

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 11 juin 2018  
Par M. Matthias Borms**

---

**Utilisation des outils de mesure de la qualité de vie liée à la santé  
dans l'accès au marché des médicaments**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Deprez, Benoit, Professeur des universités, Faculté de Pharmacie de Lille

**Directeur, conseiller de thèse :** Pinçon, Claire, Maître de conférence, Faculté de Pharmacie de Lille

**Assesseur(s) :** Weber, Anne-Caroline, Pharmacien, Creativ-Ceutical

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 11 juin 2018  
Par Mr Matthias Borms**

---

**Utilisation des outils de mesure de la qualité de vie liée à la santé  
dans l'accès au marché des médicaments**

---

**Membres du jury :**

**Président** : Deprez, Benoit, Professeur des universités, Faculté de Pharmacie de Lille

**Directeur, conseiller de thèse** : Pinçon, Claire, Maître de conférence, Faculté de Pharmacie de Lille)

**Assesseur(s)** : Weber, Anne-Caroline, Pharmacien, Creativ-Ceutical



## Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CED

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



### Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

### Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

## Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

## Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

## Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

***Faculté de Pharmacie de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

# Remerciements

Je tiens à remercier le président du jury : Monsieur Benoit Deprez, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse.

Je tiens à remercier avec une attention particulière mon Directeur de Thèse, Madame Claire Pinçon, pour son soutien tout au long de ma thèse, son écoute et sa disponibilité.

Je tiens également à remercier mon jury de thèse, Anne-Caroline Weber, pour sa confiance, son soutien et son temps.

Je remercie M. Pierre Levy pour ses conseils et suggestions ainsi que l'ensemble des enseignants du Master Evaluation Médico-économique et Accès au Marché de l'université Paris Dauphine.

Sabine, Fanny, un grand merci pour votre aide et votre temps durant la rédaction de cette thèse.

Maman, je te dédie cette thèse pour te remercier de tes encouragements, de ton soutien et de la confiance que tu m'as toujours accordée.

A mes grands-parents, merci pour votre amour et les valeurs que vous m'avez transmises.

Christian, merci pour ton soutien et ta présence.

Camille, merci d'être à mes côtés, de me comprendre, de me faire confiance.

Merci à toutes les personnes à mes côtés aujourd'hui !

# Table des matières

Remerciements .....	7
Liste des acronymes.....	9
Introduction.....	10
1 L'évaluation des technologies de santé et les outils d'aide à la décision en Europe.....	13
1.1 L'accès au marché des médicaments en France .....	14
1.1.1 La législation.....	14
1.1.2 La notion de payeur .....	14
1.1.3 Les preneurs de décisions .....	15
1.1.4 Les caractéristiques du marché du médicament.....	20
1.2 L'accès au marché des médicaments en Allemagne et au Royaume-Uni...	21
1.2.1 L'Allemagne .....	22
1.2.2 Le Royaume-Uni.....	23
1.3 Les principes et méthodes de l'évaluation médico-économique.....	26
1.3.1 Les principes de l'évaluation médico-économique.....	26
1.3.2 Méthodes et indicateurs.....	27
2 Les outils de mesure de la qualité de vie.....	30
2.1 Périmètre du système de mesure : échelle générique ou spécifique d'une maladie. ....	31
2.1.1 Avantages et inconvénients .....	31
2.1.2 La solution idéale.....	32
2.1.3 Adapter l'échelle à la population ciblée.....	32
2.2 Les instruments de mesure de la qualité de vie non basés sur les préférences.....	32
2.2.1 L'exemple du questionnaire SF-36 .....	32
2.2.2 Limitation de l'utilisation des mesures non basées sur les préférences dans l'évaluation économique .....	33
2.2.3 Intérêt des mesures non basées sur les préférences .....	35
2.3 Les instruments de mesure de la qualité de vie basés sur les préférences.	36
2.3.1 Méthodes utilisées pour révéler les préférences.....	37
2.3.2 Les Instruments génériques de mesure de la qualité de vie basés sur les préférences .....	44
3 Choix des outils de mesure et impact des données de qualité de vie. ....	49
3.1 Comparaisons des outils de mesure de la qualité de vie.....	49
3.1.1 Performances des méthodes utilisées pour révéler les préférences....	49
3.1.2 Biais inhérent à ces méthodes.....	53
3.1.3 Choix de la population interrogées pour révéler leurs préférences pour des états de santé .....	55
3.1.4 Comparaison des instruments de mesure de la qualité de vie basées sur les préférences.....	57
3.2 Recommandations et impact des outils de mesure de la qualité de vie sur le processus d'accès au marché des médicaments.....	61
3.2.1 Recommandations des outils de mesure de la qualité de vie .....	61
3.2.2 Impact des données de qualité de vie sur l'évaluation des médicaments anti-cancéreux en Europe .....	63
Conclusion.....	67
Annexe 1 : Short Form-36 (SF-36) .....	69
Annexe 2 : EuroQol 5 Dimensions (EQ-5D) .....	73
Annexe 3 : European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire (EORCT-QLQ-C30) .....	75
Bibliographie.....	77

# Liste des acronymes

AQoL	Assessment of Quality of Life
AM	Assurance Maladie
AMNOG	<i>Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz</i>
AMSR	Amélioration du Service Médical Rendu
CCG	<i>Clinical Commissioning Groups</i>
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CEESP	Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique
CNAMTS	Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CPAM	Caisse Primaire d'Assurance Maladie
CSS	Code de la Sécurité Sociale
CT	Commission de la Transparence
EQ-5D	<i>EuroQol 5 Dimensions</i>
EORCT-QLQ	<i>European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire</i>
FACT	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy</i>
G-BA	<i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
GKV-SV	<i>Gesetzliche Krankenversicherung - Spitzenverband</i>
HAS	Haute Autorité de Santé
HUI	<i>Health Utilities Index</i>
ICER	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
LFSS	Loi de Financement de la Sécurité Sociale
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>National Institute for health and Clinical Excellence</i>
ONDAM	Objectif National d'Evolution des Dépenses d'Assurance Maladie
PPRS	<i>Pharmaceutical Price Regulation Scheme</i>
QALY	<i>Quality-Adjusted Life Year</i>
RDCR	Ratio Différentiel Coût-Résultat
SF-36	<i>Short Form 36</i>
SF-6D	<i>Short-Form Six-Dimension</i>
SMR	Service Médical Rendu
UCD	Unités Communes de Dispensation
UE	Union européenne
UNCAM	Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

# Introduction

Dans nos sociétés occidentales industrialisées, la santé joue un rôle très important grâce notamment aux technologies de santé en constante amélioration et de plus en plus nombreuses. Cette diffusion croissante des technologies de santé modernes représente l'un des facteurs entraînant l'augmentation toujours plus importante des dépenses de santé des pays développés.<sup>1</sup>

Cette augmentation des dépenses de santé, associée à des ressources disponibles limitées, pose la question de l'allocation de ces ressources et de l'arbitrage entre plusieurs choix d'action. En conséquence, la prise en compte de l'efficacité dans le choix des actions menées est devenue essentielle dans le domaine de la santé.

Pour soutenir cette recherche d'optimisation des ressources allouées à la santé, on voit émerger le besoin de critères d'évaluation prédéfinis aussi appelés outils d'aide à la décision. Ces outils d'aide à la décision ont pour but d'apporter des éléments d'information scientifiques et cliniques aux preneurs de décisions afin de justifier la fixation d'un prix et la prise en charge ou non d'une technologie de santé par les assurances maladie.<sup>2</sup>

Afin d'évaluer une nouvelle technologie de santé, chaque autorités nationale d'évaluation est responsable de la comparaison entre une nouvelle stratégie thérapeutique et les options thérapeutiques existantes dans le but de déterminer le bénéfice additionnel de la nouvelle stratégie.

L'évaluation d'une nouvelle technologie de santé se fait de façon systématique et porte sur diverses dimensions : clinique, économique, organisationnelle, sociale, éthique et juridique. Ceci implique généralement d'évaluer l'effet thérapeutique d'un médicament, mais aussi ses effets secondaires potentiels, son influence sur la qualité de vie, son impact en termes de morbi-mortalité et sur l'organisation des soins.<sup>3</sup>

Pour certaines pathologies, les données de qualité de vie sont particulièrement pertinentes pour évaluer une nouvelle technologie de santé, c'est notamment le cas chez les patients atteints de cancer. Dans cet exemple, les données de qualité de vie peuvent se révéler très instructives pour mesurer le bénéfice de thérapies dont la toxicité est souvent un problème et qui se différencient souvent difficilement sur leur capacité à prolonger la vie des patients.

L'Organisation Mondiale de la Santé a donné la définition suivante au concept de la qualité de vie :

« La perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. Il s'agit d'un large champ conceptuel, englobant de manière complexe la santé physique de la personne, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales, ses croyances personnelles et sa relation avec les spécificités de son environnement. »<sup>4</sup>

La qualité de vie est donc un vaste concept regroupant de multiples dimensions, cependant cette thèse est spécifiquement consacrée aux critères d'aide à la décision basés sur la qualité de vie liée à la santé (*Health Related Quality of Life*). Le terme qualité de vie utilisé tout au long de ce document fait référence à la qualité de vie liée à la santé pour en favoriser la lisibilité.

Les données de qualité de vie en tant qu'outil d'aide à la décision peuvent être prises en compte de différentes manières lors du processus d'évaluation en fonction du pays ou de l'instance d'évaluation considérée. Le but de cette thèse d'exercice est d'analyser l'importance et l'impact des outils de mesure de la qualité de vie dans l'accès au marché des technologies de santé. Plusieurs questions seront traitées au cours de cette analyse :

- Quels sont les critères pris en compte pour évaluer une technologie de santé et quelle est la place du critère de la qualité de vie dans cette évaluation ?
- La question de l'évaluation de la qualité de vie soulève plusieurs sous-questions :
  - Premièrement, quelle technique d'évaluation de la qualité de vie utiliser pour obtenir les résultats les plus fiables et représentatifs ? Existe-t-il des recommandations ?
  - La seconde question concerne l'obtention des valeurs pour évaluer un état de santé : par qui doivent-elles être évaluées ?
- Quel aspect de la qualité de vie doit être couvert par un outil de mesure ? Est-il préférable d'utiliser des mesures génériques plutôt que spécifiques d'une maladie ?

- Quelles sont les différences de chaque outil de mesure et comment ces différences affectent-elles l'évaluation d'un médicament ?

Une réponse en trois parties est apportée à ces questions.

Le processus d'évaluation des technologies de santé et les outils d'aide à la décision sont développés dans un premier temps. Cette partie s'articule en trois chapitres. Le premier aborde le processus d'évaluation des médicaments en France. Le deuxième se charge de mettre en perspective le système français avec d'autres pays européens. Le dernier apporte un complément d'information pour mieux comprendre les principes et méthodes de l'évaluation médico-économique.

La deuxième partie est consacrée aux outils de mesure de la qualité de vie. Cette partie est composée de trois chapitres. Le premier introduit les notions de mesure de la santé d'un individu et définit le périmètre des systèmes de mesures. Le deuxième détaille les instruments de mesure de la qualité de vie non basés sur les préférences. Cette partie se termine par la présentation des instruments de mesure de la qualité de vie basés sur les préférences.

La dernière partie compare les performances des instruments et méthodes de mesure de la qualité de vie dans une première partie. Puis, évalue l'impact des données de qualité de vie sur le processus d'évaluation d'un médicament en Europe en comparaison des recommandations existantes.

# 1 L'évaluation des technologies de santé et les outils d'aide à la décision en Europe

L'harmonisation du processus de fixation du prix et du taux de remboursement est limitée au niveau européen. Chaque pays décide librement de sa politique de santé, de sorte que les règles de fixation des prix des médicaments et leur remboursement sont très variables d'un pays à l'autre. La principale mesure d'harmonisation au niveau européen, concerne la Directive 89/105/CEE qui porte sur la transparence des mesures régissant la fixation des prix des médicaments et leur remboursement. Cette mesure vise à assurer que les décisions de fixation du prix et du remboursement sont basées sur des critères objectifs et vérifiables. Ce texte prévoit également les délais à respecter pour les prises de décision. Ainsi, une fois un médicament autorisé, un pays membre de l'Union européenne (UE) se doit d'adopter une décision relative au prix applicable et au niveau de remboursement dans un délai de 90 jours suivant la réception de la demande, à condition que la documentation nécessaire ait été fournie.<sup>5</sup>

Il existe, en Europe, une volonté d'augmenter le nombre de mesures permettant le contrôle des dépenses en médicaments et dispositifs médicaux. La plupart des pays de l'UE contrôle les prix des médicaments afin de limiter leurs dépenses de santé. Les négociations de prix se basent principalement sur deux méthodes qui, dans certains cas, peuvent être combinées :

- La première utilise les procédures d'évaluation des technologies de santé qui ont pour but de déterminer le bénéfice thérapeutique pour le patient. Le prix sera négocié en fonction de la valeur thérapeutique du médicament et des bénéfices apportés en comparaison des stratégies existantes.
- La deuxième applique une méthode de fixation de prix en fonction d'un prix de référence à l'échelle internationale.

En conséquence, le prix d'un médicament dans un pays européen peut avoir un impact sur le prix d'un médicament dans d'autres pays de l'UE et la stratégie de lancement d'un nouveau produit en Europe nécessite une action coordonnée.

## 1.1 L'accès au marché des médicaments en France

### 1.1.1 La législation

Il existe deux principaux recueils d'articles réglementaires encadrant les produits pharmaceutiques en France :

- Le Code de la Sécurité Sociale (CSS), qui détermine le financement, l'organisation, le fonctionnement et le régime juridique général de la Sécurité sociale.<sup>6</sup>
- Le code de la santé publique, qui définit les droits et les devoirs inhérents à la protection et à la promotion de la santé de la population.<sup>7</sup>

Ces deux recueils sont régulièrement amendés, c'est le cas notamment du CSS avec l'adoption chaque année de la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) qui comprend l'Objectif National d'Evolution des Dépenses d'Assurance Maladie (ONDAM). L'ONDAM est un outil utilisé comme une norme d'évolution de la dépense de santé et non comme un budget limité.

### 1.1.2 La notion de payeur

Les produits de santé en France sont remboursés de façon totale ou partielle par l'assurance maladie composée de différents régimes :

- le régime général, qui couvre les risques maladie, maternité, invalidité et décès des salariés et assurés qui leurs sont rattachés ;
- le régime agricole, qui gère la protection sociale globale de l'ensemble de la profession agricole ;
- les régimes spéciaux, comprenant le régime des marins et inscrits maritimes, le régime des mines, de la SNCF, de la RATP, d'EDF-GDF, de l'Assemblée nationale, du Sénat, le régime des clercs et employés de notaire, le régime des ministres du culte.<sup>8</sup>

Le régime général couvrant 78% des dépenses de santé est géré au niveau national par la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS), au niveau local ce régime est géré par la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM) en France métropolitaine.

A cette couverture nationale s'ajoute une assurance santé privée appelée complémentaire santé, détenue par environ 95% de la population.<sup>9</sup> Cette assurance

vient compléter le remboursement des dépenses de santé et joue ainsi un rôle important dans l'accès aux soins.

### **1.1.3 Les preneurs de décisions**

Le ministère des solidarités et de la santé est en charge de la politique du gouvernement en matière de santé publique et d'organisation du système de santé. C'est ce ministère qui prendra la décision finale de remboursement et de fixation du prix des médicaments après évaluation par les autorités compétentes regroupant la Haute Autorité de Santé (HAS), le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) et l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM).<sup>10</sup>

#### **1.1.3.1 La haute autorité de santé**

Après avoir reçu une autorisation de mise sur le marché, le laboratoire pharmaceutique soumet une demande de remboursement auprès de la HAS pour obtenir l'inscription de son médicament sur la liste des médicaments remboursables. La Commission de la Transparence (CT) rédige ensuite un avis scientifique basé sur toutes les données scientifiques reçues, dans lequel elle évalue le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) par le médicament.

L'évaluation du service médical rendu prend en compte différents facteurs :

- la gravité de l'affection ;
- l'efficacité et les effets indésirables ;
- la place dans la stratégie thérapeutique ;
- le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux ;
- son intérêt de santé publique : gravité de la maladie, prévalence, besoin médical, impact sur la qualité de vie, impact en termes de morbi-mortalité et sur l'organisation des soins.

La CT rend un avis sur le SMR du médicament qui est évalué selon quatre niveaux : important, modéré, faible ou insuffisant. Le SMR fournit des éléments d'éclairage scientifiques et cliniques à l'UNCAM et au ministre pour justifier de l'intérêt de la prise en charge ou non des médicaments par la solidarité nationale.<sup>11</sup>

Le second outil d'aide à la décision est l'ASMR du nouveau médicament par rapport aux comparateurs, au regard :

- des données comparatives disponibles en termes d'efficacité et de tolérance. Ces données peuvent être obtenues dans le cadre d'un essai en comparaison directe du nouveau traitement et de ses alternatives ou par des méthodes de comparaison indirecte comme une méta-analyse. Le type de comparaison choisi et la conception des essais cliniques aura un impact sur la qualité des données, le niveau d'efficacité et la capacité à extrapoler les résultats en pratique clinique ;
- du besoin thérapeutique et de sa couverture ;
- de l'impact sur la qualité de vie.

Il existe cinq niveaux d'ASMR pour définir la valeur ajoutée d'un nouveau médicament :

- L'ASMR de niveau 1 apporte un bénéfice additionnelle majeur.
- L'ASMR de niveau 2 apporte un bénéfice additionnelle important.
- L'ASMR de niveau 3 apporte un bénéfice additionnelle modéré.
- L'ASMR de niveau 4 apporte un bénéfice additionnelle faible.
- L'ASMR de niveau 5 apporte un bénéfice additionnelle insuffisant.

Le but de l'ASMR est d'évaluer le progrès thérapeutique relatif apporté par un médicament pour une indication thérapeutique donné. La HAS évalue ce progrès par rapport aux médicaments déjà disponibles sur le marché. L'ASMR constitue le principal critère de fixation du prix d'un médicament, chaque médicament peut obtenir un avantage tarifaire d'autant plus élevé que son ASMR est importante par rapport aux comparateurs.<sup>11</sup>

L'avis définitif de la CT contenant le niveau d'ASMR et du SMR est ensuite transmis au CEPS et à UNCAM.

