

Usages et prise en compte de l'avis patient dans le cycle de vie du médicament : enjeux et leviers autour des PROMs et des PREMs

Janvier 2022

Table des matières

Table des matières	2
Abréviations	3
1. Objectif de la note de cadrage.....	4
2. Usages et prise en compte de l'avis patient dans le cycle de vie du médicament en France.....	5
2.1. Définition des indicateurs patients	5
2.1.1. La perspective « Autorité de santé ».....	5
2.1.2. La perspective « Patient ».....	6
2.1.3. La perspective « Industriel du médicament ».....	7
2.2. L'intégration des PROMs et PREMs dans l'écosystème français actuel.....	8
3. Usage des PROMs et PREMs dans le cadre de l'évaluation du médicament à l'étranger et comparaison avec la France.....	15
3.1. Définitions et usages à l'étranger – exemples du benchmark	15
3.2. Démarches internationales visant à déployer des indicateurs patient	16
4. Périmètre de légitimité des industriels du médicament et valorisation de l'usage des PROMs et des PREMs	18
4.1. Absence de définition consensuelle du scope des indicateurs.....	18
4.2. Manque de valorisation des indicateurs patients par les autorités de santé	18
4.3. Difficultés liées au recueil de données	20
4.4. Complexité des processus internes	20
4.5. Alignement international.....	21
5. Conclusion	22

Abréviations

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CRO	Clinician-Reported Outcome
CROM	Clinican Reported Outcomes Mesures
CT	Commission de la transparence
EMA	<i>European Medicines Agency (Agence Européenne du Médicament)</i>
EUnetHTA	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
EUPATI	<i>Académie européenne des patients sur l'innovation thérapeutique</i>
EPF	<i>European Patients' Forum</i>
FDA	Food and Drug Administration
HAS	Haute Autorité de Santé
IFEP	Institut Français de l'Expérience Patient
ICHOM	International consortium for health outcomes measurement
NICE	National Institute of Health and Care Excellence
OCDE	Organisation de Coopération de Développement Économiques
PaRIS	Patient-Reported Indicators Survey
PRE	Patient-Reported Experience
PREM	Patient-Reported Experience Measure
PRO	Patient-Reported Outcome
PROM	Patient-Reported Outcome Measure
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
QALY	Quality-adjusted life-year
R&D	Recherche et développement
SBU	Swedish Agency for HTA and Assessment of Social Services
ZIN	Ztorginstiut Nederland

1. Objectif de la note de cadrage

La mesure de la qualité est un prérequis dans le pilotage de l'organisation des soins et des pratiques de santé. Longtemps menée par les professionnels de santé, cette démarche s'est enrichie depuis quelques années en intégrant également la vision des patients : c'est la révolution d'indicateurs tels que les Patient-Reported Outcomes (PROs) ou des Patient-Reported Experiences (PREs). Grâce à ces indicateurs, les patients sont capables de décrire en détail et d'objectiver leur vécu du soin ou encore leurs symptômes. Alors que l'empouvoirement des patients est un sujet en plein essor, la collecte et la valorisation de ces données est un levier essentiel pour accélérer la prise de position des patients comme acteurs centraux de leur prise en charge et cela dans une logique d'amélioration des soins.

Les indicateurs qui comptent pour les patients rencontrent aujourd'hui un large consensus auprès des différents acteurs de l'écosystème (associations de patients, autorités de santé, professionnels de santé, industriels du médicament et du dispositif médical, etc.). Leur utilisation est déjà retrouvée à toutes les échelles du système de santé :

- Echelle globale : outil de pilotage des politiques de santé, monitoring de santé publique, paiement à la performance etc.
- Echelle d'un établissement/ d'une équipe soignante : amélioration de la qualité des soins, feedbacks soignants, etc.
- Echelle individuelle : adaptation de posologies, détection de complications etc.

Bien que ces indicateurs soient déjà bien implémentés pour le pilotage et l'évaluation des établissements de santé et des pratiques professionnelles, leur prise en compte et leur valorisation au cours du cycle de vie du médicament semblent encore limitées. Avoir une bonne compréhension de l'apport et des moyens de valoriser des indicateurs patients est une priorité pour les entreprises du médicament, notamment en raison de la place grandissante des patients et de leurs attentes au sein des instances de décision publiques et des agences sanitaires :

- La place des patients dans le système de santé (HAS, ANSM, etc.) est en pleine formalisation et leur point de vue prend un poids de plus en plus important¹,
- L'essor des traitements personnalisés et des solutions thérapeutiques multi-technologiques et leur évaluation en vie réelle impliquent un renforcement de la communication entre industriels du médicaments et patients (ou leurs représentants).

Conscients des enjeux croissants autour de la prise en compte de l'avis patient, le Leem a souhaité réaliser un premier travail de synthèse sur l'usage de ces indicateurs autour du médicament et leur intégration dans l'écosystème français. L'objectif de cette note de synthèse est double :

- Déterminer le périmètre de légitimité des entreprises du médicament dans l'utilisation et le recours à des PROMs et des PREMs,
- Promouvoir la valorisation de l'usage des PROMs et des PREMs dans le cycle de vie du médicament pour favoriser leur déploiement.

¹ Dispositif de contribution des associations de patients à l'évaluation des médicaments (2016) ; Dispositif de contribution à l'évaluation des médicaments en vue de leur remboursement ou d'une autorisation d'accès précoce (2021) ; Note de cadrage de la HAS pour renforcer l'engagement des usagers dans l'évaluation des technologies de santé (2021) ; Associations qui se structurent pour recueillir de manière « scientifique » l'expérience patient (MoiPatient de Renaloo ; Le Diabète Lab de la Fédération Française des Diabétiques)

2. Usages et prise en compte de l'avis patient dans le cycle de vie du médicament en France

Dans cette étude préliminaire, trois perspectives ont été étudiées et comparées afin d'obtenir une vision la plus exhaustive possible : la perspective « autorités de santé », la perspective « patients » et la perspective « industriels du médicament ». La première étape de ce travail a consisté à identifier et mettre en regard les définitions retenues par ces trois typologies d'acteurs ainsi que les différents usages établis. Ces éléments ont été complétés par des entretiens ainsi qu'un questionnaire à destination des adhérents du Leem.

