

Qualité de vie

# Un critère de premier plan

*« Prendre en compte la qualité de vie des patients » est aujourd'hui une préoccupation affichée par toutes les parties prenantes. Mais pour dépasser la simple déclaration d'intention, les laboratoires doivent obéir à un strict cahier des charges.*



Anne d'Andon, chef du service évaluation des médicaments (HAS) : « Le regard que l'on porte sur les données de qualité de vie tient compte de la façon dont la maladie impacte le quotidien du patient. »

« Permettre au patient d'aller mieux » plutôt que de simplement « soigner sa maladie » : telle est désormais la préoccupation affichée par nombre de laboratoires pharmaceutiques. Amorcée il y a plus d'une décennie, la transition semble irréversible, d'autant que ce souci de la qualité de vie du patient est également exprimé, et de plus en plus, par les régulateurs. En France par exemple, alors que la Haute Autorité de santé intégrait déjà cette dimension dans l'évaluation des médicaments, celle-ci a été renfor-

cée il y a un an par l'ajout d'un volet dédié aux données de qualité de vie dans les dossiers d'analyse transmis à la Commission de la transparence par la Direction de l'évaluation. « Nous sommes favorables à cette mesure, qui constitue une forte incitation à la soumission de ce type de données », commente Anne Anceau, directrice accès au marché immunologie et psychiatrie de Janssen France. « Ce n'est plus un sujet dont on parlait par politesse : la qualité de vie est désormais au centre de la réflexion », se réjouit François Houyez, directeur de l'information et de l'accès aux traitements d'Eurordis (fédération européenne des associations maladies rares).

## Un facteur d'observance

L'impact des médicaments sur la qualité de vie a pourtant longtemps été relégué au second plan, en particulier dans les pathologies les plus graves. « A l'époque des premiers traitements contre le VIH, la priorité était la survie puis, dans un deuxième temps, la suppression des effets indésirables, témoigne Bruno Spire, administrateur et ex-président de l'association Aides. Aujourd'hui la plupart des traitements sont bien tolérés. Mais la question de leur impact sur la qualité de vie se reposera dans le cadre des futures stratégies thérapeutiques. Un traitement plus agressif va forcément détériorer, au moins transitoirement, la qualité de vie des patients qui, avec leurs thérapies actuelles, vont bien, et pour lesquels le soin n'est plus le

problème prioritaire. » Cet enjeu revêt une importance particulière dans les maladies chroniques, comme le diabète. « Jamais vous ne ferez adhérer un patient à son traitement s'il n'est pas convaincu que cela va améliorer sa qualité de vie, affirme Gérard Raymond, président de la Fédération française des diabétiques. L'impact négatif du traitement sur le projet de vie de la personne peut être un facteur de non-observance ». Plusieurs fois investigateur pour des essais cliniques, le Pr Patrice Darmon, médecin endocrinologue à l'AP-HM, constate la présence quasi systématique de questionnaires de qualité de vie dans les protocoles d'essais à promotion industrielle. « Cette préoccupation me semble parfois relever du "politiquement correct"... mais si, par une amélioration de la qualité de vie, on peut faire en sorte que le patient prenne mieux son traitement, tout le monde sera gagnant. » Pour la pharma, il s'agit moins de "politiquement correct" que de tenter de capter toutes les dimensions de la valeur apportée par leurs produits. Aujourd'hui, alors même que ces données ne sont exigées ni par la FDA ni par l'EMA, l'inclusion d'échelles de qualité de vie est extrêmement fréquente dans les protocoles d'essais cliniques de phase III, voire de phase II ou IV. Néanmoins, quand les laboratoires prétendent revendiquer un impact positif, « nous sommes tenus de nous appuyer sur des échelles validées et publiées », explique

Alexandra Pruvot, chef de groupe médical hémophilie chez Roche. Une recommandation qui figurait déjà en 2005 dans le document de réflexion publié par le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA. « A l'époque régnait une certaine méfiance vis-à-vis des données de qualité de vie, mais elles suscitent un grand intérêt aujourd'hui, assure Francesco Pignatti, directeur du service en charge de l'oncologie, de l'hématologie et du diagnostic de l'agence européenne. Il est nécessaire de s'assurer que les questionnaires permettent bien d'obtenir les mêmes résultats dans les différentes langues pour qu'ils soient pertinents. Mais nous comprenons toutes les difficultés du domaine, et nous essayons de ne pas être dogmatiques. »

#### Des données fortement recommandées

Les tout premiers questionnaires de qualité de vie, dont les plus utilisés sont le SF-36 ou l'Euroqol EQ-5D, ont été conçus il y a plus de trente ans par des consortiums académiques, dans un objectif de conduite d'évaluations médico-économiques.