### **1.1.3.2 Le comité économique des produits de santé**

Le laboratoire pharmaceutique va proposer un prix au CEPS en justifiant les raisons de ce prix. Ce prix va ensuite être négocié avec l'entreprise sur la base de :

- l'ASMR ;
- du prix des médicaments à même visée thérapeutique ;
- des volumes de vente envisagés et de la population cible ;

- de l'efficacité du médicament évalué par la HAS
- des prix pratiqués à l'étranger (Allemagne, Espagne, Italie, Royaume-Uni).<sup>12</sup>

Les négociations aboutissent à la conclusion d'un contrat qui définit le prix du médicament en fonction d'un certain volume de vente. Dans l'hypothèse où les ventes dépasseraient les prévisions fournies pour les quatre premières années de commercialisation, le laboratoire aura l'obligation de reverser le surcoût entraîné à l'assurance maladie.<sup>13</sup>

La négociation d'un prix supérieur à celui des comparateurs pourra se faire uniquement si le nouveau médicament montre un ASMR faible à majeur. Si l'ASMR est jugé insuffisant le nouveau médicament ne peut être inscrit au remboursement que s'il apporte une économie dans les coûts de traitement.<sup>11</sup>

### **1.1.3.3 L'union nationale des caisses d'assurance maladie**

L'UNCAM définit le taux de remboursement sur la base du service médical rendu et de la gravité de l'affection concernée.

Un SMR important assure un remboursement de 65%, un SMR modéré de 30% et un SMR faible de 15%.

Un SMR insuffisant implique, sauf exception, une décision de non remboursement.

Dans certains rares cas, le remboursement pourra atteindre 100% pour des thérapies dont le SMR est très important.<sup>11</sup>

La plupart du temps, la sécurité sociale ne couvre que partiellement le coût d'une thérapie, le reste à charge doit donc être réglé par le patient ou son assurance complémentaire s'il en possède une.

### **1.1.3.4 La commission d'évaluation économique et de santé publique**

La loi de financement de la sécurité sociale de 2008 a étendu les missions de la HAS pour lui conférer la possibilité de publier des recommandations et avis médico-économique sur les stratégies de prise en charge les plus efficaces. C'est ainsi que la Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP) a été créée. Par la suite, les missions de la CEESP sont précisées et l'évaluation de l'efficacité des produits de santé par la HAS va être définie par la LFSS pour 2012 et par le

décret n°2012-1116 du 2 octobre 2012 (article R.161-71-1 du Code de la sécurité sociale). Le décret du 2 octobre 2012 prévoit deux conditions cumulatives pour la mise en œuvre de l'évaluation économique des produits de santé :

- la revendication d'une ASMR de niveau I, II ou III ;
- un impact significatif du produit sur les dépenses de l'Assurance Maladie (AM).

L'impact significatif du produit sur les dépenses de l'AM est défini comme un chiffre d'affaires annuel TTC du produit toutes indications confondues supérieur à 20 millions d'euros la deuxième année pleine de commercialisation et/ou une incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades.

Si un médicament remplit les deux conditions exprimées précédemment, la CEESP va émettre un avis d'efficience pour fournir des éléments d'éclairage économique au CEPS et au ministre pour la fixation du prix des médicaments.

L'avis d'efficience représente une évaluation médico-économique comparant le nouveau médicament aux produits de référence déjà disponibles dans la même indication. Les objectifs de cette évaluation sont multiples :

- mettre en relation le surcoût du nouveau traitement et ses bénéfices pour la santé afin d'analyser le Ratio Différentiel Coût-Résultat (RDCR, ou *Incremental Cost Effectiveness Ratio* – ICER – en anglais) ;
- évaluer la conformité méthodologique des analyses médico-économiques déposées par les industriels afin de valider ou non la démonstration de l'efficience ;
- présenter la conclusion de la CEESP sur l'efficience du produit considérant le résultat de l'évaluation médico-économique présentée par l'industriel et le degré de confiance que l'on peut accorder à ce résultat.<sup>11,14</sup>

Les réserves identifiées lors de l'expertise méthodologique de l'évaluation sont hiérarchisées selon trois niveaux :

- Réserve mineure : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais dont l'impact attendu sur les conclusions est jugé négligeable ou limité.
- Réserve importante : élément non conforme aux recommandations en vigueur, qui peut être justifié, mais dont l'impact attendu sur les conclusions est important, en particulier en termes d'incertitude.

- Réserve majeure : élément non conforme aux recommandations en vigueur, qui invalide tout (réserve majeure globale) ou partie (réserve majeure partielle) de l'étude médico-économique.<sup>15</sup>

Les facteurs pouvant conduire à une réserve sont :

- l'absence de prise en compte d'un comparateur ;
- l'absence non justifiée de prise en compte de la qualité de vie dans le cas d'une pathologie où cette dimension est primordiale ;
- le choix d'une structure de modèle inadaptée à la pathologie ;
- le recours à des données source et des méthodes d'estimation de l'incertitude inadaptées.<sup>15</sup>

La CEESP considère cinq cas de figure, la méthodologie de l'étude peut être considérée comme :

- conforme aux recommandations de la HAS car elle ne soulève aucune réserve ;
- acceptable avec des réserves mineures au regard des recommandations de la HAS, pouvant générer une incertitude faible sur le résultat de l'étude. Le détail des réserves mineures est renvoyé à l'annexe ;
- acceptable malgré des réserves importantes au regard des recommandations de la CEESP. Ces résultats ne remettent pas en cause la validité de l'étude mais questionnent la fiabilité des résultats quantitatifs énoncés ou l'interprétation qui en est proposée par l'auteur en termes d'efficience ;
- non conforme aux recommandations de la HAS, en raison de réserves majeures qui invalident l'étude ;
- non suffisamment documentée pour que la CEESP puisse apprécier sa conformité aux recommandations de la HAS. Cela revient à conclure à la non-conformité de l'étude aux recommandations de la HAS.<sup>16</sup>

L'avis d'efficience est utilisé comme un outil informationnel pour guider les choix de financement par la collectivité et aider à définir le « juste prix » d'un traitement innovant. Cet outil n'est donc pas utilisé pour conditionner le remboursement d'un traitement par la solidarité nationale. Concrètement, l'accord cadre du 31 décembre 2015 prévoit que les médicaments pour lesquels une réserve méthodologique majeure a été émise dans l'avis de la CEESP (sauf si cette réserve est reconnue

comme inévitable par la CEESP) ne sont pas considérés comme éligibles à la garantie de prix européens pour les produits apportant une ASMR I, II et III.

Dans certains cas (chiffre d'affaires prévisionnel en 2<sup>e</sup> année de commercialisation supérieur ou égal à 50 millions d'euros), une analyse d'impact budgétaire doit compléter l'analyse d'efficacité. Elle vise à estimer quel sera l'impact sur le budget de l'assurance maladie de la prise en charge du nouveau médicament.

#### **1.1.4 Les caractéristiques du marché du médicament**

Il y a deux types de marché pour les produits pharmaceutiques en France :

- **Le marché des produits commercialisés en pharmacie de ville**

Pour être remboursés en pharmacie de ville, les médicaments doivent être inscrits sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux.

Les compagnies pharmaceutiques peuvent choisir de demander le remboursement de leur médicament, dans ce cas le laboratoire devra fournir toutes les données nécessaires à l'évaluation de son médicament par les autorités compétentes. Concernant les médicaments remboursables sous brevets, le prix fabricant hors taxe est fixé par convention entre le CEPS et le laboratoire produisant le médicament.

La seconde possibilité est de ne pas demander le remboursement mais de tout de même avoir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), dans ce cas le laboratoire pharmaceutique peut fixer librement le prix de son médicament sans passer par les agences d'évaluation.<sup>13</sup>

- **Le marché des produits hospitaliers**

Les produits à destination de l'hôpital doivent être inscrits sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics : cette liste est établie par les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, après avis de la HAS.

Pour les médicaments rétrocédables et les médicaments coûteux, il est nécessaire de les inscrire respectivement sur la liste de rétrocession ou la liste en sus et de déclarer leur prix de vente au CEPS :

- La liste de rétrocession : le CEPS fixe le prix auquel les établissements de santé peuvent vendre des médicaments aux patients en ambulatoire dans le cadre de la rétrocession et publie un avis de prix de cession.<sup>17</sup>

- La liste en sus : cette liste définit un ensemble d'Unités Communes de Dispensation (UCD), qui correspond à un système de codification pour assurer la traçabilité des médicaments. Chaque UCD bénéficie d'un tarif de responsabilité constituant la base de remboursement du médicament, fixé par le CEPS dans le cadre d'une procédure de déclaration de prix.<sup>18,19</sup>

Les médicaments qui ne sont pas inscrits sur l'une de ces deux listes sont inclus dans des groupes homogènes de séjours correspondant au tarif d'un séjour payé par l'assurance maladie à l'hôpital. Pour ces médicaments, les prix sont négociés librement auprès des établissements publics, ces achats se font dans le respect d'une procédure d'appel d'offre régie par le code des marchés publics.<sup>20</sup>

## 1.2 L'accès au marché des médicaments en Allemagne et au Royaume-Uni

Les systèmes de protection sociale en Europe sont fondés selon 2 systèmes aux valeurs différentes :

- Le système beveridgien, où l'organisation et la planification des soins sont gérées directement par l'Etat. Ce dernier distribue à toute la population des soins gratuits financés par les impôts. Dans ce système, l'évaluation médico-économique sert d'outil de priorisation de choix de santé. Il est présent au Royaume-Uni, en Espagne, en Italie, au Portugal.
- Le système bismarckien, qui fonctionne sur la base d'un système assurantiel, financés par des cotisations sociales et géré par des caisses autonomes vis-à-vis de l'Etat. Contrairement au système précédent, la logique assurantielle et le financement contributif donne droit aux soins à condition qu'ils soient efficaces. Les soins efficaces ne peuvent-être refusés pour des raisons économiques ou parce qu'ils ne sont pas efficaces. C'est notamment le système adopté par la France, l'Allemagne, le Benelux où l'évaluation médico-économique est un élément d'information aidant par exemple à la fixation du prix d'un médicament.

Afin d'analyser la place de la qualité de vie dans le système de protection sociale d'autres pays, la France sera comparée à l'Allemagne qui se base sur le même système bismarckien et le Royaume-Uni dont le système est beveridgien.<sup>21</sup>

### 1.2.1 L'Allemagne

L'Allemagne est le plus gros marché européen concernant les produits pharmaceutiques et les dispositifs médicaux.

Le code de la sécurité sociale Allemand (*Sozialgesetzbuch V - "SGB V"*) réglemente la prescription et le remboursement des produits pharmaceutiques pour les 90% de la population allemande assurée par l'assurance maladie publique. L'assurance maladie publique est constituée de onze caisses d'assurance maladie différentes, représentées par une organisation nationale, le GKV-SV (*Gesetzliche Krankenversicherung - Spitzenverband*).

Jusqu'en 2011, les industriels étaient libres de fixer le prix de leur médicament sans le négocier avec les caisses d'assurance maladie, entraînant des prix plus élevés de 26% en moyenne par rapport aux autres pays européens. A partir du 1<sup>er</sup> Janvier 2011, le gouvernement allemand a réformé le code de la sécurité sociale en introduisant une nouvelle législation appelée AMNOG (*Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz*). Cette réglementation oblige les industriels à soumettre un dossier pour prouver l'efficacité additionnelle en termes de mortalité, morbidité et de qualité de vie d'un nouveau médicament au G-BA (*Gemeinsamer Bundesausschuss*). Le G-BA est responsable de la prise de décision de remboursement d'un médicament et se fait assister par l'IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) pour l'évaluation des données scientifiques et l'efficacité du médicament. L'IQWiG va formuler une recommandation en utilisant un système de notation similaire à l'ASMR pour quantifier l'efficacité additionnelle du produit, qui peut être qualifiée de majeure, considérable, mineure, non-quantifiable, n'apportant aucun avantage supplémentaire ou apportant moins d'avantages. L'IQWiG assiste le G-BA dans sa mission d'évaluation mais c'est le G-BA qui décidera de la notation finale du médicament.

Le G-BA choisi le traitement le plus approprié comme comparateur pour évaluer l'efficacité additionnelle du nouveau médicament, contrairement à la HAS qui va lister tous les comparateurs pertinents.<sup>13,22</sup>

Les négociations de prix débutent après la décision finale concernant l'efficacité additionnelle du nouveau médicament.

La procédure de négociation consiste principalement à négocier une remise confidentielle par rapport au prix affiché, il y a deux résultats possibles à l'issue de la procédure de négociation de prix :

- Soit l'industriel n'a pas réussi à démontrer l'avantage supplémentaire de son médicament par rapport au comparateur. L'assurance maladie peut alors fixer le montant remboursé de ce médicament, en fonction d'un groupe de médicaments comparables. Le remboursement d'un médicament est donc défini par un montant et non un taux de remboursement comme en France. Le groupe de médicaments pouvant inclure des génériques, le prix de référence défini par l'assurance maladie peut devenir assez bas. Les patients devront payer la différence entre ce prix de référence et le prix de vente au détail.<sup>23</sup>
- Soit l'industriel réussit à démontrer un avantage supplémentaire de son médicament. Auquel cas, le GKV-SV va négocier un montant maximal de remboursement avec l'industriel en se basant sur :
  - La note concernant l'efficacité additionnelle du nouveau médicament
  - La classe thérapeutique
  - La population cible
  - Le comparateur choisi par le G-BA
  - Les données de qualité de vie

L'industriel est libre de fixer le prix de son médicament les douze premiers mois après la mise sur le marché, ensuite la remise négociée s'applique immédiatement après la première année.

Chacune des parties peut faire appel de la décision en demandant au G-BA une évaluation médico-économique pouvant modifier le prix du médicament.<sup>22</sup>

### **1.2.2 Le Royaume-Uni**

L'assurance maladie publique (*National Health Service*, NHS) couvre 80%<sup>24</sup> des dépenses médicales au Royaume-Uni. Chaque nation du Royaume-Uni est responsable du système public de santé, qui est donc divisé en quatre organismes indépendants :

- NHS England
- NHS Scotland
- NHS Wales
- Health & Social Care Board of Northern Ireland

Le gouvernement du Royaume-Uni alloue un budget défini à chaque NHS qui le gère de façon autonome. Les NHS ont été créés suite à la loi sur la santé et les services sociaux (*The Health and Social Care Act*) qui a réformé le système de santé anglais en entrant en vigueur le 1<sup>er</sup> avril 2013.

Les NHS sont des organismes indépendants sans lien avec le gouvernement. Ils sont chargés d'améliorer la qualité des soins, superviser le fonctionnement des *Clinical Commissioning Groups* (CCG), allouer des ressources aux CCG et enfin planifier et acheter les soins primaires et les services spécialisés.

Les CCG sont constitués par un regroupement de cabinets de médecins généralistes volontaires et d'autres cliniciens sur une zone géographique. Ils sont chargés de la planification et de l'achat de prestations sanitaires pour leur bassin de population (soins hospitaliers, services de santé locaux, urgences, services de santé mentale) par contractualisation avec des prestataires publics (*NHS Trusts* ou *Foundation Trusts*) ou privés. Les CCG gèrent ainsi un budget d'achat de soins qui leur est alloué par les NHS. Afin d'éviter de possibles conflits d'intérêt, les NHS gardent pour mission d'acheter des soins de santé primaires (médecins généraliste) et certains soins spécialisés.

Les CCG peuvent mettre en concurrence n'importe quel fournisseur de service répondant aux normes et aux prix imposés par le NHS mais doivent toutefois s'assurer de la qualité des services qu'ils commissionnent, en tenant compte à la fois des lignes directrices du *National Institute for health and Clinical Excellence* (NICE) et de la *Care Quality Commission*.<sup>25</sup>

Les prix affichés au Royaume-Uni sont libres au sens où les prix initiaux sont déterminés sur proposition de l'industriel.

Les prix d'achat (ou de remboursement) par le NHS sont déterminés à deux niveaux dans le processus de négociation :

1. Au niveau central :

Les prix payés sont influencés par le *Pharmaceutical Price Regulation Scheme* (PPRS). Le PPRS est un accord volontaire entre le ministère de la santé britannique et l'industrie pharmaceutique, portant uniquement sur les spécialités pharmaceutiques. Le dernier PPRS autorise des taux de croissance annuels de la dépense (en 0% en 2014 et 1,9% en 2018). Si la dépense excède ces taux, la différence sera reversée au NHS par les

industriels. Les entreprises qui ne souhaitent pas rejoindre ce système conventionnel sont soumises à une baisse des prix de 15%.

## 2. Au niveau local :

La négociation peut avoir lieu entre les industriels (ou grossistes) et les hôpitaux ou entre les industriels et les distributeurs (chaînes de pharmacie), donnant lieu dans les deux cas à des remises ou rabais.<sup>24</sup>

Le NICE est le principal institut indépendant d'évaluation médico-économique au Royaume-Uni, créé en 1999 (à noter qu'il existe des instances d'évaluation médico-économique pour chaque région, de façon similaire aux NHS). Le NICE est mandaté pour aider le NHS à dépenser son budget à bon escient et optimiser l'usage de ses ressources en réalisant trois missions :

- fournir des évaluations médico-économiques sur les médicaments et traitements nouveaux ou existants ;
- produire des recommandations cliniques pour des maladies spécifiques ;
- fournir des recommandations sur les procédures d'intervention utilisées dans le diagnostic ou le traitement.<sup>26</sup>

Contrairement à la France où l'évaluation médico-économique est uniquement informationnelle, le résultat de l'évaluation médico-économique exprimé par le RDCR est confronté à une valeur seuil aussi appelée le seuil d'efficience. Ce seuil a été déterminé en 2004 par consensus d'experts sous la forme d'un intervalle compris entre 20 000 et 30 000 livres par *Quality-Adjusted Life Year* (QALY), dont la définition est donnée au chapitre suivant. En deçà de ce seuil, le produit est considéré comme efficient, au-delà comme inefficent.

Les recommandations du NICE vont avoir un effet sur la décision de prise en charge de soins par le NHS :

- Si l'avis d'efficience est positif, le NHS a l'obligation de prendre en charge le médicament et d'en permettre l'accès dans les trois mois pour l'indication et la population cible.
- Si l'avis est négatif, le NHS n'est pas obligé de prendre le médicament en charge. Même si les décideurs locaux peuvent toujours y avoir recours, la prise en charge par le NHS est très peu probable.