2.1. Définition des indicateurs patients

2.1.1. La perspective « Autorité de santé »

- **PROMs**

Une analyse des définitions données par différentes autorités publiques françaises et internationales² a mis en lumière un consensus fort concernant les PROMs. Ils sont ainsi définis comme des **indicateurs de résultat des soins** reçus par le patient, sur la base d'un **questionnaire validé auto-administré** par ce dernier, **sans interprétation** par un acteur tiers (médecin, infirmière, etc.). Les PROMs **évaluent majoritairement la qualité de vie**, ou certaines de ses dimensions spécifiques telles que le fonctionnement physique ou le bien être psychologique.

- **PREMs**

Le consensus identifié pour les PROMs semble moins clair pour les PREMs, avec la mise en lumière **d'un certain manque de lisibilité de ce que recouvrent ces indicateurs et des difficultés pour identifier les cas d'usages applicables au médicament**. De façon générale, ils permettent la **mesure du niveau de satisfaction du patient et de partager son expérience à chaque étape de son parcours de soins** : satisfaction quant à une hospitalisation, relations avec les prestataires de soins y compris les soins et informations qu'ils reçoivent des professionnels de santé et des structures de soins, etc. Ces mesures sont réalisées sur la base de **questionnaires destinés au patient**, comprenant des indicateurs de satisfaction et d'expérience.

Contrairement aux PROMs, il existe peu, voire pas, de références à la manière dont les questionnaires sont construits et administrés aux patients. Leur cadre semble ainsi plus large et moins structuré.

- **Indicateurs « non structurés »**

Ces indicateurs ne sont pas évoqués par les autorités de santé, toutefois des éléments qualitatifs sur la perspective patient sont introduits via les contributions d'associations de patients lors des évaluations ou en tant que participants aux instances.

² Haute Autorité de Santé (HAS), Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), ministère des Solidarités et de la Santé, Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA), Organisation de Coopération et de Développement Economiques (OCDE)

2.1.2. La perspective « Patient »

▪ PROMs

Comme pour les autorités de santé, une analyse des définitions publiées par différentes associations de patients françaises a mis en exergue un consensus concernant les PROMs. Ces définitions renvoient, par ailleurs, à celles des institutions précédemment citées et définissent ainsi les PROMs comme des **mesures de résultats** rapportées **par le patient** ou par son entourage, au moyen principalement de **questionnaires de qualité de vie validés**.

▪ PREMs

Un nombre de définitions plus réduit a été identifié concernant l'expérience patient, ne permettant pas de conclure à un consensus aussi visible que celui des PROMs. Les principaux éléments relevés permettent de noter que les PREMs permettent la **mesure d'expérience, par le patient, au sein du système de santé**. Aucune notion concernant les méthodologies à employer ou les applications ne sont citées.

▪ Indicateurs « non structurés »

Les recherches menées dans le cadre de la rédaction de cette note ont montré qu'il existe une multitude d'indicateurs patients en dehors des PROs et des PREs. Ces indicateurs, qualifiés de « non structurés » dans la suite de ce document, sont utilisés de façon moins formalisée, principalement en amont du développement clinique pour la définition du besoin médical et des attentes des patients, ou bien en post-commercialisation afin de documenter et d'optimiser les usages en pratique courante. Ils sont donc définis comme des moyens d'évaluation de la **satisfaction du patient**, de ses **attentes concernant le médicament/dispositif examiné** et de son **expérience** tout au long du processus de soins. Cette définition demeure **évolutive** selon le contexte et la question étudiée, mais également selon la validité d'un indicateur, son usage et son appropriation. Certains des indicateurs aujourd'hui non structurés pourraient être considérés à terme comme des PROs ou des PREs et être utilisés en routine puis évalué par les autorités de santé, au fur et à mesure :

- De la diffusion de leur usage par les différents acteurs,
- De l'évolution de leur degré de validation scientifique et/ou institutionnelle

Il est également intéressant de noter que les indicateurs actuellement validés ne sont pas obligatoirement ceux qui sont les plus représentatifs aux yeux des patients. Une étude conduite auprès d'associations de patients et de leur adhérents (plus de 300 patients impliqués) dans le cadre du rapport de l'Institut Montaigne : Système de santé « soyez consultés »³ avait pour objectif d'illustrer les indicateurs qui comptent pour les patients. Selon cette étude, **un intérêt plus important serait porté par le patient aux indicateurs de résultats**, qu'ils soient rapportés par le patient lui-même (PROMs) ou par un clinicien (CROMs, *clinician reported-outcomes measures*) **comparativement aux PREMs** qui correspondent pour eux à des indicateurs de processus portant sur des aspects administratifs (tenu du dossier médical, qualité de la chambre ou du repas lors d'une hospitalisation, etc.) plus que sur le vécu de la maladie/du soins du patient.

³ Institut Montaigne : Système de santé « soyez consultés ». Rapport avril 2019

2.1.3. La perspective « Industriel du médicament »

Afin d'obtenir la perspective « industriels du médicament » sur la définition à appliquer aux différentes catégories d'indicateurs patients et récolter leur opinion sur leur(s) niveau(x) d'intégration, un questionnaire a été administré auprès des adhérents du Leem. Au total, 52 réponses ont été recueillies auprès de 28 entreprises. Une série d'entretiens (n=4) a également été réalisée afin d'obtenir une vision plus détaillée.

▪ PROMs

Il existe un alignement important des industriels du médicament concernant les PROs qu'ils définissent comme un **indicateur de résultat** selon la **perspective propre au patient, sans interprétation** par un acteur tiers. Ces indicateurs sont mesurés grâce à des **questionnaires standardisés de qualité de vie** (les questionnaires peuvent être génériques, utilisables quelle que soit la pathologie, ou spécifiques d'une pathologie) directement renseignés par le patient ou l'aidant. Cette définition rejoint celle évoquée par les autorités de santé.

