



**Les Nouveaux Ateliers de Giens,
Comme si vous y étiez...**

*Place des mesures rapportées par les patients
(PROMS/PREMS)
dans l'évaluation et la valorisation
des technologies de santé*

Coordonnateur

Isabelle Durand-Zaleski

Modérateurs

Olivier Chassany - Christophe Roussel

Table-ronde n°5

Participants

Membre du bureau	Anne	Josseran	ResMed
Coordonnateur	Isabelle	Durand Zaleski	URCEco, AP-HP
Modérateur académique	Olivier	Chassany	AP-HP
Modérateur industriel	Christophe	Roussel	Edwards Lifesciences France

Académiques		Institutionnels		Industriels	
Pascal Auquier	CHU Marseille, devt outils de mesure	Lise Alter Judith Fernandez	HAS, DEMESP HAS, DEAI	Sandrine Bourguignon	IQVIA, Real World Solutions France Université CNAM
Joude Cachoux	Int pharmacie, thèse PRO/PRE & accès au marché	Patrick OLIVIER	DR DIRECCTE, ex IVBAR, ex ARS IDF, ex DSI ELSAN,	Claire Desforges	Leem, Projets Santé Publique
Anne-Françoise Germe	CHU Lille, EUROPHARMAT	Nicolas Naïditch	AFD	Anne-Françoise Gaudin	BMS, médico-éco, médicament
Nicolas Maillard	CH Vannes, EUROPHARMAT	Clarisse Péan	ASSOMAST, Cohorte COMPARE	Estelle Haenel	Kayentis
Muriel Vray	Pasteur, méthodologiste	Catherine Rumeau-Pichon	CEPS/DM	Tao N'Guyen	JnJ, médico-éco et accès au marché
		Jean-Patrick Sales	CEPS/médicament	Nathalie Schmidely	Takeda, RWE et médico-éco médicament
		Philippe Tuppin	CNAM-TS		

CR



MÉTHODE

Table-ronde & PRxMs : définitions & cadrage

Q0

Enquête Leem/Snitem

Place et apports des PRxMs dans l'évaluation des TS?

Q1

- Est-ce utile?
- Les usages actuels par les agences et les industriels

Comment choisir des PRxMs pertinents?

Q2

- Qualité métrologique?
- Selon le contexte?

Les PRxMs en pratique

Q3

- Modalité de recueil
- Difficultés et solutions?

Valorisation des PRxMs

Q4

- Dans l'ASA/ASMR?
- La collectivité est-elle prête à rémunérer l'impact sur les PRxMS ?

PRxMs = PROMs/PREMs ; TS = technologies de santé

Table-ronde & PRxMs : définitions

Q0

Q1

Place et apports des PRxMs dans l'évaluation des TS?

→ Synthèse des reco/corpus réglementaire et usages actuels

Q2

Comment choisir des PRxMs pertinents?

→ Synthèse / *check list*?

