Qu'est-ce que la régulation médicalisée ?

Robert LAUNOIS

Faculté de Médecine de Bobigny, Université de Paris-Nord - UFR Santé Médecine Biologie Humaine - Centre d'Evaluation Médico-Economique de Bobigny - 74, rue Marcel Cachin - 93012 BOBIGNY Cedex (France)

oOo

INTRODUCTION

Toutes les réformes envisagées jusqu'à présent pour mieux maîtriser l'évolution des dépenses de santé sont d'inspiration principalement comptable ou financière. On ne parle que :

- de responsabilisation du consommateur,
- d'encouragement à la souscription d'assurances complémentaires,
- de constitution de sous-ensembles de professionnels pré-financés,
- de réforme des modes de rémunération du Corps Médical,
- d'introduction d'enveloppes globales à tous les niveaux : hôpitaux, médecine de ville, médicament.

On chercherait vainement, dans toutes ces propositions, la moindre réflexion sur l'impact que pourrait avoir leur introduction sur l'état de santé des malades. Ceci étant en totale contradiction avec l'éthique de la profession.

En réalité, derrière le débat sur la croissance des dépenses (1) se cache une crise de confiance profonde vis-à-vis du système de santé et de soins. La montée en charge du poste santé dans le budget des ménages susciterait moins d'interrogations si on était certain du bien-fondé des décisions médicales qui en sont à l'origine. Quand le médecin prend une décision, c'est toujours dans l'angoisse de prendre la mauvaise. Mais, pendant très longtemps, ses tourments intérieurs ont échappé au profane. Pour le malade, le médecin demeurait infaillible. Aujourd'hui, il est devenu évident pour tous, médecins compris, que certaines décisions médicales sont entachées d'arbitraire. Les divergences d'interprétation, de pronostic ou de jugement, dont la pratique courante fournit de multiples exemples, sont autant de preuves de la fragilité des raisonnements individuels.

- *Divergences d'interprétation.* Eddy (2) en donne un exemple caractéristique : des coronarographies de bonne qualité ont été soumises à quatre cardiologues afin de mettre en évidence des sténoses proximales ou distales éventuelles dans l'interventriculaire antérieur (IVA), supérieures ou égales à 50 %. Dans 60 % des cas, leurs conclusions étaient divergentes. De plus, elles n'étaient pas reproductibles dans le temps. Les mêmes documents, examinés à 2 mois d'intervalle, donnaient lieu à une lecture différente dans 8 à 37 % des cas.

- *Variabilité des pronostics.* La probabilité d'évolution sous traitement est l'élément déterminant de la prise de décision médicale, puisqu'elle oriente le choix des attitudes diagnostiques ou thérapeutiques. Or, dans certains cas, on observe en ce domaine des divergences d'appréciation considérables. Pour le cancer du colon, par exemple (3), certains estiment que le recours à l'hémocult et à la sigmoscopie permettrait de réduire le taux de mortalité spécifique de 95 %. Selon d'autres, la diminution attendue du taux de mortalité ne dépasserait pas 5 %.

- *Inadéquation du traitement des informations disponibles.* Les médecins se méfient très souvent des chiffres et préfèrent se référer à leurs propres expériences. Il s'ensuit qu'ils ont une très mauvaise maîtrise du raisonnement probabiliste. Casscells (4) a posé à 60 médecins de la célèbre université de Harvard le problème diagnostique suivant. Si le taux de prévalence de la maladie est de 1 pour 1 000, si le taux de faux positifs est de 0,05, si tout individu qui a la maladie présente le signe, quelle est la probabilité qu'un quelconque consultant qui présente le signe ait la maladie ? La réponse correcte est de 2 %, elle n'a été donnée que par 11 personnes, soit 18 % de la population étudiée.

De telles disparités expliquent la grande variabilité des traitements. Il en résulte des modes de prise en charge totalement différents pour des patients qui présentent les mêmes anomalies. Wennberg (5) a réparti rétrospectivement 80 % de la population hospitalisée dans 30 hôpitaux du Maine entre 445 groupes homogènes de malades. Le nombre de malades qui relève de chacun de ces groupes, rapporté au chiffre de la population, varie dans des proportions importantes. Si les taux d'intervention étaient similaires pour la hernie inguinale, ils se différenciaient dès que les indications opératoires cessaient d'être clairement définies et largement adoptées par la profession. Les écarts étaient marqués mais modérés pour l'appendicite, (variations de 1 à 2,5), ils devenaient considérables en ce qui concerne la hernie discale (de 1 à 8) ou l'ablation des amygdales (1 à 12).

Les choix du médecin ne relèveront jamais donc de la technique de la programmation linéaire. L'incertitude est inhérente à la conduite de son art. Il est devenu progressivement évident qu'on pourrait améliorer la qualité des soins sans bouleverser le système, en éliminant les stratégies perdantes et les choix incohérents : c'est l'objectif minimum d'une régulation médicalisée, qui constitue déjà un

progrès. Mais dans la situation de rareté des ressources qui est la nôtre, est-ce suffisant, et doit-on continuer à refuser l'introduction dans les choix médicaux de critères économiques, au risque de s'exposer à la politique de la hache ?

I - LA RÉGULATION MÉDICALISÉE «A MINIMA»

Les exemples donnés précédemment montrent qu'on ne peut s'en remettre au jugement individuel et qu'il est nécessaire d'établir des guidelines. Toutes les définitions avancées en ce domaine convergent :

1. La plus pédagogique est celle proposé par Gilles Johanet (6) lorsqu'il distingue les soins *utiles*, les soins *inutiles* et les soins *nuisibles*. La loi des rendements décroissants s'applique en médecine comme ailleurs, les moyens mobilisés produisent d'abord leurs meilleurs effets, et épuisent peu à peu leur efficacité au-delà d'un certain seuil ; ils ne contribuent pas à l'amélioration de l'état de santé de la population et peuvent même leur porter préjudice lorsqu'ils déclenchent des maladies iatrogènes (affections nosocomiales).
2. Claude Béraud (7) a donné un contenu plus précis à ces notions en distinguant les trois réalités qu'elles recouvrent, d'une part l'efficacité du traitement dans les conditions expérimentales, d'autre part, le bien-fondé des indications dans les conditions normales d'usage, et enfin l'utilité pour le patient : une procédure est *efficace* lorsqu'une étude expérimentale montre que statistiquement elle est capable d'améliorer l'évolution d'une maladie et d'un symptôme. Une procédure est *justifiée* lorsque le médecin prescrit un traitement dont l'efficacité a été démontrée dans un contexte expérimental, en respectant les indications définies par la communauté scientifique. Un traitement est *utile* pour un malade dès lors que l'état de santé de celui-ci s'améliore.
3. Bernard Avouac (8) va plus loin, en introduisant la notion de comparateur dans l'évaluation du *service médical rendu* (SMR), dans le domaine du médicament : Il ne suffit pas que le produit soit efficace, encore faut-il qu'il le soit plus que les produits concurrents auxquels il est comparé. il faut donc prouver le différentiel d'efficacité, et non pas l'efficacité absolue.

