

Université de Nantes

Faculté de médecine

Année 2004

n°105M

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en santé publique et médecine sociale

Par

Natasha PESLIN

Née le 11 mars 1974 au Chesnay (78)

Présentée et soutenue publiquement le 4 mars 2004

LA VALORISATION DES CRITERES DE QUALITE DE VIE DANS LES
ESSAIS CLINIQUES ET LEUR PLACE DANS L'EVALUATION MEDICO-
ECONOMIQUE DES MEDICAMENTS (Amélioration du Service Médical
Rendu)

Président : Monsieur le Professeur Pierre LOMBRAIL

Directeur de thèse : Madame le Professeur Pascale JOLLIET

Juges : Monsieur le Professeur Serge FANELLO
Monsieur le Docteur Paolo BERCELLI

A notre Président de thèse

Monsieur le Professeur Pierre LOMBRIL

Professeur de santé publique

Vous nous faites le très grand honneur de présider cette thèse.

Nous vous sommes reconnaissant de votre enseignement durant ces quatre ans.

Soyez assuré de notre profond respect et de notre reconnaissance.

A notre directeur de thèse

Madame le Professeur Pascale JOLLIET

Professeur de pharmacologie

Vous nous faites le grand honneur de porter attention à notre travail et de le juger.

Soyez aussi remerciée de votre patience infinie.

Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A notre juge

Monsieur le Professeur Serge Fanello

Professeur de santé publique

Vous nous faites l'honneur de vous intéresser à notre travail et de le juger.

Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

A notre juge

Monsieur le docteur Paolo Bercelli

Praticien hospitalier

Vous nous faites l'honneur de bien vouloir prendre part à ce jury.

Nous vous remercions pour votre accueil chaleureux et votre disponibilité.

Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance.

A mes parents et mon frère,

Si j'ai l'honneur d'écrire ces lignes aujourd'hui, c'est en tous points grâce à votre patience et à votre amour. Je vous dédie cette thèse.

A mes grands-parents

Je sais que vous auriez aimé être là. Mais je sais que vous me regardez d'où vous êtes. Je m'excuse d'avoir été si longue.

A Pascale, Jean-Louis, Régis, Solange, Gonzague, Brigitte, René, Christiane, Nicole, Michel et Brigitte, mes oncles et tantes

A Vincent, Hélène, Alice, Valérie, Dominique, Christophe, Sandrine, Jérémy, Ariane et la petite de la famille Emmanuelle, mes cousins

Vous êtes ma famille, mon cœur

A Yann, Angéla, Charlotte, Jean-François, Denis, Saïd, Isabelle, Catherine, les parisiens

A Laetitia, Laurence, Annibal, Christian, Stéphane, Noël, Marie, Julien, les nantais

Aux prochains

Merci d'avoir été là et d'être encore là

A Hélène, Christophe, Céline, Isabelle, Jean, Leila, Jean-Michel, Nathalie, Evelyne, Sophie, Daniel, les santé publique

Merci pour ces quatre ans

A François, Christian, Emmanuel, Jean-philippe, Gérald, Frédéric

Je vous cite pour tout le bien et l'assurance que vous m'avez donnés, et non pour le mal qui est en chacun de nous.

A Maïté et Anne Paola, ma deuxième famille

Je sais que je peux toujours compter sur vous.

Aux médecins, aux équipes soignantes qui m'ont accompagné lors de mon apprentissage, c'est vous qui faites que la médecine existe.

Et surtout à ceux que j'ai oublié

C'est grâce à vous tous que je suis arrivée là.

Merci.

Abréviations utilisées

AFSSAPS: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
CSP : Commission des Spécialités Pharmaceutiques
EMA : The European Agency For the Evaluation of Medicinal Products
FDA : Federal Drug Administration
QALY : Quality Adjusted Life Years
QDV : Qualité de Vie
QoLI : Quality of Life Interview
RMO : Recommandations Médicales Opposables
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
SMR : Service Médical Rendu

Sommaire

La valorisation des critères de qualité de vie dans les essais cliniques et leur place dans l'évaluation médico-économique des médicaments (ASMR)

I) Introduction	p2
II) Définitions	
1) la qualité de vie	p6
2) Pourquoi et quand la mesurer ?	p7
3) Les outils d'évaluations : instruments génériques ou spécifiques	p10
4) Les propriétés de ces outils	p11
4a) Les propriétés métrologiques	
4b) Autres propriétés	
4c) Traduction	
5) La qualité des instruments de mesure	p14
6) Construction et utilisation d'une E.Q.V.	p16
7) Un instrument économique : les Qaly's (Quality Adjusted Life Years = année de vie gagnée pondérée par la qualité)	p17
8) Quelques exemples d'échelles	p19
8a) instruments génériques	
8b) Instruments spécifiques	
8c) Utilisation mixte	
III) Evaluation de la QDV dans les essais cliniques	p25
1) Procédures d'enregistrement	p26
1a) France	
1b) Europe	
2) place de la qualité de vie dans les mentions légales des différents pays	p35
2a) En France,	
2b) Au niveau européen	
2c) Etats-Unis	
2d) Quelques exemples	
2e) QDV et industrie	
2f) Utilisation de la QDV par les tutelles	
IV) Discussion et conclusion	p40 p
1) Critère nécessaire ou obligatoire : est-ce une mesure pertinente par rapports à un critère clinique ?	p41
2) Comment améliorer la prise en compte de ce critère ?	p42
Références bibliographiques	p45

La valorisation des critères de qualité de vie dans les essais cliniques et leur place dans l'évaluation médico-économique des médicaments (ASMR)

I) Introduction

Tout comme dans les entreprises, la qualité est devenue une nécessité en médecine (voir par exemple l'accréditation).

Dans « l'entreprise du 3ème type », George Archier et Hervé Sérieyx prônent la rupture avec le modèle trop hiérarchisé et cloisonné hérité de Taylor, font appel à la participation de tous les membres de l'organisation qui représentent de véritables gisements de productivité et préconisent l'introduction de toutes les mesures, comme les cercles de qualité et de pilotage, qui peuvent contribuer à faire de la qualité le maître mot de l'entreprise. La QDV au travail devient aussi un « réquisit », pour la poursuite de l'efficacité. Mais un glissement plus subtil, décrit ci-dessus, s'opère quasi insidieusement : de la qualité du produit on passe à la qualité de son utilisation et de son environnement ; l'objet fourni doit apporter un plus : il doit être agréable, convivial, apporter de l'agrément, etc. ; on s'intéresse à son retentissement sur celui qui l'utilise en terme de confort. Nous nous limiterons dans cette thèse à des modifications de la place de l'évaluation de qualité vie dans les essais cliniques des traitements, bien que la qualité du travail et au travail sont des sujets méritant aussi des études.

De même dans le domaine médical, on ne demande plus seulement aujourd'hui à une technique médicale ou à un médicament un effet thérapeutique ou un allongement de la vie ; on requiert d'eux une implication sur le terrain de l'amélioration du bien-être, ce qui inclût des critères physiques, mais aussi psychologiques et sociaux. « Il faut réaliser des études afin de démontrer l'impact des médicaments sur la QDV, au-delà de leur efficacité thérapeutique sur une fonction ou des signes cliniques », explique Bernard Avouac, président de la commission de la transparence.

On peut citer avec lui « les médicaments indiqués dans la maladie d'Alzheimer pour lesquels les bénéfices apportés aux capacités mnésiques sont pris en considération et les effets appréciés au moyen d'une échelle d'évaluation. Lors des procédures d'AMM des antidépresseurs, les échelles de dépression utilisées dérivent en fait d'échelles de QDV. De même en cancérologie, on ne demande plus simplement à un médicament de posséder un intérêt en terme de survie, mais d'avoir un retentissement positif sur les conditions dans lesquelles se déroule ce prolongement d'existence » en 2002¹.

La QDV rentre même dans le domaine médical avec l'introduction d'une valorisation de la vie (cf. : QALY'S).

Nous nous demanderons aussi pourquoi, à l'heure de la qualité, les autorités de tutelle, en tous cas celles qui nous concernent le plus : européennes et françaises ont tant de mal à prendre en compte ce paramètre et quelles solutions on peut proposer ?

Il nous devient donc impossible de faire ce sans chercher préalablement à définir la notion de QDV et les méthodes d'enregistrement des médicaments à la vente.

L'idée de ce travail est venue lors de mon stage en pharmacovigilance, là où l'on surveille les effets secondaires des médicaments ayant déjà obtenu l'AMM. C'est d'ailleurs peut-être là que les études de QDV pourraient se placer et en particulier en phase IV, de surveillance (en tous les cas pour les innovations).

Ce travail est en fait une synthèse réalisée à partir d'une recherche sur Medline avec les mots « well being », « scale » « health related » « quality of life », et largement inspirée de la quatrième journée de thérapeutique de Lariboisière, le 25 octobre 2002 : Qualité de vie liée à l'état de santé.

II) Définitions

1) La qualité de vie

Il est généralement admis que le consensus sur la nature de la QDV est faible et qu'une série de définitions conflictuelles a cours. Ce qui n'empêche pourtant pas un grand nombre de chercheurs d'essayer de la mesurer. L'aspect grotesque de cette entreprise deviendrait évident si nous comparions ce critère à la pression artérielle, et déclarions que nous ne savons pas ce qu'est la pression artérielle, que ses définitions sont nombreuses, et qu'elle peut être mesurée de n'importe quelle façon, si quelqu'un pense que c'est la bonne. Les dangers sautent aux yeux si nous pensons au fait que des décisions vont être prises sur la base de ces résultats ou de comparaisons faites entre malades !

Nous choisissons donc la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé.

L'OMS définit la santé comme « un état de bien-être physique, mental et social et non simplement comme l'absence de maladie... » introduisant ainsi la notion de QDV. Ce même organisme définit la QDV comme la perception par des individus de leur position dans la vie en fonction du contexte culturel et des systèmes de valeurs dans lesquels ils vivent, en relation avec leurs buts, attentes, références et intérêts. La QDV est donc un concept large, englobant par des liens complexes la santé physique de la personne, son état psychologique, son niveau de dépendance, ses relations sociales, ses croyances personnelles et ses relations avec son environnement.

L'emploi dans les milieux médicaux, de notions de QDV façonnées par la culture a aussi créé l'illusion que les praticiens, les décideurs de santé, et quelquefois les firmes pharmaceutiques, peuvent influencer sur la QDV. C'est loin d'être le cas, car ils ne peuvent avoir aucune action sur les aspects les plus importants des besoins humains, ni sur les valeurs spirituelles et esthétiques qui donnent son sens à la vie (et à la mort). De plus, quand nous mettons l'accent uniquement sur les attributs individuels, nous détournons notre attention des facteurs politiques et matériels qui réduisent ou augmentent les chances d'avoir une vie décente.

La nature variable et existentielle de la QDV la rend inapte à la mesure, et l'impact relativement faible de l'état de santé sur la QDV en fait un concept qui donne des difficultés aux praticiens².

2) Pourquoi et quand la mesurer ?