Q3

Les PRxMs en pratique

→ Synthèse / *check list*

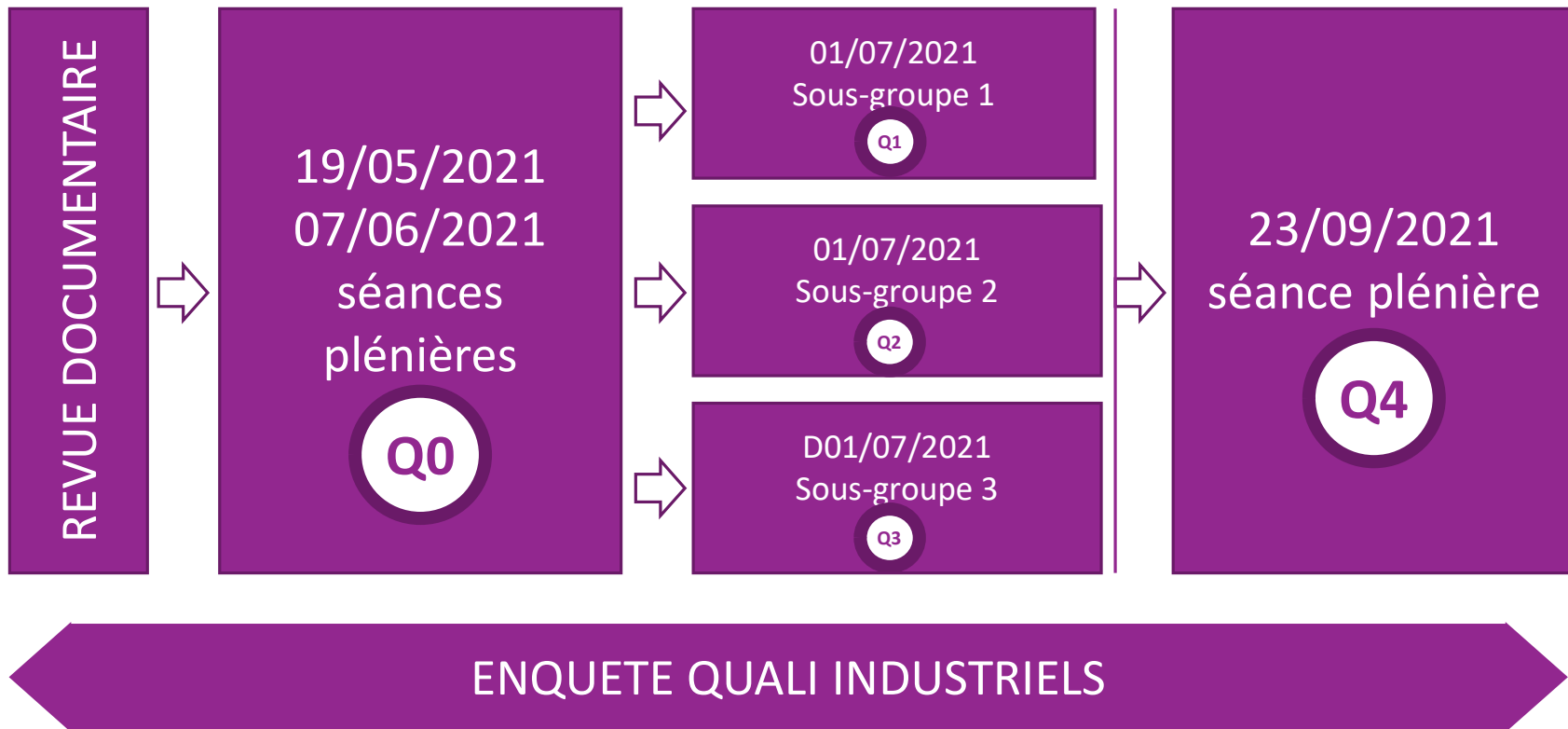
Q4

Valorisation des PRxMs

➤ Discussion / reco

PRxMs = PROMs/PREMs ; TS = technologies de santé

METHODE





ENQUETE QUALITATIVE / INDUSTRIELS

Groupes Accès au Marché
SNITEM/LEEM

1. Dans vos dossiers CNEDiMTS/Transparence (primo ou renouvellement)/appels d'offre hospitaliers, mettez-vous en avant :
 - la qualité de vie ?
 - les PROMs (en dehors de la qualité de vie) ?
 - les PREMs ?

 - Si oui, pouvez-vous donner des exemples des PROMs (y compris QdV ?) et/ou PREMs utilisés ?
2. Comment les PROMs/PREMs ont-ils été pris en compte
 - dans les avis de la HAS (résultats repris/commentés ?)
 - par les acheteurs hospitaliers/groupements d'achat?
3. Pensez-vous que la prise en compte des ces PROMs/PREMs devrait être améliorée par les autorités ? Précisez

Analyse en cours



POINTS CLÉS

Cadrage & définitions

Q0



Périmètre de la TR

CR

Inclus dans le périmètre

Contexte

évaluation des produits de santé

Utilisateurs

Groupement d'achat/acheteurs

CNEDiMTS/CT/CEESP

Évaluation hospitalière (HB-HTA)

CEPS/Payeurs

Technologie de santé

DM

médicament

numériques

diagnostic

Promoteurs

recherche académique

recherche industrielle

Temporalité

Primo-inscription

Réévaluation des TS

Réévaluation des prix

Hors périmètre

Contexte

évaluation de la qualité de la prise en charge en général (eSatis, ...)

QALYs et évaluation médico-économique

Mise sur le marché (EMA, marquage CE)

Type de données

Données non structurées (ouvertes/fermées) sur réseaux sociaux



Définitions

PRO, PROs, PROM, PROMs – Patient-Reported Outcome Measure(s)

Données rapportées par les patients / Mesure de la perception des patients

- *“A PRO is any report of the status of a patient’s health condition that comes directly from the patient, without interpretation of the patient’s response by a clinician or anyone else (FDA)” (1,2)*

Tous les concepts depuis les symptômes, fonction, qualité de vie, observance...

