

NOTE DE SYNTHÈSE

Évaluation des technologies de santé à la HAS : place de la qualité de vie

OBJECTIF

Décrire et expliciter les modalités de prise en compte de la qualité de vie liée à la santé dans l'évaluation des technologies de santé, en clarifiant les approches développées pour la clinique et pour l'économie.

INTRODUCTION

Lorsque l'on fait référence à la qualité de vie dans le domaine de la santé, la définition communément citée est celle publiée par l'OMS en 1993 : "La qualité de vie est définie comme la perception qu'un individu a de sa place dans la vie, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. C'est donc un concept très large qui peut être influencé de manière complexe par la santé physique du sujet, son état psychologique et son niveau d'indépendance, ses relations sociales et sa relation aux éléments essentiels de son environnement" (World Health Organization, 1993).

Le concept de qualité de vie a émergé dans les années 1970 comme un critère important de l'évaluation en santé. Le critère de survie ou de morbidité n'apparaît plus suffisant pour évaluer le progrès médical, et l'intérêt de prendre en compte des éléments subjectifs traduisant le point de vue des patients se fait jour (Armstrong & Caldwell, 2004) (Benamouzig, 2010). Depuis, la mesure subjective de la qualité de vie liée à la santé (*Health related quality of life*¹ – HRQoL) s'est imposée comme une dimension légitime de l'évaluation du bénéfice des interventions de santé, en complément des mesures cliniques objectives, permettant d'évaluer l'impact d'une pathologie ou d'une intervention de santé du point de vue du patient.

Si les approches, clinique et économique, reposent sur des principes généraux communs, elles se distinguent sur leurs objectifs : l'approche clinique vise à

¹ "Health-related quality of life is the value assigned to duration of life as modified by the impairments, functional states, perceptions, and social opportunities that are influenced by disease, injury, treatment, or policy." (Patrick & Erickson, 1993)

quantifier le bénéfice clinique d'un produit de santé du point de vue du patient ; l'approche économique vise à révéler un ordre de préférence sociale entre les interventions de santé, décrites du point de vue des patients, afin d'allouer les ressources collectives.

MESURER LA QUALITE DE VIE

De très nombreux instruments de mesure de la qualité de vie ont été développés. Les instruments d'évaluation de la qualité de vie (concept multidimensionnel) sont à distinguer des instruments visant à évaluer l'état du patient sur une seule dimension (p.ex. l'incapacité fonctionnelle, tel que le *Health Assessment Questionnaire* pour les pathologies rhumatologiques); ou des instruments entrant dans le champ des «Patient Reported Outcomes » (PROs), comme l'acceptabilité ou la satisfaction des patients.

L'élaboration d'un instrument de mesure de la qualité de vie repose sur une méthodologie scientifique rigoureuse.

Ses qualités psychométriques doivent être démontrées, en termes d'applicabilité, de fiabilité, de validité et de sensibilité au changement, et une étude expérimentale permettant d'évaluer ses performances doit être menée (Streiner & Norman, 2003).

Dans le cas d'un outil développé à l'étranger, il doit avoir fait l'objet d'une validation transculturelle impliquant une validation linguistique et métrique, ce que ne fait pas une simple traduction.

Tout instrument de mesure de la qualité de vie repose sur deux étapes : une étape de description multidimensionnelle des états de santé et une étape de quantification.

- L'étape descriptive produit **un profil**, dont les principales dimensions sont l'état physique (autonomie, capacités physiques), psychique (émotionnel, cognitif), somatique (symptômes, douleur, sommeil) et le bien-être social (rapport à l'environnement familial, amical ou professionnel).
Idéalement, la description des états de santé dans les dimensions qui définissent la qualité de vie repose sur l'interrogation des patients eux-mêmes. Lorsque le patient est dans l'incapacité de renseigner lui-même son état de santé (p.ex. troubles psychiatriques ou cognitifs, nourrissons), le répondant peut être un tiers.