Les industriels perçoivent les PROMs comme un outil clairement intégré dans le cycle de vie du médicament, notamment au cours de la phase d'évaluation. De la demande d'accès précoce à la mise sur le marché des médicaments, ces indicateurs sont collectés et évalués à différents niveaux comme détaillé dans **Tableau 1** (Usage des indicateurs patients au long du cycle de vie du médicament) de la partie 2.2.

▪ PREMs

Au contraire des PROMs, la définition des PREMs est peu claire aux yeux des industriels et leur perception apparaît comme plus large que ce qui est proposé par les autorités de santé. Ainsi, ils définissent les PREMs comme la **capture de la perception du patient sur l'expérience de soins** ou le service reçu, mesuré par de nombreux indicateurs, non nécessairement validés, recueillis via questionnaires ou enquêtes (ex : temps d'attente, accès aux services, implication dans la décision, qualité de la communication, etc.).

Pour les industriels, l'usage des PREMs est difficile transposable au médicament dans les usages et définitions actuelles des autorités mais peuvent recouper de très nombreuses informations utiles (fardeau de la maladie, expérience avec le traitement, modalités d'administration, solutions connectées).

Synthèse

Dans l'ensemble les **PROMs sont bien connus et identifiés** par toutes les parties prenantes avec une intégration dans les processus qui semble bien établie, et cela tout au long du cycle de vie du médicament.

Au contraire les **PREMs sont moins connus et leur applicabilité au médicament peu claire**. En dehors des PROs et PREs, il existe une multitude d'**indicateurs non structurés, pour lesquels il n'y a pas de définition identifiée**. On retrouve surtout de nombreux exemples d'application mais non repris/reconnus par les autorités, ce qui explique très probablement leur faible développement aujourd'hui.

L'intégration des PROMs et PREMs dans l'écosystème français actuel

L'usage des PROMs et PREMs est variable au cours du cycle de vie du médicament. La **Figure 1** représente l'ensemble de ces étapes et met en évidence les moments où ces mesures sont mobilisées.

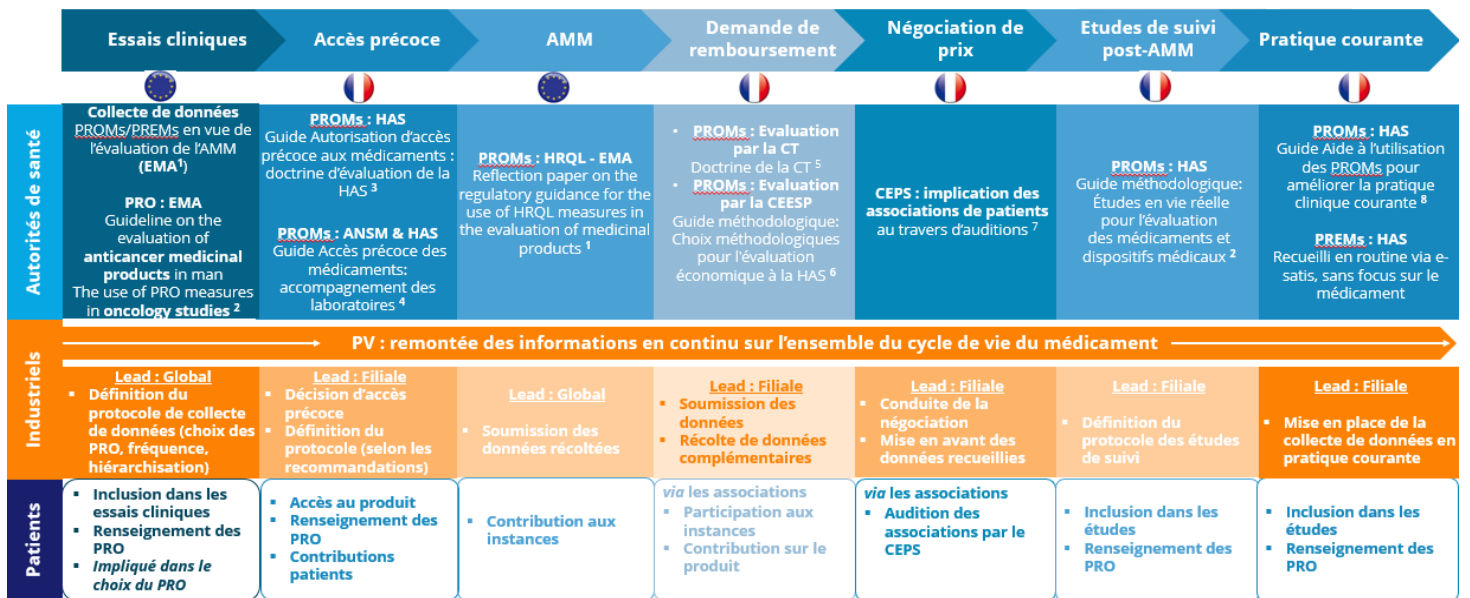


Figure 1 - Cycle de vie du médicament et usage des PROMs et PREMs

Ainsi, les PROMs apparaissent comme intégrés tout au long du cycle de vie du médicament et de façon formalisée, du niveau européen au niveau national. A l'inverse, les PREMs sont mesurés en bout de course et à l'échelle du système de soins principalement. Pour le médicament, ils sont principalement recueillis de façon informelle par les industriels avant la mise en place des essais cliniques pour définir les besoins des patients, y compris par des indicateurs non structurés.

En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) préconise de prendre en compte la perspective patient dans la plupart de ses guides méthodologiques et ce, du déploiement des essais cliniques à la mise

en place des études post-inscription. Dans ce cadre, **les degrés de prise en compte de la perspective patient sont variables mais sans impact explicite direct sur l'évaluation et la prise en charge des médicaments**. Des éléments de détails sont retrouvés dans le **Tableau 1**.