En pratique, seuls 30 à 40% des médicaments passent par la procédure d'évaluation du NICE. Les 60 à 70% restant sont évalués localement.<sup>24</sup>

Il existe trois exceptions au processus d'évaluation coût-efficacité du NICE :

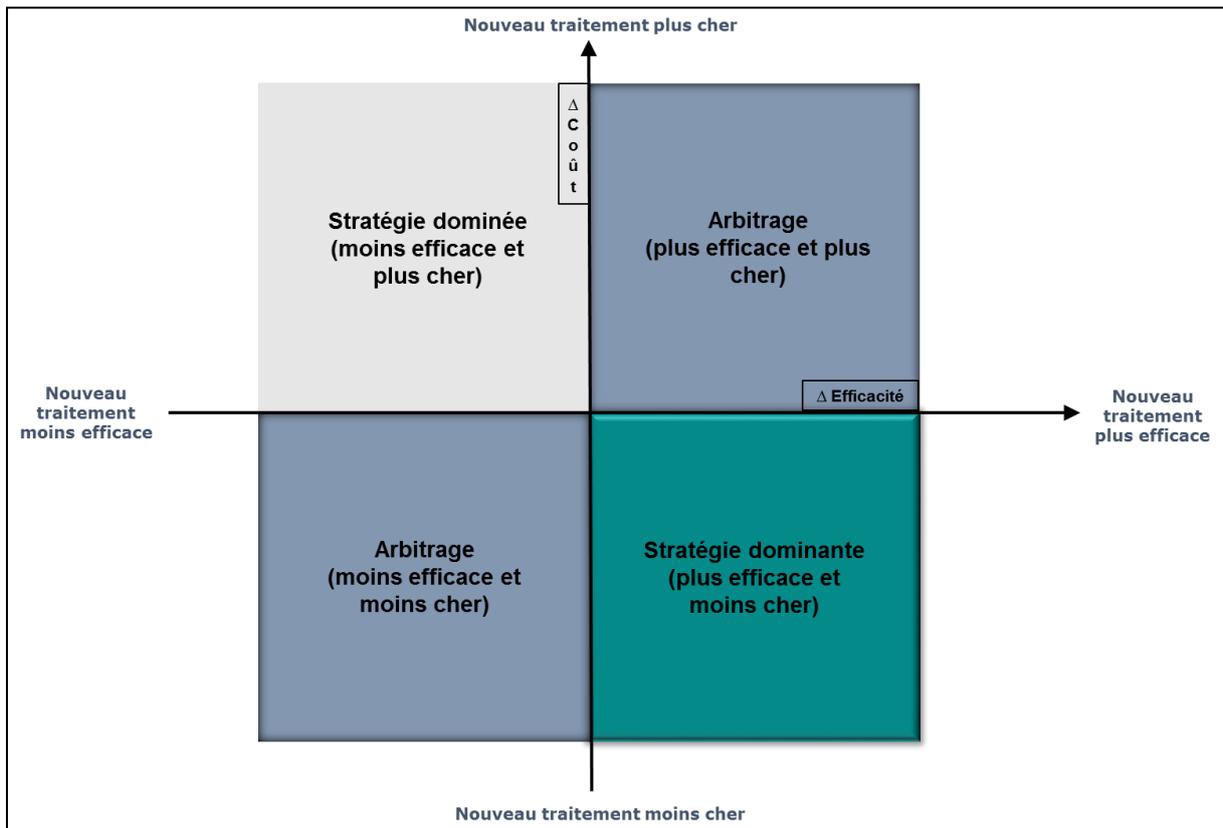
- Le *Patient access scheme* permet aux industriels ayant vu leur produit refusé ou risquant de l'être par le NICE en raison d'un rapport coût-efficacité défavorable de proposer au NHS un accord prévoyant des modalités de financement dérogatoires, par exemple la fourniture gratuite par l'industriel des premiers cycles de traitement.
- Les médicaments destinés à soigner des maladies « ultra orphelines » échappent au seuil d'efficience commun et font l'objet d'un achat au niveau national.
- Les traitements en fin de vie pour lesquels un ICER allant jusqu'à 70 000 livres par QALY peuvent être acceptés.<sup>24</sup>

### 1.3 Les principes et méthodes de l'évaluation médico-économique

#### 1.3.1 Les principes de l'évaluation médico-économique

L'évaluation médico-économique vise à mesurer l'efficience d'un produit (médicament, dispositif médical ou vaccin) en comparant ses coûts et ses conséquences cliniques à une stratégie thérapeutique alternative. Les effets cliniques sont principalement mesurés en termes de mortalité, morbidité et de qualité de vie des patients.

Figure 1 : Cadran coût-efficacité



En fonction du rapport entre les différentiels de résultat et de coût (Figure 1), quatre cas de figure sont possibles :

- La nouvelle stratégie est dominante, elle peut donc être adoptée sans discussion.
- La nouvelle stratégie est dominée, elle peut donc être rejetée.
- La nouvelle stratégie est moins efficace et moins coûteuse, il s'agit d'un cas rare. L'arbitrage en faveur de ce genre de technique se retrouve plutôt dans des pays aux ressources restreintes.
- Lorsque la stratégie est plus efficace et plus coûteuse, le calcul de l'efficacité n'apporte pas de réponse quant au choix à effectuer, sauf s'il existe un seuil d'efficacité comme au Royaume-Uni.

### 1.3.2 Méthodes et indicateurs

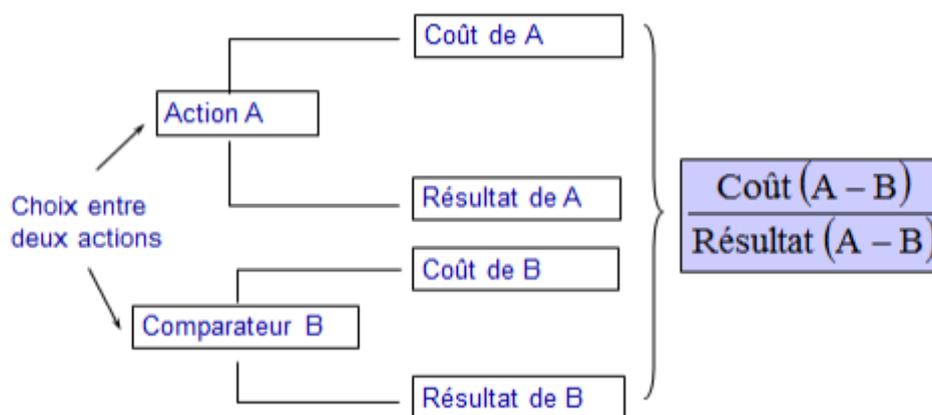
La comparaison des coûts et conséquences cliniques prend la forme d'un RDCR pour déterminer l'efficacité relative d'une innovation thérapeutique, la stratégie B dans l'exemple ci-dessous, par rapport à la pratique courante, la stratégie A (Figure 2). Ce ratio traduit la quantité de ressources que le produit implique de mobiliser pour gagner une unité de santé supplémentaire (le QALY est généralement utilisé) par rapport au comparateur.

Un QALY est une unité de mesure de la durée de vie pondérée par la qualité de vie, cette dernière étant valorisée par un score de préférence. Les QALYs se calculent à partir de l'espérance de vie d'un patient dans une condition donnée chaque année étant pondérée par un coefficient compris entre 0 et 1 qui en décrit la qualité.

Pour déterminer le nombre de QALYs associé à une intervention de santé, il faut donc pouvoir disposer:

- De l'espérance de vie des patients ;
- D'un descriptif de leur état de santé année après année ;
- D'une expression de cet état de santé par un coefficient de qualité de vie déterminé par exemple à l'aide d'une échelle de type EQ-5D (cf. 2<sup>ème</sup> partie).<sup>21</sup>

Figure 2 : Ratio différentiel coût-résultat<sup>27</sup>



Il existe plusieurs types d'études fondées sur différents indicateurs qui permettent de calculer des ratios d'efficience :

- L'analyse coûts-efficacité établit un ratio entre les coûts d'une thérapeutique et un critère d'efficacité qui dépend de la pathologie (peut être exprimé en nombre de vies sauvées, en nombre d'années de vie sauvées, en nombre de cas de maladies guéris ou évités, en fréquence ou durée réduite de maladie, en paramètres cliniques ou psychosociaux).
- L'analyse coût-utilité établit un ratio entre les coûts d'une thérapeutique et ses conséquences sur la qualité de vie (exprimé en années de vie gagnées pondérées par la qualité de vie ou QALY)
- L'analyse coût-bénéfice établit un ratio entre les coûts d'une thérapeutique et les bénéfices transformés en valeur monétaire en attribuant une valeur monétaire de l'année de vie.<sup>24</sup>

La plupart des analyses réalisées utilise le ratio coût-efficacité ou coût-utilité, car l'analyse coût-bénéfice est peu utilisée pour des raisons éthiques et de faisabilité.

Les modèles médico-économique sont la plupart du temps assortis d'étude de sensibilité pour quantifier les paramètres d'incertitude du modèle, les sources d'incertitude pouvant être diverses :

- les populations et indications cibles ;
- les conditions d'utilisation ;
- les comparateurs à retenir ;
- l'estimation des données de coûts et effets des traitements ;
- l'horizon temporel de l'étude.

Pour conclure cette première partie, on peut constater que les données de qualité de vie peuvent être pris en compte de différentes façons dans le processus de remboursement et de négociation de prix d'un médicament en France, au Royaume-Uni et en Allemagne. Ces données peuvent jouer un rôle :

- direct pour informer les preneurs de décisions de l'efficacité additionnelle d'une nouvelle stratégie ;
- indirect en étant intégrées dans une mesure de QALY pour appuyer la démonstration de l'efficacité d'un médicament. Ce résultat d'efficacité peut ensuite servir de critère de décision en vue d'un remboursement, comme au Royaume-Uni, ou servir d'information pour éclairer une négociation de prix, comme en France.

Il est maintenant intéressant de savoir quelle technique d'évaluation de la qualité de vie utiliser pour obtenir ces résultats. Quels sont les principes et les outils disponibles pour la mesurer ?

## 2 Les outils de mesure de la qualité de vie

Une approche possible pour décrire la santé d'un individu est d'obtenir des mesures rapportées par le patient concernant différentes dimensions de sa propre santé en utilisant une échelle numérique standardisée pour en faire la notation. Cette approche a pour but de fournir une description quantitative des états de santé expérimentés par un patient malade.

Ces mesures ne comportent pas de mesures biomédicales ou des mesures à des fins de diagnostic, ces paramètres n'étant pas pertinents pour comprendre l'expérience que le patient expérimente de sa santé.

Les mesures rapportées par le patient peuvent concerner des symptômes, une fonction physique ou un état de bien-être. Selon la définition de la santé utilisée les outils de mesure peuvent être génériques ou conçus pour une maladie spécifique.

Les mesures de l'état de santé perçu par le patient sont de plus en plus utilisées pour évaluer l'efficacité et l'efficience d'une intervention sur la santé.

Pour comprendre l'utilisation des mesures de la qualité de vie dans des évaluations médico-économiques, il est essentiel de faire la distinction entre la notion de profil de score et d'utilité. La plupart des instruments de mesure de la qualité de vie sont multidimensionnels, un score sera établi pour chaque dimension de la santé afin de définir un profil de qualité de vie qui peut être meilleure ou moins bonne selon les dimensions. En théorie économique, une utilité est une mesure quantitative de la satisfaction ou du bien-être tirée de la consommation d'un bien choisi par un agent de préférence à un autre. La qualité de vie est indirectement dérivée des choix : en effectuant un choix, le sujet révèle l'utilité qu'il attache à son état de santé.<sup>21</sup>

Les mesures de qualité de vie non basées sur les préférences ayant pour résultat un profil de score et celles basées sur les préférences avec pour résultat une mesure d'utilité reposent sur des fondements théoriques et pratiques très différents.

Il est donc important de savoir pourquoi des mesures ont spécialement été développées pour l'évaluation médico-économique.

## 2.1 Périmètre du système de mesure : échelle générique ou spécifique d'une maladie.

### 2.1.1 Avantages et inconvénients

Les instruments de mesure de la qualité de vie dits « génériques » sont valables pour différentes pathologies, conçus pour couvrir tout le champ médical avec des questions plus générales. A l'inverse, les instruments spécifiques sont très différents d'une pathologie à l'autre, les mesures de qualité de vie ainsi obtenues ne sont pas comparables entre elles. La question derrière ce choix est de savoir si l'on veut limiter la description d'un état de santé ou si l'on veut mesurer d'autres aspects du bien-être.

Le principal avantage d'utiliser une échelle générique est de pouvoir comparer les résultats entre différents programmes de santé. Ceci est possible en utilisant une description standardisée des différents états de santé et un algorithme unique pour calculer les valeurs associées à ces états.

Cependant, ces échelles peuvent être inappropriées ou insensibles aux changements de qualité de vie pour certaines maladies. Elles peuvent ne pas capturer tous les changements car elles ne couvrent pas toutes les dimensions spécifiques à une maladie.

Une alternative à ce problème est d'utiliser une échelle de qualité de vie spécifique à la maladie. Plusieurs arguments plaident en faveur de l'utilisation de ces mesures spécifiques. On peut notamment citer les suivants :

- ces échelles sont susceptibles d'être plus sensibles pour certaines dimensions ;
- en se focalisant sur une dimension en particulier, elles peuvent détecter des changements de qualité de vie que les échelles de qualité de vie génériques auraient manqué.

En revanche, les arguments contre ces échelles sont les suivants :

- elles peuvent manquer l'impact des co-morbidités en ne se focalisant que sur la maladie elle-même ;
- les traitements peuvent avoir différents effets secondaires et ainsi influencer le bien-être du patient sur des dimensions non spécifiques de la maladie ;
- elles ne seront pas comparables entre différents programmes de soin.

Dans tous les cas, un système de mesure générique n'est pas capable de mesurer toutes les dimensions de la santé, au mieux il couvre 50 à 60% de la population d'après une enquête dans la population générale anglaise, dans cet article l'EQ-5D couvre par exemple 40% des dimensions de la santé.<sup>28</sup>

### **2.1.2 La solution idéale**

Une mesure idéale de la qualité de vie prendrait en considération tous les aspects de la santé et devrait être capable de détecter tout changement significatif de qualité de vie.

Le problème est la taille du système utilisé pour décrire les états de santé : si leur taille est trop imposante, leur administration peut être problématique. Une échelle utilisable pour comparer différents programmes est un compromis entre avoir des mesures pertinentes et sensibles à une variation de qualité de vie et le nombre de dimensions incluses.

### **2.1.3 Adapter l'échelle à la population ciblée**

Les enfants, les personnes âgées ou encore les personnes avec des troubles mentaux constituent des groupes qui peuvent être intéressés par des dimensions différentes de celles d'un adulte qui travaille, par exemple. Les problèmes de santé ne sont pas les mêmes pour tous ces groupes, de plus les mesures génériques pourraient interpréter une amélioration de santé alors qu'elle est due au développement naturel de l'enfant, par exemple. L'utilisation d'une échelle spécifique peut être intéressante dans ces cas où il faut s'adapter à une certaine catégorie de la population.

## **2.2 Les instruments de mesure de la qualité de vie non basés sur les préférences**

### **2.2.1 L'exemple du questionnaire SF-36**

Le questionnaire générique *Short Form 36* (SF-36) est un exemple de mesure connue contenant 36 items. Il est utilisé pour évaluer la santé à travers huit dimensions (fonctionnement physique, limitations du rôle liées à la santé physique, douleurs physiques, santé générale, vitalité, bien-être social, limitations du rôle liées à la santé mentale, santé mentale). Il consiste en des questions avec des réponses

prédéfinies que le patient devra choisir en fonction de la perception de sa santé. Ainsi, une dimension contient plusieurs items, chaque item a pour réponse « très limité », « légèrement limité », « pas du tout limité ». Ces réponses sont codées 1, 2, 3, et le codage des différents items produit un score allant de 1 à 30 en fonction du nombre d'items par dimension. La même procédure est utilisée pour les huit dimensions, puis le score est rapporté à une échelle de 0 à 100.<sup>29</sup> (Annexe 1)

Comme suggéré ci-dessous, plusieurs points caractérisant ces outils peuvent être critiqués lorsqu'il s'agit de les utiliser dans une évaluation économique.

## **2.2.2 Limitation de l'utilisation des mesures non basées sur les préférences dans l'évaluation économique**

### **2.2.2.1 La notation par dimension**

L'exemple du questionnaire SF-36 suppose que l'écart entre les réponses soit égal, indiquant que tout écart s'interprète de la même façon à n'importe quel niveau de l'échelle, et que les items soient d'importance égale.

Or, les patients ne perçoivent pas forcément l'écart entre « pas du tout limité » et « légèrement limité » comme étant le même entre « légèrement limité » et « très limité », l'écart entre ces réponses n'est pas forcément égal et ne s'interprète pas de la même manière.

Un autre point concernant ce type de questionnaire est la douleur qu'une personne peut ressentir, celle-ci peut être mesurée à l'aide des réponses « aucune », « très légère », « légère », « modérée », « sévère ».

Cela implique que dans une étude, une réduction de la douleur de « légère » à « très légère » serait équivalente à une réduction de « sévère » à « modérée ».

Cependant les données utilisant la méthode du pari standard ou de l'échelle visuelle analogique (développées dans le chapitre suivant) montrent que les personnes sont souvent incapables de percevoir une différence significative entre « légère » et « très légère », mais qu'il y a une différence importante entre « sévère » et « modérée ».<sup>30</sup>

De nombreuses études utilisant des mesures basées sur les préférences comme l'*EuroQol 5 Dimensions* (EQ-5D), *Short-Form Six-Dimension* (SF-6D), *Health Utilities Index 3* (HUI3) ont toutes révélé les limitations des mesures non basées sur les préférences en montrant que l'intervalle entre les réponses n'est pas égal et que les

items n'ont pas le même poids. Ces trois questionnaires sont développés dans la partie 2.3.2.

Il existe un débat intéressant entre les psychomotriciens et les économistes, qui porte sur la distinction entre la mesure d'un score et l'évaluation de la santé. Alors que de nombreux psychomotriciens cherchent à mesurer ou décrire de façon numérique la santé dans ses différentes dimensions, les économistes veulent connaître la valeur relative que les patients ou d'autres personnes portent aux différentes dimensions qui caractérisent la santé.

En effet, la valeur d'une amélioration de santé peut être mesurée en fonction de l'importance de l'amélioration mais ces deux concepts ne sont pas forcément corrélés. Par exemple, un petit changement en apparence de la réduction de la douleur peut être évalué de façon importante par un patient.<sup>29</sup>

Tout est question de la valeur que le patient accorde à cette amélioration et pas de l'amélioration en elle-même. Ceci correspond à la notion abordée par les mesures basées sur les préférences.