Une distinction peut être faite entre les instruments génériques et spécifiques.

- Mesure générique : l'instrument est conçu afin de pouvoir être utilisé quelle que soit la pathologie ou la population.
- Mesure spécifique : l'instrument est conçu pour mesurer les dimensions spécifiques d'une pathologie particulière (p.ex : asthme) ou d'une population (p.ex. : patients pédiatriques).

Si un instrument générique permet de comparer les impacts d'interventions dans des domaines cliniques différents, la mesure souffre d'un manque de sensibilité et de spécificité. A contrario, un instrument spécifique permet d'obtenir une meilleure sensibilité de la mesure des impacts, mais ne permet pas la comparaison entre des domaines thérapeutiques différents.

- L'étape de quantification produit un **score**², qui peut être agrégé (« *summary score* ») ou désagrégé en plusieurs échelles (« *profile score* »).

Les deux approches clinique et économique se distinguent principalement sur ce point : l'approche clinique produit un **score de qualité de vie** et l'approche économique un **score d'utilité**.

QUALITE DE VIE ET EVALUATION

Les deux approches (clinique et économique) répondent à des objectifs spécifiques et sont intégrées de manière complémentaire dans l'évaluation des produits de santé.

Approche clinique de l'évaluation de la qualité de vie

En premier lieu, les décisions d'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament ou de marquage CE d'un dispositif médical sont fondées sur les résultats d'efficacité/performance et de tolérance/sécurité.

L'intérêt pour les instruments de mesure de la qualité de vie dans les essais clinique a connu un nouveau développement, dans le cadre des réflexions sur les critères cliniques d'évaluation (*clinical endpoints*³) et la prise en compte des *patients reported outcomes* (PRO)⁴. A la fin des années 2000, les deux agences de régulation du médicament américaine (Food and Drug Administration., 2009) et européenne (EMA, 2006) ont chacune publié des recommandations pour le développement des mesures PRO dans les essais. La recommandation européenne est spécifique à l'évaluation de la qualité de vie.

Aujourd'hui, les essais cliniques intègrent fréquemment des instruments de mesure de la qualité de vie (Fayers & Hays, 2005) (Gnanasakthy, Mordin, & Evans, 2017).

Approche économique de l'évaluation de la qualité de vie

L'évaluation de l'efficacité met en regard le gain de santé apporté par une intervention et le surcoût qu'elle génère. Dans son guide méthodologique pour l'évaluation médico-économique (Haute Autorité de Santé, 2011), la HAS établit la qualité de vie comme une dimension de l'efficacité, en retenant comme indicateur du gain de santé le nombre d'années de vie ajustées par la qualité (Quality adjusted life years-QALY).

En économie, le bénéfice d'une action se mesure à sa capacité à améliorer le bien-être des individus, lequel dépend de la satisfaction de leurs préférences individuelles. C'est pourquoi, les outils développés par les économistes pour

² Selon l'instrument, les scores peuvent avoir des propriétés métriques de type catégoriel, ordinal, cardinal ou d'intervalle.

³ "Clinical endpoints are regarded as a means to measure the impact of a treatment on how a patient feels, functions and survives. Clinical endpoints can be broadly categorised into three domains: mortality, morbidity and Health Related Quality of Life (HRQoL) measures." (EuNetHTA, 2013).

⁴ "A PRO is a measurement of any aspect of a patient's health status that comes directly from the patient (i.e., without the interpretation of the patient's responses by a physician or anyone else).

prendre en compte l'évaluation subjective des états de santé sont fondés sur la notion de préférence entre les états de santé, mesurée par les utilités⁵.

Les outils permettant de mesurer l'utilité associée à un état de santé reposent sur une étape de description de l'état de santé par les patients, mais la valorisation des états reposent sur les préférences de la collectivité, puisque l'objectif de l'évaluation économique est l'allocation des ressources collectives.