Trois étapes doivent donc être distinguées dans l'évaluation. Il faut, par rapport à une situation de référence, démontrer l'efficacité du traitement avant la diffusion de celui-ci, justifier après diffusion le bien-fondé des consommations observées et vérifier enfin l'utilité thérapeutique dans les conditions normales d'usage.

1 - 1 - Démonstration de l'efficacité des traitements avant diffusion

Trop souvent, **une technique diagnostique ou thérapeutique** est mise en oeuvre au nom du bénéfice potentiel qu'elle pourrait procurer. Ne sachant pas si elle peut être bénéfique et, si elle l'est, quelle est l'importance des effets qu'on peut en attendre, on conclut qu'elle est «potentiellement» utile. L'office de l'évaluation technologique du Congrès américain a ainsi estimé que 80 à 90 % des procédures mises en oeuvre n'étaient pas validées par des essais randomisés (9.p59). Il convient donc de prouver l'***efficacité.*** Il faut ici distinguer le domaine des procédures médicales de celui, très spécifique, du médicament.

En médecine, faute de pouvoir toujours démontrer la supériorité d'un traitement par rapport à un autre dans le cadre d'un essai confrontant directement les protocoles, on est obligé de recourir à d'autres techniques : conférences de consensus ou analyse décisionnelle.

- Une première solution consiste à s'en remettre aux jugements d'experts pour fixer un référentiel. La Rand Corporation (10) a ainsi cherché à définir

les indications possibles pour l'utilisation de 6 stratégies diagnostiques et chirurgicales, l'angiographie coronaire, le pontage coronaire, l'endoscopie, la colonoscopie, l'ablation de la vésicule et l'endartériectomie carotidienne. Le panel d'experts consulté devait apprécier le bien-fondé de l'utilisation de ces techniques dans certaines indications en s'appuyant d'une part sur leur expérience clinique et d'autre part sur l'état de la littérature. Une échelle de notation allant de 1 à 9 fut utilisée, la note 1 signifiait que l'indication était extrêmement contestable, la note 5, caractérisait le fait qu'elle était équivoque et la note 9 était donnée lorsque l'indication paraissait particulièrement appropriée. L'étude concluait à l'existence d'un dissensus lorsqu'au moins 1 des 9 membres du panel avait opté pour une note entre 1 et 3 tandis qu'au moins un autre membre du panel choisissait une note située entre 7 et 9. Par contre, lorsque l'écart des notes sur une indication ne dépassait pas 3 points pour l'ensemble des participants, le consensus était supposé exister. Or, selon les indications, les experts étaient en désaccord dans 30 à 81 % des cas.

Les conférences de consensus sont donc un pas dans la bonne direction, mais il est difficile, même pour des scientifiques confirmés, de synthétiser l'information qui leur est soumise en un laps de temps aussi court. Le plus souvent, ils sont exposés à des données contradictoires, présentées sous des formes hétérogènes, ne répondant pas toujours précisément au sujet de la conférence ou aux questions posées, tant et si bien que les conclusions, tirées dans la précipitation, n'ont pas toujours la rigueur souhaitable. D'une façon ou d'une autre, ces normes, quelle que soit la qualité du travail accompli, demeurent entachées de subjectivité. Les effets attendus du traitement recommandé dans le cadre des indications retenues ne sont par exemple jamais chiffrés. De surcroît, ces normes sont lourdes de conflits potentiels. Toute évocation d'un écart entre un comportement observé et une conduite d'excellence est considérée comme attentatoire à l'honneur de la profession, quels que soient les mots utilisés pour les décrire : «abus, excès, etc...». Le Corps Médical refuse tout système de références opposable, qui ne prendrait pas en compte les caractères spécifiques de sa clientèle. Le choix d'une thérapeutique relève du colloque singulier, il ne peut être imposé à distance, il doit être adapté à chaque cas particulier en fonction des préférences individuelles.

- La seconde solution consiste à faire confiance au jugement du décideur ultime, qui en dernier ressort est bien le patient. Autant une telle option semble s'imposer dans le cadre du colloque singulier, autant il paraît difficile à première vue de l'introduire pour définir un code de bonne pratique clinique à vocation générale. L'analyse de décision, là encore, permet de résoudre le dilemme. Elle permet de rassembler les pièces d'un puzzle intégrant le taux de prévalence de la maladie, les caractéristiques nosologiques des tests, l'efficacité des traitements, l'ampleur des effets secondaires, et une véritable *«utilité»* définie à partir des jugements de valeur des malades (11). La robustesse des conclusions obtenues est liée à la qualité des analyses de sensibilité auxquelles on procède.

  En distinguant le résultat thérapeutique obtenu de l'utilité qu'en retire le malade qui en bénéficie, l'approche décisionnelle redonne un sens à la théorie du consentement éclairé. Pourquoi dès lors ne pas laisser les normes émerger de la diversité des préférences individuelles, dans la mesure où les attitudes des malades paraissent suffisamment homogènes ? Trois cas de figure doivent être distingués : lorsqu'une appréciation favorable est portée sur un traitement efficace par la quasi-unanimité des malades, ce traitement peut être érigé en traitement de référence (standard) et doit être systématiquement administré. A défaut, lorsque l'opinion des patients est plus partagée

tout en restant majoritairement favorable, vis-à-vis d'un traitement efficace, l'application de ce traitement sera conseillée en première intention (guidelines). Dans tous les autres cas - avis très partagés des malades ou indifférence de ceux-ci -, on s'en remettra au bon sens clinique, dès lors bien évidemment qu'aucun traitement correspondant aux deux premières catégories n'existe.

