

# Synthèse de la littérature sur les Patient-Reported Outcomes (2010-2019)

## **Madeleine Akrich**

CSI - Centre de sociologie de l'innovation, i3 UMR CNRS  
Mines ParisTech, PSL Research University  
madeleine.akrich(a)mines-paristech.fr

## **Florence Paterson**

CSI - Centre de sociologie de l'innovation, i3 UMR CNRS  
Mines ParisTech, PSL Research University  
florence.paterson(a)mines-paristech.fr

## **Vololona Rabeharisoa**

CSI - Centre de sociologie de l'innovation, i3 UMR CNRS  
Mines ParisTech, PSL Research University  
vololona.rabeharisoa(a)mines-paristech.fr

**Working Paper 20-CSI-01-FR**

**Avril 2020**

Pour citer ce papier / How to cite this paper: Akrich M., Paterson F. & Rabeharisoa V. (2020). Synthèse de la littérature sur les Patient-Reported Outcomes (2010-2019). i3 Working Papers Series, 20-CSI-01-FR.

## L'institut interdisciplinaire de l'innovation

(UMR 9217) a été créé en 2012. Il rassemble :

- les équipes de recherche de MINES ParisTech en économie (CERNA), gestion (CGS) et sociologie (CSI),
- celles du Département Sciences Economiques et Sociales (DSES) de Télécom ParisTech,
- ainsi que le Centre de recherche en gestion (CRG) de l'École polytechnique,

soit plus de 200 personnes dont une soixantaine d'enseignants chercheurs permanents.

L'institut développe une recherche de haut niveau conciliant excellence académique et pertinence pour les utilisateurs de recherche. Par ses activités de recherche et de formation, i3 participe à relever les grands défis de l'heure : la diffusion des technologies de l'information, la santé, l'innovation, l'énergie et le développement durable. Ces activités s'organisent autour de quatre axes :

- Transformations de l'entreprise innovante
- Théories et modèles de la conception
- Régulations de l'innovation
- Usages, participation et démocratisation de l'innovation

Pour plus d'information : <http://www.i-3.fr/>

Ce document de travail est destiné à stimuler la discussion au sein de la communauté scientifique et avec les utilisateurs de la recherche. Son contenu est susceptible d'avoir été soumis pour publication dans une revue académique. Il a été examiné par au moins un referee interne avant d'être publié. Les considérations exprimées dans ce document sont celles de leurs auteurs et ne sont pas forcément partagées par leurs institutions de rattachement ou les organismes qui ont financé la recherche.

## The Interdisciplinary Institute of Innovation

(UMR 9217) was founded in 2012. It brings together:

- the MINES ParisTech economics, management and sociology research teams (from the CERNA, CGS and CSI),
- those of the Department of Economics and Social Science (DSES) at Télécom ParisTech,
- and the Management Research Center (CRG) at Ecole Polytechnique,

meaning more than 200 people, including 60 permanent academic researchers.

i3 develops a high-level research, combining academic excellence and relevance for the end users of research. Through its teaching and research activities, i3 takes an active part in addressing the main current challenges: the diffusion of communication technologies, health, innovation, energy and sustainable development. These activities are organized around four main topics:

- Transformations of innovating firms
- Theories and models of design
- Regulations of innovation
- Uses, participation and democratization of innovation

For more information: <http://www.i-3.fr/>

This working paper is intended to stimulate discussion within the research community and among research users. Its content may have been submitted for publication in academic journals. It has been reviewed by at least one internal referee before publication. The views expressed in this paper are those of the author(s) and not necessarily those of the host institutions or funders.