Tableau 1 – Usage des indicateurs patients au long du cycle de vie du médicament

Etape du cycle de vie	Demande des autorités de santé	Réponse des industriels et niveau de prise en compte	Intervention des patients et niveau de prise en compte	Conclusion
Essais cliniques	<p>Il existe des recommandations claires au niveau européen sur le choix des PROs et leur mode de recueil :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluer ou justifier la valeur ajoutée du PROM ; - Examiner si la collecte de PROMs peut détecter des effets significatifs et faire une différence dans les conclusions de l'étude et dans l'évaluation du rapport bénéfice/risque. 	<p>La majorité des essais cliniques, principalement les phases III, mis en place par les industriels du médicament intègrent des PROMs, génériques et/ou spécifiques, portant sur la qualité de vie ou ses dimensions / les symptômes de la maladie afin de répondre aux enjeux de l'évaluation future.</p>	<p>Certaines initiatives complémentaires au simple recueil de PROs sont déployées, dans une logique de « patient-centricity ». Des études de préférences patients utilisées en amont des essais cliniques permettent de définir les besoins et les indicateurs qui comptent pour les patients. L'organisation de boards patients au cours desquels les objectifs cliniques et les critères principaux et secondaires à intégrer aux essais cliniques sont validés avec des patients atteints de la pathologie concernées ont également été cités.</p>	<p>Il s'agit d'une phase centrale de recueil de données (principalement des PROs) qui conditionnent les futures évaluations qui seront faites par les autorités sur la base des données recueillies. Cependant un certain nombre d'indicateurs (PREMs ou indicateurs non structurés) sont recueillis en amont afin de définir les besoins et priorités des patients.</p>
Accès précoce	<p>La HAS recommande d'intégrer un auto-questionnaire spécifique de la maladie (PROMs), dès lors que la mesure est pertinente en pratique courante. En l'absence d'outils déjà développés et validés, il est recommandé de prendre avis auprès d'associations de patients et de sociétés savantes, pour l'identification des variables d'intérêt, notamment celles concernant l'efficacité et la qualité de vie.</p>	<p>Les industriels du médicament intègrent bien ces indicateurs patients dans les données à remonter. Cependant, ils rapportent des difficultés pour atteindre le niveau de qualité et de complétude des données de qualité de vie exigées par les autorités au cours de l'accès précoce (<10% de données manquantes), en sus des contraintes réglementaires entourant ces données (CNIL).</p>	<p>Depuis juillet 2021, les associations de patients et représentants d'usagers peuvent contribuer à l'évaluation des médicaments en vue d'une autorisation d'accès précoce qui permet à des patients d'accéder à des traitements avant leur autorisation de mise sur le marché (AMM) ou avant leur remboursement pérenne par l'Assurance maladie⁴.</p>	<p>La définition des besoins et indicateurs qui comptent pour les patients a été intégrée par les autorités qui attendent une prise en compte et un recueil pour bénéficier d'un accès précoce.</p>
AMM	<p>Au niveau européen, il existe des recommandations claires sur le choix des PROs et leur mode de recueil ainsi que des</p>	<p>Entre 2006 et 2010, l'EMA a approuvé 54 produits (21,8%) qui incluaient des critères de PRO, dont 16 produits (29,6%) qui avaient des résultats sur la qualité de vie. Cependant,</p>	<p>Pas d'intégration des patients au niveau de la procédure centralisée d'autorisation de mise sur le marché</p>	<p>Ces données n'impactent que peu ou pas l'obtention d'une AMM car l'évaluation se fait principalement sur des CROMs</p>

⁴ Contribuer à l'évaluation des médicaments en vue de leur remboursement ou d'une autorisation d'accès précoce. ARTICLE HAS - Mis en ligne le 14 janv. 2022

Enjeux et leviers autour des PROMs et des PREMs

Etape du cycle de vie	Demande des autorités de santé	Réponse des industriels et niveau de prise en compte	Intervention des patients et niveau de prise en compte	Conclusion
	recommandations spécifiques sur les PROMs à utiliser selon les pathologies (par exemple dans la SEP).	cette analyse est ancienne et une mise à jour sur la base des rapports des 10 dernières années permettrait de montrer l'évolution de l'intégration des PRO au niveau européen.		
<p style="text-align: center;">Demandes de remboursement</p>	<p>Comme stipulé dans les recommandations de la HAS, l'absence de données de qualité de vie peut, dans certains cas, impacter négativement l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR). Cependant, il reste difficile de savoir dans quelle mesure cela est applicable en l'absence d'exemple précis.</p> <p>Pour l'évaluation médico-économique, l'EQ-5D-5L est le questionnaire recommandé et une matrice de valorisation des préférences de la population française est appliquée pour transformer les réponses en valeurs quantitatives.</p> <p>Une initiative d'harmonisation au niveau européen est en cours entre l'EMA et l'EUnetHTA pour une meilleure utilisation des PROMs dans le cadre des plans de génération de preuves.</p>	<p>La remontée de ces indicateurs est parfois réalisée avec des faiblesses méthodologiques (critère non hiérarchisé, pas toujours validé) au regard des attentes des autorités, ce qui peut s'expliquer par le faible niveau de prise en compte par les autorités des PROMs.</p>	<p>Les associations de patients et les représentants d'usagers sont sollicités depuis septembre 2017 pour contribuer à l'évaluation des médicaments et des dispositifs médicaux en vue de leur remboursement. Cette contribution permet d'éclairer la commission de la transparence (CT), et le cas échéant, la commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) si le médicament fait l'objet d'un avis d'efficacité. Erreur ! Signet non défini.</p> <p>Par ailleurs depuis 2018 des représentants d'usagers siègent parmi les membres des commissions réglementées de la HAS en charge de l'évaluation des produits de santé.⁵</p>	<p>Trois rapports d'évaluation de médicaments ont été analysés⁶ afin d'illustrer l'intégration des PROMs et PREMs dans l'écosystème français. Aux termes de cette comparaison, il a été conclu que, bien que la collecte de données de qualité de vie soit une exigence clairement établie par les autorités de santé, la prise en compte de ces données lors de la décision de remboursement au terme de l'évaluation reste minime et peu explicite.</p> <p>Aussi, des contributions d'associations ont été retrouvées, cependant leur poids dans la décision n'est pas détaillé. Leur poids est implicite et semble ainsi variable dans le vote de la décision finale.</p>

⁵ Décret n° 2018-444 du 4 juin 2018 relatif à certaines commissions spécialisées de la Haute Autorité de santé