#### **2.2.2.2 Le profil de scores**

La plupart des mesures non basées sur les préférences présentent un profil de scores. Or, pour réaliser une évaluation économique, il faut souvent être capable de combiner toutes les dimensions de santé en un indicateur général reflétant la santé. Par exemple, dans une comparaison entre une intervention chirurgicale et médicale, l'une peut agir de façon positive sur une dimension mais négativement sur une autre. A la fin de l'essai clinique, il ne sera pas possible de déterminer quelle intervention était la plus efficace.<sup>29</sup>

#### **2.2.2.3 Etats de santé et survie**

Une des limitations des mesures non basées sur les préférences est qu'elles n'incluent pas la mortalité. C'est une limite sérieuse car beaucoup d'interventions ont des conséquences sur la survie et la qualité de vie simultanément.<sup>29</sup>

#### **2.2.2.4 L'incertitude des résultats**

Les résultats d'une intervention dans le domaine de la santé sont rarement certains et chaque intervention comporte une part de risque et une probabilité de réussite. Les mesures non basées sur les préférences supposent que les personnes sont neutres face au risque. Cependant, en santé, il y a des études prouvant que

beaucoup de patients sont averses aux risques.<sup>31</sup> L'aversion au risque est un comportement psychologique qui peut se révéler lors de situations où le gain potentiel est élevé mais incertain. La personne hésitera donc à prendre un risque qui pourrait la faire gagner plus que ce qu'elle ne possède déjà mais qui pourrait également lui faire tout perdre. Par exemple, les patients peuvent choisir un traitement qui leur offre une amélioration de santé moins importante qu'un autre, mais qui est associé à un taux de réussite plus élevé. C'est pourquoi il est important d'intégrer le comportement des patients face au risque comme le font les outils de mesures basées sur les préférences.

### **2.2.3 Intérêt des mesures non basées sur les préférences**

L'intérêt des mesures de santé non basées sur les préférences pour évaluer l'efficacité d'une intervention dépend des résultats de l'étude.

On peut savoir si les mesures de profil de score peuvent être utilisées dans une évaluation économique en fonction des scénarios de coût et de résultats.

Dans le premier scénario, le nouveau traitement est dominant car il est moins cher et supérieur dans au moins une dimension des mesures d'état de santé.

Dans le cas où le coût de chaque traitement est identique, il suffit de choisir celui avec la meilleure amélioration de la qualité de vie.

Si les mesures de qualité de vie sont les mêmes, il suffit de choisir le traitement le moins cher, cela s'apparente à une étude de minimisation des coûts.

Mais même pour ces trois scénarios où l'intervention la plus efficace est facilement repérable, les mesures non basées sur les préférences ne montrent pas les différences sur les autres paramètres, comme la survie par exemple.

Si le nouveau traitement est à la fois supérieur dans certaines dimensions et inférieur pour d'autres dimensions, il pourrait donc avoir un ratio coût-efficacité meilleur pour certaines dimensions et moins bon pour d'autres dimensions.

Même si un traitement fait mieux dans toutes les dimensions, il faut faire attention, car une revue a montré que les mesures ayant pour résultat un profil de score ne possèdent pas les propriétés d'intervalles requises pour pouvoir comparer les interventions entre elles.<sup>32</sup>

L'utilisation des mesures de qualité de vie non basées sur les préférences a été critiquée par les économistes de la santé, surtout parce qu'elles n'avaient pas les propriétés nécessaires pour entreprendre une analyse coût-utilité.

C'est pour cette raison qu'une classe différente de mesures a été créée, autrement connues comme les instruments de mesure de la qualité de vie basés sur les préférences ou les échelles d'utilité multi-dimensions.

Cependant, les mesures non basées sur les préférences continueront à être largement utilisées dans les essais cliniques et dans d'autres études en raison de leur popularité chez les cliniciens qui cherchent à accumuler des preuves d'efficacité. Il existe tout de même une possibilité pour utiliser ces données dans une évaluation médico-économique, en les convertissant en mesures de qualité de vie basées sur les préférences grâce à des techniques dite de « mapping ». Cette technique de « mapping » sera détaillée dans la partie 3.1.1.1.

## 2.3 Les instruments de mesure de la qualité de vie basés sur les préférences

Les instruments de mesures de la qualité de vie basés sur les préférences fonctionnent grâce à deux paramètres : un système de description des différentes dimensions de la qualité de vie et un algorithme pour faire correspondre des valeurs d'utilité à chaque état de santé décrit.

La mesure de la qualité de vie basée sur les préférences est indirectement dérivée des choix entre les options thérapeutiques proposées aux personnes interrogées, chacune comportant des bénéfices et des risques. En effectuant un choix, éventuellement celui du *status quo*, le sujet révèle l'utilité qu'il attache à son état de santé.

Mesurer les préférences en termes de gains de santé est une tâche complexe qui demande beaucoup de temps. Une alternative largement utilisée est d'outrepasser l'étape de prise de mesure en utilisant l'un des systèmes de classification multi-dimensions déjà noté. Les trois systèmes les plus utilisés sont le HUI, l'EQ-5D et le SF-6D.

D'autres systèmes utilisent le système 15D et l'*Assessment of Quality of Life* (AQoL).

Dans cette partie, nous allons passer en revue les méthodes utilisées pour révéler les préférences et voir comment ces techniques sont utilisées dans les instruments pratiques pour générer des valeurs de qualité de vie.

Puis, nous allons détailler les caractéristiques des questionnaires génériques, qui ambitionnent de mesurer la qualité de vie indépendamment du contexte médical.

Puis leurs caractéristiques seront comparées pour mettre en évidence leurs forces et faiblesses.

A noter que ces questionnaires génériques ne sont pas toujours adaptés pour les raisons exposées dans la première partie de ce chapitre ; dans ce cas, on peut envisager deux solutions : utiliser un questionnaire spécifique d'une maladie, ou mettre en évidence les préférences directement à partir des patients sans utiliser une description des états de santé, le but étant de savoir comment choisir parmi ces outils et quelles conséquences ce choix aura sur la prise de décision.

### **2.3.1 Méthodes utilisées pour révéler les préférences**

Différentes techniques peuvent générer différentes valeurs d'utilité, il est donc important de connaître les spécificités de chaque technique.

Il existe trois principales techniques pour calculer des scores de préférences ou utilités :

- Le pari standard (*Standard Gamble*) ;
- L'arbitrage temporel (*Time Trade Off*) ;
- L'échelle visuelle analogique.

Il sera démontré dans la partie suivante 3.1.1 que l'échelle visuelle analogique n'est pas à proprement parler une technique de révélation des préférences. Car cette échelle représente les préférences sous des conditions de certitude, alors que les utilités représentent les préférences sous des conditions d'incertitude

#### **2.3.1.1 Echelle visuelle analogique**

Cette échelle est généralement représentée par une ligne avec des points prédéfinis, sur laquelle il est demandé au patient d'indiquer une valeur correspondant à son jugement ou ses sensations.

La distance entre les intervalles reflète normalement la capacité de compréhension que le patient a des différents concepts.

Les propriétés de cette échelle font que normalement une différence entre deux et quatre représente pour le patient la même différence qu'entre six et huit.

Elle est devenue l'une des échelles les plus utilisées, directement appliquée au patient ou comme moyen d'évaluer les états de santé dans les systèmes de mesures de la qualité de vie (HUI, EQ-5D).

Les états de santé temporaires sont décrits au patient comme durant une certaine période qui doit être inférieure à l'espérance de vie et à la fin de laquelle le patient retrouve une santé complète.

Les états de santé chroniques sont quant à eux décrits pour durer jusqu'à la fin de la vie du patient.

Dans le but de mesurer les préférences du patient pour un état de santé, on demande dans un premier temps au patient de placer le meilleur et le pire état de santé selon lui à chaque extrémité de l'échelle. Les états de santé temporaires restant sont placés par le patient à une distance qui reflète ses préférences.

On peut également évaluer des états pires que la mort, en demandant au patient d'attribuer une valeur à la mort et au meilleur état de santé, puis tous les états de santé seront évalués en transformant leur valeur avec la formule ci-dessous, de façon à ce que la mort soit évaluée à zéro sur l'échelle et les états pires que la mort négativement.

Valeur ajustée pour l'état de santé =

$$\frac{(\text{note brut de l'état de santé} - \text{valeur évaluée de la mort})}{(\text{valeur évaluée du meilleur état de santé} - \text{valeur évaluée de la mort})}$$

Cela permet à ces valeurs de pouvoir être utilisées ensuite pour calculer des QALYs.

### **2.3.1.2 Pari standard**

Cette méthode demande de choisir entre un résultat intermédiaire et un pari dont le résultat peut être soit meilleur soit pire que le résultat intermédiaire.

On peut différencier trois cas de figure :

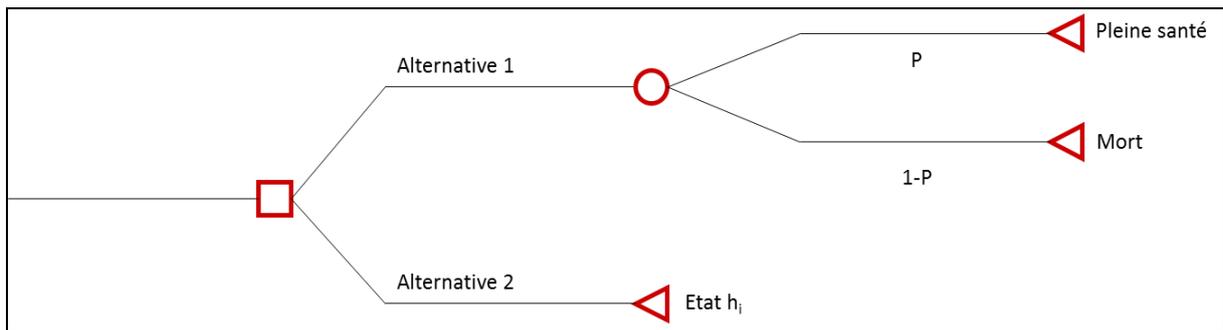
(1) Le pari standard pour les états chroniques préférés à la mort. (Figure 3)

On propose deux possibilités au sujet :

- la première où le traitement donne deux possibilités : soit le patient retourne à un état de pleine santé et vit t années supplémentaires (avec une probabilité P), soit le patient meurt immédiatement (probabilité (1-P)) ;

- l'autre à un état de santé garanti  $i$  pour la vie pendant  $t$  années.

**Figure 3 : Le pari standard pour les états chroniques préférés à la mort.**



La probabilité  $P$  varie jusqu'à ce que le sujet soit indifférent entre les deux possibilités, à ce point le score de préférence correspond à la probabilité  $h_i=P$ .  
 Donc plus un état de santé sera considéré comme mauvais par le patient, plus il acceptera un risque important de mourir pour éviter l'état de santé proposé  $i$ .  
 Autrement dit, plus le risque est élevé, plus l'utilité est faible.

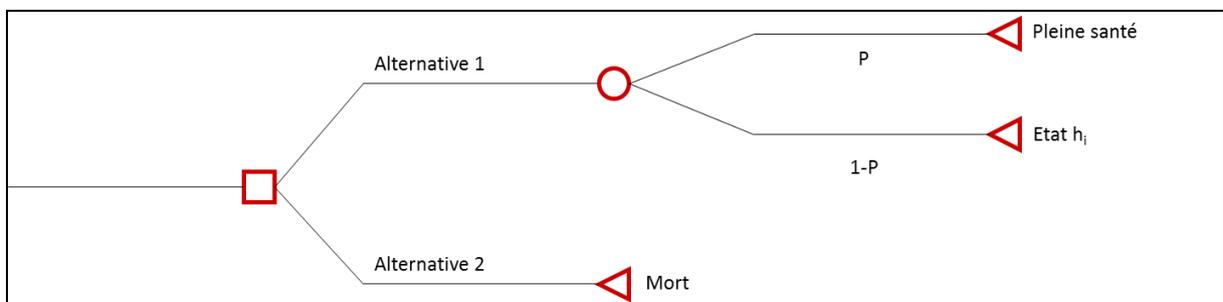
(2) Le pari standard pour les états chroniques considérés comme pires que la mort. (Figure 4)

Ce cas de figure peut se retrouver pour une maladie en phase terminale qui mène rapidement à la mort du patient si aucun traitement n'est envisagé.

On propose deux possibilités au sujet :

- la première où le traitement donne deux possibilités : soit le patient retourne à un état de pleine santé et vit  $t$  années supplémentaires (avec une probabilité  $P$ ), soit le patient reste dans un état de santé chronique  $h_i$  pire que la mort pour  $t$  années (probabilité  $(1-P)$ ) ;
- l'alternative est la mort du patient.

**Figure 4 : Le pari standard pour les états chroniques considérés pires que la mort.**



La probabilité  $P$  varie jusqu'à ce que le sujet soit indifférent entre les deux possibilités, à ce point le score de préférence correspond à la probabilité  $h_i=-P/(1-P)$ .

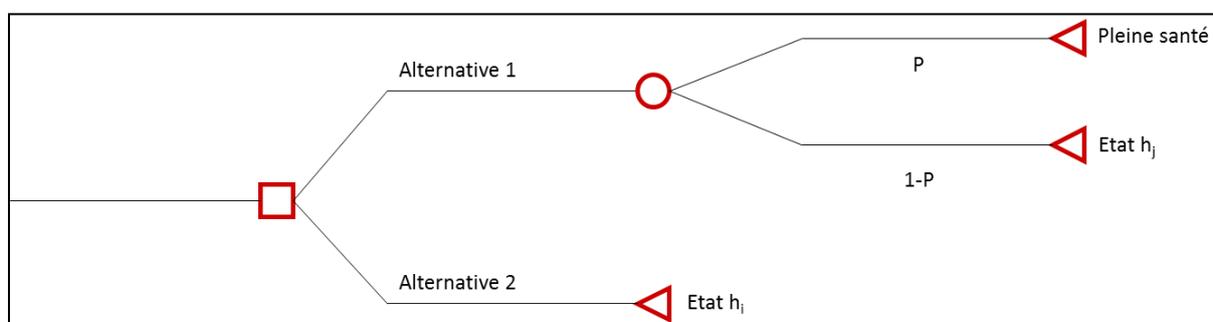
Cette formule traduit les réponses au pari standard en valeur d'utilité allant jusqu'à -1.

(3) Le pari standard pour un état de santé temporaire. (Figure 5)

On propose deux possibilités au sujet :

- la première où le traitement donne deux possibilités : soit le patient retourne à un état de santé normal (avec une probabilité  $P$ ), soit le patient vit dans un état de santé moins bon  $h_j$  pendant une période  $t$ , suivi par un retour à la santé normale (probabilité  $(1-P)$ ) ;
- l'alternative consiste en un état de santé intermédiaire et temporaire  $h_i$ , pour une période  $t$ .

Figure 5 : Le pari standard pour un état de santé temporaire.



La probabilité  $P$  varie jusqu'à ce que le sujet soit indifférent entre les deux possibilités, à ce point le score de préférence correspond à la probabilité  $h_i = P + (1-P)h_j$ .

La technique du pari standard est considérée par les économistes de la santé comme un standard pour les mesures d'utilité associées à un état de santé, car elle est basée sur une série d'axiomes qui fournissent un cadre pour expliquer comment se comporte un individu pour prendre une décision soumise à des conditions de risques et d'incertitudes.<sup>29</sup>

Cette technique a été utilisée pour évaluer des états de santé pour le questionnaire HUI2, HUI3 et le SF-6D.

### 2.3.1.3 Arbitrage temporel

Cette méthode a été développée spécifiquement pour être utilisée dans les programmes de santé par Torrance en 2016.<sup>33</sup> Elle a été conçue de façon à être plus

compréhensible pour les patients en éliminant le problème lié à l'explication du concept des probabilités de la méthode du pari standard.

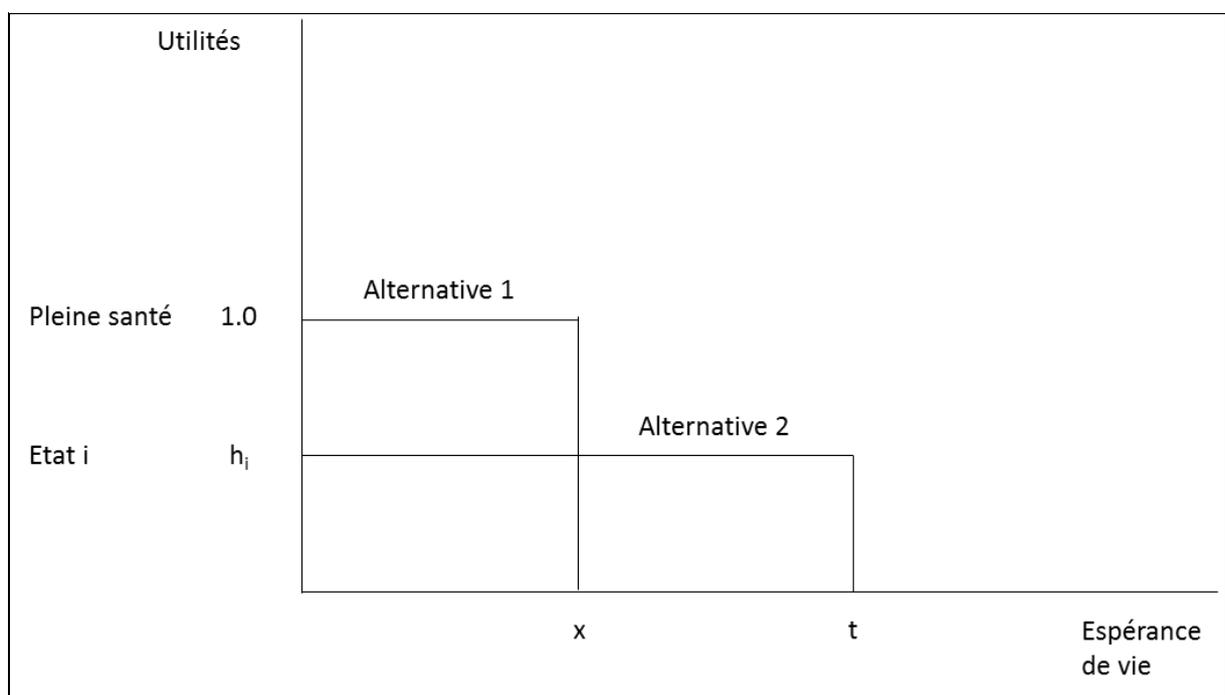
La méthode d'arbitrage temporel propose un choix au répondeur, en lui offrant deux possibilités de probabilités identiques cette fois.

1) L'arbitrage temporel pour les états chroniques préférés à la mort. (Figure 6)

Il offre deux possibilités :

- un état de santé  $i$  pour un temps  $t$ , suivi par la mort ;
- un état de pleine santé pour un temps  $x < t$ , suivi par la mort.