Dans le domaine du médicament, les méthodes sont plus rigoureuses. La preuve de l'efficacité repose essentiellement sur l'expérimentation.

- Des essais randomisés, dits de phase IIIa, visant à démontrer l'efficacité de la nouvelle molécule contre placébo ou traitement de référence, sont conduits dans 100 % des cas pour l'autorisation de mise sur le marché. L'expérimentation aboutit alors à démontrer l'efficacité et la tolérance «maximales», dans les conditions idéales, et à optimiser ainsi le bénéfice attendu du traitement dans les indications les plus favorables.
- Pour l'admission au remboursement, le produit doit prouver, par comparaison à des traitements de référence, une amélioration du service médical rendu défini sur la base de **plusieurs critères**, efficacité, tolérance, acceptabilité et d'observance : on cherchera alors à se placer dans des conditions aussi «naturelles» (12) que possible, telle est l'approche des essais dits de phase IIIb, peu protocolés, à évaluation multi-critères.

  La distinction entre ces deux stades de la procédure administrative correspond bien à la distinction anglo-saxonne entre *efficacy et effectiveness* (13). La première appellation recouvre l'efficacité et la tolérance, mesurées dans les essais IIIa. La seconde englobe aussi bien le terme français de service médical rendu que d'utilité thérapeutique, et relève des essais de phase IIIb dits «naturalistiques».

On pourrait croire a priori que la détermination de la norme de référence ne pose pas de problème puisque les indications sont en principe définies par l'AMM sur la base des essais randomisés fournis. Cependant, des controverses récentes ont montré qu'elles ne sont pas dépourvues d'ambiguité. La plupart du temps, les essais ne sont pas suffisamment stratifiés pour permettre de définir très précisément une indication. Ainsi, l'enquête de novembre 1990 de la CNAM sur les statines conclut à un défaut de précision de l'AMM, et pose la question de savoir si les missions de l'AMM ne devraient pas être élargies.

1 - 2 - Justification après diffusion des volumes consommés

Pour vérifier l'adéquation de la pratique aux normes, trois méthodes sont envisageables : l'enquête par sondage, le codage exhaustif et les observatoires épidémiologiques permanents.

- Les Etats-Unis ont appliqué les deux premières solutions. Un panel de praticiens a été constitué dans des zones à forte, moyenne ou faible consommation. On a recherché si cette forte prescription apparaîssait sur des indications déconseillées, auxquels cas on concluait à une surconsommation, ou si la faible prescription apparaîssait sur les indications recommandées, auxquels cas on en déduisait la présence d'une sous-consommation (14).
- En France le codage exhaustif des actes et des pathologies, désormais possible, devrait permettre de procéder aux mêmes analyses. Pour le médicament, contrairement aux autres secteurs de santé, il existe des banques de données permettant d'observer la structure et/ou le suivi de la prescription par pathologies (IMS-DOREMA, THALES...). Remarquons toutefois 1. Que les autorités de tutelle ne peuvent avoir un large accès à ces banques, ce qui les condamne à recourir aux enquêtes sur dossiers en attendant le codage

des actes, 2. Les banques de données ne permettent pas toujours un repérage assez fin des pathologies (certaines banques de données ne permettent pas de distinguer la grippe de la pneumonie, par exemple).

1 - 3 - Confirmer l'utilité dans les conditions normales d'usage

Il s'agit de s'assurer de la valeur pratique d'un nouveau traitement, après que les praticiens l'auront intégré en routine, soit au minimum au bout de 2 ans, dans le cadre d'«essais pragmatiques» de phase IV. Les principes énoncés par leurs promoteurs (D. Schwartz (15), K.D. Macrae (16), E. Eschwege (17), G. Bouvenot (18)..) sont les suivants :

- Le ***recrutement des sujets*** doit être ***représentatif*** des malades «tout venant» susceptibles de recevoir le traitement.
- Les ***traitements*** de référence choisis correspondront à ceux qui sont d'***usage courant*** dans l'indication envisagée.
- Les ***critères*** de résultat mis en oeuvre doivent être très ***divers***, on s'intéressera à l'efficacité, aux effets secondaires, à la qualité de vie, à l'observance, à la survenue d'événements intercurrents.
- Les ***conditions de surveillance*** doivent correspondre à celles que l'on observe en pratique courante, sans qu'aucune contrainte spécifique ne soit imposée.
- L'***analyse des résultats*** se fera selon une procédure intermédiaire entre l'intention de traiter, non pragmatique, et l'exclusion systématique des sorties d'essai, source de biais.

Or les trois premiers principes, qui paraissent couler de source, et sont en effet incontournables si on veut pouvoir prétendre évaluer l'apport d'un traitement dans les conditions de pratique réelles, sont en réalité très délicats à mettre en œuvre.

- Comment assurer la *représentativité de la population de patients recrutés ?* Il ne paraît pas concevable de chercher à l'assurer directement : à supposer même qu'on dispose de statistiques définissant la structure de la population par âge et sexe par exemple, on ne connaît généralement pas sa distribution par stade de sévérité de la maladie, ou par facteurs de risque, qui sont cependant des critères d'importance fondamentale par rapport à l'objectif de l'essai ; d'autre part, l'essai passant obligatoirement par l'intermédiaire du médecin investigateur, on ne peut imposer au médecin des «quotas» pour la sélection des patients, ce qui irait pratiquement à l'encontre du caractère pragmatique recherché. Il faut donc chercher à s'approcher le plus possible d'une bonne représentativité des patients grâce à deux conditions :
  - Une sélection aussi représentative que possible des *médecins* investigateurs,
  - Une sélection aléatoire, par ces derniers, de l'ensemble des patients qui viennent les consulter pour l'indication.

  Une véritable *représentativité du corps médical,* pour une pathologie donnée exige soit un tirage aléatoire national, soit une stratification des investigateurs en fonction de leurs modes de pratique et de leur représentation dans la prise en charge de la pathologie étudiée : non seulement le clivage hôpital-ville est fondamental, mais, les patients venant consulter et les pratiques médicales courantes diffèrent d'un type d'hôpital à l'autre (CHU, CHG, CH), d'un statut libéral à l'autre (spécialiste, généraliste), d'un secteur conventionnel à l'autre. La généralisation externe de l'essai ne sera jamais universelle, tout au plus peut-on procéder par *dissémination* en juxtaposant des expérimentations spécifiques sur des catégories de prescripteurs bien

identifiés. L'appréciation de l'impact global se fera dans le cadre d'une analyse de décision, dont les noeuds de chance seront affectés d'une probabilité correspondant à la fréquence des pratiques observées.