Parmi les outils existants, les recommandations de la HAS (Haute Autorité de la Santé, 2011) et des autres agences étrangères privilégient l'EuroQoL EQ-5D. Il se compose d'un questionnaire générique rempli par les patients (phase de description de l'état de santé dans 5 dimensions) et d'une matrice de valorisation, permettant d'estimer l'utilité associée à l'état de santé décrit, à partir des préférences de la population générale française (phase de quantification de l'état de santé). Les autres méthodes disponibles ne sont pas privilégiées dans les recommandations internationales⁶.

Le recueil des données descriptives se fait dans le cadre d'études auprès des patients, et doit être intégré au protocole des essais (Ramsey, 2015).

Axes d'amélioration des données de qualité de vie issues des essais cliniques

Les données utilisées dans les évaluations cliniques et économiques sont généralement issues d'essais cliniques.

L'évaluation de la qualité de vie dispose aujourd'hui d'une méthodologie valide et de guides méthodologiques. Cependant, des axes d'amélioration de sa mise en œuvre concrète dans les essais cliniques sont nécessaires, concernant :

- La qualité du recueil : les cliniciens peuvent encore être peu disposés envers les mesures de qualité de vie (travail supplémentaire pour eux et les patients), ce qui se traduit par des données manquantes.
- L'analyse statistique des données : si les méthodes statistiques existent et font l'objet de nombreuses publications (Mesbah, Cole, & Ting Lee, 2002), l'analyse des données de qualité de vie manque souvent de rigueur (p.ex. contrôle du risque d'erreur de première espèce, gestion des données manquantes).
- L'interprétation des résultats : elle peut être malaisée, d'où l'enjeu de développer des outils pouvant aider à l'interprétation des scores de qualité de vie en jugeant de la pertinence clinique des différences de qualité de vie observées, tel que la différence minimale importante (Jayadevappa, Cook, & Chhatre, 2017).

⁵ Entre deux états de santé, celui qui est caractérisé par le score d'utilité le plus élevé est celui qui est préféré.

⁶ D'autres méthodes existent, permettant d'utiliser des questionnaires spécifiques (questionnaires spécifiques fondés sur les préférences ou méthodologie de mapping) ou d'utiliser des méthodes d'évaluation directe de l'utilité, sans avoir recours à un questionnaire (SG, TTO).

QUELLE EVALUATION A LA HAS ?

La commission de la transparence

La Commission de la Transparence évalue les médicaments ayant obtenu leur autorisation de mise sur le marché (AMM), lorsque le laboratoire qui les commercialise souhaite obtenir leur inscription sur la liste des médicaments remboursables.

L'intégration des données de qualité de vie issues des études cliniques dans le processus d'évaluation des médicaments par la Commission de la Transparence s'inscrit dans la démarche de prise en compte de la perspective du patient.

Actuellement, ces données sont systématiquement attendues par la Commission de la Transparence. Lorsqu'elles sont disponibles, elles sont systématiquement évaluées et prises en compte dans l'appréciation du service médical rendu (SMR) en particulier dans le critère de l'intérêt de santé public (ISP) et dans l'amélioration du service médical rendu (ASMR). Les données de qualité de vie sont susceptibles d'apporter des éléments d'information complémentaires aux données d'efficacité et de tolérance. Dans certaines situations, la portée de ces données est particulièrement importante (cancer métastatique, maladies chroniques, etc.)

Pour répondre aux attentes de la Commission, la méthodologie mise en œuvre doit assurer un niveau de preuve scientifique élevé. Les exigences sont ainsi du même ordre que celles concernant les données d'efficacité (morbi-mortalité) afin que des biais n'entachent pas la validité des résultats. Les grands principes généraux à respecter sont les suivants :

- échelles (spécifique et/ou générique) validées et adaptées à l'objectif ;
- méthodologie rigoureuse : a minima objectif et seuil de pertinence clinique pré-spécifiés au protocole, double-aveugle, gestion de la multiplicité des analyses, fréquence et temps et durée d'analyse appropriés, données manquantes peu nombreuses ;

Dans l'hypothèse où ces principes seraient respectés et l'amélioration intergroupe démontrée cliniquement pertinente, les données de qualité de vie sont discriminantes dans les appréciations de la Commission de la Transparence.