## RESUMÉ

Les *Patient-Reported Outcomes* (PRO) et les *Patient-Reported Outcomes Measurements* (PROM) sont des outils de collecte et de mesure de l'état de santé des patients, dont la particularité est d'établir ces mesures sur la base des déclarations des patients. Développés à partir des années 2000, les PRO et PROM se sont multipliés à mesure que leurs usages se sont diversifiés. Cette synthèse d'une revue de la littérature basée sur une sélection d'une cinquantaine d'articles de chercheurs-cliniciens, de médecins de santé publique et, dans une moindre mesure, d'économistes de la santé, ainsi qu'une dizaine de guides de bonnes pratiques diffusés par les agences publiques, les consortia de recherche et les *think tank* qui élaborent des PRO vise à dresser un panorama de ces outils et des discussions qu'ils suscitent. Le panorama débute par quelques repères historiques permettant de saisir le rôle décisif joué par la FDA dans le recours au PRO dans l'évaluation des nouveaux traitements testés dans le cadre des essais cliniques, puis dans une définition formelle des PRO aujourd'hui reprise par la plupart des acteurs impliqués. Il se poursuit en s'intéressant aux différentes catégories de PRO développées depuis deux décennies bien au-delà du seul cadre des essais cliniques. Enfin sont abordés les récents débats sur la capacité des PRO à collecter et mesurer l'expérience des patients, les enjeux méthodologiques de la conception de ces outils, notamment celui de la participation des organisations de patients dans la construction de PRO davantage centrés sur les préoccupations des personnes concernées.

## MOTS-CLÉS

Patient-Reported Outcomes (PRO), politiques de santé, essais cliniques, méthodologie, mesure de l'expérience des patients, organisations de patients.

# Synthèse de la littérature sur les Patient-Reported Outcomes (2010-2019)\*

## Introduction

---

Les *Patient-Reported Outcomes* (PRO) et les *Patient-Reported Outcomes Measurements* (PROM) font partie des outils de mesure de l'état de santé des patients et ont pour particularité d'établir ces mesures sur la base des déclarations des patients. Depuis leur institutionnalisation dans les années 2000, les PRO<sup>1</sup> se sont multipliés, ainsi que les agences publiques, les consortia de recherche et les *think tank* qui élaborent des PRO et publient des guides de bonnes pratiques. Les organisations de patients s'impliquent également dans la production et l'utilisation de PRO, souvent en collaboration avec des groupes d'experts. En deux décennies, une constellation d'outils a ainsi vu le jour, chacun ayant son propre label et visant un usage particulier. L'objectif de cette synthèse est de dresser un panorama de ces outils et des discussions qu'ils suscitent.

La littérature sur les PRO est essentiellement le fait de chercheurs-cliniciens, de médecins de santé publique et, dans une moindre mesure, d'économistes de la santé. Cette synthèse s'appuie sur une sélection d'une cinquantaine d'articles, ainsi que d'une dizaine de guides de bonnes pratiques et de rapports de groupes de travail. Cette synthèse comporte trois parties. La première partie fournit quelques repères historiques sur le développement des PRO. Cette partie met notamment en évidence le rôle décisif que la FDA a joué, en proposant l'utilisation des PRO dans l'évaluation des nouveaux traitements testés dans le cadre des essais cliniques et en fixant une définition des PRO reprise aujourd'hui par la plupart des acteurs impliqués. La deuxième partie décrit les différentes catégories de PRO qui sont développées depuis deux décennies, et qui débordent aujourd'hui le seul cadre des essais cliniques. La troisième partie s'intéresse aux débats, plus récents, sur la capacité des PRO à collecter et mesurer l'expérience véritable des patients, et la participation des organisations de patients dans la construction de PRO davantage centrés sur les préoccupations des personnes concernées. Des encadrés résument les principaux enseignements de chaque partie ou sous-partie. Le corpus de textes sur la base duquel cette synthèse a été élaborée figure à la fin de ce document

---

\* Cette synthèse a été élaborée dans le cadre du Projet TRT\_cSVD "From Target Identification to Next Generation Therapies for Small Vessel Disease" – WP7 Ethical and Sociological Approaches to CADASIL and other familial SVDs. N° de convention 16-RHUS-0004.

<sup>1</sup> Afin d'alléger le texte, nous parlerons de PRO pour désigner les PRO et les PROM.

# I/ Quelques repères historiques

---

Les PRO trouvent leur origine dans deux ensembles d'initiatives : (i) le premier ensemble porte sur la mesure des effets des politiques de santé ; (ii) le second ensemble porte sur l'évaluation de l'efficacité des nouveaux médicaments dans le cadre des essais cliniques et sur la pharmacovigilance.