- *Le traitement de référence* : quelles sont les règles pour le définir ? le «moins cher» (canadien), le plus efficace (comme dans les essais de phase III) ou le plus prescrit ? Ou plutôt le(s) traitement(s) habituel(s), selon E. Eschwege ? *Le traitement évalué*, jusqu'à quel point est-il protocolé ? Comment définit-on les associations admises, lorsque celles-ci sont nécessaires (cas de l'hypertension, cas des maladies cardio-vasculaires) ? Que reste-t-il des «conditions usuelles d'emploi» ?
- *Les critères de résultat* : la prise en compte de multiples événements intercurrents, par essence de nature différente, pose le problème des conclusions qu'on peut tirer à la suite de leur survenue, lorsque tous les «clignotants» ne vont pas dans le même sens. Le concept de *qualité de vie* devrait permettre a priori de synthétiser un grand nombre d'informations, encore faudrait-il s'entendre sur son contenu . S'agit-il d'échelles ordinales multi-dimensionnelles, ou d'une valeur cardinale synthétique (19) ? Dans le cas d'un *indicateur multi-dimensionnel* de qualité de vie, la tentation de dégager un score global pour pouvoir trancher face à des résultats contrastés est grande, mais il est clair qu'un tel score repose sur des procédés statistiques ou des conventions qui ne reflètent pas véritablement les préférences individuelles. Pour aller au-delà de la simple description par le malade de la nature et de l'intensité de ses plaintes, il faut obtenir un jugement d'ensemble :
  - soit du patient lui-même, qui exprimera son jugement global sur l'expérience qu'il vit, à l'aide d'une mesure du type *utilité-préférences* (échelles visuelles analogiques, temps psychologiquement équivalents ou jeux de hasard idéalisés),
  - soit d'un public de bien-portants, consommateurs potentiels, qui fixera la désirabilité relative des situations auxquelles il peut un jour être confronté.

  La finalité des deux outils est d'ailleurs différente : l'outil multi-dimensionnel permet au praticien un suivi en temps réel de l'impact du traitement. Si ce produit est une innovation, auquel un prix élevé a été accordé, la prise de conscience des multiples dimensions en fonction lesquelles l'état du malade s'améliore justifiera aux yeux des praticiens le coût élevé de leurs prescriptions. On est dans une démarche strictement marketing : prescrire plus pour augmenter la qualité de la vie. La mesure utilité-préférences révèle quel pourrait être le véritable choix du patient-consommateur, toutes dimensions confondues, prédictive des attitudes du public. En toute logique, cette dernière approche paraît le seul moyen d'atteindre les objectifs que l'on prétendait se fixer en définissant l'*ASMR*, défini comme *«la somme des avantages que procure un traitement en termes d'efficacité, d'utilité et d'intérêt thérapeutique pour le malade»* (20.p37).

II - INTRODUCTION DES COÛTS

2 - 1 - L'absence de critère économique aboutit à des impasses

On voit bien qu'un tel discours sur la régulation médicalisée a minima exclut a priori les considérations de coûts. Pour éviter tout conflit entre logique médicale et logique économique, on ne prétend chercher à éliminer que les soins inutiles, qui par définition accaparent des ressources collectives sans résultat. De ce fait, on élimine toute possibilité de devoir procéder à des choix entre les techniques effi-

caces en fonction de leurs coûts respectifs, autrement dit, à aucun moment une technique utile ne sera écartée pour des raisons économiques. Si l'on s'en tient à la lecture des objectifs affichés, on pourrait en déduire qu'on accepte de financer des soins, dès qu'il apporte un bénéfice thérapeutique aussi modeste soit-il, quel qu'en soit le coût.

Dans le domaine du médicament, l'argumentation est un peu moins simpliste. D'abord, les prix proposés par les industriels sont argumentés par rapport à ceux des produits de référence existants, récents ou anciens. Ensuite, la notion de dépense pour l'assurance-maladie est explicitement prise en compte par la Commission de la Transparence, même s'il n'y est fait référence que pour les deux derniers niveaux de l'échelle.

1. avancées thérapeutiques majeures
2. améliorations importantes
3. améliorations modestes
4. améliorations mineures
5. absence d'amélioration avec diminution des coûts
6. absence d'amélioration sans diminution de coût.

Cependant, il faut bien reconnaître l'ambiguïté des positions actuelles (20.p40,41). D'un côté, on déclare souhaiter «éviter des dépenses injustifiées pour l'assurance maladie», en affirmant qu'on peut confronter «les coûts à l'efficacité», en rapportant les coûts à des «avantages divers»: réduction de l'hospitalisation, des arrêts de travail, des effets indésirables entraînant des co-prescriptions, etc., mais de l'autre, on refuse, en invoquant des «problèmes éthiques», de privilégier tel médicament qui fait gagner des années de vie à un certain prix par rapport à un autre qui fait gagner des années de vie à un prix différent». On accepte de calculer le coût économique net du traitement, mais on n'en tire pas de conséquence en le rapportant au bénéfice thérapeutique qui lui est associé. Autrement dit, on refuse d'établir une liste de priorités sur la base du critère coût supplémentaire-amélioration du service médical rendu. On ne cherche pas à optimiser les dépenses de l'assurance maladie en situation de rareté, on s'efforce simplement de supprimer les aberrations les plus criantes : les produits à la fois moins efficaces et plus chers (classe 6).

L'affectation des nouvelles molécules aux quatre premiers niveaux de la grille est faite exclusivement en fonction du service médical rendu. L'avis technique formulé par la commission de la transparence en matière de taux de remboursement est lié :

- A l'*«intérêt thérapeutique»* de la nouvelle molécule, qui dépend à la fois de la gravité des pathologies concernées et de la diversité des moyens médicamenteux actuellement disponibles pour y faire face,
- au différentiel de *service médical rendu.*

Lorsqu'un produit répond à une nécessité thérapeutique de façon plus efficace et plus innovante que des produits concurrents, il est dit correspondre à un besoin.