Ces choix peuvent être discutés à l'occasion des rencontres précoces proposés aux industriels par la HAS.

La commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS)

Les principaux déterminants de l'évaluation des dispositifs médicaux, des technologies de santé et des actes sont le malade et sa maladie ou sa situation de handicap, l'intégration dans la stratégie thérapeutique et dans le système de soins du dispositif médical et la quantité de son effet. Elle s'appuie sur les données disponibles.

Sa méthodologie d'analyse scientifique et son raisonnement qui constituent ses principes d'évaluation sont explicités dans un document dédié (https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201711/principes_devaluation_de_la_cn_edimts-v4-161117.pdf). Elle y souligne l'importance accordée aux données de qualité de vie dans ses évaluations pour certaines technologies. La principale limite

à laquelle elle est confrontée étant le défaut de telles données ou la faiblesse de leur méthodologie de recueil. Afin d'aider les industriels à optimiser leurs programmes de développement, elle a complété ses principes d'évaluation avec un point dédié à la dimension qualité de vie.

La commission évaluation économique et de santé publique

L'évaluation de la qualité de vie est une partie intégrante de l'évaluation de l'efficacité, que ce soit dans les évaluations de santé publique, ou dans l'évaluation de l'efficacité des produits de santé revendiquant un caractère innovants.

- Cette dimension est prise en compte de façon quasi-systématique dans les travaux d'évaluation portant sur les actions et programmes de dépistage à travers les modélisations médico-économiques développées (réévaluation de la stratégie de dépistage de l'infection à VIH, évaluation de l'extension du dépistage néonatal au déficit en MCAD, etc.).
- Les évaluations déposées par les industriels en vue d'un avis de la CEESP sur l'efficacité de leur produit reposent majoritairement sur une analyse en coût-utilité. La CEESP est particulièrement vigilante à la qualité méthodologique des données de qualité de vie introduites dans les modèles (Hamers, Ghabri, & Le Gales, 2017). Fin 2017, sur les 75 dossiers expertisés, 23 ont été qualifiés d'une réserve méthodologique majeure, dont 5 ciblaient la mesure des utilités intégrées dans le modèle.

CONCLUSION

Les deux approches, clinique et économique, répondent à des objectifs spécifiques et sont intégrées de manière complémentaire dans l'évaluation des technologies de santé.

Les outils qui permettent de répondre à ces objectifs ne sont pas les mêmes, et les mesures qu'ils produisent sont différentes dans leur nature : un score dans l'approche clinique ; une utilité dans l'approche économique.

C'est pourquoi, il est essentiel de les associer dans les essais cliniques pour que les commissions d'évaluation des technologies de santé de la HAS disposent de l'information appropriée à leur mission respective.

Le choix entre échelle générique et spécifique dépend du contexte clinique et relève de la stratégie de l'industriel dans le cadre des dossiers soumis à la CT et à la CNEDiMTS, les avantages et inconvénients de chaque type d'échelle étant identifiés.

Le questionnaire générique EQ-5D-5L, ou à défaut EQ-5D-3L, est quant à lui privilégié dans le cadre des dossiers soumis à la CEESP.

Ces choix peuvent être discutés à l'occasion des rencontres précoces proposés aux industriels par la HAS.

L'évaluation de la qualité de vie a fait l'objet de plusieurs guides méthodologiques. Dès lors, le rôle de la HAS est d'inciter à la production de données de qualité de vie avec la même rigueur de recueil et d'analyse que les données d'efficacité, afin qu'elles puissent être intégrées dans les évaluations.