**Figure 6 : L'arbitrage temporel pour les états chroniques préférés à la mort.**



On fait varier le temps  $x$  jusqu'à ce que le sujet soit indifférent entre les deux possibilités, à ce point le score de préférence est donné par la formule  $h_i = x/t$ .

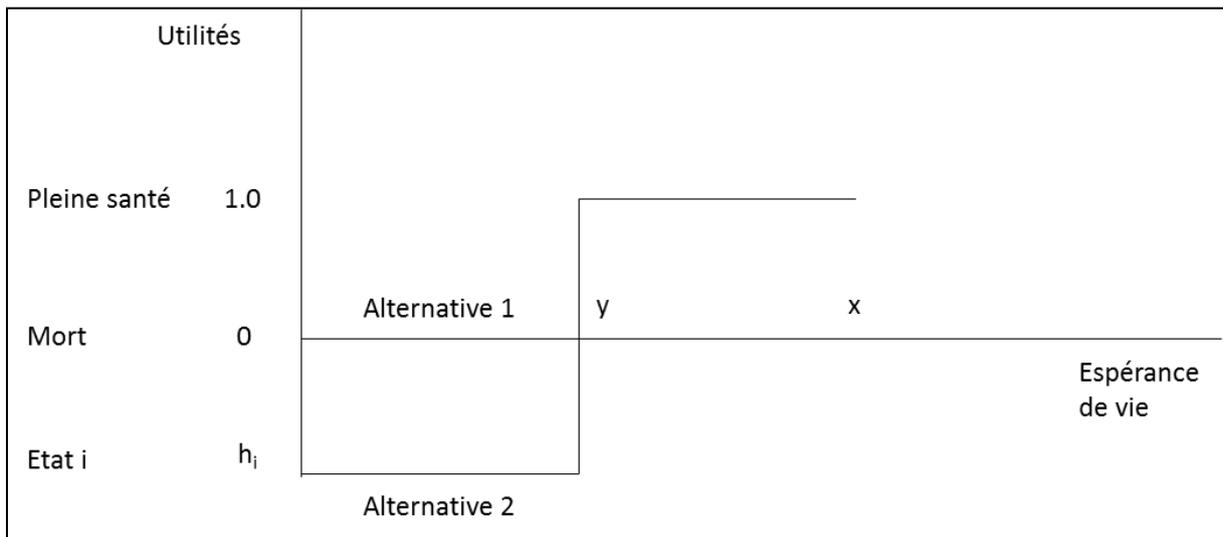
Dans l'exemple ci-dessus, une personne estime que rester dans son état de santé actuel pendant 10 ans est équivalent à retrouver immédiatement un état de santé parfait au prix d'un sacrifice de 2 ans d'espérance de vie ; elle évalue ainsi l'utilité de son état actuel à  $8/10$  soit  $0,8$  sur un intervalle de 0 à 1.

2) L'arbitrage temporel pour les états chroniques pire que la mort. (Figure 7)

Elle offre deux possibilités :

- la mort immédiate ;
- vivre une durée  $y$  dans un état  $h_i$  pire que la mort, suivi par  $x$  années en pleine santé, où  $x+y=t$ .

**Figure 7 : L'arbitrage temporel pour les états chroniques pire que la mort.**



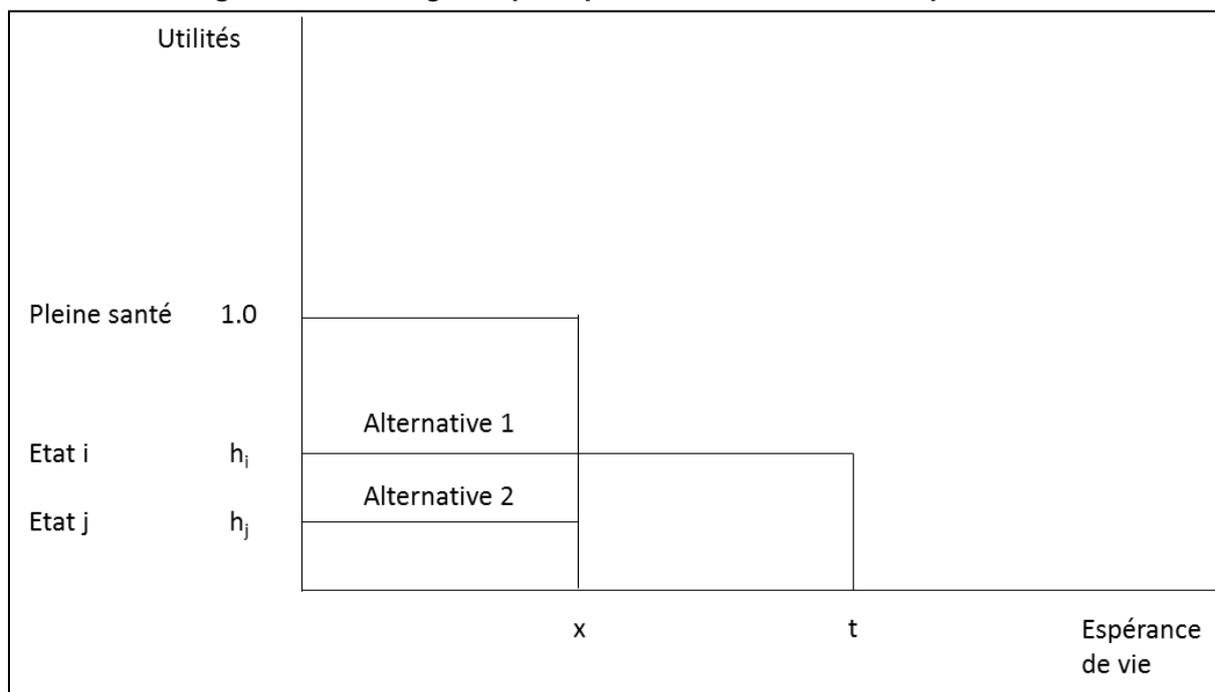
On fait varier le temps  $x$  jusqu'à ce que le sujet soit indifférent entre les deux possibilités, à ce point le score de préférence est donné par la formule  $h_i = -x/(t-x)$ . Cette formule traduit les réponses de l'arbitrage temporel en valeur d'utilité allant jusqu'à -1.

### 3) L'arbitrage temporel pour les états de santé temporaires. (Figure 8)

Elle offre deux possibilités :

- vivre dans un état de santé intermédiaire  $h_i$  pour une période  $t$  suivi par un retour à un état de pleine santé;
- vivre dans un état de santé intermédiaire moins bon  $h_j$  pour une période  $x$ , où  $x < t$ , suivi par un retour à la santé normale.

**Figure 8 : L'arbitrage temporel pour les états de santé temporaires.**



On fait varier le temps  $x$  jusqu'à ce que le sujet soit indifférent entre les deux possibilités, à ce point le score de préférence est donné par la formule  $h_i = 1 - (1 - h_j)x/t$ .

Cette technique a été utilisée pour évaluer des états de santé pour le questionnaire HUI1, EQ-5D.

### 2.3.1.4 Person trade-off

La technique dite d'arbitrage fondée sur le nombre de personnes a pour but de mesurer la valeur sociale de différents états de santé. Cette technique a été récemment promue par Nord et al en 1999.<sup>34</sup>

Elle consiste à demander à la personne de faire un choix dans un contexte social impliquant un groupe d'individus. A l'inverse de l'arbitrage temporel ou du pari standard, on ne demande pas à la personne d'évaluer son propre état de santé, ou de s'imaginer dans un état de santé.

En pratique, on demande à la personne d'indiquer combien de personnes dans un état de santé B sont équivalents au nombre de personnes spécifié dans un état de santé A.

La question suivante est posée<sup>35</sup> : « s'il y a  $x$  personnes dans un état de santé malade A, et  $y$  personnes dans un état de santé malade B, et vous ne pouvez traiter qu'un groupe, lequel choisissez-vous ? ».

Le nombre de personnes y dans l'état de santé B est changé jusqu'à ce que la personne trouve que les deux groupes ont autant besoin d'aide l'un que l'autre.

L'état B est calculé comme étant x/y fois plus indésirable que l'état A.

Le processus est reproduit pour tous les états de santé à évaluer.

Cette approche est intéressante pour mettre la personne dans une situation de choix, dans laquelle elle devra prendre en compte le bien-être d'un groupe de personnes. Cela permet d'évaluer la valeur que la société attribue à un programme de santé et de ne pas évaluer seulement l'utilité d'un individu, en utilisant la méthode de l'arbitrage temporel ou du pari standard.

## **2.3.2 Les Instruments génériques de mesure de la qualité de vie basés sur les préférences**

### **2.3.2.1 EQ-5D**

Le groupe EuroQol est un consortium d'Europe de l'ouest, qui a développé dans les années 80 un instrument générique destiné à l'évaluation médico-économique. L'EQ-5D se compose de deux parties :

- Une partie avec un système à cinq dimensions : mobilité, autonomie de la personne, activités courantes, douleur ou gêne, anxiété ou dépression.
- Une partie avec une échelle visuelle analogique graduée de 0 à 100, sur laquelle le répondant est invité à situer « son état de santé aujourd'hui ».

Chaque dimension a trois niveaux de réponse : pas de problèmes (codé 1), quelques problèmes (codé 2) et problèmes majeurs (codé 3), ce qui définit 243 états de santé ( $3^5$ ) possibles, auxquels on peut ajouter les états inconscient et mort, pour un total de 245 états. Ainsi, les états de santé vont de « 11111 » (aucun problème sur toutes les dimensions) à « 33333 » : problèmes majeurs sur toutes les dimensions. (Annexe 2) Les préférences ont été mesurées avec la technique d'arbitrage temporel et l'échelle visuelle analogique, sur un échantillon aléatoire de 3000 membres de la population adulte du Royaume-Uni.

Le score va de 0 pour mort à 1 pour la santé parfaite.

En 2011, ce groupe a développé et testé une nouvelle version avec cinq niveaux de réponse. Ses membres ont entrepris ce travail à cause de l'effet plafond que présentait la précédente version. Il peut y avoir des difficultés à détecter de faibles

variations de qualité de vie avec l'ancienne version, spécialement chez les patients avec une maladie bénigne.

Dans la première phase de développement, un regroupement d'étiquettes potentielles pour les nouveaux niveaux a été identifié et des étiquettes provisoires ont été choisies après une notation par des personnes de la population générale lors d'une interview en face à face.

Dans la seconde phase, ils ont testé la validité de deux alternatives d'EQ-5D avec un groupe de personnes composé d'individus en bonne santé, et de patients ayant une maladie chronique.

Le travail de développement a été conduit simultanément en anglais et en espagnol, puisque ce sont les deux langues les plus utilisées. Les nouveaux niveaux sont : pas de problèmes, légers problèmes, problèmes modérés, problèmes sévères, et incapables de faire quelque chose.

Une fois ce nouvel instrument validé, l'étape suivante était le développement des nouvelles valeurs correspondant aux 3 125 états de santé. C'est pourquoi des valeurs temporaires ont été développées par mapping à partir des données du questionnaire à trois niveaux.<sup>36</sup>

Les deux instruments ont été co-administrés à 3 691 personnes dans six pays avec la condition de varier la sévérité de l'état de santé des répondeurs pour couvrir toute l'étendue des états de santé d'une population. Les résultats de cet exercice de mapping sont présentés dans l'article van Hout et al, en 2012.<sup>36</sup>

Même si cette technique de mapping permet d'utiliser les données provenant de l'EQ-5D-5L, elle possède des limitations propres aux techniques de mapping présentées dans la partie 3.1.1.1. Il est donc préférable d'utiliser des méthodes basées directement sur les choix pour évaluer ces états de santé.

C'est pourquoi le groupe a mis en place un programme de recherche international pour générer une série de valeurs pour une sélection de pays. Cette recherche a aussi pour objectif de régler les problèmes existants avec l'approche de l'arbitrage temporel pour évaluer les états de santé pires que la mort et explorer l'utilisation de la méthode des choix discrets.

Les résultats de cette recherche sont reportés dans un supplément de l'European Journal of Health Economics.<sup>37</sup>

### **2.3.2.2 SF-6D**

C'est un instrument basé sur les préférences, originaire du questionnaire SF-36.<sup>38</sup>

Cette échelle a été développée en partie, car le SF-36 est largement utilisé dans les essais cliniques et il était pratique de convertir les résultats de ces études en valeur de préférences pour des états de santé.

Le SF-6D consiste en un système de classification à six dimensions : fonction physique, limitation au travail, interaction sociale, douleur, santé mentale, vitalité, accompagné d'une table de notation. Le système de classification a été développé à partir de l'information collectée du questionnaire SF-36. Le système de classification consiste en quatre à six niveaux de réponse pour les six dimensions, pour un total de 18 000 états de santé.

La méthode pour attribuer un score au questionnaire SF-6D était basée sur la méthode du pari standard à partir d'un échantillon aléatoire de 836 personnes de la population générale du Royaume-Uni.

Chaque sujet fournit des estimations pour six états. Un total de 249 états de santé différents a été évalué.

Pour utiliser le système SF-6D, il faut d'abord utiliser le questionnaire SF-36 ou le SF-12 (déclinaison du SF-36 contenant 12 items) plus trois questions additionnelles pour collecter les données afin de classer les patients dans le système SF-6D. Ensuite il faut utiliser la table de notation pour calculer la valeur de préférence pour l'état de santé. Ces calculs donnent des valeurs dans la gamme de préférence pour les états de santé compris entre 0 et 1.

### **2.3.2.3 Health Utilities Index**

Le HUI consiste en deux systèmes, HUI2 et HUI3.<sup>39</sup> Chacun d'eux inclut un système de classification des états de santé et une formule de notation.

Dans les deux cas, la formule est basée sur la méthode du pari standard pour mesurer les utilités en prenant en compte la population générale, les scores sont compris entre 0 (mort) et 1 (vivant).

Le HUI2 a été conçu à l'origine pour évaluer la qualité de vie des enfants atteints de cancer. Il contient sept dimensions : sensation, mobilité, émotion, cognition, autonomie, douleur, fertilité, avec, pour chaque dimension, trois à cinq niveaux de

réponse. La fertilité a été ajoutée pour capturer les effets secondaires des cancers. Ces sept dimensions sont capables de décrire 24000 états de santé.

HUI3 a été adapté à partir du HUI2, il contient huit dimensions : vision, audition, parole, fonction ambulatoire, dextérité, émotion, cognition et douleur. Cette nouvelle classification peut produire 972 000 états de santé.

Pour la plupart des usages, le HUI3 devrait être utilisé en première intention. Il a le système descriptif le plus détaillé, une structure complètement indépendante et les valeurs décrites par la population sont disponibles.

HUI2 peut être utilisé pour un rôle secondaire afin de fournir une information additionnelle ou comme étude de sensibilité.

Les préférences pour le HUI2 ont été mesurées à partir d'un échantillon de 293 parents de l'école pour enfants de la ville d'Hamilton. Le taux de réponse était de 72%, dû à un grand nombre de données manquantes et des interviews de mauvaise qualité.<sup>29</sup>

Les préférences pour le HUI3 ont été mesurées sur un échantillon aléatoire de 504 adultes de la population de la ville d'Hamilton au Canada.

Les valeurs ont été estimées en utilisant l'échelle visuelle analogique et la méthode du pari standard. Les scores pires que la mort sont mesurés comme négatifs sur l'échelle allant de 0 à 1.

Pour utiliser ce système, les chercheurs doivent décrire les états de santé des sujets en accord avec le système de classification HUI et ensuite utiliser la formule de notation correspondante. Pour les essais cliniques, les questionnaires ont été développés pour un remplissage par le patient lui-même (pour une durée de dix minutes) ou en l'interviewant (pour une durée de deux ou trois minutes), et pour collecter suffisamment de données afin de classer le sujet dans les deux systèmes HUI2 et HUI3.

Le système HUI a été largement utilisé à travers le monde et a été traduit dans 36 langues.

Maintenant qu'il a été expliqué comment les états de santé étaient évalués par des techniques basées sur les préférences et comment elles sont utilisées dans les outils pratiques pour générer des valeurs de qualité de vie, ces méthodes et instruments de mesure de la qualité de vie vont être comparés dans la troisième partie. Puis, l'impact des données de qualité de vie sur le processus d'évaluation d'un

médicament en Europe sera évalué en comparaison des recommandations existantes.

## **3 Choix des outils de mesure et impact des données de qualité de vie.**

### 3.1 Comparaisons des outils de mesure de la qualité de vie

#### **3.1.1 Performances des méthodes utilisées pour révéler les préférences**

Les concepts de base pour juger de la performance d'une de ces techniques sont : l'aspect pratique, la fiabilité, la validité théorique et empirique.<sup>32,40</sup>

(1) L'aspect pratique :

Il dépend de l'acceptabilité de la personne qui répond au questionnaire.

Il peut être évalué en examinant le taux de réponse, les réponses aux questionnaires et la quantité de données manquantes.

(2) La fiabilité :

C'est la capacité d'une mesure à être reproduite de façon à ce que les scores de préférences soient de même qualité entre deux administrations à une personne dont l'état de santé n'a pas changé.

(3) La validité :

Un outil est valide s'il mesure avec précision ce qu'il est censé mesurer.

La validité peut être considérée de façon théorique afin d'examiner la validité de l'outil avec les théories économiques, et de façon empirique pour montrer si la mesure prédit avec précision les préférences révélées à travers de vraies décisions.

##### **3.1.1.1 Echelle visuelle analogique**

Cette technique est la plus économique car elle est relativement simple à mettre en œuvre et elle est celle avec laquelle on obtient 90% de questionnaires remplis.<sup>40</sup>

Dyers et Sarin en 1982<sup>41</sup> ont argumenté que l'échelle visuelle analogique fournit une fonction de mesure de valeurs qui représente les préférences sous des conditions de certitude, alors que les utilités représentent les préférences sous des conditions d'incertitude. Ces auteurs ont présenté un lien entre valeur et incertitude, en termes de comportement d'un individu face au risque. Ils considèrent que cela fournit une

relation stable entre échelle visuelle et pari standard, et avance un moyen pour estimer des valeurs de pari standard à partir des valeurs obtenues par l'échelle visuelle.

Cependant, cette échelle de notation est sujette à des biais. On peut ainsi noter le biais de fin d'échelle, pour lequel les sujets ont tendance à éviter d'utiliser la fin de l'échelle, et le biais de contexte où le score d'un état de santé est influencé par le nombre d'états de santé présentés en même temps comme étant meilleurs ou pires. Ainsi, la valeur d'un état de santé est perçue comme étant meilleure si elle est présentée avec des états de santé plus sévères que s'il était présenté avec des états de santé meilleurs.<sup>42</sup>

De plus, cette mesure apparaît comme mesurant les aspects d'un changement d'état de santé plutôt que la satisfaction ou le bénéfice transmis par ce changement. Les valeurs obtenues par cette échelle ne seraient donc pas de nature à mettre en évidence les préférences.