Au début des années 70, en Europe, comme le fait remarquer Bengt Jönsson, l'intérêt sur les coûts et les bénéfices des nouvelles technologies médicales s'est clairement manifesté, en raison notamment de l'augmentation rapide des dépenses de santé survenues pendant les années 60 et des problèmes économiques que les sociétés européennes ont rencontré ; mais pendant ces mêmes années, les études se sont essentiellement fondées sur des données épidémiologiques et sont restées éloignées des activités cliniques menées dans les hôpitaux et les cabinets de médecins.

En revanche, dans les années 80, il apparaît que l'étude économique doit être beaucoup plus étroitement liée à l'évaluation clinique des technologies nouvelles et des études sont entreprises en ce sens. « Ces cinq dernières années, déclare Bengt Jönsson dans une communication présentée en 1991, l'intérêt s'est reporté sur la possibilité et la difficulté d'intégrer aux évaluations économiques des estimations et la qualité de la vie et de l'utilité³. »

Depuis toujours, les professions médicales et paramédicales se sont préoccupées de l'amélioration - ou non - de l'état de bien-être dans lequel pouvait se trouver leur patient du fait de leur intervention mais ce qui est nouveau aujourd'hui, c'est le fait que, sans doute sous l'influence du développement de l'évaluation en médecine, la prise en considération de la QDV tend à devenir quasi systématique.

Ce qui était jusqu'ici perçu de façon floue tend de plus en plus à faire l'objet de mesures et à entrer dans des protocoles divers. Le phénomène n'est pas nouveau : « Voici vingt ans que les échelles de QDV ont été étendues et adaptées aux personnes malades pour évaluer, sous différents aspects, le retentissement d'une pathologie donnée sur les sujets qui en sont atteints et pour apprécier le bénéfice des soins » constate Gabriel Bez. Mais le phénomène va s'amplifier et surtout s'appuyer sur l'élaboration d'instruments de mesure et d'indicateurs dont le QALY (Quality Adjusted Life Years), devenu en français l'AVAQ (Années de Vie Ajustées sur la Qualité), souvent cité comme exemple.

Elargir le champ des préoccupations, c'est modifier le champ des pouvoirs. La promotion de la QDV ne se limite pas à une question technique et de métrologie. Ses outils

trouvent leur sens dans une vision du social et de « l'être ensemble » d'une société. C'est en quoi la QDV est une question profondément politique.

Il faut aussi remarquer qu'un mythe est né selon lequel quand on donne un questionnaire à compléter à un malade, les réponses reflètent le point de vue de ce malade. Ce qui peut être loin de la vérité, car le malade ne fait que répondre à une liste dressée par quelqu'un d'autre et de laquelle ses propres sujets d'intérêt peuvent être totalement absents.

Les facteurs culturels ont une influence fondamentale sur les réactions à la maladie, pour soi-même et pour les autres. Ils façonnent ce que l'on attend des phénomènes qui dotent la vie de qualité et les valeurs respectives qu'on leur attribue. Les interprétations de ces phénomènes sont inséparables des conventions culturelles et linguistiques. Il se peut que certains critères universels relatifs à la santé et à la maladie ne soient pas liés à la culture, mais plus on s'avance dans le monde subjectif et phénoménologique, moins c'est le cas, et plus les variations individuelles sont importantes.⁴

Par conséquent, mesurer la santé et ses effets suppose de prendre en compte non seulement les changements en fréquence et en gravité des maladies, mais aussi l'estimation du bien-être et de la satisfaction vis-à-vis de la santé.

Le concept de QDV est apparu avec l'émergence de la prise en charge des personnes atteintes de maladies chroniques. Les affections avec handicap, les effets indésirables des traitements, la nécessité de corriger certains facteurs de risque chez des individus pourtant asymptomatiques, ont conduit à la prise en compte de critères de jugement ayant un sens pour les patients (Murphy *et al.*, 1998 ; Vernay *et al.*, 2000). Pour un même niveau de handicap, un patient percevra sa QDV comme très dégradée, alors que l'autre n'y verra qu'une gêne minime. C'est parce qu'il estime que le traitement qu'on lui propose peut améliorer sa QDV qu'un patient l'accepte, et l'évolution favorable de cette QDV sera pour lui un élément clé de sa compliance et de sa satisfaction aux soins qui lui sont prodigués.

En effet, il convient de s'interroger sur l'intérêt et sur la pertinence pour le patient des modifications des critères de jugement étudiés lors des essais thérapeutiques (nombre de poussées, score EDSS, charge lésionnelle en IRM) ou lors de programmes de prise en charge tels que la rééducation fonctionnelle ou les actions de soutien psychologique ou social.

Certaines procédures sont coûteuses, non dénuées d'effets secondaires et l'intégration de ces données dans les choix de stratégie thérapeutique est importante.

L'ambition des échelles dites de « QDV », ou plus exactement de « santé perçue⁵ » est de fournir des outils adaptés à l'évaluation des différentes dimensions d'une situation donnée, y compris des préoccupations échappant traditionnellement au cadre de l'intervention médicale, en prenant en compte le point de vue du patient, du médecin ou du chercheur (épidémiologie, économie, stratégie thérapeutique...). Ce type de démarche a été initiée dans les pays anglo-saxons depuis une vingtaine d'années par Andrews et Withey, (Andrews FM, Withey SB 1976, *Social indicators of well-being: Americans' perception of life quality. New-York, Plenum Press*) ; Fitzpatrick *et al.*, (Fitzpatrick R, Flechter A, Gore S, Jones D, Spiegelhalter D, Cox D. 1992) ; *Quality of life measures in health care.* (Midy et Béjean, 1997 Midy F, Béjean S. (1997); de QDV. Une synthèse méthodologique a été réalisée (Propriétés psychométriques des questionnaires *J Econ Med*, 15, N° 1, 35-48) par tous ces concepts suivants. On peut distinguer 2 concepts : prise en compte du point de vue du patient (QDV interne) ou de celui d'un évaluateur tiers (QDV externe), indicateur unique ou multi-axial, outil générique ou spécifique de la pathologie étudiée.

Un des objectifs de cette mesure est de fournir un retour d'information aux prescripteurs en terme de résultats qui fassent sens pour le patient. Cette mesure est cruciale alors que des interventions médicales sont mises en oeuvre afin d'aider les personnes à faire face aux problèmes consécutifs à leur maladie chronique, qu'il s'agisse de symptômes ou de retentissement fonctionnel. Les outils utilisés doivent apporter des garanties scientifiques, puisqu'ils peuvent orienter les grandes priorités relatives à la santé d'une population⁵.

Le terme de QDV est donc un terme très largement utilisé qui prend en compte la santé physique mais aussi les capacités physiques psychologiques et sociales. Pour Schipper *et al.* , améliorer la QDV d'un patient consiste à réduire les répercussions fonctionnelles de sa maladie et de ces traitements, telles qu'il les perçoit. Une discussion d'expert existe sur les termes précis qu'il convient d'employer pour parler de QDV. C'est pourquoi on trouve dans la littérature les termes *health status* (état de santé), de *well being* (bien-être) et de *quality of life* (QDV ou encore de *health related quality of life* (QDV en terme de santé)⁶.

3) Les outils d'évaluations : instruments génériques ou spécifiques

Il existe une multitude de questionnaires pour mesurer la QDV. Il convient de privilégier les auto-questionnaires de passation aisée dans lesquels la distorsion due à l'interprétation d'un intermédiaire est absente.

Un problème théorique et persistant est celui du choix du type — générique ou spécifique — de l'instrument de mesure.

Les instruments génériques, les plus anciens, sont utilisables pour différents types de maladies, de malades et de traitements. Plus crédibles du point de vue de la Santé Publique, ils permettent ainsi la comparaison, soit de deux types de pathologies, soit des différences entre deux pays pour la même pathologie puisqu'ils sont validés dans plusieurs cultures. Les principaux sont le Sickness Impact Profile, le Nottingham Health Profile et le MOS-SF 36. Ils ont été traduits et adaptés au contexte français par l'INSERM (Leplège *et al.*, 1995), dans le cadre d'un projet international d'adaptation transculturelle (projet IQOLA). Utilisables quelle que soit l'affection, ils n'explorent pas des thématiques propres à chaque maladie. Ils ne sont pas assez sensibles à de discrets changements alors même que ces modifications d'état sont ressenties par les patients, ou dans le cadre d'études de sensibilité au changement en fonction des thérapeutiques.

Les instruments de mesure spécifiques sont plus discriminants en terme d'efficacité et de tolérance. Leur valeur informative reste partielle, puisqu'ils sont ciblés. Construits pour des groupes diagnostiques ou de populations bien déterminés et spécifiques d'une maladie, d'un syndrome ou d'un groupe de patients. La généralisation de leurs résultats à d'autres malades chez lesquels ils n'ont pas été validés, n'est pas adaptée.

Les études les plus récentes adoptent un compromis qui combine ces deux types d'outils, en respectant la prise en compte des trois dimensions du concept de QDV: physique (possibilité de se déplacer, sommeil, alimentation, souffrances,...), mentale (ou vie spirituelle : réflexion, pensée, méditation, satisfactions artistiques,...), sociale (vie de relation avec autrui au niveau social, professionnel, amical, familial,...)⁷.

4) Les propriétés de ces outils

4a) Les propriétés métrologiques

Validité

C'est la qualité d'une échelle à bien mesurer ce qu'elle est censée mesurer. C'est un concept global qui peut être détaillé selon cinq dimensions (Fermanian 1996 ; McDowell et Newell 1996) : la validité *perçue* (ou d'*apparence*, autre traduction de *face validity*), la validité *du contenu* (*content validity*), la validité *contre critère* (*criterion validity*), la validité *du construit* (*construct validity*), et la sensibilité au changement. Elle évalue la correspondance des mesures entre différents instruments (y compris des EQV validées : validité concourante) dont l'échelle sont en cours d'étude. La dimension anxiété d'une EQV de colopathie, doit par exemple fournir un résultat correctement corrélé à une échelle d'Hamilton.

Validité perçue : C'est un jugement porté par un ou plusieurs acteurs (personnel soignant ou patient) sur l'aspect général de l'échelle ou du questionnaire (nombre d'items, pertinence des questions, longueur...) et sur l'adéquation avec le domaine exploré. Il s'agit d'un jugement subjectif dont les réponses sont du type « satisfaisant » ou « médiocre ».

Validité du contenu : La rédaction des items et leur choix peut être réalisée de plusieurs façons (Chwalow, 1996) : recherche de mots clefs auprès d'un échantillon de la population étudiée, interrogée de façon ouverte, ou sélection d'items non redondants et discriminants dans une banque de données ou bien dans d'autres questionnaires, puis, dans les deux cas, réduction du nombre d'items par des techniques d'analyses multivariées. Des experts évaluent la pertinence des items de chaque domaine exploré. Ils estiment l'importance relative de chacun des domaines en fonction du nombre d'items qui l'étudie. Le désaccord entre experts peut être mesuré (à l'aide du coefficient Kappa, par exemple) et réduit au cours de réunions de consensus⁸.