En France, la HAS recommande le recours à ces échelles génériques afin d'estimer les QALY utilisés pour l'évaluation de l'efficacité par la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP). L'EQ-5D a également les faveurs du Nice britannique et est quasi systématiquement inclus dans les essais pré-enregistrement des laboratoires. Ce type de questionnaire générique est toutefois décrié pour son manque de finesse (voir ci-dessous). Pour mieux rendre compte du ressenti des patients, il existe déjà un grand nombre d'échelles spécifiques validées. Certaines sont devenues des classiques, à l'instar de l'EORTC QLQ-C30 (qualité de vie des patients cancéreux), lancée en 1993 après une décennie de développement, aujourd'hui traduite et validée dans 81 langues et utilisée dans des milliers d'études. Dans l'hémophilie A, l'échelle Haem-A-QoL est également un standard. Roche notamment y a eu recours dans un essai de phase III d'Hemlibra® (emicizumab), lequel a obtenu un avis favorable du CHMP en janvier 2018. De nouvelles échelles, développées par des équipes académiques, viennent

continuellement renforcer l'arsenal à disposition des laboratoires, qui peuvent eux-mêmes élaborer leurs propres échelles (voir page suivante). Sans imposer ces données, les agences d'évaluation sont fortement demandeuses. A l'EMA, « ce thème est développé dans toutes les aires thérapeutiques. Pour ce qui est de l'oncologie, lorsque les laboratoires nous interrogent sur le type de données nécessaires pour soutenir un dossier d'AMM, nous leur recommandons souvent de collecter des données sur la qualité de vie », assure Francesco Pignatti. A la HAS, « le regard que l'on porte sur les données de qualité de vie tient compte de la façon dont la maladie impacte le quotidien du patient, indique Anne d'Andon, chef du service évaluation des médicaments à la direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique (DEMESP). Aujourd'hui il est exceptionnel qu'une demande d'évaluation ne comporte aucune donnée de qualité de vie. Toutes les données bien collectées nous intéressent : cela peut amener notre vision d'un médicament ou à minima augmenter notre degré de connaissance ». Le sujet est >>>

## Trois questions à... Olivier Chassany, professeur de thérapeutique, directeur de l'unité EA 7334 (patient-centered outcomes research), université Paris-Diderot



**Pourquoi les échelles génériques, utilisées pour les évaluations médico-économiques, ne peuvent-elles suffire à évaluer la qualité de vie en santé ?**

● Les échelles génériques ont pour avantage de permettre des comparaisons entre plusieurs pathologies. Mais elles sont bâties sur des normes anciennes et peuvent manquer de pertinence pour une pathologie donnée. Par exemple, le questionnaire SF-36 n'inclut aucun item sur l'alimentation :

il est donc inadapté à l'évaluation de la qualité de vie dans les colopathies, qui imposent des restrictions alimentaires. Pour ce type de pathologies comme pour d'autres, des échelles spécifiques sont absolument nécessaires.

**Comment ces échelles spécifiques sont-elles conçues ?**

● Il existe une méthodologie très précise. La première phase, qualitative, repose sur des interviews de patients. L'analyse des verbatims, avec une harmonisation entre les différents pays (lors d'un développement en plusieurs langues), permet la mise au point d'un questionnaire pilote. La validation psychométrique de ce dernier

nécessite plusieurs centaines de patients. L'ensemble du processus peut durer un à trois ans. Il faut aussi veiller à l'adaptation culturelle. Par exemple, un questionnaire censé évaluer la qualité de vie dans l'asthme ne sera pas forcément aussi pertinent pour des populations de niveau socio-économique inférieur s'il a été validé uniquement dans une population de niveau socio-économique moyen à supérieur.

**Les industriels sont-ils légitimes pour développer leurs propres échelles ?**

● Ils peuvent très bien mettre au point leur propre échelle – ou ajouter un module à une échelle existante – s'ils jugent qu'il n'y a pas de questionnaire adapté à ce qu'ils veulent démontrer. Contrairement aux équipes académiques, les laboratoires ont les moyens pour faire valider en six mois une échelle en trente langues. Elle ne sera pas de moins bonne qualité pour autant. Ils peuvent même finaliser la validation au cours de leur essai de phase III, à condition qu'il s'agisse bien d'un essai en double aveugle : un essai ouvert risque d'induire un biais en faveur du produit dans l'appréciation des patients. Pour choisir le questionnaire pertinent, je conseillerais aux laboratoires de mener au préalable une analyse qualitative auprès d'un petit nombre de patients éligibles à l'inclusion, ou de se rapprocher des associations de patients concernées par la pathologie.

Yannick Sabatin, directrice générale de Celgene France : « Les échelles de qualité de vie qui existent aujourd'hui sont incomplètes : elles ne couvrent qu'une partie de l'expérience du patient. »



>>> par ailleurs systématiquement examiné lors des "rencontres précoces" entre la HAS et les industriels, qui visent à recommander à ces derniers la meilleure méthode de développement de leurs produits. « Lors de ces rendez-vous, nous pouvons, par exemple, préconiser l'intégration d'une échelle d'évaluation de la douleur pour le développement d'un médicament dans le lupus », explique Anne d'Andon.