Dans la logique de la grille, priorité devrait être donnée aux produits pouvant entrer dans la catégorie supérieure, c'est-à-dire maladie grave, niveau d'efficacité élevé, progrès technologique indéniable, mais cela soulève deux problèmes :

- Première question : va-t-on épuiser toutes les ressources disponibles au profit de ces innovations majeures, et ne passer aux catégories subséquentes que lorsque les besoins couverts par la première sont satisfaits et qu'il reste de l'argent pour le reste ? Il n'y a aucun critère de répartition.
- Deuxième question : doit-on utiliser ce critère pour accorder systématique-

ment aux innovations majeures un prix plus élevé ? Mais alors, l'aspirine dans l'infarctus...

On s'aperçoit qu'une telle démarche, niant le raisonnement en termes de rapport coût-efficacité, aboutit à des impasses ou à des remises en cause. Impasse: sumatriptan retardé ; remise en cause : dénonciation des engagements pris par rapport au Zocor, avec baisse autoritaire de prix.

Il est clair qu'on ne peut se contenter d'étudier les profils évolutifs sous traitement d'un point de vue strictement médical, il convient de profiter de la même analyse pour intégrer des données économiques.

2 - 2 - L'intérêt de l'analyse coût-efficacité

Le défi lancé aux décideurs est désormais d'atteindre l'objectif premier qu'ils se fixent quelle que soit leur couleur politique, améliorer l'état de santé de la population, tout en parvenant à maîtriser les dépenses. Des tensions doivent fatalement apparaître. Si des financements conséquents sont consacrés au remboursement d'une molécule, la prescription de celle-ci doit permettre de dégager des gains de santé au moins aussi importants que ceux qui auraient pu être obtenus en consacrant les deniers de l'assurance maladie au financement d'autres produits pharmaceutiques. Inversement, si une politique drastique de maîtrise est mise en oeuvre sur le médicament, il faut s'assurer que la réduction des dépenses mises à la charge de l'assurance maladie ne se fasse pas au prix d'une détérioration inacceptable de l'état de santé de la population. Le pilotage à vue dans une situation aussi difficile est manifestement dépassé. L'analyse coût-efficacité (21)-(25), permettant de mettre en évidence les relations existantes entre les coûts additionnels et l'amélioration observée dans le service médical rendu offre un cadre de référence objectif pour apprécier les cas de figure qui peuvent se présenter *(cf. figure 1)*.

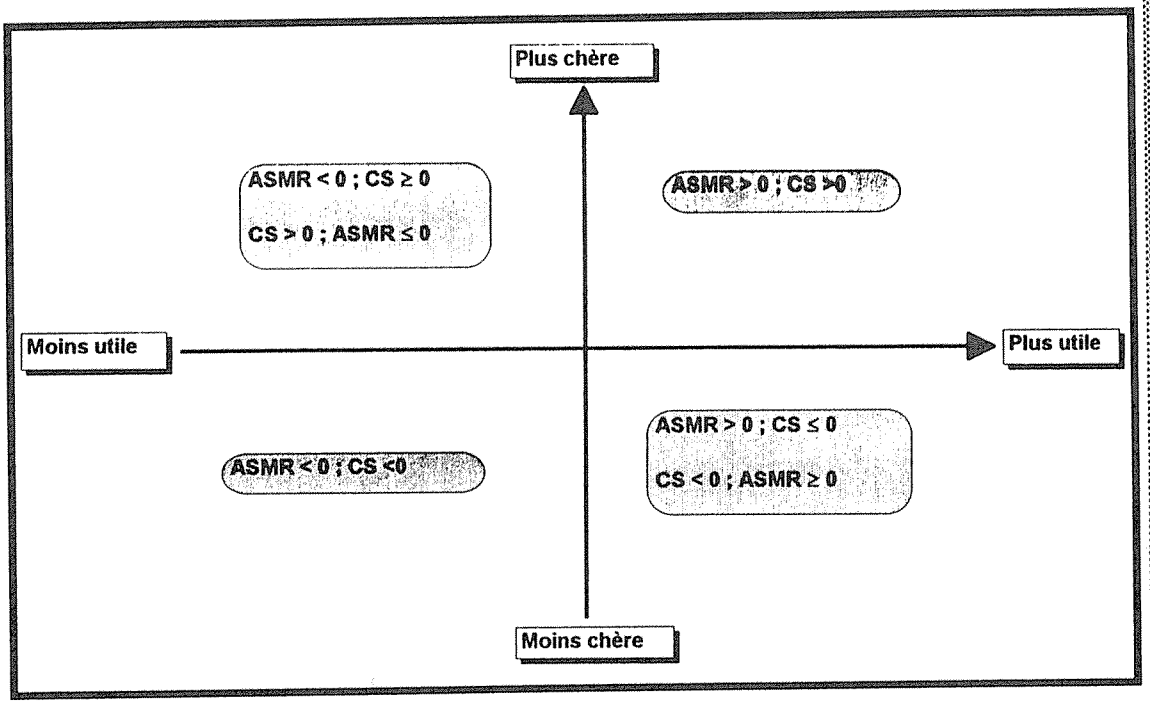

Figure 1

Deux types de configuration sont sans ambiguïté :

1. Si l'utilité est supérieure (ASMR>0), avec des coûts supplémentaires équivalents ou moindres (CS <= 0), ou si les coûts sont inférieurs (CS<0) avec ou

sans amélioration du service médical rendu (ASMR >= 0), le produit est coût-efficace : il rend un service supérieur ou égal sans alourdir les charges financières de la collectivité. Son admission au remboursement doit être clairement recommandé : CS-ASMR I.

2. Si l'utilité est inférieure (ASMR<0), avec ou sans augmentation de coût (CS>=0), ou si le coût est supérieur, (CS>0), avec ou sans détérioration du service médical rendu (ASMR<= 0) : l'admission du produit au remboursement doit être déconseillée, puisqu'il accapare des ressources sans aucun profit ou en pure perte : CS - ASMR VI.