- *“HRQL represents a specific type/subset of PROs” (EMA) (3)*

Attention le terme « Qualité de Vie » est souvent employé à la place de PRO/PROM ou les PRO/PROM réduits à la notion de « Qualité de Vie » ...

PREM, PREMs – Patient-Reported Experience Measure(s)

Mesure de l’expérience des patients sur la qualité des soins (dispositif e-Satis: recueil auprès de patients ayant été hospitalisés. (HAS) (4)

NB : objets connectés / capteurs embarqués sur le patient ne sont pas des PROMs

(1) *Guidance for Industry PROMs: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. FDA 2009.*

(2) *Principles for Selecting, Developing, Modifying, and Adapting PRO Instruments for Use in Medical Device Evaluation. Draft Guidance FDA 2020.*

(3) *Regulatory guidance for the use of HRQL measures in the evaluation of medicinal products. EMA CPMP/EWP/139391/04, 2006.*

(4) Note de cadrage : Indicateurs de qualité perçue par le patient de type PROMS et PREMS – Panorama d’expériences étrangères et principaux enseignements. HAS 2020

Q1

Place et apports des PRxMs dans l'évaluation des TS?

- Est-ce utile?
- Les usages actuels par les agences et les industriels

CONSENSUS SUR L'INTERÊT DES PROMS

Intérêt pour l'évaluation

Accord de la TR sur l'importance de recueillir des critères de jugement mesurables par un observateur et des critères « intérieurs » au patient : « **PROMS sont un critère dur et il existe peu de situation où il ne peuvent pas être utilisés** »

Intérêt pour l'information

Les PROMs/PREMs sont utiles pour l'information du patient (individuel ou associations) et la prise de décision partagée du choix thérapeutique.

Usages actuels

Recommandation des Autorités de santé reconnaissant place des PROMs pour apprécier le bénéfice d'une technologie de santé (HAS, EUNetHTA, EMA, FDA) et même des aliments (EFSA).

Collecte habituelle des PROMs par les industriels du médicament et plus hétérogène pour les DM.

Pas ou peu de collecte des PREMs à ce jour

→ intérêt dans les futures évaluations de l'Impact Organisationnel?

Compte tenu de l'importance des PROMs, **attentes méthodologiques de la HAS sont similaires** à celles des autres critères de jugement.

Confrontation à des **écueils méthodologiques** (double-aveugle, données manquantes, multiplicité, ...) conduisant à la non prise en compte par la HAS.

Les PROMs sont intégrés dans la **doctrine HAS depuis 2018** :

- **CT (2020)** : « une faible quantité d'effet en termes de morbi-mortalité pourra conduire à une ASMR supérieure à V en cas d'amélioration cliniquement pertinente de la tolérance et/ou de la qualité de vie. [...] L'absence de données de qualité de vie peut impacter négativement l'ASMR dès lors qu'elles sont attendues par la CT, en particulier pour les maladies chroniques et/ou invalidantes, la fin de vie.»

- **études en vie réelle (2021)** : « QdV et/ou toutes autres mesures pertinentes pour les patients»

- **CNEDiMITS (2021)** guide méthodologique pour le développement des DM : « Les études en vie réelle peuvent répondre à des enjeux très différents. [...] Elles peuvent permettre la mesure de l'impact d'un dispositif sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie dans des conditions moins contrôlées que celles des essais cliniques classiques interventionnels.»

- **CNEDiMITS (2021)** Principe d'évaluation : critères de jugement : PROMs

Chapitre «Qualité de vie» citant questionnaires QdV, satisfaction, symptômes, ...

- **Accès précoce aux médicaments (2021)** : QdV uniquement

→ Terme « QdV » souvent employé à la place de PROMs

Q2

Comment choisir des PRxMs pertinents?

- Qualité métrologique?
- Selon le contexte?

MÉTHODES QUALI & QUANTI COMPLÉMENTAIRES

La **validation** et l'**adaptation** culturelle et papier/électronique des PROMS/PREMS sont **connues** (ISPOR, ISOQOL, FDA, COSMIN, ...)

Les approches **quantitatives** et **qualitatives** sont **complémentaires**:

- le qualitatif est important **en amont** pour l'identification et la sélection des concepts ;
- et pour **éclairer l'interprétation** des PROMS/PREMS quantitatifs;
- le quali permet de capturer la **contribution des patients français** s'ils n'ont pas été inclus dans les études;
- le qualitatif est d'autant plus intéressant que l'évaluation est précoce dans le développement clinique.