Validité de construit (« construct validity ») : elle examine la relation entre l'EQV et des caractéristiques cliniques des patients (par exemple un index de sévérité de la maladie). Elle vérifie encore ce que mesure l'échelle, en prenant l'avis d'experts dans le domaine étudié.

On trouvera encore mention de la validité clinique, qui étudie la correspondance entre l'EQV et un critère clinique fiable et validé (par exemple un score symptomatique), et la validité de prédiction, qui envisage la liaison entre l'échelle et des variables pronostiques. Il s'agit en fait de composantes de la validité de critère.

La validité contre critère : Il s'agit de connaître l'intensité du lien statistique entre la mesure de ce qui est étudié, d'une part par l'échelle ou le questionnaire proposé et d'autre part par un critère extérieur de référence. Ce critère doit, lui aussi, avoir été validé. On peut distinguer deux types de validité contre critère : la validité concourante (ou concomitante pour *concurrent validity*) et la validité prédictive (ou pronostique pour *predictive validity*). Dans le premier cas l'échelle et le critère seront testés en même temps chez le patient ; dans le second cas on utilise d'abord l'échelle puis, après plusieurs semaines ou plusieurs mois, on apprécie l'état du patient à l'aide du critère. Si les variables sont quantitatives, les résultats peuvent être exprimés sous forme de coefficients de corrélation (comme celui de Pearson) entre l'échelle et le critère ; il n'y a pas de seuil qui permette de distinguer une bonne corrélation d'une mauvaise (McDowell et Newell, 1996) : le coefficient de corrélation obtenu dépend lui-même de la fiabilité (au sens statistique) des deux outils comparés (aussi exprimée par un coefficient de corrélation). Si les variables sont qualitatives et dichotomiques on pourra étudier la sensibilité (de détection) et la spécificité de l'échelle en ayant évalué auparavant la meilleure valeur seuil, par exemple par des courbes ROC.

La sensibilité au changement de contexte : Pour être employée dans un essai clinique, une échelle doit être sensible aux changements attendus par la thérapeutique nouvelle, objet de l'investigation. Plusieurs méthodes statistiques sont utilisées à cet effet (McDowell et Newell, 1996 ; Hays *et al.*, 1998), le plus souvent «l'effect size» (rapport entre la différence entre les deux mesures et l'écart type au temps 1) et le test de Student sur données appariées (rapport entre la différence entre les deux mesures et l'erreur standard de cette différence). C'est la capacité d'un questionnaire à détecter les petites modifications de la QdV. Elle se mesure habituellement lors des essais thérapeutiques en phase IV. Des groupes homogènes de sujets présentant des améliorations de critères cliniques fiables doivent logiquement enregistrer des améliorations proportionnelles de leurs QdV. Un calcul de corrélation entre critères cliniques et scores de QdV est effectué pour mesurer la concordance de deux séries de données. La sensibilité s'évalue donc indirectement.

4b) Autres propriétés :

Fiabilité ou reproductibilité (« reliability »)

C'est la capacité d'une échelle à fournir des résultats comparables dans des situations comparables. La mesure de la fiabilité peut-être faite de plusieurs manières :

- le test-retest : le même questionnaire est rempli deux fois par une série de patients, à quelques jours d'intervalle (i.e. en situation clinique stable, en évitant la mémorisation des items).
- l'utilisation d'un test de corrélation dit intra-classes mesure alors la concordance entre les versions fournies⁹.

La fidélité entre notateurs

Il s'agit de comparer les scores obtenus chez les mêmes patients par des examinateurs différents. Dans le cas de cotations dont les résultats sont qualitatifs, l'accord entre deux juges peut être mesuré par l'indice Kappa; si les mesures sont quantitatives, on utilise la corrélation entre classes (r). Fermanian (1984a et b) propose pour ces deux indices des valeurs seuils : un indice Kappa est considéré comme très bon s'il est $> 0,80$, bon entre 0,80 et 0,61, modéré entre 0,60 et 0,41, médiocre entre 0,40 et 0,21, mauvais entre 0,20 et 0 et très mauvais si il est négatif; r est considéré comme très bon s'il est $> 0,90$, bon entre 0,90 et 0,71, modéré entre 0,70 et 0,51, médiocre entre 0,50 et 0,31, très mauvais entre 0,30 et 0. Les valeurs limites sont en réalité discutées suivant l'utilisation de l'échelle ou du questionnaire (essai clinique, enquête en population, clinique de routine) et suivant les auteurs (McDowell et Newell, 1996).

Le coefficient de Pearson est parfois utilisé pour évaluer la fiabilité entre notateurs ; il est moins précis car il s'agit d'une mesure de corrélation et non d'accord.

La fidélité test-retest est l'étude des scores obtenus par la même personne à *deux occasions* différentes; les techniques statistiques utilisées sont les mêmes que pour la fiabilité entre notateurs.

La consistance interne (consistency)

Tous les items d'un même questionnaire doivent mesurer le même phénomène. Le coefficient α de Cronbach est le plus utilisé pour évaluer la consistance interne d'un questionnaire. Il représente la corrélation attendue entre l'échelle évaluée et une quelconque

autre forme de ce test contenant le même nombre d'items. La formule de ce coefficient fait intervenir le nombre d'items qui, quand il s'accroît, fait tendre vers 1 ce coefficient : plus le nombre d'items est élevé, plus la consistance interne sera considérée comme bonne.

Bland et Altman (1997) proposent des valeurs seuils de α permettant d'en donner une signification : pour des applications cliniques, un coefficient minimum de 0,90 est nécessaire; pour des comparaisons de groupes de patients, des valeurs de 0,7 à 0,8 sont satisfaisantes¹⁰.

Spécificité (« specificity »)

C'est la capacité d'une échelle à ne prendre en compte que le phénomène qu'elle doit mesurer ; cette qualité est parfois citée. Concernant des EQV, cette notion n'est pas parfaitement claire¹¹.

4c) Traduction

Toute échelle ou questionnaire, pour être transposé dans un autre pays doit être traduit de façon rationnelle (McDowell et Newell, 1996 ; Chwalow, 1996) ; ainsi des échelles anglaises ont du être reconstruites pour être utilisées aux États-Unis. La méthode consiste à effectuer des traductions et retraductions (par plusieurs traducteurs indépendants et ayant pour langue maternelle la langue originelle) puis de comparer les versions avec celle de base. Un consensus doit se dégager sur la version finale qui doit avoir cinq niveaux d'équivalence: du contenu, du critère, technique, conceptuelle et sémantique. La dernière étape consiste à réévaluer cette nouvelle échelle¹².

L'ultime étape du développement d'une EQV, la traduction dans plusieurs langues a des avantages évidents :

- Elle permet d'obtenir bien plus rapidement un outil d'évaluation (2 ans, compter 10 pour un développement complet)
- Elle permet de disposer de standards reconnus au niveau international
- Elle permet des comparaisons d'un pays à l'autre

Elle utilise une procédure particulière :

- Les items sont traduits en français par une personne parfaitement bilingue
- Cette traduction est suivie d'une retraduction en langue originale par deux ou trois personnes indépendantes, ne connaissant pas l'EQV, et dont la langue maternelle est la langue originale de l'échelle.

- Cette traduction – retraduction est répétée trois fois, avec une comparaison à la version originale. On obtient ainsi une version qui doit être testée (validité perçue) sur une cinquantaine de personnes pour vérifier la faisabilité de l'EQV.

La validation est obtenue après administration à 200 patients au moins, et vérifie la validité et la fiabilité de l'échelle.

5)La qualité des instruments de mesure

Une échelle de QDV doit, outre des caractéristiques métrologiques satisfaisantes, présenter des qualités pratiques bien évidentes. Certains les rassemblent sous le terme d'acceptabilité, que l'on peut évaluer par le calcul du taux de réponse (réponse globale, réponse aux questions d'une dimension, réponse aux divers items).

Une échelle de QDV doit être simple (instructions de remplissage nettes), facilement lisible et compréhensible (formulation claire). Les graduations éventuelles doivent être ordonnées sans ambiguïté, les items bien distincts.

L'échelle de QDV doit pouvoir être remplie dans un temps raisonnable, et sauf cas particulier une EQV auto-administrée est recommandée. Idéalement des EQV auto-administrées doivent être complétés dans les mêmes conditions (i.e. même endroit, même présentation par la même personne, etc...).

Il faut noter qu'il n'existe pas de liste standard de critères à satisfaire, et que selon les auteurs, telle ou telle mesure sera citée ici ou là. Par exemple, la validité perçue peut être classée dans les critères d'acceptabilité.

6) Construction et utilisation d'une EQV

On peut schématiser les étapes aboutissant à une EQV spécifique validée :

Elaboration d'un questionnaire : il s'agit d'un questionnaire spécifique ou de l'ajout d'une série de questions spécifiques à une EQV générique validée. Cette élaboration se fait :

- Par discussion avec des patients, étape de grande importance,
- Par des discussion avec des experts, qui définissent les points et les champs dont l'étude paraît intéressante

Construction des dimensions : les items sont regroupés en domaine, dont la consistance interne est mesurée.

Vérification des qualités du questionnaire : la version qui vient d'être élaborée doit avoir des qualités suffisantes d'acceptabilité et de reproductibilité.

Appréciation de la validité du contenu : celle-ci est testée lors de réunions et discussions avec des patients et avec des experts.

Au besoin des questions sont reformulées à ce stade, qu'il s'agisse de leur forme ou de leur compréhension. Eventuellement le fond lui-même peut-être remis en cause, ce qui conduit à reprendre le questionnaire à l'un des stades précédents.

Réduction des items : l'utilisation des méthodes statistiques plus complexes permet de dégager les items qui fournissent le plus d'informations et présentent le plus de sensibilité aux changements de QDV. Cette procédure aboutit à réduire le questionnaire, pour le rendre mieux utilisable, en perdant le moins d'information possible.

Utilisation pratique : l'application de l'EQV ainsi développée à des essais thérapeutiques permet de vérifier son utilité pratique, mais aussi :

- Sa sensibilité
- L'efficacité de la réduction d'items (a-t-on conservé l'essentiel de l'information recherchée ?)
- La cohérence des dimensions (on peut imaginer par exemple qu'après résection prostatique par voie urétrale, la dimension émotionnelle d'une EQV devrait être peu

modifiée, alors que la dimension sociale (possibilités de sorties, échanges...) devrait être très améliorée).

Validation finale : elle est effectuée à l'issue de ce long parcours. La publication des résultats fait partie intégrante du processus de « mise à disposition » de la communauté médicale de l'EQV¹³.