Le problème se pose lorsqu'il faut prendre, en situation de rareté, une décision vis-à-vis d'un produit nouveau, plus utile et plus cher (ASMR>0, CS>0) ou réévaluer un produit ancien moins utile mais plus économique (ASMR<0, CS<0) :

- Les dépenses qu'entraîne pour l'assurance maladie l'admission au remboursement sont-elles justifiées par l'amélioration du service médical rendu par rapport aux produits de référence : dans quelle mesure le surcroît de dépenses reconnues et remboursées est-il justifié par un surcroît d'efficacité, dans les indications retenues ? Ce rapport coût-efficacité différentiel (26-29) est-il compatible avec ceux qui ont déjà été considérés comme acceptables par la tutelle, sur d'autres produits, dans les mêmes indications (ex: pour un nouvel antibiotique, s'aligner sur le rapport coût-efficacité marginal d'une céphalosporine de 3^{e} génération) ?
- Ce rapport coût-efficacité «marginal» est-il compatible avec les sacrifices financiers que la collectivité considère comme acceptables pour atteindre, dans d'autres pathologies, des niveaux similaires d'accroissement d'efficacité ?

On est en face d'un problème classique de recherche d'un optimum lié, et l'on sait que le calcul de cet optimum conduit à l'introduction d'un multiplicateur de Lagrange à partir duquel la définition d'une borne supérieure pour le rapport surcoût/surcroît d'efficacité est immédiate. La valeur du multiplicateur associé à la contrainte mesure à la fois le supplément de coût que la société est amenée à consentir pour produire une unité d'efficacité supplémentaire et le prix maximal qu'elle serait disposée à payer pour obtenir un résultat identique à l'aide d'un autre traitement. Si, à partir d'un théorème d'existence, on peut affirmer que le meilleur emploi des ressources disponibles entraîne inévitablement la présence d'un rapport coût-efficacité seuil, encore faut-il être à même de calculer la valeur de celui-ci pour donner un caractère opérationnel au concept.

Une des solutions possibles consiste à prendre pour guide des décisions déjà mises en oeuvre pour d'autres molécules innovantes, en réinjectant a priori dans l'analyse des valeurs constatées a posteriori pour des produits dont l'admission a déjà été prononcée. La valeur la plus élevée du rapport surcoût/surcroît d'efficacité acceptée lors de l'admission au remboursement par la tutelle dans un passé récent mesure le supplément de coût que l'assurance maladie a été amenée à prendre en charge. Elle nous indique du même coût le prix maximal auquel la société serait prête à acquérir une unité supplémentaire d'efficacité par un autre traitement. Il suffit donc de comparer cette valeur-seuil avec les rapports C-E «marginaux» des nouvelles molécules présentées pour savoir si l'admission de celle-ci au remboursement est légitime ou non. Tant que le quotient surcoût/surcroît d'efficacité est inférieur à cette valeur-seuil, la demande est justifiée. Dans le cas contraire, la comparaison suggère qu'elle doit être rejetée.

La répartition des produits acceptés entre les différents niveaux II, III, IV et V de la grille CS-ASMR obéit aux mêmes principes. Les valeurs-seuil retenues *(cf. figure 2)* sont celles déjà proposées par Kaplan (30) et Laupacis (21). Elles ne sont

fournies qu'à titre d'illustration, il conviendra de les calculer pour la France, à partir des travaux qui ont été menés dans notre pays depuis quelques années. On sait par exemple que le Zinnat (32) et la chimiopapaïne (33) doivent être classés CS-ASMR I, puisque ce sont des stratégies dominantes dans leurs indications. De la même manière, par rapport à la Streptokinase (34), il semble désormais établi, depuis ISIS III, que le rTPA est un produit dominé, qui relève de la classe CS-ASMR VI. Le Misoprostol (35) et l'Erythropoïétine(36), dont le surcoût atteint respectivement 271 F par malade traité et 450 000 F par année de bonne santé gagnée, relèveraient des classes intermédiaires CS-ASMR II et CS-ASMR III.

La méthode proposée, par certains côtés, se rapproche de celle qui est actuellement utilisée, puisque le prix qui est sollicité par les industriels est fixé par rapport à celui du comparateur qu'ils ont choisi dans la classe thérapeutique concernée. L'analogie s'arrête là, puisque c'est le *coût médical global net* qui est considéré, et non pas le coût du traitement médicamenteux. D'autre part, la comparaison peut dépasser les frontières des classes thérapeutiques en cause, dans certains cas il est même souhaitable de l'étendre à des actions thérapeutiques non médicamenteuses : chirurgie par exemple.

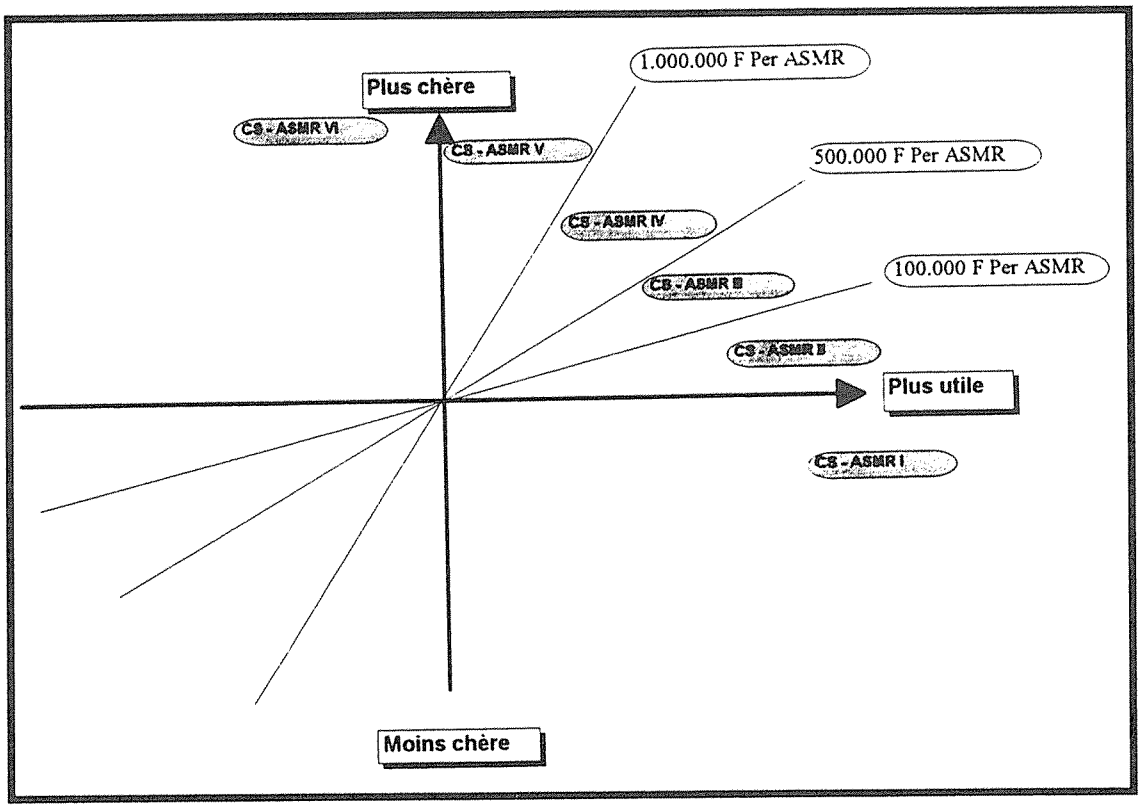

Figure 2

2 - 3 - Cadre de mise en œuvre

Depuis les travaux de Drummond, le contenu de la démarche est relativement bien précisé.