⁶ KYMRIA (tisagenlecleucel)/ DUPIXENT (dupilumab)/ Kaftrio (ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor)

Enjeux et leviers autour des PROMs et des PREMs

Etape du cycle de vie	Demande des autorités de santé	Réponse des industriels et niveau de prise en compte	Intervention des patients et niveau de prise en compte	Conclusion
Négociation de prix	Il n'existe pas de recommandation de la part du Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) concernant l'intégration d'indicateurs patients. Le processus de négociation se fonde principalement sur l'évaluation précédemment faite par les autorités.	Les réponses des industriels du médicament sont limitées par les dispositions conventionnelles qui accordent peu de place à la perspective patient : indirectement via les avis CT et CEESP et les auditions d'associations d'usagers.	Des auditions des associations de patients et des représentants d'usagers sont possibles mais pas systématiques (ex : audition de Vaincre la Mucoviscidose à sa demande dans le cadre de l'évaluation de la spécialité Kafrio®).	La place de la perspective patient dans la négociation de prix n'est pas actuellement clairement établie.
Etudes de suivi post-AMM	La HAS préconise d'intégrer un auto-questionnaire (PROMs) collectant des données permettant d'analyser la qualité de vie des patients et/ou toutes autres mesures pertinentes pour les patients. L'absence d'utilisation d'un PROMs doit être systématiquement justifiée lors du dépôt du protocole de l'étude post-inscription.	Les études menées par les industriels du médicament intègrent principalement les demandes de la HAS. Les PROMs sont concernés principalement via l'intégration de questionnaires génériques ou systémiques s'il y a un besoin de données de qualité de vie. Dans certains cas les industriels profitent de ces études pour intégrer un objectif complémentaire (ex : collecte d'un endpoint d'intérêt pour la communauté médicale apparu depuis le lancement du produit telle qu'une nouvelle échelle de handicap non reconnu par la HAS, etc.)		L'intégration de la perspective patient par les industriels du médicament répond principalement à des demandes des autorités. Mais ces indicateurs patients peuvent également être remontés si un besoin précis a été identifié par le laboratoire.
Pratique courante	Il n'existe pas de recommandations des autorités de santé concernant la remontée de ces indicateurs au cours de la pratique courante.	La pharmacovigilance est très bien structurée et respectée par les industriels, bien que ne correspondant qu'en partie à des indicateurs patients (est remontée par le médecin et ne rentre donc pas dans la définition consensuelle de PREMs). Certaines initiatives complémentaires existent, telle que l'analyses des réseaux sociaux, des verbatims, à l'initiative des industriels (forums, etc.) Ces initiatives pourraient être, à terme, être structurés pour	Les patients s'impliquent de plus en plus dans la remontée de leur expérience et leur vécu, au-delà de la relation avec les professionnels de santé : structuration associative, remontée sur les réseaux sociaux, forums, etc. Ces initiatives sont en pleins développement et la mise en place d'actions de <i>social listening</i> , pour la remontée de données de	Les indicateurs recueillis en pratique courante dépendent fortement des contextes médicaux et des produits. Ils sont souvent le fruit d'initiatives industrielles non systématisées ou publiées avec un degré de structuration variable.










Enjeux et leviers autour des PROMs et des PREMs

Etape du cycle de vie	Demande des autorités de santé	Réponse des industriels et niveau de prise en compte	Intervention des patients et niveau de prise en compte	Conclusion
		faciliter la remontée de données de pharmacovigilance.	pharmacovigilance notamment, sont parfois retrouvées.	

Synthèse

Bien que des indicateurs patients soient remontés **tout au long du cycle de vie du médicament**, leur **degré de maturité**, leur **niveau d'intégration** et leur impact sur le processus décisionnel des autorités de santé est aujourd'hui limité.

L'usage des PREMs et autres indicateurs non structurés fait l'objet **d'initiatives non systématiques de la part d'industriels** avec des degrés de structuration variable.

	Autorités	Industriels	Patients
PROMs	 <p>Faible reconnaissance et impact limité sur la prise de décision</p>	 <p>Usage courant pour l'évaluation de la qualité de vie</p>	 <p>Implication dans leur recueil, peu dans la définition des indicateurs</p>
PREMs	 <p>Pas d'usage documenté pour le médicament</p>	 <p>Initiatives peu structurées et peu publiées</p>	 <p>Implication dans leur recueil, peu dans la définition des indicateurs</p>
Indicateurs non structurés	 <p>Via les contributions d'associations de patients uniquement</p>	 <p>Initiatives peu structurées et peu publiées</p>	 <p>Remontée des indicateurs, retours qualitatifs</p>

3. Usage des PROMs et PREMs dans le cadre de l'évaluation du médicament à l'étranger et comparaison avec la France

3.1. Définitions et usages à l'étranger – exemples du benchmark

La situation française a été comparée à celles de quatre pays reconnus pour avoir mis en place des procédures intégrant des indicateurs patients pour évaluer leur système de santé. Pour cela, une analyse des recommandations et des décisions des agences nationales d'évaluation des technologies de santé a été menée afin de déterminer la place des PROMs et PREMs dans l'évaluation du médicament aux Etats-Unis, au Royaume-Uni, en Suède et aux Pays-Bas. L'objectif était ici d'identifier de potentielles pratiques bénéfiques pouvant être appliquées à la France pour encourager le développement de l'intégration d'indicateurs patients.

▪ PREMs

Il est tout d'abord intéressant de noter que la définition des PREMs n'est pas systématiquement rapportée par les agences d'évaluation intégrées au scope de l'étude. C'est notamment le cas de la FDA (*Food and Drug Administration*) et du ZIN (*Zorginstituut Nederland*) qui ne se positionnent pas sur le sujet. Pour les autres, la définition de PREMs est proche de celle faite par la HAS.

Concernant l'intégration aux pratiques, comme pour la France, les agences d'évaluation des pays du benchmark n'évoquent pas les PREMs dans les recommandations relatives au processus d'évaluation du médicament. Toutes les initiatives portées par les pouvoirs publics concernant les PREMs identifiées dans la littérature ne portent que sur l'évaluation des pratiques professionnelles et prises en charge au sein des établissements de santé et ne sont pas spécifiques au médicament.