7) Un instrument économique : les QALYS (Quality Adjusted Life Years = année de vie gagnée pondérée par la qualité)

C'est en 1980 que Weinstein et Fineberg définissent le QALY comme le « nombre d'années en parfaite santé considérées comme équivalentes au nombre d'années effectivement vécues dans un état de santé donné ». La proposition devait connaître un succès international remarquable et susciter le débat scientifique le plus intense qui ne soit jamais apparu en économie de la santé. Un tel phénomène relève de plusieurs types d'explications. Toutefois, il est d'abord associé au fait que les études d'évaluation médico-économique ont privilégié les approches de type coût/efficacité. Celles-ci ont la particularité de produire des ratios coût efficacité non interprétables dans l'absolu, mais uniquement par comparaison avec des valeurs de référence similaire observées ou calculées pour d'autres interventions thérapeutiques. Dans ce contexte, il est indispensable à la fois de disposer d'un indicateur universel de mesure des bénéfices thérapeutiques et des états de santé et de standardiser au maximum les méthodes de mesure des coûts et des bénéfices.

Il est clair que ces exigences ne sont pertinentes que dans la mesure où on veut faire jouer à ces analyses un certain rôle dans l'aide à la décision en matière d'allocation des ressources médicales. On se retrouve donc là dans la perspective « normative » de l'économie de la santé et dans ce qui pourrait aboutir progressivement à la mise en place de méthodes d'aide à la décision appliquées à la routine. Le domaine de l'évaluation du médicament donne lieu actuellement, non sans difficultés, aux prémices d'une telle évolution. Bien sûr, il n'est pas question de vouloir enfermer dans un tel carcan l'ensemble des études économiques à

visée plus explicatives ou de recherche. Mais les besoins pratiques de l'évaluation « opérationnelle » supposent actuellement que soient définies, de façon consensuelle entre les différents intervenants publics et privés concernés, des conventions d'évaluations simples permettant de garantir la comparabilité des résultats et leur homogénéité. La démarche ayant abouti à la recherche d'indicateurs génériques comme les QALYS ressort fondamentalement de cet objectif¹⁴.

Echelle ordinale, échelle non étalonnée, le classement n'apporte aucune information sur la distance qui sépare les catégories. La plupart des échelles cliniques de QDV sont de ce type. Il est donc impossible de les utiliser dans des études économiques de type coût-efficacité.

Les écarts entre deux niveaux ainsi que le rapport qui les unit peuvent alors être établis. Cette propriété essentielle de l'échelle de proportion (magnitude scale), encore appelé échelle de rapport (ratio scale) ou cardinale forte, permet d'affirmer qu'un état de santé est deux fois plus sévère qu'un autre, ce qui n'était pas possible autrefois... Pour l'économiste, seules les échelles cardinales faibles ou fortes permettent d'obtenir une mesure véritable qui puisse être mise en rapport avec les coûts¹⁵.

D'autres critères que les QALY pourraient jouer un tel rôle comme, par exemple, le bénéfice exprimé en termes de survie et d'espérance de vie gagnée^{16 17 18}. Toutefois, ces critères sont insuffisants pour juger des interventions qui améliorent avant tout la QDV (par exemple les anti-émétiques) ou qui diminuent l'intensité ou la fréquence des effets secondaires à survie équivalente (nouvelle chimiothérapie, par exemple). Le développement des critères de QDV au cours des dernières années a constitué une réponse à ces besoins. Le QALY est une méthode qui consiste à combiner la dimension de la survie et de sa qualité en un indicateur unique, de portée universelle (c'est à dire non spécifique à un domaine pathologique donné, ce qui ne signifie par nécessairement qu'il soit le même dans des contextes médicaux et culturels différents)¹⁹.

La constitution d'une mesure de QALY dans une étude est obtenue par la combinaison de trois types d'information :

- Une classification des états de santé intégrant les dimensions jugées pertinentes de la pathologie considérée : états fonctionnels, état psychologiques, rôles sociaux ou présence de telle ou telle forme d'intolérance, progression de la maladie, etc.

- Les résultats de mesure des préférences subjectives (utilités) entre ces états de santé sont obtenus auprès de groupes de patients ou d'individus de la population générale. Ceux-ci s'expriment sous forme de valeurs numériques comprise entre 0 et 1 (0 correspondant au décès et 1 à un état de santé parfaite). Selon les cas, ces pondérations peuvent, soit avoir été établies une fois pour toutes dans une population générale et être fournies avec l'échelle (ex : échelle de Rosser, EUROQOL...), soit résulter d'une interrogation directe des patients de l'étude considérée. Différentes modalités d'interrogation ont été mises au point qui seront décrites brièvement plus loin (Time-Trade-Off, standard gamble, cotation directe d'échelle...)
- Le recours à des échelles de type QALY en cancérologie pose les mêmes types de problèmes que dans les autres domaines thérapeutiques. S'agissant d'indicateurs non spécifiques, ils seront à priori moins sensibles que des indicateurs directement conçus pour rendre compte des manifestations cliniques des cancers et de leur traitement. Par ailleurs, ils ne présentent un intérêt que dans les cas où les analystes souhaitent mettre en perspectives leurs résultats avec ceux obtenus dans d'autres domaines ou sur différentes pathologies cancéreuses aux manifestations très différentes (exemple le cancer de la prostate avancé par rapport au mélanome). Pour ces raisons, il est souvent recommandé en pratique de combiner autant que possibles différents indicateurs de QDV dans les études, en vue de répondre simultanément à différents objectifs de connaissances cliniques et médico-économiques.

Reprenons par exemple, l'analyse d'Anne Fagot-Largault dans son ouvrage « Réflexion sur la notion de QDV ». L'utilitarisme anglo-saxon a permis d'élaborer la notion de QALY'S comme instrument de décision médicale. La méthode des QALY a montré qu'il vaut mieux créer des unités de transplantation rénale que des unités de dialyse, ou qu'il vaut mieux faire prendre des œstrogènes aux femmes ménopausées que d'avoir à leur poser des prothèses de hanche quand l'ostéoporose entraîne des fractures. En clair, une répartition des ressources de santé, efficace et intelligente, ordonnée selon le principe du meilleur, étayée par une réflexion prospective et par des indices de qualité précis, est préférable à une répartition aléatoire et arbitraire. Serait-ce ironiser à la manière d'un humoriste français, Pierre Dac, en disant suivant cette théorie qu'il vaut mieux être jeune, riche et en bonne santé que vieux, pauvre et malade ?²⁰

8) Quelques exemples d'échelles

8a) instruments génériques

WHOQOL (World Health Organization Quality of Life Instrument)

Le WHOQOL-100 a été développé simultanément dans 15 centres du monde entier par l'OMS. Les aspects importants de la QDV et les questions sur la QDV ont été rédigés à partir de phrases de patients atteints de différentes maladies, de personnes «saines» et de professionnels de la santé, tous étant issus de cultures différentes. La structure du WHOQOL-100 reflète les problèmes vécus comme importants pour la QDV par des personnes profanes et un groupe de scientifiques. Les six grands domaines et les vingt-quatre facettes de la QDV sont cités dans le tableau ci-dessous. Chaque facette contient 4 items, 4 items généraux décrivent la QDV et la santé globale subjective, ce qui aboutit au total à 100 items. Tous les items sont évalués sur une échelle en 5 points.

QDV globale et santé générale	
Santé physique	
a) énergie et fatigue	
b) douleur et inconfort	
c) sommeil et repos	
Psychologique	
a) image du corps et apparence	
b) sentiments positifs	
c) estime de soi	
d) pensée, apprentissage, mémoire et concentration	
Niveau de dépendance	
a) mobilité	
b) activité de tous les jours	
c) dépendance à des substances médicales et soutien médical	
d) capacité de travail	
Relations sociales	
a) relations personnelles	
b) support social	
c) activité sexuelle	
Environnement	
a) ressources financières	
b) liberté, sûreté physique et sécurité	
c) aide sociale et à la santé : accessibilité et qualité	

- d) habitat
- e) opportunité d'acquisition de nouvelles informations et compétences
- f) participation et opportunité de récréation / loisirs
- g) environnement physique (pollution/bruit/embouteillage/climat)
- h) transport

Spiritualité/religion/croyances personnelles

- a) religion, spiritualité/croyances personnelles (facette unique)

Le WHOQOL-26 est une version abrégée en 26 items du WHOQOL-100 développé à partir de données issues de la version expérimentale du WHOQOL-100. Il contient 2 items de la QDV globale et de la santé générale et un item de chacune des 24 facettes du WHOQOL-100²¹.

QoLI (Quality of Life Interview)

Cette échelle évalue les circonstances de vie des personnes présentant des troubles mentaux chroniques en termes de QDV objective et de QDV subjective. L'entretien structuré mené par un interviewer entraîné, non clinicien, étudie différents domaines de la QDV, à la fois récents et passés, comme les conditions d'hébergement, les activités quotidiennes, les relations familiales, les relations sociales, la situation financière, le travail, les loisirs, les problèmes légaux, la santé et la vie en général. Pour chacun des domaines, les informations recueillies concernent à la fois la QDV objective et le degré de satisfaction le concernant, permettant une mesure globale de la satisfaction. La version originale de la QoLI comprend 143 items. Sa passation nécessite environ 45 minutes. La QoLI est un questionnaire structuré comportant trois types de réponses possibles : des réponses dichotomiques de type oui/non, des réponses ouvertes et des réponses sur une échelle de type Likert en 7 points. Les propriétés métrologiques de la QoLI ont fait l'objet de plusieurs études menées aux Etats-Unis. Au cours des 10 dernières années, cette échelle a subi plusieurs révisions, principalement pour en améliorer les propriétés et en réduire la durée de passation. La durée de passation relativement longue pour la version originale de la QoLI a conduit Lehman à proposer une version plus courte comportant seulement 74 items. Cette version explore 8 domaines principaux: vie en général, activités de loisirs, relations familiales, relations amicales, quantité d'argent disponible, sécurité personnelle, activités quotidiennes, contacts familiaux. Les informations concernant l'évaluation objective de ces domaines sont d'abord explorées puis ensuite complétées par la satisfaction des patients les concernant²².

« Nottingham Health Profile » = Indicateur de Santé Perceptuelle de Nottingham (ISPN)

Cet auto-questionnaire, dont la validité et la reproductibilité ont été établies, est la version adaptée du « Nottingham Health Profile » (NHP) [Mac Dowel *et al.* au contexte culturel français [Guillemin *et al.*. Ainsi le NHP est devenu en France l'Indicateur de Santé Perceptuelle de Nottingham (ISPN) [Bucquet *et al.*]

L'ISPN est un autoquestionnaire de type générique qui comporte 38 questions réparties selon six dimensions : mobilité, douleur, fatigue, sommeil, isolement social, réactions émotionnelles.

Exemples :

- réactions émotionnelles : « Je me réveille déprimé le matin »,
- isolement social : « J'ai l'impression d'être une charge pour les autres ».

Les réponses aux questions se font par oui ou par non²³.

Medical Outcomes Study (MOS) - Short form 36 (SF 36) a été validée en français, par l'équipe de A Leplège dans le cadre du projet IQOLA (International Quality of Life Assessment Project) qui a produit des traductions-adaptation du SF-36 dans plus de 40 versions linguistiques. Le SF-36 est désormais l'instrument de mesure de l'état de santé le plus utilisé dans le monde²⁴.