Il existe plusieurs techniques appelées également « mapping », pour transformer ces valeurs en valeurs de pari standard ou d'arbitrage temporel. La technique consiste à transposer les mesures de qualité de vie dans une échelle dont on connaît les scores d'utilité. Cette transposition suppose :

- Une mesure préalablement effectuée de façon simultanée, sur une même population, de la mesure de qualité de vie et l'index d'utilité
- L'établissement d'une relation statistique de type régression linéaire entre l'indicateur clinique et l'utilité :

$$u = \alpha.i + \beta + B$$

où  $u$  est l'utilité,  $i$  le score symptômes,  $\alpha$  et  $\beta$  des coefficients de régression et  $B$  le terme supposé d'espérance nulle et de variance constante.<sup>21</sup>

### Echelle visuelle analogique vers pari standard

La valeur provenant de l'échelle visuelle analogique est utilisée pour révéler les préférences des dimensions décrites dans les questionnaires HUI2 et HUI3, en transformant ces valeurs en valeurs de pari standard à l'aide d'une fonction de puissance. Cette technique a l'avantage de garder la facilité d'utilisation de l'échelle visuelle et d'obtenir une mesure finale basée sur un choix pour mesurer la santé.

Selon l'ouvrage, il existe plusieurs théories pour expliquer cette relation, mais il manque encore des preuves fiables pour utiliser cette technique en première intention.

### Echelle visuelle analogique vers arbitrage temporel

Cette relation a été moins étudiée que la précédente dans la littérature. Cependant, les études disponibles montrent qu'il est possible de faire la conversion à l'aide d'une fonction de puissance ou un modèle linéaire.<sup>29</sup>

Malgré tout, les preuves disponibles suggèrent que la concordance entre les études n'est pas stable en termes de forme et de taille des paramètres du modèle.

Donc, comme précédemment, on préférera utiliser des méthodes basées directement sur le choix.

Dans une revue de sept études explorant la relation entre l'échelle visuelle analogique et une des approches basées sur les choix, Brazier et al en 2003<sup>43</sup> ont mis en évidence qu'il n'y avait pas une relation stable et pas de preuve qu'une fonction de puissance effectuait mieux la conversion en terme statistique que la version linéaire. Ils concluent donc qu'obtenir des valeurs pour des états de santé et ensuite faire du « mapping » pour que les valeurs correspondent à celles obtenues par la méthode basée sur les choix ne peut être qu'une technique de second choix comparée à celles utilisant les méthodes basées directement sur le choix.

Une seconde approche consiste à utiliser cette technique pour initier les sujets au concept de préférence et mieux les préparer quand on prend la vraie mesure de préférence à l'aide de la méthode basée sur les choix entre états de santé.

#### **3.1.1.2 Pari standard**

Cette méthode prouve son aspect pratique, puisqu'on retrouve un taux de réponse avoisinant les 80% dans bon nombre d'études, et même de 95-100% dans des études récentes.

Le pari standard a aussi montré sa fiabilité et sa validité, à travers différents groupes de patients et aires thérapeutiques.

Le pari standard tient son origine dans la théorie de l'utilité espérée, cette théorie est la théorie dominante pour prendre des décisions dans des conditions d'incertitude.

Le modèle de QALY basé sur les préférences est basé sur cette théorie.

La théorie de l'utilité espérée estime qu'un individu va gérer différentes perspectives comme gérer une maladie, de façon à maximiser son utilité espérée.<sup>29</sup>

En raison de ses bases théoriques, le pari standard est souvent décrit comme la méthode classique de prise de décision sous conditions d'incertitudes, et, dû à la nature incertaine inhérente aux prises de décisions en santé, cela fait de la méthode du pari standard le « gold standard ».

Cependant, les valeurs générées par le pari standard ne représentent pas seulement l'évaluation qu'une personne fait d'un état de santé, mais incorporent aussi d'autres facteurs, comme l'attitude face au risque, l'effet du pari et de l'aversion face à la perte.

Kahneman et Tversky en 1979<sup>44</sup> ont mis en évidence qu'une personne peut se comporter différemment selon la façon dont on présente les choses. Par exemple, lorsque des choix sont présentés en utilisant des termes avec des gains potentiels, la personne va se comporter de façon aversive au risque et inversement de façon à chercher le risque, lorsqu'on lui présente les choix en utilisant des termes de pertes potentielles.

Ces auteurs ont aussi mis en évidence l'attitude des répondants à surestimer une faible probabilité et sous-estimer une forte probabilité. Ils suggèrent que des probabilités de moins de 0.1 et plus de 0.9 mettent en difficultés les répondants et soulèvent des questions sur la validité des résultats.

### **3.1.1.3 Arbitrage temporel**

De façon similaire au pari standard, l'arbitrage temporel est une technique pratique, fiable et acceptable pour évaluer des états de santé. Il a été démontré que la volonté des patients à échanger une partie de leur durée de vie pour améliorer leur qualité de vie dépend du nombre d'année qu'ils leur restent à vivre. Par exemple, pour des périodes de survie présentées comme courtes, les patients ne voulaient pas échanger ce temps contre une meilleure qualité de vie.<sup>40</sup>

### **3.1.1.4 Person trade off**

La fiabilité et l'acceptabilité de cette technique est relativement mal connue car elle n'est pas beaucoup utilisée pour évaluer les états de santé.

Pour conclure cette partie sur la performance des méthodes utilisées pour révéler les

préférences, le pari standard, l'arbitrage temporel et l'échelle visuelle analogique ont tous montré leur côté pratique, avec un petit avantage pour l'échelle visuelle qui a en plus l'avantage de diminuer les coûts.

Il y a très peu de différences de fiabilité entre les trois techniques.<sup>29</sup>

En termes de validité théorique, les méthodes basées sur le choix devraient être utilisées (arbitrage temporel, pari standard et *person trade off*). Les données empiriques concernant la validité montrent que l'échelle visuelle analogique est plutôt dans la mesure des aspects des états de santé que dans l'évaluation de ces états.

Les méthodes basées sur les choix sont meilleures pour mettre en évidence des préférences.

### **3.1.2 Biais inhérent à ces méthodes**

Les économistes de la santé ont tendance à favoriser les méthodes basées sur les choix (pari standard et arbitrage temporel) pour réaliser des analyses en coût par QALY, c'est aussi une recommandation du NICE.

Ces deux techniques ont en réalité des biais pouvant influencer les résultats de mesure de la qualité de vie, ces biais sont au nombre de quatre<sup>45</sup> :

#### (1) En termes de rayon de courbure de l'utilité

La méthode du pari standard n'impose pas de limite à la fonction d'utilité en terme de durée d'un état de santé, alors que l'arbitrage temporel sous-entend que l'utilité à une durée linéaire. La méthode du pari standard ne montre donc pas de biais concernant l'existence d'un rayon de courbure de l'utilité. Les données empiriques montrent que la fonction d'utilité associée à la méthode d'arbitrage temporel est concave et donc que les utilités sont biaisées à la baisse.

#### (2) Le poids des utilités

Cette fois, c'est la méthode du pari standard qui est affectée par ce biais et non celle de l'arbitrage temporel, car il n'est pas question de probabilités avec l'arbitrage temporel. Des preuves réunies de façon empirique tendent à montrer que les individus surévaluent les faibles probabilités et sous-évaluent les fortes probabilités. La valeur autour de laquelle les probabilités passent de sur-évaluées à sous-évaluées est estimée à 0.35. Etant donné que les valeurs de préférences se situent pour la plupart au-dessus de 0.35, les valeurs d'utilité sont souvent biaisées à la

hausse.

### (3) L'aversion face à la perte

Cette notion implique que les individus sont plus sensibles au fait de perdre quelque chose que de gagner quelque chose.

En pratique, les individus seront plus réticents à perdre des années de vie en bonne santé avec la méthode de l'arbitrage temporel, ce qui tend à biaiser à la hausse les valeurs de préférences avec cette technique.

Dans ce cas, les individus privilégieront le choix du résultat certain pour la méthode du pari standard, ils vont donc se représenter une valeur plus grande de la probabilité  $P$ , ce qui aura pour effet de biaiser à la hausse les valeurs d'utilités.

### (4) La compatibilité d'échelle

Cela signifie qu'un individu peut biaiser la valeur d'utilité attachée à un état de santé si celui-ci possède une compatibilité avec l'une des méthodes utilisées pour révéler les préférences.

Dans le cas de l'arbitrage temporel, un individu accordera plus de poids à la durée que l'état dans lequel on lui demande de se projeter s'il a une compatibilité avec cette méthode. Il choisira donc plutôt la durée la plus longue que le meilleur état de santé. L'individu sera donc moins disposé à renoncer à des années de vie, ce qui aboutit à biaiser à la hausse les valeurs.

Une compatibilité avec la méthode du pari standard prédit qu'un individu se focalisera plutôt sur la probabilité que sur l'état de santé. Dans cette méthode, on parle de trois probabilités différentes, donc on peut soit biaiser à la hausse ou à la baisse les valeurs.

Pour conclure, il y a des imperfections avec chacune de ces méthodes pouvant impacter les résultats de mesure de la qualité de vie. Pour rappel, l'échelle visuelle analogique ne fournit pas une estimation satisfaisante des préférences. Pour les méthodes d'évaluation basées sur le choix, on utilise actuellement la méthode du pari standard ou de l'arbitrage temporel. Cependant pour les raisons citées ci-dessus, les valeurs générées sont dans une certaine mesure, biaisées, il n'y a pour le moment pas de méthode irréfutable. C'est l'une des raisons pour lesquelles les

chercheurs ont commencé à développer d'autres méthodes comme celles basées sur les choix individuels discrets.

### **3.1.3 Choix de la population interrogées pour révéler leurs préférences pour des états de santé**

Plusieurs catégories de personnes sont susceptibles d'évaluer les valeurs d'états de santé : les patients, leurs soignants, les professionnels de santé et la population générale.

Actuellement, les valeurs sont principalement obtenues par la population générale en leur demandant de s'imaginer l'état de santé.

Cependant, un débat existe pour savoir qui devrait exprimer une appréciation ou des préférences sur les états de santé.

Le choix du sujet est important car il peut faire varier la valeur finale. Certaines études montrent que les patients avec une première expérience de la maladie tendent à accorder une valeur supérieure aux états de santé malade, par rapport à la population générale, et ceci est d'autant plus vrai que les patients évaluent leur propre état de santé.<sup>29</sup>

#### **3.1.3.1 Ecart des valeurs d'utilité entre les populations**

Plusieurs facteurs dont le faible niveau de descriptions des états de santé à la population générale et les changements de standard peuvent être la source de ces écarts.<sup>46</sup>

##### **(1) Faible description des états de santé**

La plupart des questionnaires contient un nombre de dimensions et une description limitées des états de santé. De ce fait, les individus de la population générale utilisent leurs expériences personnelles pour évaluer ces états de santé.

Comme les expériences de chaque individu sont différentes, ils peuvent évaluer de façon différente un même état de santé.

##### **(2) Changement de standards**

Il y a un phénomène connu qui est appelé le changement de réponse, c'est-à-dire que les individus sont capables d'adapter l'évaluation de leur propre santé à un changement dans leur santé. Par exemple, une personne âgée va évaluer le meilleur

état de santé possible en fonction de son âge et pas le meilleur état de santé absolu. Ce biais contribue aux écarts que l'on peut observer entre la population générale et les patients.

Une personne atteinte d'une maladie s'adapte avec le temps à celle-ci de différentes manières : cela peut être physiquement à l'aide d'une canne par exemple, elle peut également limiter l'impact de la maladie en changeant ses habitudes comme le type de sport qu'elle avait l'habitude de faire ; cela peut être une adaptation psychologique en changeant leur façon de penser et ce qui compte dans leur vie.

En général, la population générale se concentre donc sur la transition d'état de santé, plutôt que ses conséquences à long terme, ce qui aboutit à donner une valeur d'utilité plus basse pour un état de santé que les patients.

### **3.1.3.2 Population générale contre patients**

Dans certains cas, le sujet peut adapter sa réponse à sa situation, ainsi, si une personne de 90 ans annonce avoir quelques problèmes de mobilité, ça ne veut pas forcément dire la même chose pour une personne de 25 ans. L'impact d'une réponse différente et de la capacité d'adaptation entre les patients et la population générale dépend de la façon de décrire l'état dans le questionnaire.

Certains questionnaires incorporent une dimension pour évaluer le degré d'adaptation de la personne qui répond au questionnaire, c'est le cas de l'EQ-5D qui possède une dimension concernant les activités habituelles de la personne.

Entre ces deux populations, laquelle est la plus pertinente :

(1) la population générale

Un des principaux arguments serait que les patients ne penseraient qu'à leur état de santé et pas comment les autres pourraient le vivre, alors que la population générale n'a pas d'intérêts propres et peut se mettre à la place de quelqu'un plus facilement. Ainsi, les valeurs refléteraient plutôt l'avis de la société.

(2) Les patients

Les patients sont ceux qui comprennent le mieux l'impact que peut avoir sur leur santé un changement. La question est de savoir si la société a envie d'incorporer les changements et l'adaptation de ces patients dans les valeurs estimées.

En revanche, la maladie du patient peut rendre difficile cette évaluation du fait de

problèmes physiques ou mentaux, rendant la procédure du questionnaire difficile. Ensuite, en utilisant les méthodes basées sur le choix, on peut se retrouver à demander à des patients atteints de maladies chroniques comme de l'arthrite, de s'imaginer retrouver un état en pleine santé, qu'ils peuvent ne pas avoir connu depuis longtemps. Ceci peut être aussi dur à s'imaginer que de demander à quelqu'un de la population générale de s'imaginer dans un état de santé malade.

Il semble difficile de justifier l'utilisation d'une seule catégorie de ces deux populations, même si, pour informer une décision dans un système public, il est recommandé de choisir la population générale. On peut diminuer le risque de biais inhérent à cette catégorie en décrivant les états de santé de façon détaillée.

### **3.1.4 Comparaison des instruments de mesure de la qualité de vie basées sur les préférences**

Il serait intéressant de savoir si tous ces différents questionnaires produisent les mêmes valeurs de qualité de vie pour une population donnée. Il existe des études sur ce sujet.<sup>47</sup>

Les variations de valeur d'utilité sont souvent de l'ordre de 0,03 à 0,05 pour une échelle allant de 0 à 1, ce qui représente une différence de probabilité de 3% pour la méthode du pari standard, ou trois mois et demi sur dix ans pour la méthode de l'arbitrage temporel. Cela peut paraître important mais une étude a montré que la différence pouvait être considérée comme mineure pour une variation de 0,04 pour un score SF-6D et 0,075 pour un score EQ-5D.<sup>48</sup>

#### **3.1.4.1 Origines des différences**

Plusieurs facteurs peuvent expliquer les écarts constatés :

##### (1) Description du système

Chaque questionnaire couvre soit des dimensions de santé différentes, soit une même dimension mais décrite de façon différente. Ces questionnaires fournissent donc un impact sur la qualité de vie de façon différente.

##### (2) Sensibilité des dimensions

Chaque dimension possède un nombre de niveaux de réponse et une idée de la sévérité différente.

Par exemple, une étude met en évidence que certains patients dont le niveau de réponse était « 11111 » (aucun problème sur toutes les dimensions) pour le questionnaire EQ-5D, ont montré avoir des problèmes de santé avec le questionnaire SF-6D.<sup>49</sup>

Ce problème dépend également du type et du niveau de sévérité de la maladie étudiée.

### (3) La méthode d'évaluation

Les questionnaires HUI2, HUI3 et le SF-6D utilisent la méthode du pari standard, tandis que l'EQ-5D utilise l'arbitrage temporel. Or il a été montré précédemment que le choix de la méthode d'évaluation des états de santé génère des valeurs différentes.

Une seule étude<sup>50</sup> a mesuré de façon empirique l'impact du choix de la méthode sur les questionnaires génériques de l'EQ-5D (arbitrage temporel) et le SF-6D (pari standard). Les répondeurs ont dû répondre à chaque questionnaire en évaluant quatre états de santé chacun. Les valeurs pour l'arbitrage temporel des états de santé moyen étaient plus importantes que pour le pari standard, cependant pour des états de santé dégradés, les valeurs pour l'arbitrage temporel avaient tendance à être plus basses.

#### **3.1.4.2 Choix de l'instrument de mesure de la qualité de vie**

Comme précédemment avec les méthodes utilisées pour révéler les préférences, pour évaluer la performance des questionnaires il faut prendre en compte : l'aspect pratique, la fiabilité et la validité.

##### (1) L'aspect pratique :

L'aspect pratique d'un questionnaire dépend de la population qui répond au questionnaire et de son coût. Cela peut être évalué par le temps à répondre au questionnaire et le taux de réponse.

##### (2) La fiabilité :

C'est la capacité d'une mesure de qualité de vie à être reproduite de façon à ce que les valeurs d'utilité, soient de même qualité entre deux administrations à une personne dont l'état de santé n'a pas changé.

### (3) La validité :

L'évaluation de la validité est un peu plus compliquée car le but d'une mesure basée sur la préférence est de refléter les préférences révélées dans le cadre d'un vrai marché de transactions. Malheureusement, dans la santé, ces données ne sont pas disponibles pour tester leur validité.

Un processus en trois étapes a été créé pour évaluer la validité :

- dans un premier temps, il faut évaluer la validité du système utilisé pour décrire les états de santé ;
- ensuite, il faut évaluer la façon dont les valeurs d'utilité sont obtenues : cela prend en compte la méthode pour mettre en évidence les préférences, l'échantillon de répondeurs utilisé, et la méthode d'extrapolation des résultats de l'échantillon à tous les états de santé définis par le système ;
- pour finir, il faut évaluer la validité empirique. Il existe deux tests : l'un basé sur la méthode des préférences estimées, et l'autre sur la préférence hypothétique. La première méthode consiste à administrer deux questionnaires différents de mesure basée sur les préférences, et d'examiner la concordance des résultats obtenus avec ces deux questionnaires. Cette approche peut apporter de l'information sur la validité de l'outil mais pas de preuve irréfutable. L'autre méthode examine la concordance des résultats obtenus avec deux méthodes différentes utilisées pour révéler les préférences, il est également difficile d'accorder une validité irréfutable avec cette méthode.

Dans l'ouvrage Brazier et al en 2007<sup>29</sup>, une revue est faite à partir des trois critères précédents :

#### (1) L'aspect pratique

Toutes les mesures sont assez pratiques à mettre en œuvre, elles impliquent de poser entre 5 et 36 questions, cela prend entre quelques minutes et 20 minutes, elles peuvent toutes être auto-administrées.