▪ PROMs

Pour les PROMs, **les définitions des agences nationales concernées par cette étude sont proches de la définition donnée par la HAS.** Elles reposent sur des mesures rapportées par le patient directement, qui portent sur son état de santé et sa qualité de vie, via des questionnaires validés.

La France est le seul pays pour lequel une recommandation claire sur l'usage des PROMs dans le cadre de l'évaluation clinique a été retrouvéé, bien que son impact dans l'évaluation soit limité.

Pour **l'évaluation économique**, les principales différences observées portent sur l'impact des PROMs et le type de sources pouvant être utilisées :

- La qualité de vie est beaucoup plus considérée dans le processus d'évaluation et l'accès au remboursement au Royaume-Uni par rapport à la France : le Royaume-Uni définit le QALY, mesuré par l'EQ-5D (PROM), comme un critère d'accès au remboursement via l'évaluation médico-économique alors qu'il ne s'agit pas d'un critère d'accès au remboursement en France (mais peut impacter la négociation de prix).
- La Suède et les Pays-Bas offrent la possibilité d'avoir recours à d'autres échelles de mesure de la qualité de vie (PROMs), telles que le SF-6D et la HUI-3, alors que la France et le Royaume-Uni se limitent à l'EQ-5D. Les Etats-Unis sont le seul pays ne se positionnant pas sur l'usage de tels

questionnaires, probablement car ils ne conduisent pas d'évaluation économique à l'échelle nationale.

La possibilité de consultation des associations patients dans le processus de décision est présente dans 3 des pays étudiés, dont la France. Une différence existe aux Pays-Bas où il ne s'agit pas de contribution de patients lors du processus décisionnel mais plutôt d'impliquer les associations de patients à participer activement à la mise en place et à la réalisation de la recherche de résultats dans le but de constituer le dossier du produit en vue d'une évaluation.

3.2. Démarches internationales visant à déployer des indicateurs patient

Il est également intéressant de noter qu'en dehors des actions portées par les pouvoirs publics, un certain nombre d'initiatives nationales ou internationales sont actuellement déployées, démontrant les dynamiques communes autour de la perspective patient :

- **Le groupement ICHOM** (International Consortium for Health Outcomes Measurement), est **une ONG à but non lucratif qui diffuse des instruments standardisés et validés à l'échelle internationale**. L'ICHOM s'emploie à développer un nouveau paradigme axé sur les résultats de santé - les résultats qui comptent le plus pour les patients. L'objectif final est un monde où les patients demandent à leurs médecins des résultats significatifs, et où les médecins peuvent répondre par des réponses fondées sur des données.⁷
- **L'initiative PROMIS** (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System) aux Etats-Unis, financé par le NIH (National Institutes of Health), a pour objectif de structurer un ensemble de mesures centrées sur la personne qui évalue et surveille la santé physique, mentale et sociale des adultes et des enfants. Ces mesures peuvent être utilisées en population générale et chez les personnes vivant avec des maladies chroniques. De façon similaire à l'ICHOM, **cette initiative vise à valider et standardiser une banque d'item de PROMs**.
- **L'initiative EUPATI** (Académie européenne des patients sur l'innovation thérapeutique) est issue d'un partenariat public-privé multipartite, initialement hébergé par l'European Patients' Forum (EPF), et est aujourd'hui établie comme une fondation indépendante à but non lucratif aux Pays-Bas. Cette initiative **vise à informer, former et impliquer les représentants des patients dans la R&D de médicaments** afin d'améliorer les traitements médicaux. Pour se faire l'initiative fournit des formations, supports, informations et plateformes d'échanges pour les patients et acteurs impliqués dans la R&D.
- L'Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE) a lancé en 2017 **l'initiative PaRIS** (*Patient-Reported Indicators Survey*). Dans le cadre de cette initiative, l'objectif fixé par les Ministres de la Santé des pays membres de l'OCDE est de **développer des indicateurs de résultats de type PROMs, communs et comparables** au sein de l'Organisation, afin de rendre

⁷ Site internet: ichom.org. Find Out How ICHOM Support Patients, Providers & Industry.

les systèmes de santé plus centrés sur le patient grâce à une mesure systématique des marqueurs de la qualité de vie de celui-ci.

Synthèse

Au niveau international la définition des PROMs fait consensus et est alignée sur celle utilisée en France par la HAS. Seule cette dernière fournit des recommandations explicites sur l'usage des PROMs dans l'évaluation clinique. De façon générale, **les recommandations sur l'usage des PROMs à l'international concernent principalement l'évaluation médico-économique et l'EQ-5D**. Des spécificités nationales peuvent aboutir à une prise en compte plus large que l'EQ-5D et l'intégration de l'évaluation économique dans le processus décisionnel diffère selon les contextes nationaux.

L'implication des patients dans le processus de décision *via* des consultations d'associations est présente dans 3 des pays étudiés, dont la France.

Concernant les PREMs, comme pour la France, les initiatives rapportées par les agences nationales d'évaluation ne concernent pas spécifiquement le médicament mais l'évaluation de la qualité de soins (pratiques professionnelles et établissements de santé). A noter que **la définition de ces indicateurs n'est pas systématique rapportée par les agences nationales.**

Enfin, **des initiatives internationales visant à promouvoir l'intégration de la perspective patient dans l'évaluation du médicament ont été identifiées. Elles concernent principalement la définition et diffusion d'indicateurs validés et standardisés**, en accord avec les attentes de patients.