Sickness Impact Profile : validée en français, 12 dimensions de 7 à 23 items, soit 136 questions

Duke Health Profile (DHP) : auto questionnaire générique de 17 questions, comprenant 5 dimensions indépendantes de fonctionnement physique (5 items), social (5 items), de santé perçue (1 item) et d'incapacité (1 item) et 5 dimensions résultant de la combinaison d'items et explorant l'estime de soi (5 items), l'anxiété (6 items), la dépression (5 items), la douleur (1 item) et un score global. Elle est validée en français dans l'insuffisance cardiaque par Briancon *et al.*²⁵

P.Q.V.S (Profil de qualité de vie subjective) : échelle française

P. G.W.B (Psychological General Well being) : validée en français

TEAQV (Tableau d’Evaluation Assistée de la Qualité de Vie), créé par Grabot et al, elle utilise une échelle en 7 points (de 0 – extrêmement mauvais à 6- excellent) et en 4 domaines (physique, psychologique, familial et professionnel). La durée de passation est de 5 à 10 minutes. Elle a été appliquée dans 2 situations : la QDV après transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire et l’évaluation de la QDV de toxicomanes en traitement de substitution²⁶.

8b) Instruments spécifiques

Maladie articulaire

Arthritis Impact Measurement Scales 2 (AIMS 2) = Echelle de Mesure de l’Impact en Rhumatologie

Cet auto-questionnaire, dont la validité et la reproductibilité ont été établies, est la version adaptée du « Arthritis Impact Measurement Scales 2 » (AIMS 2) [Meenan *et al.*] au contexte culturel français [Guillemin *et al.*]. Ainsi l’AIMS 2 est devenu en France l'Echelle de Mesure de l'Impact en Rhumatologie (E.M.I.R.) [Pouchot *et al.*].

L'EMIR est un auto-questionnaire spécifique qui comporte 57 questions explorant 5 dimensions (capacités physiques, capacités psychologiques, symptômes, travail, relations sociales).

Exemples : au cours de ces 4 dernières semaines

- capacité psychologique

- Avez-vous pris plaisir à vos occupations ?
- Avez-vous trouvé que rien n'allait comme vous le vouliez ?

- relation sociale

- Avez-vous rendu visite à des amis ou à des proches ?
- Avez-vous reçu chez vous des amis ou des proches ?

Les réponses à ces questions sont de type qualitative ordonnée selon Likert en 5 modalités (exemples : toujours, très souvent, quelquefois, presque jamais, jamais ; très satisfait, assez satisfait, ni satisfait ni insatisfait, assez insatisfait, très insatisfait).

Pour chacune de ces différentes dimensions, un score est calculé qui varie de 0 (QDV optimale) à 10 (détérioration maximale de la QDV)²⁷.

CLAUS questionnaire : artériopathie oblitérante des membres inférieurs, composé de 47 items regroupés en 5 dimensions. Elle est validée en français²⁸.

Le questionnaire de qualité de vie dans l'insuffisance cardiaque du Minnesota : auto-questionnaire spécifique de 21 questions centrées sur le retentissement de l'insuffisance cardiaque sur les activités quotidiennes du patient dans ses aspects physiques, émotionnels, sociaux et financiers. Chaque réponse est cotée de 0 à 5. Le score global de LihFE, obtenu en sommant les réponses, est compris entre 0 et 105 : plus le score est élevé, plus la QDV est altérée. Validé en français par Briancon et al²⁹.

8c) Utilisation mixte

Certains questionnaires peuvent indépendamment être utilisés comme spécifique ou générique.

III) Evaluation de la QDV dans les essais cliniques

3) Procédures d'enregistrement

1a) France

Quand un laboratoire a développé un médicament, il doit le soumettre à un circuit administratif pour avoir le droit de le commercialiser. Il doit tout d'abord obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) auprès des instances européenne (EMA, l'agence d'évaluation européenne) ou nationale (commission d'autorisation de mise sur le marché de l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, l'AFSSAPS) qui vérifient sa qualité pharmaceutique, son efficacité et sa sécurité.

Si le laboratoire souhaite une prise en charge par l'Assurance Maladie, il doit en faire la demande aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. Il soumet un dossier à la Commission de la Transparence qui donne un avis scientifique sur l'intérêt de la prise en charge puis au Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) qui fixe le prix du médicament. Un arrêté publié au journal officiel valide l'inscription sur la liste des médicaments remboursables.

Pour avoir le droit de commercialiser son produit, le laboratoire fabricant doit obtenir une autorisation de mise sur le marché.

Depuis 1995 trois procédures coexistent pour obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) :

- La procédure dite "centralisée" : la demande est faite à l'agence d'évaluation européenne (EMA à Londres) ; l'AMM, délivrée par Bruxelles, est d'emblée communautaire et valable dans tous les pays d'Europe. Cette procédure est obligatoire pour tous les médicaments issus des biotechnologies et facultative pour les médicaments innovants.
- La procédure de reconnaissance mutuelle dite "décentralisée" : l'AMM est obtenue dans un des pays membres puis ensuite soumise à l'EMA pour être reconnue dans les autres pays membres ; ces derniers peuvent solliciter des amendements par rapport à l'AMM octroyée dans le pays d'origine.

—La procédure nationale : elle ne concerne plus aujourd'hui que les médicaments destinés à être exploités uniquement en France (exception faite de ceux pour lesquels la France a été choisie comme pays pour l'obtention de la 1^{ère} AMM dans le cas de la procédure décentralisée).

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) s'est substituée à l'Agence du Médicament en mars 1999. Comme elle, c'est un établissement public de l'Etat, autonome.

- L'AFSSAPS reprend ses missions mais étendues à l'ensemble des produits de santé et avec des moyens renforcés. Elle délivre les autorisations de mise sur le marché (Commission d'AMM) et , contrôle technique de qualité et de pharmacovigilance, mais n'a pas de compétence en matière de prix, elle rédige les RMO (Recommandations Médicales Opposables) des médicaments.

Elle est ainsi compétente en matière d'évaluation et de police sanitaire pour tous les produits de santé et les produits cosmétiques.

Elle exerce aussi des pouvoirs de police sanitaire importants sur tous les produits de santé, qu'ils soient soumis à autorisation ou non.

L'AFSSAPS a ainsi en charge notamment :

- les médicaments
- les réactifs de laboratoire, les dispositifs médicaux,
- les produits sanguins, les produits cosmétiques,
- les produits thérapeutiques annexes utilisés pour la préservation et le traitement des cellules, tissus et organes,
- les organes, tissus et cellules, les produits de thérapie génique et de thérapie cellulaire,
- certains produits diététiques spécialement destinés aux malades,
- les préparations magistrales et hospitalières³⁰.

En 1999, l'AFSSAPS a accordée 789 AMM (procédures nationales et européennes confondues). Ce chiffre est stable par rapport aux années précédentes (806 en 1998, 812 en 1997 et 754 en 1997). Le nombre de modifications d'AMM (de toute nature, administrative, pharmaceutique ou médicale) est de 8 40, en forte progression (+ 41 %). Malgré cela un effort

particulier a été mis en œuvre pour diminuer le délai d'octroi des AMM nationales et le ramener à des valeurs proches de celles fixées pour les procédures européennes¹.

La Commission de la Transparence

Selon l'article P16318 du code de la Sécurité Sociale, la Commission de la Transparence donne son avis sur

- ✓ L'intérêt des produits pour lesquels l'inscription ou le renouvellement de l'inscription est sollicité, au regard de celui des produits existants. L'avis doit comporter notamment une comparaison du produit avec les produits de la classe thérapeutique de référence venant en premier par le nombre de journées de traitement, avec le produit de cette classe le plus économique du point de vue du coût de traitement médicamenteux et avec le dernier produit inscrit dans la même classe.
- ✓ Le classement des produits au regard de la participation des assurés aux frais d'acquisition des médicaments
- ✓ Les posologies
- ✓ Les durées de traitement dans les indications thérapeutiques retenues
- ✓ Le nombre de patients relevant des indications thérapeutiques retenues
- ✓ Les conditionnements
- ✓ Toute question touchant à la consommation, au remboursement et la prise en charge des produits pharmaceutiques remboursables.

Elle propose la liste des produits agréés pour les collectivités publiques (L618 et L619 du code de la Santé Publique).

¹ Industrie Pharmaceutique Hebdo (17 mai 2001)

SMR et ASMR

Le Service Médical Rendu (SMR) est un critère de remboursement introduit par le décret du 27 octobre 1999³¹. Il concerne tous les produits, nouveaux ou anciens. Tous les médicaments remboursés sont désormais classés sur une échelle de SMR. Le niveau de SMR agrège différentes caractéristiques du médicament à savoir non seulement son efficacité, les effets indésirables et la place du médicament dans l'arsenal thérapeutique déjà disponible mais aussi la gravité de la pathologie visée par le produit, le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement, et enfin son intérêt en terme de santé publique. La gravité de la pathologie est classée en trois niveaux :

A. menace de mort ou dégradation majeure de l'état de santé, directement ou à travers des complications.

B. dégradation de l'état de santé possible et / ou détérioration de la qualité de la vie

C. pas de menace du pronostic vital, pas de dégradation de l'état de santé, pas de diminution substantielle de la QDV.

Trois niveaux de SMR sont, en définitifs retenus qui correspondent aux trois taux de remboursement:

- Pas de SMR : 0%
- SMR faible ou modéré : 35%
- SMR important ou majeur : 65%

Son évaluation est assurée par la Commission de la Transparence.

La Commission de la Transparence a pour rôle de donner un avis technique concernant l'inscription, le renouvellement d'inscription ou les modifications de renouvellement d'inscription de chacun des médicaments afin d'éclairer la décision du ministre de la Santé concernant l'inscription ou la non inscription du médicament sur la liste de remboursement ³²

³³

L'A.S.M.R. apprécie l'«Amélioration du Service Médical Rendu » par un médicament par comparaison aux autres médicaments déjà commercialisés dans la même classe médicamenteuse ou classe thérapeutique. L'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) évalue l'ASMR en 5 niveaux en terme d'amélioration de

l'efficacité et/ou du profil d'effets indésirables et/ou de la commodité d'emploi.

Cotations attribuées par la Commission de la transparence

- **Niveau I** : Progrès thérapeutique majeur
- **Niveau II** : amélioration importante en terme d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables
- **Niveau III** : Amélioration modeste en terme d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables
- **Niveau IV** : Amélioration mineure
- **Niveau V** : Absence d'amélioration avec avis favorable à l'inscription
- **Niveau VI** : Avis défavorable

1b) Europe

La publication du règlement 2309/CEE en 1993 et les 3 directives 93/39, 93/40, et 93/41 instaurant l'Agence européenne pour l'évaluation du médicament (European Agency for Evaluation of Medicinal Products, EMEA) est à la base du nouveau système d'évaluation et de surveillance des médicaments qui s'est mis en place progressivement depuis 1995. Les procédures d'enregistrement sont maintenant communes aux 15 pays de l'Union européenne. Les règles de prescription de ces médicaments, leurs indications, leurs contre-indications, précautions d'emplois sont maintenant identiques au sein de toute l'Europe néanmoins, cette Europe du médicament reste incomplète notamment sur le prix et le taux de remboursement qui restent de la responsabilité de chaque Etat ³⁴.