## I.1/ L'évaluation des effets des politiques de santé sur la qualité de vie des patients

Benamouzig (2010) fournit des repères historiques sur la mesure des effets des politiques de santé. Dans un premier temps, en France comme dans d'autres pays, ces outils ont été développés dans le cadre des planifications nationales d'après-guerre et privilégiaient le regard des experts scientifiques. À partir des années 1970, les points de vue des individus sont progressivement intégrés, phénomène qui s'accroît dans les années 1980 dans un contexte de rationalisation des dépenses de santé. La prise en compte des points de vue des individus repose sur le constat qu'aux côtés des effets sanitaires des politiques de santé, il est nécessaire d'évaluer l'impact de ces politiques sur la **qualité de vie liée à la santé (QVLS)** des personnes, critère considéré désormais comme important pour une bonne allocation des ressources. C'est la démarche défendue par la RAND, une organisation d'experts qui conseille le gouvernement fédéral américain, dans l'étude qui lui avait été commandée en 1971 sur l'impact de formes alternatives de régimes d'assurance-maladie sur l'état de santé. Au Royaume-Uni, c'est également dans cet esprit que l'économiste Alan Williams et la psychiatre Rachel Rosser élaborent le fameux indicateur QALY (*Quality-Adjusted Life Year*) pour évaluer les innovations thérapeutiques en vue de leur éventuelle prise en charge par la NHS : l'agence britannique NICE (National Institute for Clinical Excellence), créée en 1999 et chargée de ce qu'on appelle *Health Technology Assessment*, fonde ses recommandations sur cet indicateur de l'utilité de nouveaux traitements en intégrant les préférences subjectives des individus. La France ne prend pas ce tournant utilitariste et privilégie une évaluation strictement médicale.

Ces initiatives mettent en évidence deux éléments du paysage historique au sein duquel les PRO se sont développés. Le premier élément porte sur la question de la valeur et de l'utilité des politiques de santé ou, de façon plus restrictive des nouveaux traitements, pour les patients. Cette question a fait l'objet de nombreux débats et ont conduit différents consortia à proposer des clarifications. Par exemple, ICHOM (International Consortium for Health Outcomes Measurement), a proposé la définition suivante de « value-based healthcare » en 2018 :

“Value is defined as the outcomes that patients experience relative to the cost of delivering those outcomes. Value-based health care, or VBHC, is health care that delivers the best possible outcomes to patients for the lowest possible cost. We believe that choice and competition in health care should be based on value. By restructuring care-delivery around outcomes, and promoting superior outcomes with financial incentives, health care systems will improve quality and curb inefficiencies. This will benefit every stakeholder across the health care spectrum. In a value-based world:

- patients are able to choose providers based on informed expectations of outcomes and the associated costs;
- providers that deliver superior outcomes at competitive costs thrive, while others improve or lose market share;
- payers negotiate contracts based on results and encourage innovation to achieve those results;
- suppliers succeed by marketing their products on value, showing improved patient outcomes relative to costs.” (ICHOM (circa 2018). What is value-based health care? Available on the ICHOM’s website at <https://www.ichom.org/faqs/>)

Cette définition fait écho à celle de l’utilité proposée par EUPATI (European Patient’s Academy on Therapeutic Innovation) en 2016 :

« L’utilité est la capacité (perçue) d’un élément à satisfaire des besoins ou des souhaits. En économie de la santé, les utilités mesurent l’intensité des préférences des patients. Par exemple, l’importance de divers facteurs pour les patients, tels que les symptômes, la douleur et la santé psychologique. L’impact de nouveaux traitements sur ces facteurs, et par conséquent sur la qualité de vie (QdV), peut alors être calculé. C’est une approche courante utilisée par les entités d’évaluation des technologies de la santé (ETS) qui conseillent si des traitements devraient, ou non, être financés (par exemple) par des services de santé gouvernementaux ». (EUPATI, 2016)

Les notions de « value-based healthcare » et d’utilité reposent donc sur une vision des stratégies de soins comme relevant d’un marché au sein duquel les patients se comporteraient comme des agents économiques dotés de préférences, capables d’exprimer leurs besoins et de désigner en conséquence les offres qui satisferaient au mieux leurs attentes et que les autorités prendraient alors en charge.