Elles ont toutes un taux de réponse d'environ 95%.

## (2) La fiabilité

Il existe une étude publiée sur le sujet, dans laquelle, les auteurs ont utilisé les résultats de cinq études empiriques. Ils ont montré une corrélation 78% à 99%, suggérant un bon taux de fiabilité parmi ces instruments. <sup>32</sup>

## (3) Validité

### Validité descriptive

La couverture de chaque instrument a été présentée plus haut, chaque outil fait un compromis entre une description détaillée et la facilité d'utilisation.

### Évaluation des utilités

Le HUI2 et HUI3 peuvent être considérés comme supérieurs par ceux qui préfèrent le pari standard comme méthode, mais cet avis n'est pas un consensus parmi les économistes de la santé. De plus, les valeurs de cette mesure ont été obtenues en dérivant des valeurs obtenues par échelle visuelle analogique en pari standard, ce qui intègre un biais supplémentaire.

Il existe des preuves de variations de valeurs entre pays, il faut donc faire attention aux populations représentatives de chaque pays utilisées pour mettre en évidence les valeurs.

### Validité empirique

Les études sur le sujet suggèrent que le questionnaire EQ-5D est plus sensible aux changements d'états de santé pour les troubles musculo-squelettiques que le HUI3, et plus sensible pour les patients souffrant d'une maladie hépatique. Cependant, l'EQ-5D est moins sensible que le HUI3 pour les patients en rééducation et ceux victimes d'une déficience visuelle ou auditive.<sup>29</sup>

Comme expliqué précédemment, il y a très peu de preuves sur le sujet et il faut prendre les résultats de ces études avec précaution.

Aussi, il existe un conflit d'intérêt qui pourrait biaiser le choix d'une mesure, car, pour chaque instrument de mesure de la qualité de vie, il existe des liens d'intérêt commercial ou académique pour promouvoir leur propre instrument.

## 3.2 Recommandations et impact des outils de mesure de la qualité de vie sur le processus d'accès au marché des médicaments

### 3.2.1 Recommandations des outils de mesure de la qualité de vie

La HAS a publié en 2011 son guide de « Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS ». Dans ce document, la HAS donne des recommandations sur des éléments clefs de l'évaluation médico-économique des produits de santé. Dans le cas des données de qualité de vie, la HAS recommande l'utilisation de systèmes de classification d'états de santé avec scores de préférence, validés en France. Au moment de l'édition du guide, seuls l'EQ-5D et le HUI3 étaient disponibles. Les données empiriques françaises de durée de vie et de scores de préférence sont privilégiées. En l'absence de telles données, il est possible d'utiliser des scores de préférence issus d'études étrangères, sous réserve d'une analyse critique de leur qualité.<sup>51</sup>

La CT critique souvent le manque de données de qualité de vie lors de son évaluation de l'efficacité additionnelle d'un médicament anti-cancéreux. Elle considère que les instruments de mesure de la qualité de vie basés sur les préférences peuvent être pris en compte pour évaluer les produits de santé.<sup>52</sup>

En Allemagne, l'IQWiG a également publié un guide méthodologique. L'agence d'évaluation recommande:

- d'utiliser des outils conçus et validés pour être administrés pendant les essais cliniques, avec une préférence pour les essais cliniques contrôlés et randomisés ;
- d'administrer un questionnaire spécifique de la maladie en parallèle d'un questionnaire générique pour capturer l'ensemble des changements de qualité de vie. Le recours à une technique de mapping pour convertir les valeurs d'utilité provenant d'une échelle spécifique à une échelle générique est ainsi déconseillé.

Aucune recommandation n'est donnée concernant l'utilisation d'un instrument basé sur les préférences ou non basé sur les préférences. Les données de qualité de vie sont considérées comme aussi importantes que les effets indésirables d'un médicament.<sup>53</sup>

Au Royaume-Uni, le NICE recommande :

- d'exprimer les résultats des analyses coût-utilité en QALY
- l'utilisation de l'échelle générique EQ-5D ;
- que les données de qualité de vie soit rapportées par les patients ;
- que les données de durée de vie et de scores de préférence soient représentatives de la population anglaise.<sup>52</sup>

D'autres recommandations sur l'utilisation des outils de mesure de la qualité de vie ont été publiés par Cleemput et al en 2015.<sup>54</sup> Le principal résultat de cette revue et analyse de la littérature est que le choix d'un outil de mesure de la qualité de vie devrait dépendre de l'objectif recherché. Les variations de contexte d'utilisation de ces outils rendent l'obtention d'un consensus difficile. Cependant, comme il n'y a généralement pas de conflit entre les différents objectifs de ces mesures, une série de critères de base pourrait s'appliquer à chaque utilisation.

- 1<sup>ère</sup> recommandation :

Il faut adapter le choix de l'outil de mesure à l'objectif recherché.

Pour prendre une décision de santé publique, un questionnaire générique couvrant toutes les dimensions de la qualité de vie devrait être utilisé pour pouvoir comparer différentes interventions et aires thérapeutiques entre elles.

Pour un médecin confronté à un choix entre plusieurs options pour traiter une maladie spécifique chez un patient, il sera certainement plus intéressant d'utiliser une mesure spécifique de la maladie.

- 2<sup>ème</sup> recommandation :

Une recommandation applicable aux décisions de remboursement et de négociation de prix d'un médicament est d'intégrer une mesure générique et spécifique de la maladie pour capturer de façon complète l'impact d'une maladie sur la vie quotidienne d'un patient.

Il n'y a cependant pas de consensus sur la méthode la plus appropriée pour mesurer l'utilité, ni sur le choix du questionnaire ou sur le choix entre population générale et patients pour dériver des utilités.

- 3<sup>ème</sup> recommandation :

Les mesures de qualité de vie non basées sur les préférences sont insuffisantes car elles sont trop rudimentaires et soumises à des biais importants.

- 4<sup>ème</sup> recommandation :

Une mesure de la qualité de vie basée sur les préférences devrait être incluse dans les essais cliniques pour éviter le recours à une méthode de mapping qui implique l'introduction d'incertitudes dans la mesure.

- 5<sup>ème</sup> recommandation :

Il est important de s'assurer que les questionnaires soient traduits, adaptés et testés aux différences culturelles inhérentes à chaque type de population, de façon à ce que le questionnaire soit administré et interprété de façon équivalente par chaque type de population.

### **3.2.2 Impact des données de qualité de vie sur l'évaluation des médicaments anti-cancéreux en Europe**

Les données de qualité de vie peuvent se révéler très instructives dans des pathologies comme le cancer, notamment pour mesurer le bénéfice de thérapies dont la toxicité est souvent un problème et qui se différencient souvent difficilement sur leur capacité à prolonger la vie des patients.

Il existe des questionnaires spécifiquement développés pour les patients atteints de cancer, comme le *European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire* (EORCT-QLQ) et le *Functional Assessment of Cancer Therapy* (FACT) (Annexe 3). Ces questionnaires contiennent des dimensions de la qualité de vie en rapport avec les tumeurs, les traitements et symptômes spécifiques des cancers en demandant aux patients de répondre à des questions à propos d'effets indésirables ou d'inconfort.

Les questionnaires génériques peuvent également être utilisés pour ce type de pathologie, avec l'EQ-5D par exemple.

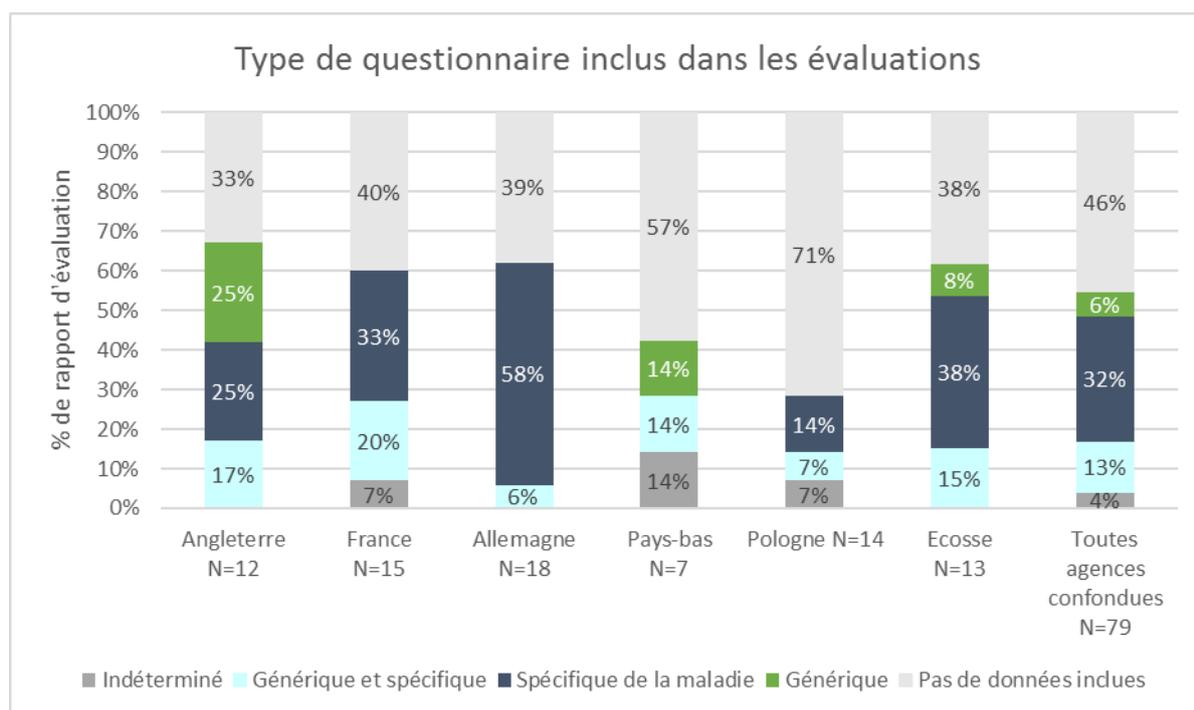
Une étude récente<sup>52</sup> a examiné comment les données de qualité de vie sont prises en compte dans l'évaluation de 14 médicaments anti-cancéreux dans six juridictions européennes (Angleterre, Ecosse, France, Allemagne, Pays-Bas, Pologne).

Les données de qualité de vie sont considérées comme pertinentes pour l'évaluation de l'efficacité additionnelle par toutes les juridictions incluses dans l'étude. Cette étude s'est concentrée sur les données de qualité de vie prises en compte de façon directe dans l'évaluation de l'efficacité additionnelle et non de façon indirecte dans le cadre de l'évaluation médico-économique.

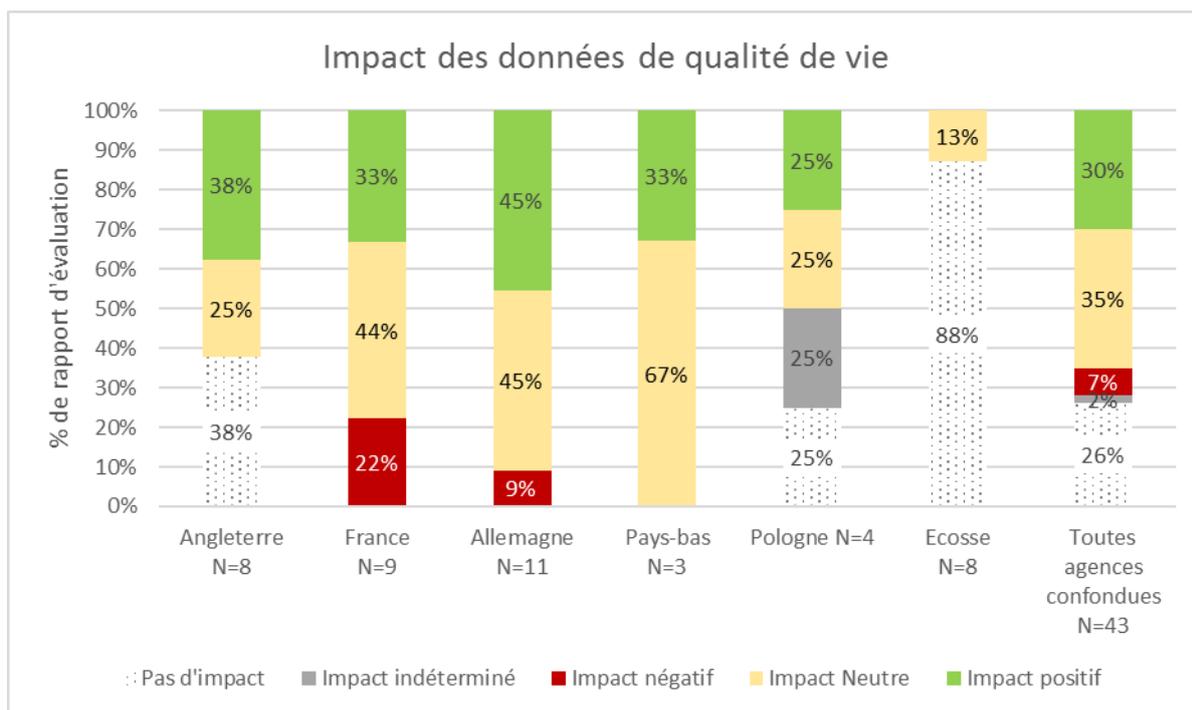
Parmi les 14 médicaments inclus dans cette étude, deux n'ont pas présenté de données de qualité de vie dans aucune des juridictions et cinq médicaments ont présenté des données de qualité de vie dans toutes les juridictions. En moyenne, 54% des évaluations de ces médicaments, toutes juridictions confondues, contenaient des données de qualité de vie.

Les instruments les plus utilisés étaient le questionnaire FACT (dans 24% des évaluations), EORTC (20% des évaluations), EQ-5D (10% des évaluations) (Figure 9).

**Figure 9 : Type de questionnaire inclus dans les évaluations de chaque juridictions.**



**Figure 10 : Impact des données de qualité de vie sur les résultats d'évaluation.**



Globalement, les données de qualité de vie n'ont pas influencé le résultat des évaluations dans 26% des cas, même si ce pourcentage varie considérablement entre la France (0%) et l'Ecosse (88%). Le pourcentage d'évaluations pour lesquelles les données de qualité de vie ont eu un impact négatif est assez bas (7% globalement). Les données de qualité de vie ont eu un impact positif ou neutre sur les recommandations dans 30% et 35% respectivement. (Figure 10)

Un pourcentage plus important d'instruments spécifiques à la pathologie étudiée a eu un impact positif sur le résultat des évaluations en comparaison aux instruments génériques, même si la différence n'était pas significative.

Cette étude a montré que les recommandations de chaque pays inclus considèrent les données de qualité de vie comme pertinentes pour déterminer la valeur ajoutée d'un médicament. Cependant, seuls 54% des dossiers d'évaluation ont inclus des données de qualité de vie et leur impact sur les résultats de l'évaluation était limité.

De plus, les résultats d'une étude similaire<sup>55</sup> ont montré que les données concernant d'autres indicateurs d'efficacité comme la survie globale ou la survie sans progression de la maladie, ont un impact beaucoup plus important que les données de qualité de vie.

Une autre étude<sup>22</sup> a analysé l'impact des données de qualité de vie sur les remises négociées sur le prix des médicaments après l'évaluation par l'agence allemande, le

G-BA. Cette revue a pris en compte tous les dossiers d'évaluation publiés jusqu'au 31 décembre 2015 et contenant une évaluation de l'efficacité additionnelle. La remise sur le prix des médicaments a été évaluée par aires thérapeutiques, donc les médicaments utilisés dans plusieurs indications peuvent être inclus dans cette analyse une ou plusieurs fois. Les industriels ont finalisé des négociations de prix avec le GKV dans 193 aires thérapeutiques. Le G-BA a accordé un avantage supplémentaire du médicament évalué dans 100 évaluations des 193 inclus. Parmi ces 100 évaluations, 1 médicament a montré une efficacité additionnelle qualifiée de majeure, 29 médicaments de considérable, 48 médicaments de mineure et 22 médicaments de non-quantifiable, n'apportant aucun avantage supplémentaire ou apportant moins d'avantages.

Des données de qualité de vie ont été inclus dans 49 des 193 évaluations et 33 de ces évaluations ont montré un avantage supplémentaire du médicament évalué. La remise négociée moyenne des médicaments présentant des données de qualité de vie était de 19.29% et de 22.87% pour les médicaments sans données de qualité de vie ( $p=0.1$ ).

Le G-BA reconnaît la pertinence et accepte les données de qualité de vie dans ses évaluations, ce qui tend à influencer positivement la remise finale accordée aux industriels. Le cas du médicament anti-cancéreux crizotinib, a montré qu'en dépit d'une absence d'amélioration du paramètre de survie globale, une amélioration de la qualité de vie des patients a permis au médicament d'obtenir une efficacité additionnelle qualifiée de considérable.

Pour conclure cette partie, les arguments présentés montrent que, malgré le fait que leur impact soit moins important que d'autres paramètres comme la survie globale, les données de qualité de vie pourraient jouer un rôle de plus en plus important dans l'évaluation des médicaments. Ceci doit aussi s'accompagner de l'obtention d'un consensus concernant les recommandations sur l'utilisation des outils de mesure de la qualité de vie afin de stimuler la génération de données de qualité de vie.

## Conclusion

Lorsqu'il est question de choisir un instrument de mesure de la qualité de vie, il faut prendre en compte l'aspect pratique, la fiabilité et la validité de celui-ci. Le choix de la méthode d'évaluation des utilités va dépendre des préférences théoriques pour une technique plutôt qu'une autre. La population utilisée pour évaluer les états de santé va dépendre des autorités compétentes en matière d'évaluation.

La diversité de questionnaires génériques comme spécifiques pose un problème lorsqu'il s'agit de synthétiser les données de qualité de vie et de réaliser une comparaison entre différentes aires thérapeutiques. Les outils de mesure génériques et spécifiques sont complémentaires, cependant les mesures spécifiques d'une maladie sont rarement suffisantes, alors que les mesures génériques aident à obtenir des mesures de la qualité de vie harmonisées et prenant en compte la dimension sociétale.

Les recommandations des pays européens reconnaissent la pertinence des données de qualité de vie dans l'évaluation de l'efficacité additionnelle d'un médicament, cependant il n'y a pas de consensus concernant le choix d'un outil de mesure, sa sélection dépendra principalement de l'objectif recherché.

Il a été observé dans le cas de thérapies anti-cancéreuses que la prise en compte de ces données ne se reflète pas dans les résultats des évaluations actuelles, car seule la moitié des dossiers d'évaluation a inclus des données de qualité de vie et l'impact sur les décisions de fixation de prix et de remboursement était assez limité. Les données de qualité de vie ont également un impact moins important que les données concernant d'autres indicateurs d'efficacité.