EMEA

L'Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments (E.M.E.A.) a été mise en place en 1995 à Londres.

L'Agence est composée de :

- un directeur
- un conseil d'administration, qui comprend deux représentants de chaque Etat membre de l'Union Européenne, du Parlement Européen et de la Commission Européenne. Le conseil d'administration se réunit 4 fois par an et est présidé par Strachan Heppell
- deux comités scientifiques, chargés de l'évaluation des médicaments à usage humain (le Comité des Spécialités Pharmaceutiques) et à usage vétérinaire (le Comité des Médicaments Vétérinaires). Ces deux comités se réunissent une fois par mois, et comptent chacun deux représentants de chaque Etat membre, nommés au titre de leur compétence scientifique dans le domaine du médicament.
- La principale mission dévolue à l'Agence est de fournir aux Etats membres et aux institutions de l'Union des avis scientifiques sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments, en se fondant sur la législation communautaire applicable en la matière.
- Il est chargé de la coopération et coordination des ressources des agences et des administrations nationales chargées de l'enregistrement des médicaments
- Il s'occupe Evaluation, enregistrement et pharmacovigilance européens. Les tâches lui incombant concernent aussi bien l'amont que l'aval des autorisations de mise sur le marché.

La mise en place de l'Agence Européenne s'est accompagnée de la création de deux procédures d'enregistrement européen (centralisée et décentralisée).

La procédure décentralisée d'enregistrement

Cette voie emprunte beaucoup à l'ancienne procédure multi-Etats. Le principe est qu'après avoir obtenu une A.M.M. dans un Etat membre, une firme pharmaceutique implantée sur le territoire de la Communauté souhaite obtenir la reconnaissance de cette A.M.M. dans un ou plusieurs autres Etats membres. En principe, les Etats sont tenus d'accepter la demande et de reconnaître ainsi la première autorisation. Cependant, en cas de refus, motivé, de reconnaissance de l'autorisation, une procédure d'arbitrage est désormais ouverte devant

l'Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments. La décision ultime est communautaire et contraignante pour les Etats concernés.

Toutefois l'arbitrage reste rare, les industriels préférant retirer leur dossier. Ainsi depuis 1995, il n'y a eu que 5 demandes d'arbitrage (Amaryl®, Mizollen®, Fluoxétine®, Aggrastat®, acide tranexatique).

Les différentes étapes de la procédure décentralisée sont les suivantes:

1. l'entreprise pharmaceutique choisit un Etat membre comme point de départ de la procédure, en lui précisant les autres Etats concernés par la demande d'A.M.M ;
2. cet Etat, l'Etat rapporteur, dispose de 210 jours au maximum pour accorder, ou refuser, l'autorisation au demandeur ;
3. l'Etat rapporteur informe l'Agence européenne de sa décision et lui envoie une copie de l'autorisation et du résumé des caractéristiques du produit ;
4. l'Etat rapporteur fait également parvenir aux autres Etats concernés par la demande une copie du rapport d'évaluation et du résumé des caractéristiques ;
5. une demande de reconnaissance de l'autorisation initiale est ensuite déposée par le demandeur dans tous les autres Etats où il souhaite commercialiser son produit, accompagnée de l'ensemble du dossier fourni au premier Etat à l'appui de sa demande ;
6. le demandeur informe le Comité des Spécialités Pharmaceutiques (CSP) de cette demande, et lui envoie une copie de l'autorisation initiale ;
7. chaque Etat membre est normalement tenu de reconnaître la première A.M.M. dans un délai de 90 jours, sauf circonstances exceptionnelles ;
8. la décision est ensuite communiquée à l'Etat rapporteur, aux autres Etats concernés, au C.S.P. et au demandeur ;
9. un Etat peut refuser la reconnaissance s'il estime que le médicament peut présenter un risque pour la santé ; il doit alors motiver sa décision de manière détaillée, indiquer les mesures susceptibles de résoudre le problème, et en informer immédiatement l'Etat rapporteur, les autres Etats concernés, le C.S.P. et le demandeur ;
10. l'ensemble des Etats concernés par la demande doit alors rechercher un accord sur les mesures à prendre, le demandeur ayant la possibilité d'argumenter sur le dossier oralement ou par écrit ;
11. à défaut d'accord des Etats dans un délai de 90 jours, le C.S.P. est informé précisément des questions ayant soulevé des discussions et des raisons du désaccord ; une copie de ce document est également fournie au demandeur, lequel communique alors au C.S.P. l'intégralité des documents qu'il a fourni à l'appui de sa demande de reconnaissance ;

12. le Comité peut alors entendre les explications du demandeur et dispose de 90 jours (délai susceptible d'être suspendu pour permettre au demandeur de préparer ses explications) pour délibérer et émettre un avis motivé;

13. si l'avis préliminaire du C.S.P. est négatif, l'Agence en informe immédiatement le demandeur, qui dispose d'un délai de 15 jours pour notifier par écrit à l'Agence sa volonté de former un recours contre la décision de refus, et lui transmet dans les 60 jours les motifs détaillés du recours;

14. le Comité examine les motifs de recours et son avis préliminaire, les conclusions rendues sur le recours étant annexées au rapport d'évaluation dans les 60 jours ;

15. l'avis définitif du C.S.P., qu'il soit positif ou négatif, est alors transmis dans un délai de 30 jours aux différents Etats membres concernés, au demandeur et à la Commission;

16. la décision de la Commission est ensuite élaborée comme dans le cadre de la procédure centralisée.

On peut remarquer que, contrairement à la procédure centralisée, l'avis positif du C.S.P. n'est accompagné ni du rapport d'évaluation, ni du projet de texte de la notice et de l'étiquette du produit.

Cette procédure est amenée à devenir obligatoire chaque fois que la demande d'autorisation de mise sur le marché concerne plus d'un Etat membre, ceci afin de garantir l'uniformité des décisions à travers l'union européenne..

La procédure centralisée d'enregistrement

La procédure centralisée d'enregistrement européen est en vigueur depuis 1993. Elle est obligatoire pour tous les produits issus des bio-technologies, mais demeure optionnelle, au libre choix du demandeur, pour ce qui concerne les produits innovants de haute technologie et les produits contenant de nouvelles substances actives.

Les différentes étapes de l'obtention d'une A.M.M. européenne par la voie centralisée sont les suivantes :

1. l'entreprise pharmaceutique établie dans l'Union Européenne dépose une demande d'autorisation de mise sur le marché auprès de l'E.M.E.A (Agence Européenne pour

l'Evaluation des Médicaments) ;

2. l'Agence procède alors à une évaluation scientifique par le biais du Comité des Spécialités Pharmaceutiques ;

3. le C.S.P. nomme un rapporteur et un co-rapporteur, tous deux membres du C.S.P., qui tiendront compte des souhaits de la firme demandeur ;

4. le rapporteur a pour tâche d'instruire le dossier, avec un groupe d'experts choisis parmi les 1600 qui figurent sur la liste européenne ;

5. le rapporteur rend ses conclusions au C.S.P., et non pas aux autorités nationales;

6. l'Agence met à la disposition du rapporteur un coordinateur administratif, chef de projet ;

7. le C.S.P. doit rendre un avis dans un délai de 210 jours suivant le dépôt d'une demande en bonne et due forme ;

8. l'avis rendu par le C.S.P., qui deviendra l'avis de l'Agence, peut le cas échéant être différent de l'avis du rapporteur ;

9. si l'avis est favorable, le C.S.P. rédige le rapport d'évaluation, le résumé des caractéristiques du produit, le projet de texte de la notice et de l'étiquetage, ainsi que le détail des restrictions et des conditions de délivrance ;

10. si l'avis du C.S.P. est négatif, le demandeur a la possibilité de faire appel et le C.S.P. rend un deuxième avis dans les 60 jours ;

11. si l'avis est positif, l'Agence fait parvenir l'avis du C.S.P. et l'ensemble du dossier (rapport d'évaluation, résumé du produit, notice et étiquette) au demandeur, à la Commission et aux Etats membres, dans les 30 jours ;

12. la Commission dispose alors de 30 jours pour élaborer un projet de décision, aidée en cela par le Comité permanent des médicaments à usage humain (composé d'un représentant par Etat membre) qui émet normalement son avis selon une procédure écrite, sauf si le projet de la Commission diffère de l'avis rendu par l'Agence ;

13. les Etats membres disposent alors d'un délai de 28 jours pour formuler des remarques quant au projet de décision de la Commission ;

14. dans le cas où la Commission estime que les observations formulées par un ou plusieurs Etats soulèvent de nouvelles questions importantes sur un plan scientifique et technique, non abordées dans le rapport de l'Agence, le président suspend la procédure et renvoie la demande devant l'Agence pour un examen complémentaire ;

15. un Etat membre peut demander, à condition qu'il motive sa requête, l'application de la procédure orale, ce qui signifie que le Comité permanent des médicaments à usage humain

doit émettre un avis à la majorité qualifiée sur le projet de décision, dans un délai que le président fixe en fonction de l'urgence de la question ;

16. si la décision du Comité permanent est conforme à celle proposée par la Commission, celle-ci prend la décision finale ;

17. si les avis divergent, ou en l'absence d'avis du Comité permanent, la Commission soumet au Conseil des Ministres une proposition de décision, sur laquelle le Conseil statue à la majorité qualifiée ;

18. si le Conseil ne s'est pas prononcé dans un délai de 3 mois à compter de sa saisine, la décision proposée est finalement adoptée par la Commission, sauf si le Conseil s'est prononcé à la majorité simple contre le projet de décision ;

19. à l'issue de cette procédure, et dans l'optique où la décision est favorable, le demandeur se voit octroyé une autorisation de mise sur le marché unique, valable dans tous les pays de la Communauté³⁵ ;

Dans d'autres pays comme les Etats-Unis, le développement est constamment supervisé et autorisé, étape par étape, par l'organisme d'enregistrement la « Food and Drug Administration (FDA) ».

4) La place de la qualité de vie dans les mentions légales des différents pays

La notion de QDV est un critère difficile à appréhender comme nous avons pu le voir dans les chapitres précédents ne serait-ce que par la difficulté d'adaptation aux différentes cultures.

2a) En France,

Le critère de QDV ne rentre pas dans les mentions légales des produits de santé néanmoins les industriels peuvent déposer des études de QDV.

Charles Caulin, président de la commission d'AMM souligne en 2002 que la démarche d'évaluation de la QDV doit être un avenir de l'évaluation en mais pas cependant il importe de préciser les modalités d'analyse et d'interprétations des résultats, indispensables à l'utilisation de cet outil. Or l'expérience actuelle montre que les données proprement liées à la

QDV sont d'interprétation aléatoire en raison des faiblesses méthodologiques, des faiblesses d'analyse et d'absence de consensus sur l'interprétations des résultats³⁶.