### Recueillir le ressenti du patient

La qualité de vie est cependant un ensemble bien plus vaste que le seul champ du médicament ou même de la santé. « Dans le VIH aujourd'hui, l'aspect "santé" n'est pas le principal problème : ce sont les volets sociétaux, économiques et affectifs rencontrés par les patients qui impactent le plus leur qualité de vie », déclare Bruno Spire. « Les échelles de qualité de vie qui existent aujourd'hui sont incomplètes, au sens où elles ne couvrent qu'une partie de l'expérience du patient : il y a d'autres dimensions à prendre en compte », approuve Yannick Sabatin, directrice générale de Celgene France. Un nouvel enjeu mis en avant par quelques laboratoires est ainsi de parvenir à recueillir l'ensemble du ressenti que le patient a de sa pathologie. De 2015 à 2017, trois laboratoires (Janssen, Roche et Celgene) ont travaillé conjointement avec trois associations de malades (AF3M, France Lymphome Espoir, SILLC) à la réalisation de l'enquête EnPatHie, visant à mettre en lumière l'expérience vécue par les patients atteints d'hémopathies malignes. Parmi les recommandations issues de cette enquête qualitative figure celle de diffuser et encourager l'utilisation d'outils d'évaluation de la fatigue en hématologie. A la suite du lancement

de ce projet, Celgene a monté son propre programme, Humagine, centré sur deux pathologies à fort impact sur la qualité de vie : le myélome multiple et le psoriasis. « Notre ambition serait de pouvoir contribuer au débat et à la progression de la prise en compte de l'expérience patient au sens large », évoque Yannick Sabatin. Une ambition partagée par la Fédération française des diabétiques. En janvier 2018, dans le cadre des Etats généraux du diabète, l'association a lancé une enquête sur la qualité de vie des patients diabétiques de type 1 et 2, avec l'objectif d'atteindre 40 000 répondants. Le questionnaire est ouvert jusqu'à mai 2018, et une enquête similaire sera lancée en direction des proches à partir de juin. La qualité de vie des proches et des aidants est encore aujourd'hui « une dimension rarement prise en compte : il pourrait être utile de l'inclure, par exemple, dans des essais de phase IV », suggère Patrice Darmon. ■

Julie Wierzbicki

## Quand les laboratoires se font développeurs d'échelles

Alors que la vitesse de mise en place des essais cliniques est jugée cruciale par tous les laboratoires pharmaceutiques, certains d'entre eux n'hésitent pourtant pas à retarder de quelques mois leur programme de développement : le temps de mettre au point une échelle d'évaluation de la qualité de vie "sur mesure", en partenariat avec des équipes académiques. Ainsi Janssen a-t-il codéveloppé avec une équipe américaine un outil spécifique pour les patients atteints de psoriasis, le "carnet de suivi des signes et symptômes du psoriasis" (PSSD). Publiée dans une revue scientifique en 2015, cette échelle a été utilisée dans les essais de phase III de Tremfya® (guselkumab), qui a obtenu ses AMM américaine et européenne au deuxième semestre 2017. De son côté, Celgene a mis au point une échelle spécifique dans la bêta-thalassémie non transfusion dépendante (NTDT-PRO, publiée en 2016), utilisée comme critère secondaire dans le programme de phase II du luspatercept (essai en cours). « Les outils de mesure doivent être développés avec les malades, pour s'assurer que les questions posées sont pertinentes et tiennent compte de la diversité de présentation clinique des maladies et de l'environnement du malade », insiste François Houÿez (Eurordis).

« Les industriels ont leur rôle à jouer dans l'élaboration de ces échelles, dans une collaboration tripartite avec les médecins et les patients, où le rôle de chacun doit être bien défini, estime Alexandra Pruvot (Roche France). Personne n'a intérêt à développer sa propre échelle de son côté sur les pathologies où aucune échelle validée n'existe. » Le développement ex nihilo d'une échelle hyper spécifique n'est d'ailleurs pas toujours nécessaire, d'autant que dans certaines aires thérapeutiques comme les maladies rares, « il est impossible de disposer d'un score de qualité de vie pour chacune », affirme Akshay Vaishnov, vice-président exécutif R&D d'Alnylam. Dans l'amylose à transthyréline héréditaire (hATTR) de l'adulte avec polyneuropathie, faute de questionnaire dédié, Alnylam s'est ainsi appuyé sur le questionnaire Norfolk QOL-DN, initialement conçu pour les neuropathies diabétiques mais validé depuis pour tout type de neuropathie. « L'échelle a été choisie en concertation avec les investigateurs de l'essai, et les représentants de patients ont aussi été consultés », indique Akshay Vaishnov. Elle a été inscrite en tête des objectifs secondaires de l'essai de phase III du patisiran (ARN interférant), dont les dossiers d'AMM en Europe et aux Etats-Unis sont en cours d'examen dans cette indication.