Dans certaines conditions (**maladies rares, certains DM**) les outils qualitatifs sont les seuls adaptés du fait d'une **population cible très restreinte**.

Choix difficile parmi de très nombreux questionnaires et méconnaissance des outils validés et en particulier en français.

Q3

Les PRxMs en pratique

→ Synthèse / *check list*

LES POINTS DE VIGILANCE

La **subjectivité** (qualité de ce qui appartient au sujet pensant) est précisément ce qui est recherché. Dans certains essais cliniques (en particulier DM) et dans les études en vie réelle le double-aveugle est impossible et/ou non souhaitable. Son absence **ne doit pas remettre en cause la pertinence** de ces critères.

Les **données manquantes** peuvent être liées :

- aux questionnaires/mode d'administration;
- au mode de passation;
- au centre investigateur;
- au patient/sa pathologie.

Les **outils électroniques** offrent de multiples avantages :

- prévention des **données manquantes**;
- **prévention des erreurs** de saisies
- **traçabilité** des réponses (temporalité, auteur de la donnée)
- **adaptation** aux personnes en situation de handicap
- **moment de collecte** adapté à la vie du patient
- recueil électronique assisté répond à la problématique de l'accès à l'outil de manière autonome
- *computerized adaptative testing*.

Limites des outils électroniques :

- illettonisme (mais 8 Français sur 10 disposés à accéder à l'Espace Numérique en Santé)
- âge même si l'outil informatique est utilisé par toutes les tranches âge (Covid-19/visio)

Point de vue des **autorités**:

- FDA et EMA **recommandent** les données **électroniques**
- l'EMA encadre l'utilisation des systèmes numériques dans l'essai clinique

La **solvabilisation du développement** des infrastructures de recueil et de la **collecte** dans le cadre du soin est **absente** de l'Hôpital Numérique et du Ségur de la santé Numérique.

Q4

Valorisation des PRxMs

- Discussion / reco

UNE VALORISATION DES PROMS DIFFICILE À QUANTIFIER

La HAS prend en compte la qualité de vie dans certains circonstances bien cadrées :

CNEDiMTS:

- lorsque le SA est suffisant, l'**amélioration** apportée par une technologie sur la **qualité de vie peut être prise en compte** dans la détermination de l'**ASA** par rapport à la stratégie thérapeutique de référence ou à d'autres dispositifs de même classe.

CT:

- échelles validées et adaptées à l'objectif (préférentiellement spécifiques) ;
- une **méthodologie rigoureuse** (objectif et seuil de pertinence clinique pré-spécifiés, double aveugle, gestion de la multiplicité des analyses, fréquence, temps et durée d'analyse appropriés, données manquantes peu nombreuses);

Les données de qualité de vie recueillies différemment peuvent être utiles à l'évaluation, mais ne sont généralement pas considérées comme adaptées à la revendication d'une ASMR.

L'**absence** de données de qualité de vie **peut impacter négativement l'ASMR** dès lors qu'elles sont attendues par la CT, en particulier pour les maladies chroniques et/ou invalidantes, la fin de vie.

CNEDiMTS/CT:

- Demande dans le cadre d'**EPI en vie réelle conditionnant le renouvellement**, y compris en pour les DM intra-GHS.

L'analyse de dossiers récents montre que la QdV a été prise en compte par la HAS mais il est **difficile de quantifier l'apport des PROMs quand ils ne sont pas l'objet principal de l'apport de la technologie...**

CT

- KAFTRIO : ASMR II (vote entre I et II) sur la base d'un effet clinique majeur + QdV
- FORXIGA : ASMR IV (supériorité sur les événements CV et QdV mais mortalité non analysée (arrêt analyse critère hiérarchique)

CNEDiMTS

- MOOVICARE ASA III (effet sur la survie significatif). PRO pris en compte en tant qu'objet de l'intervention.