Bernard Dupuis, président de la Commission de la Transparence, souligne en 2002 que cette commission prend en compte toute étude, toute donnée pouvant participer à l'évaluation du SMR et ASMR mais insiste aussi sur la validation de l'échelle de QDV dans l'affection étudiée, et toujours sur la puissance et la qualité méthodologique de l'étude³⁷.

2b) Au niveau européen

A ce jour, il est exceptionnel de trouver une échelle de QDV dans un dossier d'AMM³⁸. En effet, les autorités européennes ne l'exigent pas et elles n'apparaissent pas dans les recommandations européennes. Néanmoins on les retrouve dans certaines demandes et le mot « well being » apparaît dans les mentions européennes alors qu'il n'apparaît pas dans le RCP français.

2c) Etats-Unis

Aux Etats-Unis, la FDA exige des études de QDV et les sociétés savantes émettent des recommandations³⁹.

2d) Quelques exemples

En reprenant les *Summary of Product characteristics* sur le site de l'EMA et en cherchant avec le mot *well-being*, j'ai pu retrouvé ce terme dans certains RCP :

ZYPREXA VELOTAB (Olanzapine®) : dans le chapitre clinical efficacy : « Efficacy has been using various rating scales :... QLS, quality of life scale... »

Pour l'Aldurazyne, nous trouvons la mention: "Nothing significant was captured in the course of the study with the quality of life instruments used".

Lors d'une recherche sur le site de l'AFSSAPS, dont les RCP sont maintenant en ligne, la recherche sur les mots QDV n'a rien donné, et effectivement le QDV n'apparaît pas dans les RCP français des deux produits précédents.

2e) QDV et industrie

La QDV est aussi un important critère dans le domaine de la recherche de médicaments. C'est le rôle des firmes pharmaceutiques de lier avantage thérapeutique d'une molécule et bénéfice du patient. Cet intérêt pour le confort du patient n'a cessé de croître depuis dix ans. La question lors des essais cliniques ne porte plus seulement sur l'innocuité ou l'efficacité du produit mais aussi sur son effet sur la QDV. Une question qui doit être prise en compte dorénavant lorsqu'on considère les aspects économiques de la santé⁴⁰.

2f) Utilisation de la QDV par les tutelles

L'utilisation d'un critère de QDV est peu fréquente et souvent mal reportée. Dans une revue de la littérature portant sur les essais cliniques publiés entre 1980 et 1997, toutes disciplines confondues, le pourcentage d'essais incluant des critères de QDV était de 0,63% (en 1980) à 4,2% (en 1997), un peu plus élevé pour les essais dans le cancer (de 1,5 à 8,2%) et moins pour les maladies cardiovasculaires (de 0,34 à 3,6%). Les auteurs ont plus particulièrement étudié 67 rapports d'essais cliniques, 15 fois les auteurs ont eux-mêmes développé un instrument de mesure de la QDV et deux n'étaient pas clairs dans leur façon de mesurer la QDV. La QDV était le critère principal de jugement dans 23 essais sur 67 (34%)⁴¹.

Chassany et al. ont créé une base de questionnaires de QDV utilisé dans les essais cliniques et ont relevé plusieurs biais :

- Essais cliniques non comparatifs
- Pas de justification du nombre de patients inclus
- Questionnaire non validé
- Pas de description du suivi des patients lors de l'essai
- Pas de description des absents
- L'analyse de la QDV ne porte que sur une partie des patients inclus. La présentation des résultats de la QDV est partielle (par exemple présentation des résultats uniquement sous forme de graphe).
- Idéalement l'intervalle de confiance devrait être donné
- Le degré de signification n'est pas adapté au risque alpha
- Les données de QDV ne sont pas discutées⁴²

Le critère de QDV est souvent utilisé comme critère secondaire se qui pose des problèmes d'interprétation⁴³.

IV) Discussion et Conclusion

Au total, nous avons à nous demander si la QDV constitue véritablement une préoccupation, ou si elle n'est qu'une facilité de langage. N'est-elle qu'un propos incantatoire, un objet de discours ? Une idéologie facilement employable au service d'intérêts beaucoup plus limités, voire commerciaux ? Plus radicalement encore, n'est-elle pas un moyen habile pour maintenir les pratiques actuelles en leur donnant un habillage moderne et plus seyant à l'époque ?⁴⁴

L'orientation mécaniste de la médecine occidentale a fini par prévaloir quasiment dans le monde entier. L'idée sous-jacente est que le fonctionnement de l'humain et les manifestations de la santé ou de la maladie sont plus ou moins les mêmes, quelles que soient la géographie ou la culture.

Cette hypothèse a influencé les conceptions de la QDV, à partir du moment où elles ont été introduites dans le cadre médical. Une perspective renforcée par le fait que la plupart des personnes qui travaillent dans le domaine de la mesure de la santé et de l'évaluation de la QDV, lorsqu'ils voyagent et se rendent à des conférences dans d'autres pays, sont susceptibles de rencontrer des personnes, qui, bien que d'une culture différente, leur sont très semblables, avec une éducation et des intérêts communs, mais ne sont absolument pas représentatives de la diversité des habitants de leur propre pays. Du coup, on peut croire à un bien plus grand degré d'uniformité trans-culturelle que ce qui est réellement. Beaucoup de professionnels sont peu au fait de la diversité des groupes, des modes de vie et des langages de leur propre pays, ne parlons pas des autres pays.

On se trouve donc face à une situation où les notions de QDV sont ressenties comme ayant la même universalité que la physiologie, c'est à dire transcendant à la culture, et la signification de l'expression « QDV » est devenue fortement liée à la santé et la maladie. L'invention du terme « QDV liée à la santé » a même permis que l'on mette en avant d'anciennes mesures de l'état de santé comme mesure de la QDV, ce que clairement, elles ne sont pas. Il n'est pas possible de séparer les effets de la santé de ceux, concomitants, qui sont les conséquences d'une modification des revenus financiers, des relations amicales, de la vie familiale, des responsabilités, des attentes, des occupations. Il est impossible de dénouer les fils de l'action et de la réaction, ni ceux de la perception et de l'illusion, tous inextricablement liés au réseau complexe de la réalité sociale et individuelle.

Cette prédominance d'une culture professionnelle particulière, et cette équivalence entre état de santé et QDV, ont renforcé l'idée que la QDV concerne avant tout l'être humain en action, par exemple, l'aptitude physique optimale, l'accomplissement d'un rôle social, et la

proclamation de certains états psychologiques. Non seulement le contenu des questionnaires reflète des notions professionnelles de « normalité », mais il est aussi influencé par la culture. De sorte qu'une bonne QDV est assimilée à un fonctionnement optimal défini dans d'étroites limites dont la pertinence par rapport aux malades est des plus douteuses.

Cela est parfaitement innacceptable et contraire à l'éthique. Si l'on note qu'une personne A ne peut pas marcher aussi loin qu'une personne B, c'est une déclaration tout à fait optimale dans le registre d'une comparaison d'aptitude physique. Mais, extrapoler à partir de là pour laisser entendre que la personne B a donc une meilleure QDV, c'est non seulement pratiquer une discrimination envers ceux qui sont physiquement handicapés, les gens âgés et les malades chroniques, mais aussi imposer une série de standards arbitraires concernant l'expérience humaine, qui peuvent parfaitement être caduques en dehors des limites étroites du monde professionnel et culturel où ils ont été conçus⁴⁵.

3) Critère nécessaire ou obligatoire : est-ce une mesure pertinente par rapport à un critère clinique ?

La qualité du dialogue entre les pouvoirs publics et les professionnels de santé se trouve altérée par l'incompatibilité des arguments avancés. Ainsi, les premiers font très souvent état d'un divorce entre le rythme d'augmentation des dépenses médicales et les progrès obtenus en matière d'allongement d'espérance de vie, alors que les seconds soulignent à juste titre que les objectifs de la médecine contemporaine consistent plutôt désormais à atténuer les conséquences de la maladie et à améliorer la QDV.

Si l'impossibilité de mettre en évidence une action positive des systèmes de santé provient du fait que l'instrument de mesure utilisé est inadapté, il convient d'en forger de nouveaux. Pour mesurer l'état de santé subjectif et son évolution, il faut trouver autre chose que des paramètres physiologiques. Dès lors, les études de QDV sont des compléments indispensables à l'évaluation médicale⁴⁶.

La mesure de QDV ne peut pas remplacer les relevés des effets thérapeutiques versus placebo ou traitement de référence.

Par contre dans les affections sévères et chroniques où l'effet thérapeutique est peu important et où les effets secondaires de la maladie sont enchevêtrés avec ceux des

traitements, le progrès thérapeutique serait à la fois une amélioration du bénéfice du traitement mais surtout une amélioration de la QDV des patients. Elle semble d'autant plus pertinente que la durée de vie ne peut pas être améliorée.

4) Comment améliorer la prise en compte de ce critère ?

La prise en compte de la QDV devient une mesure indispensable contenu de l'augmentation du nombre de maladies dégénératives et chroniques en augmentation et devant une société qui exige la qualité.

Si la QDV est si peu prise en compte par les tutelles et pour le moment en aucun cas dans leur valorisation économique c'est que les tutelles se retrouvent devant des critères peu ou pas validés et d'interprétation difficile et non superposable par rapport « aux critères durs ».

Il faut probablement créer un consensus avec des recommandations et des échelles de QDV validées pour chaque maladie comme dans les essais cliniques où un *gold standard* est en général défini. Pour cela qu'il est indispensable que les tutelles et les industriels travaillent ensemble à ceci. Les tutelles doivent aussi l'effort de trouver des spécialistes pour les aider dans les interprétations et peut-être de revoir leur mode de pensée basé uniquement sur des critères durs tels que la diminution de l'incidence d'affections morbides et la survie⁴⁷.

Il nous reste encore à résoudre le problème de la traduction et de l'adaptabilité des échelles aux différentes langues et langages. Espérons que l'Europe du médicament pensera à tout ceci.

Dans l'évaluation des médicaments, La QDV est donc un concept difficilement interprétable et peu utilisé par les tutelles mais ceci n'est pas irréversible.

De plus le concept de QDV ne concerne pas uniquement les médicaments, il s'étend aux technologies. Ainsi une nouvelle technologie telle que le pet-scan, malgré le coût élevé pour la société lié à cet examen, évite des interventions inutiles d'où économie de coût, mais surtout il empêche aussi une intervention inutile susceptible d'entraîner des effets secondaires avec tous les effets secondaires que cela comporte pour un patient et est donc susceptible d'améliorer ainsi sa QDV (voir indication dans le poumons et le mélanome).

La QDV pourrait prochainement se retrouver au centre de ces affrontements idéologiques, philosophiques et déontologiques, tout autant que des choix utilitaristes que prônent les économistes au nom d'une juste répartition des ressources limitées dont disposent les nations, même les plus riches⁴⁸.