De plus, il existe des différences propres à chaque pays concernant l'inclusion et le degré d'utilisation des données de qualité de vie dans le processus d'évaluation. Ces différences montrent la variabilité existante entre les agences d'évaluation en Europe concernant la façon de prendre en compte et d'évaluer ces données.

Les conclusions sur le choix et l'impact des outils de mesure de la qualité de vie peuvent s'appliquer à la fois pour une évaluation médico-économique et pour une évaluation de l'efficacité additionnelle d'un médicament. Dans le cadre de

l'évaluation médico-économique d'un médicament, les données de qualité de vie sont un facteur qui vont influencer directement le RDCR final.

Constatant la diversité d'outils de mesure et de méthodologie disponible, le manque de consensus concernant les recommandations et la variabilité des processus d'évaluation, il appartient aux agences d'évaluation en Europe de stimuler la génération de données de qualité de vie en définissant une liste de critères d'évaluation standardisés concernant ces données.





**8.- Au cours des 4 dernières semaines la douleur a-t-elle gêné votre travail ou vos activités usuelles ?**

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
Pas du tout      un peu      modérément      assez fortement      énormément

**9.- Ces 9 questions concernent ce qui s'est passé au cours de ces dernières 4 semaines. Pour chaque question, donnez la réponse qui se rapproche le plus de ce que vous avez ressenti. Comment vous sentiez-vous au cours de ces 4 semaines :**

*a. vous sentiez-vous très enthousiaste ?*

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
Tout le temps      très souvent      parfois      peu souvent      jamais

*b. étiez-vous très nerveux ?*

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
Tout le temps      très souvent      parfois      peu souvent      jamais

*c. étiez-vous si triste que rien ne pouvait vous égayer ?*

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
Tout le temps      très souvent      parfois      peu souvent      jamais

*d. vous sentiez-vous au calme, en paix ?*

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
Tout le temps      très souvent      parfois      peu souvent      jamais

*e. aviez-vous beaucoup d'énergie ?*

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
Tout le temps      très souvent      parfois      peu souvent      jamais

*f. étiez-vous triste et maussade ?*

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
Tout le temps      très souvent      parfois      peu souvent      jamais

*g. aviez-vous l'impression d'être épuisé(e) ?*

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
Tout le temps      très souvent      parfois      peu souvent      jamais

*h. étiez-vous quelqu'un d'heureux ?*

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
Tout le temps      très souvent      parfois      peu souvent      jamais

*i. vous êtes-vous senti fatigué(e) ?*

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
Tout le temps      très souvent      parfois      peu souvent      jamais

**10.- Au cours des 4 dernières semaines, votre état physique ou mental a-t-il gêné vos activités sociales comme des visites aux amis, à la famille, etc ?**

\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_↓  
Tout le temps      très souvent      parfois      peu souvent      jamais

**11.- Ces affirmations sont-elles vraies ou fausses dans votre cas ?**

*a. il me semble que je tombe malade plus facilement que d'autres.*

\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_↓  
Tout à fait vrai      assez vrai      ne sais pas      plutôt faux      faux

*b. ma santé est aussi bonne que celle des gens que je connais.*

\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_↓  
Tout à fait vrai      assez vrai      ne sais pas      plutôt faux      faux

*c. je m'attends à ce que mon état de santé s'aggrave.*

\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_↓  
Tout à fait vrai      assez vrai      ne sais pas      plutôt faux      faux

*d. mon état de santé est excellent.*

\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_↓\_\_\_\_\_↓  
Tout à fait vrai      assez vrai      ne sais pas      plutôt faux      faux

Wade JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). Medical Care 1992;30:473-483.

## Annexe 2 : EuroQol 5 Dimensions (EQ-5D)

### Mobilité

1. Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied.
2. J'ai des problèmes pour me déplacer à pied.
3. Je suis obligé(e) de rester alité(e).

### Autonomie de la personne

1. Je n'ai aucun problème pour prendre soin de moi.
2. J'ai des problèmes pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e).
3. Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e).

### Activités courantes

1. Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes (e.g. travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs).
2. J'ai des problèmes pour accomplir mes activités courantes.
3. Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes.

### Douleurs/gêne

1. Je n'ai ni douleurs ni gêne.
2. J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s).
3. J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s).

### Anxiété/Dépression

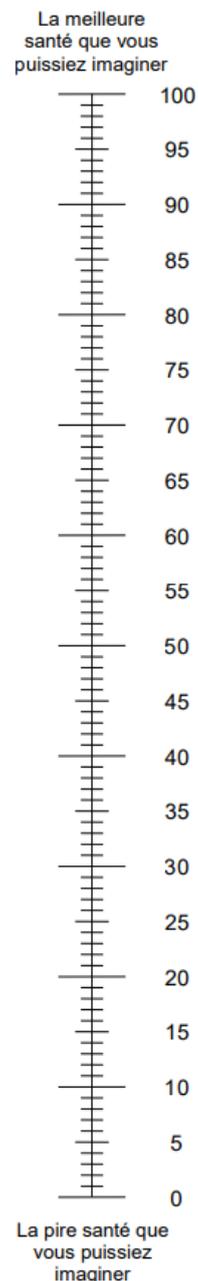
1. Je ne suis ni anxieux(se) ni déprimé(e).
2. Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e).
3. Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e).

Nous aimerions savoir dans quelle mesure votre santé est bonne ou mauvaise AUJOURD'HUI.

- Cette échelle est numérotée de 0 à 100.
- 100 correspond à la meilleure santé que vous puissiez imaginer.  
0 correspond à la pire santé que vous puissiez imaginer.
- Veuillez faire une croix (X) sur l'échelle afin d'indiquer votre état de santé AUJOURD'HUI.
- Maintenant, veuillez noter dans la case ci-dessous le chiffre que vous avez coché sur l'échelle.

VOTRE SANTÉ AUJOURD'HUI =

[https://euroqol.org/wp-content/uploads/2016/09/EQ-5D\\_5L\\_UserGuide\\_2015.pdf](https://euroqol.org/wp-content/uploads/2016/09/EQ-5D_5L_UserGuide_2015.pdf)



## Annexe 3 : European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire (EORCT-QLQ-C30)

### Au cours de la semaine passée :

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provisions chargé ou une valise?	1	2	3	4
2. Avez-vous des difficultés à faire une <u>longue</u> promenade?	1	2	3	4
3. Avez-vous des difficultés à faire un <u>petit</u> tour dehors?	1	2	3	4
4. Etes-vous obligée de rester au lit ou dans un fauteuil pendant la journée?	1	2	3	4
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux toilettes?	1	2	3	4

### Au cours de la semaine passée:

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
6. Avez-vous été gênée pour faire votre travail ou vos activités de tous les jours?	1	2	3	4
7. Avez-vous été gênée dans vos activités de loisirs?	1	2	3	4
8. Avez-vous eu le souffle court?	1	2	3	4
9. Avez-vous ressenti de la douleur?	1	2	3	4
10. Avez-vous eu besoin de repos?	1	2	3	4
11. Avez-vous eu des difficultés pour dormir?	1	2	3	4
12. Vous êtes-vous sentie faible?	1	2	3	4
13. Avez-vous manqué d'appétit?	1	2	3	4
14. Avez-vous eu des nausées (mal au coeur)?	1	2	3	4
15. Avez-vous vomi?	1	2	3	4

**Au cours de la semaine passée:**

	<b>Pas du tout</b>	<b>Un peu</b>	<b>Assez</b>	<b>Beaucoup</b>
16. Avez-vous été constipée?	1	2	3	4
17. Avez-vous eu de la diarrhée?	1	2	3	4
18. Etiez-vous fatiguée?	1	2	3	4
19. Des douleurs ont-elles perturbé vos activités quotidiennes?	1	2	3	4
20. Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses par exemple pour lire le journal ou regarder la télévision?	1	2	3	4
21. Vous êtes-vous sentie tendue?	1	2	3	4
22. Vous êtes-vous fait du souci?	1	2	3	4
23. Vous êtes-vous sentie irritable?	1	2	3	4
24. Vous êtes-vous sentie déprimée?	1	2	3	4
25. Avez-vous eu des difficultés pour vous souvenir de certaines choses?	1	2	3	4
26. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gênée dans votre vie <u>familiale</u> ?	1	2	3	4
27. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gênée dans vos activités <u>sociales</u> (par exemple, sortir avec des amis, aller au cinéma...)?	1	2	3	4
28. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils causé des problèmes financiers?	1	2	3	4

**Pour les questions suivantes, veuillez répondre en entourant le chiffre entre 1 et 7 qui s'applique le mieux à votre situation**

29. Comment évalueriez-vous votre état de santé au cours de la semaine passée?

1            2            3            4            5            6            7

Très mauvais

Excellent

30. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre qualité de vie au cours de la semaine passée?

1            2            3            4            5            6            7

Très mauvaise

Excellente

QLQ-C30-LC13 Copyright 1994 EORTC Quality of life Group. All rights reserved

## Bibliographie

1. OCDE, D. des A. & Économiques, N. de politique économique. *Quel avenir pour les dépenses de santé ?* (2013).
2. Goodman, C. S. HTA 101 - INTRODUCTION TO HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT.
3. Commission européenne. EU cooperation on HTA. Available at: [https://ec.europa.eu/health/technology\\_assessment/overview\\_en](https://ec.europa.eu/health/technology_assessment/overview_en).
4. Group, W. Development of the WHOQOL: Rationale and Current Status. *International Journal of Mental Health* **23**, 24–56
5. Commission européenne. Transparence des décisions régissant la fixation des prix des médicaments et leur remboursement dans les pays de l'UE. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=LEGISSUM%3A121144>.
6. Code de la sécurité sociale. | Legifrance. Available at: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189&dateTexte=29990101&>.
7. Code de la santé publique | Legifrance. Available at: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665>.
8. Les différents régimes de l'Assurance Maladie. Available at: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/connaitre-l-assurance-maladie/missions-et-organisation/la-securite-sociale/les-differents-regimes-de-l-assurance-maladie.php>.
9. Barlet, M. *et al.* La complémentaire santé Acteurs, bénéficiaires, garanties – édition 2016 Sous la direction de.
10. La fixation des prix du médicament. Available at: <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/la-fixation-des-prix-et-du-taux-de-remboursement>.
11. HAS. Intérêt clinique – SMR Taux de remboursement.
12. LEEM. Sur quoi se base le CEPS pour fixer les prix des médicaments ? | LEEM - Les entreprises du médicament. Available at: <http://www.leem.org/sur-quoi-se-base-ceps-pour-fixer-les-prix-des-medicaments>.
13. Hogan lovells. *Pricing & reimbursement schemes in major European countries.* (2014).
14. HAS. La Commission évaluation économique et de santé publique. (2004).

15. Midy, F. *et al.* Bilan des avis d'efficience rendus au 31 Juillet 2015.
16. HAS. Format de l'avis d'efficience. (2013).
17. Ministère des solidarités et de la santé. Médicaments rétrocédés - rétrocession. 2016 Available at: <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/prescription-et-dispensation/article/medicaments-retrocedes-retrocession>.
18. Agence technique de l'information sur l'hospitalisation. Unités communes de dispensation prises en charge en sus. Available at: <https://www.atih.sante.fr/unites-communes-de-dispensation-prises-en-charge-en-sus>.
19. Ministère des Solidarités et de la Santé. Prix et tarif des médicaments (spécialités pharmaceutiques). (2016). Available at: <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/consulter-la-reglementation-sur-les-medicaments/article/prix-et-tarif-des-medicaments-specialites-pharmaceutiques>.
20. Daniel, Benamouzig; Virginie, G. *Les médicaments et leurs prix: comment les prix sont-ils déterminés ?* (2014).
21. Le Pen, C. & Lévy, P. L'évaluation médico-économique. Concepts et méthodes.
22. Theidel, U. & von der Schulenburg, J.-M. G. Benefit assessment in Germany: implications for price discounts. *Health Econ. Rev.* **6**, 33 (2016).
23. Le portail du service public de la sécurité sociale. La régulation du prix des médicaments en Allemagne.
24. Le portail du service public de la sécurité sociale. HCAAM – document annexé au rapport « innovation et système de santé » Document N° 3 : l'évaluation médico-économique.
25. Le portail du service public de la sécurité sociale. La réforme du National Health Service (NHS).
26. Sénat. Les conditions de mise sur le marché et de suivi des médicaments. Available at: <https://www.senat.fr/rap/r05-382/r05-3823.html#fn6>.
27. HAS. L'évaluation médico-économique des médicaments et dispositifs médicaux. (2014).
28. Williams, A., Williams & Alan. A measurement and validation of health: a chronicle. *Cent. Heal. Econ. Discuss. Pap. Univ. York.* (1995).
29. Brazier, J. *Measuring and valuing health benefits for economic evaluation.*

- (Oxford University Press, 2007).
30. Brazier, J., Usherwood, T., Harper, R. & Thomas, K. Deriving a preference-based single index from the UK SF-36 Health Survey. *J. Clin. Epidemiol.* **51**, 1115–28 (1998).
  31. Loomes, G. & McKenzie, L. The use of QALYs in health care decision making. *Soc. Sci. Med.* **28**, 299–308 (1989).
  32. Brazier, J., Deverill, M., Green, C., Harper, R. & Booth, A. A review of the use of health status measures in economic evaluation. *Health Technol. Assess.* **3**, i–iv, 1–164 (1999).
  33. Torrance, G. W. Social preferences for health states: An empirical evaluation of three measurement techniques. *Socioecon. Plann. Sci.* **10**, 129–136 (1976).
  34. Nord, E., Pinto, J. L., Richardson, J., Menzel, P. & Ubel, P. Incorporating societal concerns for fairness in numerical valuations of health programmes. *Health Econ.* **8**, 25–39 (1999).
  35. Nord, E. Methods for quality adjustment of life years. *Soc. Sci. Med.* **34**, 559–69 (1992).
  36. van Hout, B. *et al.* Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health* **15**, 708–15 (2012).
  37. Devlin, N. J. & Krabbe, P. F. M. The development of new research methods for the valuation of EQ-5D-5L. *Eur. J. Heal. Econ.* **14**, 1–3 (2013).
  38. Brazier, J., Roberts, J. & Deverill, M. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *J. Health Econ.* **21**, 271–292 (2002).
  39. Horsman, J., Furlong, W., Feeny, D. & Torrance, G. The Health Utilities Index (HUI): concepts, measurement properties and applications. *Health Qual. Life Outcomes* **1**, 54 (2003).
  40. Green, C., Brazier, J. & Deverill, M. Valuing health-related quality of life. A review of health state valuation techniques. *Pharmacoeconomics* **17**, 151–65 (2000).
  41. Dyer, J. S. & Sarin, R. K. Relative Risk Aversion. *Manage. Sci.* **28**, 875–886 (1982).
  42. Torrance, G. W., Feeny, D. & Furlong, W. Visual Analog Scales: Do They Have a Role in the Measurement of Preferences for Health States? *Med. Decis. Mak.* **21**, 329–334 (2001).
  43. Brazier, J., Green, C., McCabe, C. & Stevens, K. Use of visual analog scales in economic evaluation. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* **3**, 293–302

- (2003).
44. Kahneman, D. & Tversky, A. Prospect Theory: An Analysis of Decision under Risk. *Econometrica* **47**, 263–292 (1979).
  45. Bleichrodt, H. A new explanation for the difference between time trade-off utilities and standard gamble utilities. *Health Econ.* **11**, 447–456 (2002).
  46. Ubel, P. A., Loewenstein, G. & Jepson, C. Whose quality of life? A commentary exploring discrepancies between health state evaluations of patients and the general public. *Qual. Life Res.* **12**, 599–607 (2003).
  47. Brazier, J. *et al.* Should patients have a greater role in valuing health states? *Appl. Health Econ. Health Policy* **4**, 201–8 (2005).
  48. Walters, S. J. & Brazier, J. E. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Qual. Life Res.* **14**, 1523–1532 (2005).
  49. Brazier, J., Roberts, J., Tsuchiya, A. & Busschbach, J. A comparison of the EQ-5D and SF-6D across seven patient groups. *Health Econ.* **13**, 873–884 (2004).
  50. Tsuchiya, A., Brazier, J. & Roberts, J. Comparison of valuation methods used to generate the EQ-5D and the SF-6D value sets. *J. Health Econ.* **25**, 334–346 (2006).
  51. HAS. *Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS.* (2011).
  52. Kleijnen, S. *et al.* The impact of quality-of-life data in relative effectiveness assessments of new anti-cancer drugs in European countries. *Qual. Life Res.* **26**, 2479–2488 (2017).
  53. IQWiG. *General Methods.* (2015).
  54. Cleemput, I. & Neyt, M. Which quality of life measures fit your relative effectiveness assessment? *Int. J. Technol. Assess. Health Care* **31**, 147–153 (2015).
  55. Kleijnen, S. *et al.* Relative effectiveness assessments of oncology medicines for pricing and reimbursement decisions in European countries. *Ann. Oncol.* **27**, 1768–1775 (2016).

Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2017/2018

**Nom :** Borms

**Prénom :** Matthias

**Titre de la thèse :** Utilisation des outils de mesure de la qualité de vie liée à la santé dans l'accès au marché des médicaments

**Mots-clés :** qualité de vie liée à la santé, accès au marché, évaluation médico-économique, générique, maladie spécifique

---

**Résumé :**

Les données de qualité de vie en tant qu'outil d'aide à la décision peuvent être prises en compte de différentes manières lors du processus d'évaluation des médicaments en fonction du pays ou de l'instance d'évaluation considérée. Le but de cette thèse d'exercice est d'analyser l'importance et l'impact des outils de mesure de la qualité de vie dans l'accès au marché des technologies de santé.

Il a été observé dans le cas de thérapies anti-cancéreuses que la prise en compte de ces données ne se reflète pas dans les résultats des évaluations actuelles et que leur impact est à l'heure actuelle assez limité.

Constatant la diversité d'outils de mesure et de méthodologie disponible, le manque de consensus concernant les recommandations et la variabilité des processus d'évaluation, il appartient aux agences d'évaluation en Europe de stimuler la génération de données de qualité de vie en définissant une liste de critères d'évaluation standardisés concernant ces données.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Deprez, Benoit, Professeur des universités, Faculté de Pharmacie de Lille

**Assesseur(s) :** Pinçon, Claire, Maître de conférence, Faculté de Pharmacie de Lille

**Membre(s) extérieur(s) :** Weber, Anne-Caroline, Pharmacien, Creativ-Ceutical