4. Périmètre de légitimité des industriels du médicament et valorisation de l'usage des PROMs et des PREMs

A ce jour, les PREMs ne sont pas appliqués au médicament et l'intégration des PROMs, bien qu'assez étendue chez les industriels, n'est principalement reconnue par les autorités qu'au cours de la phase d'évaluation, avec un impact faible sur l'accès au remboursement et la valorisation des thérapies. Dans une logique d'amélioration des pratiques intégrant les retours patients, faire évoluer notre système vers un développement de l'usage et la reconnaissance de ces indicateurs sur l'entièreté du cycle de vie du médicament par l'ensemble des parties semble donc essentiel. Une série de recommandations ont été identifiées afin de répondre aux principales limites du développement des indicateurs patients. Ces limites s'articulent autour de 5 thématiques :

Absence de définition consensuelle du scope des indicateurs

La moindre intégration des PREMs et autres indicateurs patients non structurés par rapport aux PROMs s'explique tout d'abord par un manque d'alignement entre les différentes parties prenantes (autorités de santé, industriels du médicament, patients) concernant la définition de ces concepts. En l'absence d'une définition claire et partagée par tous les acteurs, il est difficile de développer l'intégration de ces indicateurs – et donc de la vision des patients - dans une logique de valorisation des produits de santé, et plus spécifiquement du médicament.

Recommandation 1 : Un travail collégial regroupant les autorités de santé, les représentants des usagers et les industriels du médicament pourrait être déployé afin de définir collectivement la notion de PREMs et d'indicateurs patients non structurés dans le cadre spécifique du médicament. De la même manière, un socle de validation méthodologique commun pourrait être coconstruit. En raison de l'absence de définition dans certains pays européens, ce travail pourrait être réalisé au niveau de l'EMA, en collaboration avec les agences d'évaluation des technologies de santé nationales, facilitant par la suite l'implémentation de ces indicateurs dans un environnement international.

Recommandation 2 : Sur la base du travail collégial mené sur les PREMs et autres indicateurs non structurés (recommandation 1), un groupe de travail interindustriels porté par le Leem pourrait avoir la charge de développer un support de formation commun pour les entreprises du médicament. Ce travail pourrait s'appuyer sur les filières académiques traitant de l'expérience patient existantes (Institut Français de l'Expérience Patient (IFEP), etc.) et pourrait être complété par la création d'un réseau d'experts externes pouvant être actionné au besoin par les industriels du médicament.

Manque de valorisation des indicateurs patients par les autorités de santé

Le deuxième frein majeur limitant l'intégration des indicateurs patients dans le cycle de vie du médicament concerne leur faible valorisation par les autorités de santé, qui s'exprime de deux manières :

- L'analyse d'exemples concrets a permis de montrer une souplesse limitée des autorités de santé dans le choix des indicateurs pouvant être récoltés et versés aux dossiers d'évaluation du médicament. L'EQ-5D est le seul questionnaire cité dans les recommandations de la HAS et les

indicateurs moins structurés ou spécifiques sont pris en compte de manière hétérogène et parcellaire.

- La lecture des guides et recommandations publiés par la HAS ne permet pas de mettre en lumière l'impact qui peut être attendu par les industriels concernant l'usage d'indicateurs patients sur l'évaluation clinique et économique du médicament (niveau de SMR ou d'ASMR associé à un gain de qualité de vie démontré par exemple).

Les investissements importants des industriels du médicament en termes de temps et de finances pour se plier aux exigences méthodologiques posent question lorsque la valorisation de ces indicateurs par les autorités de santé est peu lisible, que ce soit dans le cadre de l'évaluation du médicament ou au-delà de ce processus.

Recommandation 3 : Une extension des indicateurs patients par la HAS à des éléments moins structurés lorsque l'usage d'indicateurs validés est complexe permettraient une intégration plus large de ces notions à un panel plus large de thérapies. En effet, pour certaines pathologies, il n'existe pas de questionnaires spécifiques validés permettant, rendant complexe la prise en compte de la qualité de vie dans les processus actuels. Certains pays, comme les Pays-Bas ou la Suède ont déjà pris cette voie (prise en compte de l'estimation par des experts cliniciens et des experts du domaine des mesures de la qualité de vie lorsqu'aucune autre méthodologie validée n'est implémentable). Afin de conforter les résultats obtenus, l'usage d'indicateurs non validés pourrait être obligatoirement associé à une intervention de représentants des usagers lors des phases d'évaluation du médicament afin d'éclairer l'information rendue par ces indicateurs au regard des attentes et du vécu des patients.

Recommandation 4 : Pour pallier le manque de lisibilité actuel des recommandations des autorités de santé quant à l'impact de l'intégration des indicateurs patients dans les processus d'évaluation du médicament, une grille de lecture claire et détaillée, coconstruite par la HAS, le CEPS et des représentants des usagers pourrait être mise à disposition des industriels du médicament. Cette grille présenterait les conséquences précises attendues sur la décision, qu'elles soient positives ou négatives, selon les résultats obtenus au cours des essais cliniques. Avec ce niveau de lisibilité supérieur, le niveau de qualité des indicateurs patients versés aux dossiers d'évaluations déposés par les autorités pourrait s'élever.

Recommandation 5 : La valorisation des indicateurs patients peut aller plus loin que la seule phase d'évaluation et leur remontée tout au long de la commercialisation du médicament peut s'accompagner de la mise en place de modalités de paiement à la performance. Ces accords de performance doivent être discutés entre le Leem et le CEPS et pourraient être inscrits dans l'accord-cadre.

Recommandation 6 : A ce jour, les auditions des représentants des patients dans les processus décisionnels ne sont pas automatiques. Or, il a été démontré que leur intégration peut être importante et donner de la visibilité aux décideurs sur l'impact réel de la maladie, le besoin médical ou encore la préférence patient (ex : audition de l'association Vaincre la Mucoviscidose lors de l'évaluation de Kaftrio par le CEPS). Faire évoluer la procédure d'évaluation des autorités en ce sens, en systématisant les auditions des représentants d'usagers ou de patients experts lors des phases d'évaluation, au même titre que les experts médicaux, permettrait d'homogénéiser les pratiques.

Difficultés liées au recueil de données

Plusieurs problématiques directement liées à la collecte des indicateurs auprès des patients ont également été mises en lumière. En premier lieu, le niveau de connaissances des patients et des professionnels de santé sur l'usage et l'importance du recueil de ces indicateurs est limité en raison du faible niveau d'informations grand public disponible et le manque de communication. En l'absence d'une vision claire sur le scope d'usage de ces indicateurs et leur impact possible sur la qualité de la prise en charge, leur recueil est souvent dépriorisé, au profit d'indicateurs remontés par les cliniciens (CROs, *Clinician-Reported Outcomes*).