Références bibliographiques

¹ François Steudler. Les enjeux et les acteurs de la promotion de la qualité de vie , in La qualité de vie, sous la direction de Claude Jasmin, Jay A. Levy et Gabriel Bez, ed santé

² Chassany O, Caulin C, Qualité de vie liée à l'état de santé : critère d'évaluation, coll : Recherche et décision Thérapeutique, ed Springer

² La qualité de vie : un cas de mesure possible. Sonja M. Hunt, in La qualité de vie, sous la direction de Claude Jasmin, Jay A. Levy et Gabriel Bez, ed santé

³ François Steudler, Les enjeux et les acteurs de la promotion de la qualité de vie , in La qualité de vie, sous la direction de Claude Jasmin, Jay A. Levy et Gabriel Bez

⁴ Sonja M. Hunt, La qualité de vie : un cas de mesure possible, in La qualité de vie, sous la direction de Claude Jasmin, Jay A. Levy et Gabriel Bez

⁵ Vernay D., Gerbaud L., Clavelou P. Qualité de vie et sclérose en plaques, revue de neurologie (Paris) 2001 ; 157 :8-9,

⁶ Marquis P. Evaluation of the impact of peripheral obliterative arteriopathy on quality of life. Drugs. 1998;56 Suppl 3:25-35. Review.

⁷ Vernay D., Gerbaud L., Clavelou P. Qualité de vie et sclérose en plaques. Rvue de neurologie (Paris) 2001 ; 157 :8-9

⁸ N. Mauduit , S. Schück , H. Allain , J. Chaperon. [Rating scales and questionnaires in Parkinson's disease Rev Neurol (Paris). 2000;156 Suppl 2 Pt 2:63-9.

⁹ Benoit JM. Critical review of quality of life scales. Prog Urol. 2000 Dec;10(6):1258-66.

¹⁰ N. Mauduit , S. Schück , H. Allain , J. Chaperon. Rating scales and questionnaires in Parkinson's disease Rev Neurol (Paris). 2000;156 Suppl 2 Pt 2:63-9.

¹¹ Benoit JM. Critical review of quality of life scales. Pog Urol. 2000 Dec;10(6):1258-66.

¹² N. Mauduit , S. Schück , H. Allain , J. Chaperon. Rating scales and questionnaires in Parkinson's disease Rev Neurol (Paris). 2000;156 Suppl 2 Pt 2:63-9.

¹³ Benoit JM. Critical review of quality of life scales. Prrol. 2000 Dec;10(6):1258-66.

¹⁴ Note introductive sur les QALY (Quality Adjusted Life Year), Francis FAGNANI

¹⁵ Robert Launois, Les mesures de la qualité de vie, in La qualité de vie, sous la direction de Claude Jasmin, Jay A. Levy et Gabriel Bez, ed santé

¹⁶ Carrerre MO, Evaluation économique de la qualité de vie et choix collectifs en santé. In Cancer, sida. Jasmin C, Levy JA, Bez G ed Paris Lab Synthelabo, 1996 ;20-27

¹⁷ Kanovitch B, de la mesure et de l'utilitarisme. In Cancer, sida. Jasmin C, Levy JA, Bez G ed Paris Lab Synthelabo, 1996, pp181-184

¹⁸ Launois R, la qualité de vie : finalités et méthodes. In : Recherche clinique et qualité de vie. Moatti JP ed. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1996, pp61-68

¹⁹ Qualité de vie et Evaluation économique en Cancérologie, Ecole européenne de cancérologie, 1996, directeurs de cours : Simon Schraub et Mariette mercier

²⁰ Bernard Kanovitch, De la mesure à l'utilitarisme, in Cancer, sida. Jasmin C, Levy JA, Bez G ed Paris Lab Synthelabo, 1996, pp20-27

-
- ²¹ Leplege A, Reveillere C, Ecosse E, caria A, Riviere H. [Psychometric properties of a new instrument for evaluating quality of life, the WHOQOL-26, in a population of patients with neuromuscular diseases] *Encephale*. 2000 Sep-Oct;26(5):13-22.
- ²² Lancon C, Auquier P, Launois R, Toumi M, Llorca PM, Bebbington P, Lehman A. [Evaluation of the quality of life of schizophrenic patients: validation of the brief version of the Quality of Life Interview] *Encephale*. 2000 Jul-Aug;26(4):11-6.
- ²³ D. Mainard , F. Guillemin , C. Cuny, E. Mejat-Adler , L. Galois , J.-P. Delagoutte. Qality of life assessment one year after total hip or knee arthroplasty. *Rev Orthop Reparatrice Appar Mot*. 2000 Sep;86(5):464-73.
- ²⁴ Alain Lplège, Emmanuel Ecosse, jacques Pouchot, Joël Coste , Thomas Perneger, Le questionnaire Mos SF-36, manuel de l'utilisateur et guide d'interprétation des scores, édition Estem
- ²⁵ Briancon S., Alla F, Mejat E. And al. Measurement of functional inability and quality of life in cardiac failure. Transcultural adaptation and validation of the Goldman, Minnesota and Duke questionnaires. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1997 Dec;90(12):1577-85.
- ²⁶ Grabot D, Martin C, Auriacombe M and al. Assisted evaluation scale of quality of life *Encephale*. 1996 May-Jun;22(3):181-5
- ²⁷ Mainard D , Guillemin F, Cuny C, Mejat-Adler E, Galois L, Delagoutte JP Quality of life asesment one year after total hip or knee arthroplasty .*Revhir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 2000 Sep;86(5):464-73.
- ²⁸ Boccalon H, Lebert P, Comte S Intermittent claudication and quality of life. Psychometric validation of the French version of the CLAU-S questionnaire *J Mal Vasc*. 2000 Apr;25(2):98-107
- ²⁹ Briancon S., Alla F, Mejat E. And al. [Measurement of functional inability and quality of life in cardiac failure. Transcultural adaptation and validation of the Goldman, Minnesota and Duke questionnaires] *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1997 Dec;90(12):1577-85.
- ³⁰ La loi du 1^{er} juillet 1998 (n°98-535 et ,le décret d'application n°99-142
- ³¹ Article R 163-3, décret n°99-915 du 27 octobre 1999 relatif aux médicaments remboursables et modifiant le code de la sécurité sociale (deuxième partie : Décrets en conseil d'Etat), Ministère de l'emploi et de la solidarité, Journal officiel de la République française, 30 octobre 1999, p 16289
- ³² Nabet N., Médicament et service médical rendu, *adsp* (2000), 33 : 13-14
- ³³ Article R 163-4, décret n°99-915 du 27 octobre 1999 relatif aux médicaments remboursables et modifiant le code de la sécurité sociale (deuxième partie : Décrets en conseil d'Etat), Ministère de l'emploi et de la solidarité, Journal officiel de la République française, 30 octobre 1999, p 16289
- ³⁴ Bouzy C, Abadie E, L'Europe du médicament, *La revue du praticien* 2002, 52 : 510-514
- ³⁵ Le Pen C, Industrie pharmaceutique, cours oral DESS Economie et gestion des services de santé, 2002, Paris-Dauphine
- ³⁶ Caulin C, Qualité de vie et évaluation en vue d'AMM, communication orale, 4eme Journée de thérapeutique de l'UFR Laribroisière Saint-Louis, Paris, 25 octobre 2002, Qualité de vie liée à l'état de santé : critère d'évaluation
- ³⁷ Dupuis B, Etude de qualité de vie et Commission de transparence, communication orale, 4eme Journée de thérapeutique de l'UFR Laribroisière Saint-Louis, Paris, 25 octobre 2002, Qualité de vie liée à l'état de santé : critère d'évaluation

³⁸ Abadie E, Evaluation de la qualité de vie dans un dossier d'enregistrement en Europe, communication orale, 4eme Journée de thérapeutique de l'UFR Lariboisière Saint-Louis, Paris, 25 octobre 2002, Qualité de vie liée à l'état de santé : critère d'évaluation

³⁹ Revicki DA, Osoba D, Fairelough D and al. Recommendations on health related quality of life research to support labeling and promotional claims in the United States, Quality of life Research 2000; 9:887-900

⁴⁰ Claude Jasmin, Cancer et sida : des modèles pour l'étude de la qualité de vie, in La qualité de vie, sous la direction de Claude Jasmin, Jay A. Levy et Gabriel Bez

⁴¹ Sanders C, Egger M, Donovan J, Tallon D, Frnakel S, reporting on quality of life in randomised controlled trials : bibliographic study, BMJ 1998, 317 : 1191-94

⁴² Chassany O, Bergmann JF, Caulin C, reporting on quality of life in randomised controlled trial, BMJ 1999, 318 : 1142

⁴³ Freemantle N, Interpreting the results of secondary end points and subgroup analyses in clinical trials : should we lock the crazy aunt in the attic, BMJ, 2001, 22, 989-991

⁴⁴ Gabriel Bez, les axes de réflexion / les éléments d'un débat, , in La qualité de vie, sous la direction de Claude Jasmin, Jay A. Levy et Gabriel Bez ;

⁴⁵ Sonja M. Hunt, La qualité de vie : un cas de mesure possible, in La qualité de vie, sous la direction de Claude Jasmin, Jay A. Levy et Gabriel Bez, ed : santé

⁴⁶ Robert Launois, Les mesures de la qualité de vie, Robert Launois, in La qualité de vie, sous la direction de Claude Jasmin, Jay A. Levy et Gabriel Bez ed : santé

⁴⁷ Abadie E, Evaluation de la qualité de vie dans un dossier d'enregistrement in Chassany O, Caulin C, Qualité de vie liée à l'état de santé : critère d'évaluation, coll : Recherche et décision Thérapeutique, ed Springer

⁴⁸ Claude Jasmin, Cancer et sida : des modèles pour l'étude de la qualité de vie, in La qualité de vie, sous la direction de Claude Jasmin, Jay A. Levy et Gabriel Bez ed : santé

Sites Internet utilisés

EMA : www.ema.eu.int/

ANAES : <http://www.anaes.fr>

AFSSAPS : <http://agmed.sante.gouv.fr/>

Ministères des affaires sociales : <http://www.sante.fr>

FDA : <http://www.fda.gov/>

Natasha Peslin

Titre de thèse : LA VALORISATION DES CRITERES DE QUALITE DE VIE DANS LES ESSAIS CLINIQUES ET LEUR PLACE DANS L'EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE DES MEDICAMENTS (Amélioration du Service Médical Rendu)

Résumé

Le terme de qualité de vie est un terme que l'on rencontre de plus en plus souvent. Pourtant de nombreuses échelles de mesures existent avec des paramètres de validité très stricts. Malgré l'émergence des maladies chroniques et donc du besoin de mesurer la qualité de vie, les autorités françaises et européennes ne la prennent pas en compte, en particulier dans l'évaluation des critères Amélioration du Service Médical Rendu. Nous essayerons de comprendre les décisions prises pour les mentions légales des médicaments en Europe et en France et de proposer des solutions à ce manque. Par contre, aux Etats-Unis, les études de qualité de vie sont devenues obligatoires pour tout dossier déposé à la Federal Drug Administration. Il semble donc qu'en Europe un effort sur un consensus et des directives deviennent indispensables, pour que le critère qualité de vie prenne enfin la place qui lui est due dans les études cliniques.

Mots clés : qualité de vie- Amélioration du Service Médical Rendu- évaluation économique- recherche clinique – mentions légales