Le problème essentiel est un problème de collecte et de qualité des données, et d'extrapolation des résultats obtenus dans un contexte plus ou moins pragmatique, et dans un horizon de temps limité à la population générale.

Au niveau de la ***collecte des données***, il semble de plus en plus indispensable d'utiliser, entre l'AMM et la commercialisation, ou après commercialisation pour

la réévaluation du prix, l'outil que l'ensemble de la profession médicale respecte, l'*essai randomisé*, en lui donnant une orientation *naturalistique ou pragmatique* qui puisse refléter le mieux possible les attitudes thérapeutiques dans les conditions normales d'usage. Ceci suppose la collecte d'informations préalables sur les caractéristiques du milieu médical, de la ou des population(s)-cible de patients et des pratiques thérapeutiques courantes dont l'essai devrait tendre à donner une représentation aussi fidèle que possible. Les indications des essais doivent être précises, il est clair qu'une nouvelle molécule ne peut être définie comme bonne ou mauvaise en général, et qu'il est nécessaire de préciser dans quels cas elle est très performante et dans quels cas elle l'est moins. Les contrats qui seront passés dans le futur avec l'administration ne pourront être contrôlés que dans le cadre d'indications précises. Cela permettrait à l'industrie d'éviter des atermoiements de la commission de l'AMM contraires à ses intérêts, ou de se voir cantonner l'application de leurs molécules à des indications excessivement restreintes par crainte de débordements. Le véritable rôle de la commission de la transparence, en amont de la commercialisation, serait bien de stratifier la grille du service médical rendu en constituant un référentiel de prescription sur la base des rapports coût-efficacité d'une molécule donnée envisageable dans ses diverses indications. C'est le champ de ce référentiel qui ferait l'objet de la négociation dans le sens soit d'une limitation, soit d'une extension, entre les industriels et la Commission de la Transparence.

Le recours aux essais comporte cependant des limites, compte tenu de l'importance des frais financiers engagés. Leur durée dans le temps est limitée. Or aujourd'hui, dans la plupart des cas, il s'agit de prendre en charge des maladies dégénératives, ce qui exige qu'on puisse simuler le devenir des malades à moyen et long terme et prévoir l'évolution des dépenses dans le temps. Le recours à la ***modélisation*** (33)(37-39) est donc un complément inévitable. De surcroît, elle permet d'intégrer la variabilité des résultats d'essais cliniques et la disparité des pratiques dans le cadre d'analyses de sensibilité.

Les instruments de mesure à mettre en oeuvre dans ces deux cadres d'analyse devront être perfectionnés et standardisés, ce qui est l'objet de la deuxième partie de notre réunion. Avant que mes collègues abordent ce point plus en détail, je me permettrai de rappeler deux principes-clé :

1. L'analyse coût-efficacité impose l'existence d'un indicateur global de performances. En l'absence de celui-ci, elle ne peut pas être conduite.
2. La comparabilité des coûts, notamment en matière hospitalière, suppose l'élaboration de référentiels de coûts hospitaliers incontestés.

CONCLUSION

Les industriels doivent prendre l'initiative d'intégrer d'emblée les paramètres économiques dans la régulation médicalisée du médicament. A défaut, le poids de celle-ci reposera soit sur les médecins, qui, face au patient, seront dans l'incapacité de choisir, soit sur des initiatives gouvernementales arbitraires et globales. La pire des politiques serait de ne rien faire en croyant que le système peut perdurer, ce qui entraînerait des remises en cause drastiques de ses fondements.

BIBLIOGRAPHIE

1 - LAUNOIS R. Ed. : Des remèdes pour la santé. Pour une nouvelle politique économique de la médecine. Institut La Boétie. Masson. 1989.

2 - EDDY D. : Clinical Decision Making from theory to practice : the challenge». *JAMA* 1990 ; *263*, 287-290.

3 - EDDY D., BILLING J. : The quality of medical evidence : implications for quality of care. *Health Affairs*. 1988 ; *7* (1), 20-32.

4 - CASSCELLS W., SCHOENBERGER A., GRABOYS T. : Interpretation by physicians of clinical laboratory results. *N. Engl. J. Med.* 1978 ; *299*, 999-1000.

5 - WENNBERG. J. : The need for assessing the outcome of common medical practices. *Ann. R. Public Health.* 1980 ; *1*, 227-235.

6 - JOHANET G. : La maîtrise médicalisée des dépenses de santé (MMEDS). Document de travail V5. CNAMTS. Paris. 1992

7 - BÉRAUD C. : La sécu c'est bien, en abuser ça craint. CNAMTS. ENSM. Paris 1992.

8 - AVOUAC B. : La commission de la Transparence. *Journal d'Economie Médicale.* 1992 ; *10* (4,5), 297-305.

9 - GOODMAN C. : The scope of medical technology assessment. In : Assessing medical technologies. Institute of Medecine. National Academy Press 1985.

10 - BROOK R., LOHR K., CHASSIN M. et al. : Geographic variations in the use of services. Do they have any clinical significance ?. *Health Affairs.* 1984 ; *3* (2), 63-73.

11 - LAUNOIS R. ORVAIN J., OUNIS I. : Apport d'une mesure des utilités. Le cas des infections respiratoires récidivantes. *Rev. Epidémi. et Santé Publ.* 1992 ; *40*, 46-55.

12 - SACKETT D., GENT D. : Controversy in counting and attributing events in clinical trials, *N. Engl. J. Med.* 1979 ; *301,* 1410-1412.