La lourdeur administrative de certains processus de remontées de données (essais cliniques, etc.) et le temps que cela demande expliquent également la faible mobilisation pour la collecte des indicateurs patients. La sollicitation importante des patients pour répondre à un nombre important de questionnaires impacte le niveau de complétude des questionnaires, limitant la possibilité d'utiliser ces indicateurs par la suite. D'autre part, la complexité des processus de gestion, de sécurisation, de stockage et d'accès aux données collectées (délais, démarches administratives, etc.) est également un facteur limitant.

Recommandation 7 : Afin d'améliorer le niveau de compréhension et d'adhésion des patients et des professionnels de santé, les industriels du médicament pourraient jouer un rôle de facilitateur en mettant en place des actions de sensibilisation sur l'importance de ces indicateurs dans l'amélioration de la qualité des soins, et plus particulièrement l'intérêt pour le médicament. Cette sensibilisation pourrait passer par le développement d'outils de communication en partenariat avec des associations de patients et des sociétés savants.

Recommandation 8 : La mise en place systématique d'outils de recueil numérique transverses aurait un impact fort sur l'optimisation du temps des professionnels de santé et des patients. Ces outils permettraient un gain de temps pour l'ensemble des parties prenantes, une optimisation des taux de réponse ainsi que la facilitation de l'analyse des données.

Recommandation 9 : Une simplification et une accélération des conditions de recueil et d'accès aux données participerait à la démocratisation de leur implémentation et de leur usage par les industriels du médicament.

Complexité des processus internes

Au sein des entreprises pharmaceutiques, les processus de collecte et d'intégration des indicateurs sont souvent hétérogènes, interlocuteurs-dépendants (équipes médicales, marketing, accès au marché, etc.) et parfois mal définis. Les principales raisons citées par les industriels expliquant cet écueil sont un manque de formation des collaborateurs, des processus non formalisés au niveau de la filiale, ou encore des aspects encore trop expérimentaux ou ponctuels de certaines initiatives (études de préférence patients, etc.)

Recommandation 10 : En plus de la formation la formalisation d'une approche *Patient-Centered* priorisant les indicateurs qui comptent pour les patients (dont les PROMs et certains CROMs) au sein

de chaque laboratoire permettrait de répondre à cet écueil. Pour cela, il semble nécessaire d'impliquer les patients dans le choix des indicateurs qui comptent pour eux au plus tôt du cycle de vie du médicament, et cela dès la phase de recherche et développement. Une logique unique autour du patient peut être mise en place en se basant sur des activités telles que le déploiement de board de patients au moment de la définition des protocoles des phases pivots. Ce travail de formalisation doit s'accompagner d'une communication interne sur l'intégration de la perspective patient.

Alignement international

Les entreprises pharmaceutiques évoluant dans un contexte international, il existe parfois des difficultés d'alignement entre les filiales France et les équipes Globales. Bien que l'avis des filiales soit récolté de manière quasi-systématique, notamment pour la définition des critères d'évaluation à intégrer aux essais cliniques, leur implémentation n'est pas toujours systématique. En effet le poids de certains marchés, tels que les Etats-Unis, ou la diversité des spécificités nationales obligent à faire des choix et ne permettent pas toujours l'intégration de certains critères.

Recommandation 11 : L'alignement et l'harmonisation des indicateurs recommandés par les autorités à partir des standards internationaux pourrait faciliter les échanges à l'échelon global, dans la mesure où il n'existe pas de disparités fortes de systèmes de soins et que les caractéristiques des patients soient comparables. Cette harmonisation pourrait faciliter les échanges que ce soit au sein des industriels du médicament (communication Global / filiales) ou entre les différentes agences (EMA/HAS par exemple). Pour cela, il est possible de tirer profit de l'expérience Néerlandaise (démarche EUPATI).

5. Conclusion

En dépit des limites existantes à l'heure actuelle, il existe une dynamique nationale et internationale forte autour de la prise en compte de la perspective patient dans le secteur du médicament. S'en saisir en intégrant les indicateurs patients comme un support pour améliorer les prises en charge, et cela tout au long du cycle de vie du médicament, représente une opportunité pour l'ensemble des acteurs du système de santé.

Les industriels du médicament se forment d'ores et déjà, et professionnalisent la remontée d'indicateurs patients en dehors de ceux demandés par les autorités dans le cadre de l'évaluation. En parallèle la prise en compte et la valorisation de ces indicateurs par les autorités de santé, sur toutes les étapes du cycle de vie du médicament, est en pleine expansion. Les patients, quant à eux, prennent conscience de l'existence d'un véritable enjeu et d'une dynamique d'apprentissage collective pour s'approprier et développer leur usage, notamment *via* des participations plus fréquentes aux processus d'évaluation.

Ainsi, il existe un important travail de co-construction entre toutes les parties prenantes pour permettre une intégration continue des indicateurs patients, à toutes les étapes du cycle de vie du médicament. Trois opportunités principales se dessinent pour le recueil d'indicateurs patients :

Dans un premier temps, définir et répondre aux besoins et préférences des patients

- Identifier les besoins non couverts pour y répondre
- Valoriser le développement d'un produit qui répond aux attentes des patients au-delà de l'efficacité (modalité d'administration, parcours de soins, etc.)
- Communiquer auprès des patients et professionnels de santé sur l'apport d'une thérapeutique

En second lieu, mesurer les impacts organisationnels et adapter les prises en charge

- Caractériser et documenter le parcours patient
- Optimiser les prises en charge au-delà des seuls critères d'efficacité et de la pharmacovigilance telle que remontée aujourd'hui (modalité d'administration, recueil des effets indésirables plus pertinents, etc.)

Enfin, déployer des outils numériques

- Faciliter le recueil des données grâce au digital (eCRF, dispositifs connectés, recueil vidéo en distanciel, etc.)
- Toucher un public plus large (outils de communication, usage des réseaux sociaux, etc.)
- Disposer d'informations nouvelles et complémentaires (usage des réseaux sociaux, analyses sémantiques, analyse des usages, analyse des signaux faibles sur la tolérance, etc.)