Valorisation par le CEPS:

- Le CEPS se base sur les évaluations de la HAS.
Prise en compte des PROMs/PREMs si valorisés par la HAS dans les avis à travers l'ASMR/ASA

Le paiement à la performance pourrait porter sur un PROMs/PREMs mais pourrait se heurter à la difficulté de recueil (délais, complétude, interprétation des résultats)



RECOMMENDATIONS

(IN)FORMATION & SYSTEMATISATION PROMS

- **Recommander** le recueil des PROMs/PREMS dans les **APP de recherche** PHRC, PREPS, ...
- **Accompagner la bonne génération de données** (PROMs) à toutes les étapes du développement clinique (**société savantes, HAS***)
- **Renforcer la communication** sur les travaux en cours et les guides de la **HAS** auprès de l'ensemble des acteurs
- **Former et motiver les professionnels de santé** :
 - PS spécialisés en recherche clinique (3^e cycle)
 - PS non spécialisés (1^{er}/2^e cycle: information/sensibilisation)
 - Investigateurs : formation lors des études
- **Accompagner, (in)former les patients et associations**
 - documenter dans les avis HAS, au-delà de la QdV, les résultats PROMs/PREMS de manière structurée à visée des patients (décision partagée). Y intégrer les contributions des patients ;
 - Accompagner et former les associations au recueil des PROMS/ PREMS (outils dédiés).
- **Création d'un portail PROMs/PREMS** rassemblant les questionnaires **disponibles en français** avec lien vers auteurs/tenant des droits
- **Clarifier** dans les guides/doctrine HAS ce qui est attendu (QdV ou PRO au sens large?) et **uniformiser** les différents documents
- **Investissement de l'Etat dans la collecte des PROMs par les opérateurs de soins : recueil systématisé de PROMs/PREMS ciblés:**
 - établir les domaines de collectes **prioritaires**
 - **au (dé)cours des séjours** en fonction des pathologies/technologies de santé utilisées (**dossier patient**).
 - **extension progressive** sur le modèle article 51 (EDS PTH/PTG/colectomie)
 - s'assurer de l'**interopérabilité** des outils
 - Intégrer recueil dans la **certification des EDS**
 - **Chaînage** avec BDD médico-administratives (**SNDS**) pour recherche ultérieure/constituer bras contrôle
 - **solvabilisation** de l'infrastructure et de la collecte
 - question des **droits de licence** reste ouverte...

* cellule vie réelle en plus des rencontres précoces proposées par la HAS

RENFORCER LA QUALITE DES PROMS 1/2

Définir en amont les concepts pertinents pour le patient et modifiés par la technologie évaluée et le

choix des outils avec un Comité scientifique :

- prévoir dans le Comité des **experts PRO** / méthodologiste et **impliquer les patients**
- revue de la **littérature** et si besoin étude **qualitative** (entretien, *focus group*, réseaux sociaux)
- **justifier les choix** dans le protocole

Discuter systématiquement en **Rencontre Précoce** la pertinence des PROMs/PREMs utilisés.

Utiliser des **questionnaires validés dans le contexte et selon les recommandations de l'auteur** :

- pathologie;
- population;
- modalités de passation.

Intégrer EQ-5D (utilité/éval médico-économique)

Si besoin, créer un **nouveau questionnaire** en respectant les **recommandations de validation avec les patients**.

RENFORCER LA QUALITE DES PROMS 2/2

- **Restreindre aux questionnaires les plus pertinents** en veillant à la charge à chaque visite/globale pour le patient. La restriction à un domaine du PROM possible si pertinent au vu du contexte et cotation individuelle possible.
- Formuler les **hypothèses dans le protocole**:
 - **Différence pertinente** à mettre en évidence;
 - Définition de **répondeur**;
 - **hiérarchiser les PROMs entre eux**;
 - **intégrer les PROMs dans le PAS** avec contrôle du risque α
 - **hiérarchiser PROMs** parmi les critères primaires/secondaires
- Gestion des **données manquantes**:
 - les prévenir par l'**information** et la **motivation** des équipes investigateurs et les patients;
 - préférer les **outils numériques**;
 - prévoir un **plan de remplacement** des données manquantes;
 - faire entrer les PROMs/PREMs dans la **pratique quotidienne des PS**.
- **Dépasser l'illectronisme : adapter les outils** de recueil aux difficultés des patients



CONCLUSION

POUR CONCLURE...



1 consensus

Les **PROMS** sont un **critère dur** et il existe peu de situations où ils ne peuvent pas être utilisés.



2 perspectives

→ La **HAS attend explicitement (doctrines) QdV/PROMs** dans les dossiers (CT/CNEDiMTS, CEESP).

→ Pour les industriels, l'**impact** des PROMs sur la notation ASMR/ASA reste **difficile à anticiper**. **Pas systématiquement** présents dans les dossiers.



3 recos

Mieux (In)former sur l'intérêt et la mise en œuvre des PROMs

Systematiser la collecte de données en pratique courante

Renforcer la qualité des PROMS