13 - FLAY B. Efficacy and effectiveness trials in development of health promotion programs. *Preventive Medecine.* 1986 ; *15*, 451-474.

14 - CHASSIN M., KOSECOFF J., SALOMON D. How coronary angiography is used, clinical determinants of appropriateness. *JAMA* 1987 ; *258*, 2543-2547.

15 - SCHWARTZ D., LELLOUCH J. : Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutic trials. *J. Chron. Dis.* 1967 ; *20*, 637-648.

16 - MACRAE K.D. : Pragmatic versus explanatory trials. *Inst. J. of Tech. Assess. Health Care.* 1989 ; *5*, 333-339.

17 - ESCHWÈGE E. : Essais pragmatiques versus explicatifs : les principes. In : Les nouvelles voies d'évaluation médicale après l'AMM. Coordinateur : B. Avouac. Communication Partenaires Santé (N.S.). Paris ; 1992

18 - BOUVENOT G. : La mesure de l'utilité du médicament». In : Les nouvelles voies d'évaluation médicale après l'AMM. Coordinateur : B. Avouac. Communication Partenaires Santé (N.S.). Paris ; 1992

19 - LAUNOIS R. : Qualité de vie : panorama et mise en perspective. In : Décision Thérapeutique et Qualité de Vie. Ed. R. Launois, F. Régnier. Association Française pour la Recherche Thérapeutique. John Libbey. Eurotext Paris ; 1992.

20 - AVOUAC B. : L'évaluation des thérapeutiques médicamenteuses : rôle de la Commission de la Transparence. In : Les nouvelles voies d'évaluation médicale après l'AMM. Coordinateur : B. Avouac. Communication Partenaires Santé (N.S.). Paris ; 1992

21 - LAUNOIS R. : L'évaluation économique du médicament». *Prospective et Santé* : santé de l'économie et économie de la santé. 1988 ; *47/48*, 179-185.

22 - LAUNOIS R. : L'évaluation économique des stratégies thérapeutiques. Réalités Industrielles, Annales des Mines. 1991 ; (juillet-août) : 81-86. Repris sous le même titre dans : Les nouvelles voies d'évaluation médicale après l'AMM. Coordinateur : B. Avouac. Communication Partenaires Santé (N.S.). Paris ; 1992

23 - TEBOUL F., MOATTI J.P., COLIN C. : L'analyse économique des stratégies médicales : du conflit à la complémentarité avec la clinique. *Journal d'Economie Médicale.* 1991 ; *9* (2), 85-96.

24 - CHANUT C.H., THIELLY P. : L'évaluation en médecine : une typologie des concepts et des méthodes. *Revue Médicale de l'assurance-maladie.* 1992 ; *1*, 3-10.

25 - LEBRUN T., SAILLY J.C. : L'évaluation médico-économique des stratégies diagnostiques et thérapeutiques. *Problèmes Economiques.* 1992 ; *2296* (22 octobre), 15-21.

26 - WEINSTEIN M. : Economic assessment of medical practices and technologies. *Med. Dec. Making.* 1981 ; *1* (4), 309-330.

27 - DOUBILET P. WEINSTEIN M. McNEIL B. : Use and misuse of the term «cost-effective» in medecine. *N. Engl. J. Med.* 1986 ; *314*, 253-256.

28 - LAUNOIS R. : Un exemple d'étude médico-économique : le dépistage du cancer de la prostate. In : Médecine et Humanisme. XXème anniversaire de l'association Economie et Santé. Paris. 1991.

29 - CARRÈRE M-O. AURAY J-P., DURU G. : La valeur décisionnelle des ratios coût-efficacité et coût-utilité dans l'évaluation économique des programmes de santé. *Journal d'Economie Médicale.* 1992 ; *10* (7/8), 483-494.

30 - KAPLAN R.M., BUSH J.W. : Health-related quality of life measurement for evaluation research and health policy. *Health Psychol.* 1982 ; *1*, 61-80.

31 - LAUPACIS A. FEENY D. DETSKY A. et al. : How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization ? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. *Can. Med. Assoc. J.* 1992 ; *146* (4), 473-481.

32 - CHICOYE A., CARTRAUD A. : L'évaluation économique de deux stratégies antibiotiques : intérêt d'une analyse en situation de prescription. In : l'évaluation en matière de santé. Des concepts à la pratique. Ed. T. Lebrun, J.C. Sailly, M. Amouretti. CRESGE-SOFESTEC. Lille. 1992.

33 - LAUNOIS R., HENRY B., REBOUL-MARTY J. et al. : Analyse coût-utilité à 7 ans du traitement de la hernie discale lombaire. *Journal d'Economie Médicale.* 1992 ; *10* (4/5), 267-285.

34 - LAUNOIS R., LAUNOIS B. : Analyse coût-efficacité des stratégies thrombolytiques. *Arch. Mal. Coeur.* 1989 ; *82* (III), 55-62.

35 - DE POUVOURVILLE G., BADER J.P. : Analyse économique du traitement préventif par le misoprostol chez l'homme des ulcères gastriques liés aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Gastro-Enterol. Clin. Biol.* 1991 ; *15*, 399-404.

36 - FAGNANI F., LANDMAN R., LAFUMA A. : Etude coût-utilité de l'érythropoïétine dans le traitement de l'anémie du dialysé». In : L'Europe du médicament : réalités et ambitions. Quatrième colloque DPHM INSERM. Ed. INSERM. *vol. 213.* Paris. 1990

37 - LAUNOIS R. : Cost-effectiveness analysis of strategies for screening prostatic cancer. Health Economics Worldwide. Ed. P. Zweifel, R. Frech III. Kluwer Academic Publishers. 1992.

38 - CARRÈRE M-O., LAUNOIS R. : Un modèle d'efficacité des traitements hypolipémiants avec intégration du cholestérol haute densité. In : l'évaluation en matière de santé. Des concepts à la pratique. Ed. T. Lebrun, J.C. Sailly, M. Amouretti. CRESGE-SOFESTEC. Lille. 1992.

39 - LE PEN C., VERGNAUD J.C. : Evaluation des médicaments et modélisation des attitudes thérapeutiques : l'exemple de la schizophrénie. *Journal d'Economie Médicale.* 1992 ; *10* (4/5), 267-285.