du critère de substitution n'est pas vérifiée.

3. L'évaluation des anti-arythmiques après infarctus dans l'étude CAST montre que le critère « arythmie ventriculaire » n'est pas un bon critère de substitution pour la prévention des morts subites après infarctus du myocarde⁹⁵ ; l'avoir réalisé trop tard a entraîné des dizaines de milliers de décès⁹⁶.

4. Les inhibiteurs des phosphodiesterases (milrinone, amrinone) augmentent la contractilité myocardique et améliorent la capacité à l'effort chez les sujets ayant une insuffisance cardiaque sévère, mais en administration chronique ces médicaments entraînent une augmentation de la mortalité des patients traités⁹⁷. Question éthique.

5. Il existe une relation inverse entre HDL cholestérol et risque coronarien. Le torcetrapib, un inhibiteur de la CETP ("Cholesteryl Ester Transfer Protein") a montré lors des études de phase II sa capacité à augmenter le HDL cholestérol. Un essai de phase III a été stoppé prématurément après inclusion de plus de 15000 patients à haut risque cardiovasculaire, pour une surmortalité dans le groupe traité par torcetrapib⁹⁸.

6. Pour le risque fracturaire en cas d'ostéoporose estimé par ostéodensitométrie, le fluor a été proposé sur la démonstration d'une élévation de la densité osseuse. Mais le risque fracturaire augmente avec le fluor, les os devenant plus cassants⁹⁹.

⁹¹ NEJM 2008 ; 358 : 2545-59

⁹² Lancet 2002 ; 360 :1903-13

⁹³ Fundam Clin Pharmacol 2005 ; 19 :579-584

⁹⁴ Lancet 2001 ; 358 :1305-15

⁹⁵ NEJM 1991 ; 321:406-412

⁹⁶ Deadly Medicine, TJ Moore, New York: Simon & Schuster; 1995

⁹⁷ NEJM 1991 ; 325 :1468-75

⁹⁸ NEJM 2007; 357:2109-22

⁹⁹ NEJM 1990 ; 322:802-9

3. Pertinence

La notion de pertinence clinique (« clinical relevance ») fait référence à la transposabilité d'un résultat, essentiellement d'un essai clinique, en pratique médicale courante.

La transposabilité d'un résultat d'essai clinique doit s'analyser sous plusieurs aspects :

1) le résultat porte-t-il sur un **critère cliniquement pertinent** ? Les résultats portant sur des critères intermédiaires n'ont pas de pertinence clinique et ne devraient pas être la seule base de la transposabilité d'un résultat en pratique médicale courante ;

2) le **résultat est-il obtenu par rapport à un comparateur adapté** ? Est-il contre placebo si absence de traitement de référence ? Est-il contre un traitement standard adapté (« standard of care ») ? Une complexité supplémentaire vient s'ajouter à ceci : est-ce qu'un comparateur « adapté » aux USA est-il pertinent en France ? (cf exemple Emmanuel Gyan sur un anticancéreux comparé à un certain standard of care américain, complètement désuet et dépassé en France) ;

3) l'**hypothèse de l'étude (supériorité ou non-infériorité)** était-elle adaptée ou justifiée ? C'est le cas des très (trop) nombreux essais de non-infériorité, dans lesquels, sachant la perte d'efficacité consentie par ce design (on compare le résultat non pas à la valeur nulle, mais à la valeur nulle plus un « delta »), le « gain par ailleurs » est difficile à justifier.

3) y a-t-il une **précision suffisante** dans l'estimation du résultat (à savoir son intervalle de confiance) et cette **différence est-elle suffisamment importante** pour que cela « vaille » le coût ? Avec beaucoup de patients on peut mettre en évidence des tailles d'effets « petites » et « précises », mais est-ce que cela aurait un intérêt en pratique ? Ainsi chaque spécialité devrait prendre le temps de « définir » ce qu'est une taille d'effet pertinente (« minimal important difference » ou MID). Par exemple dans les recommandations anglaises sur l'HTA (NICE 2011) la MID était définie comme une réduction minimale de 10% des événements cardiovasculaires (infarctus, AVC, insuffisance cardiaque, décès, ...) ou de 15% d'un critère composite ou de 5 mmHg pour les chiffres de pression artérielle. En pratique cela veut dire que si une étude évaluant un antihypertenseur trouve une diminution significative des infarctus avec une borne

supérieure à 6%, cela ne dépassant pas la MID, il n'est pas pertinent de proposer ce traitement, en tout cas pas en première intention.

4) le résultat **est-il extrapolable à la population de malades** que l'on retrouve dans la pratique médicale ? Cette extrapolabilité se déduit directement de la façon dont les patients ont été inclus / exclus de l'étude ou de la façon dont le traitement a été administré ou le suivi des patients s'est fait (contexte de soin). Ce fut le problème de l'étude JUPITER en prévention primaire par une statine (rosuvastatine) qui avait inclus des patients sélectionnés sur le dosage de la C Reactive Protéine ultrasensible, dosage non réalisé en pratique courante. Une façon de vérifier cette extrapolabilité est en général le tableau des caractéristiques des patients d'un essai : un essai portant sur 80% d'hommes a peu de chances d'être représentatif de la réalité !

5) enfin la **balance bénéfice-risques est-elle acceptable** ? Ce dernier point ne se juge pas à l'échelle d'un essai, mais à l'échelle de toute une stratégie de développement et d'évaluation d'un médicament.

Ce raisonnement permet de démontrer l'absence de pertinence pour un certain nombre de traitements couramment prescrits. Un exemple concerne les nouveaux anti-diabétiques de la classe des « gliptines ». Ces médicaments ont été testés contre placebo en non-infériorité pour démontrer leur « innocuité » vis-à-vis des événements cardiovasculaires (complications macro-vasculaires du diabète) ; ce type d'études marque un changement radical dans le paradigme de l'évaluation des médicaments : on ne demande plus à un traitement de réduire un risque lié à la maladie, mais de ne pas être trop « nocifs » sur ce risque comparativement au placebo !