REFERENCES

- Armstrong, D., & Caldwell, D. (2004). Origins of the Concept of Quality of Life in Health Care: A Rhetorical Solution to a Political Problem. *Social Theory & Health*, 2(4), 361–371.
- Benamouzig, D. (2010). Mesures de qualité de vie en santé. Un processus social de subjectivation ? *Les cahiers du centre Georges Canghilhem*, 1(4), 135-176.
- EMA. (2005). *Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health related quality of life measure in the evaluation of medicinal product*. Consulté le Janvier 2018, sur [www.ema.europa.eu: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003637.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003637.pdf)
- EMA. (2006). *Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health related quality of life measure in the evaluation of medicinal product*. Consulté le Janvier 2018, sur [www.ema.europa.eu: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003637.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003637.pdf)
- EuNetHTA. (2013). *Endpoints used for relative effectiveness assessment of pharmaceuticals:clinical endpoints*.
- Fayers, P., & Hays, R. (2005). *Assessing Quality of Life in Clinical Trials*. . Oxford University Press.
- Food and Drug Administration. (2009). *Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims*. Consulté le Janvier 2018, sur [www.fda.gov: https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm193282.pdf](https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm193282.pdf)
- Gnanasakthy, A., Mordin, M., & Evans, E. (2017). A Review of Patient-Reported Outcome Labeling in the United States(2011–2015). *Value in Health*, 420-429.
- Hamers, F., Ghabri, S., & Le Gales, C. (2017). Health-state utility estimates for health technology assessment: a review of the manufacturers' submissions to the French National Authority for Health. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*.
- Haute Autorité de la Santé. (2011). *Choix méthodologiques pour l'évaluation médico-économique à la HAS*. Récupéré sur [www.has-sante.fr: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf)
- Haute Autorité de Santé. (2011). *Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS*.
- Haute Autorité de Santé. (2011). *Les études post-inscription sur les technologies de santé (médicaments, dispositifs médicaux et actes) : Principes et mathodes*.
- Haute Autorité de Santé. (2017). *Principes d'évaluation de la CNEDiMTS relatifs aux dispositifs médicaux à usage individuel en vue de leur accès au remboursement*. Récupéré sur [www.has-sante.fr: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-11/principes_devaluation_de_la_cnedimts-v4-161117.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-11/principes_devaluation_de_la_cnedimts-v4-161117.pdf)
- Jayadevappa, R., Cook, R., & Chhatre, S. (2017). Minimal important difference to infer changes in health-related quality of life-a systematic review. *J Clin Epidemiol.*, 89(Sept), 188-198.

- Leplège, A., & Coste, J. (2001). *Mesure de la santé perceptuelle et de la qualité de vie : méthodes et applications*. Paris: Editions Estern.
- Mesbah, M., Cole, B., & Ting Lee, M. (2002). *Statistical methods for quality of life studies. design, measurements and analysis*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.
- National Institute for health and Care Excellence. (2017). *Position statement on use of the EQ-5D-5L valuation set*. Récupéré sur www.nice.org: https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-technology-appraisal-guidance/eq5d5l_nice_position_statement.pdf
- Patrick, D., & Erickson, P. (1993). *Health status and health policy: Quality of life in health care evaluation and resource allocation*. New York: Oxford University Press.
- Ramsey, S. (2015). Cost-Effectiveness Analysis Alongside Clinical Trials II. *Value in Health, 18*, 161-172.
- Sales, A., Plomondon, M., & Magid, D. (2004). Assessing response bias from missing quality of life data: the Heckman method. *Health Quality of Life Outcome, 2*-49.
- Streiner, D., & Norman, G. (2003). *Health measurement scales: a practical guide to their development and use*. Oxford: Oxford University Press.
- World Health Organization. (1993). Study protocol for the World Health Organization project to develop a quality of life assessment instrument (WHOQOL). *Qual Life Res, 2*, 153-9.