Le deuxième élément qu’il faut retenir de ces initiatives de mesure des effets des politiques de santé est qu’elles s’appuient sur des enquêtes par questionnaires auprès des patients. Deux questionnaires génériques, par opposition à des questionnaires spécifiques, par exemple à des pathologies, constituent des références pour la communauté des experts et des décideurs.

Le premier questionnaire est le **EQ-5D**. Il a été élaboré au tournant dans les années 1987-1991 par EuroQol Group, un groupe pluridisciplinaire et international de chercheurs (EuroQol Group, 1990). EQ-5D est un questionnaire qui demande aux patients de répondre à cinq questions portant chacune sur une dimension différente de leur santé. Il leur est notamment demandé d’évaluer leur mobilité, les soins auto-administrés, leurs activités habituelles, la douleur et l’inconfort, l’anxiété et la dépression sur une échelle de un à cinq (Desomer et al., 2018), ainsi qu’une évaluation globale de leur état de santé, sur une échelle de 0 [la santé la plus dégradée] à 100 [la meilleure santé possible]. Ce type d’outil générique participe aux analyses coût-bénéfice (Devlin & Brooks, 2017). Il est très utilisé par NICE, l’agence britannique de *Health Technology Assessment*, pour éclairer les prises de décision concernant les produits et technologies de santé (Haywood et al., 2016).

Le deuxième questionnaire est le **SF-36**, issu de la *RAND Medical Outcomes Study* (1987-1989). SF-36 est couramment utilisé dans les études de qualité de vie liée à la santé. RAND Health Care met gratuitement à disposition un questionnaire (dont il existe trois versions en

12, 20 ou 36 points) portant, par exemple, sur le fonctionnement physique (mesurant les limitations et capacités physiques, la mobilité), l'observance, le sommeil, la sexualité, la santé mentale, etc. (Gregory et al., 2018). Les résultats sont exprimés en termes de scores : le SF-36 ne propose pas la production d'un score global, mais un score qui concerne la santé physique et un score qui concerne la santé mentale (Devlin et al., 2010). Le SF-36 est traduit dans de nombreuses langues et s'est prêté à de multiples adaptations.

Ces deux questionnaires ont en commun : (i) de demander aux patients d'évaluer des items standardisés et choisis par les experts médicaux pour mesurer la qualité de vie liée à la santé ; (ii) de traduire leurs évaluations en indicateurs quantitatifs qui permettent de comparer l'appréciation de différentes stratégies de soins par les patients. Les patients sont donc considérés comme des producteurs de données sur des items que les experts jugent pertinents.

La filiation des PRO aux mesures des effets des politiques de santé s'inscrit dans un mouvement qu'on peut qualifier d' « evidence-based policy », motivé par le souci d'une meilleure allocation des ressources et appuyé sur les déclarations des patients concernant la qualité de vie que leur procure, ou ne leur procure pas, différentes stratégies de soins.

## I.2/ L'évaluation des avantages thérapeutiques des traitements testés dans les essais cliniques pour les patients

Le deuxième ensemble d'initiatives à partir duquel les PRO se sont développés porte sur l'évaluation de l'efficacité des nouveaux médicaments dans le cadre des essais cliniques et sur la pharmacovigilance. Ces initiatives introduisent dans cette évaluation les déclarations des patients sur les avantages que leur procurent des traitements, en amont et en aval de leur mise sur le marché.

Aux Etats-Unis, la RAND joue un rôle important dans le développement d'une « *science of health outcomes measurement* » dans les années 1980. En parallèle, des chercheurs en pharmacologie commencent à considérer la qualité de vie comme un « *outcome* » pertinent à mesurer dans l'évaluation des nouveaux médicaments. Dans la même période, la FDA demande aux promoteurs de nouveaux produits oncologiques de prendre en compte les mesures de la qualité de vie – formulées en termes de symptômes et de fonctionnement – l'idée étant que les mesures objectives traditionnelles, comme la réponse tumorale, ne reflètent pas toujours le bénéfice perçu par les patients. La première publication parue en 1985 dans une revue médicale présentait les résultats d'un essai clinique dans lequel la qualité de vie a été utilisée comme critère d'évaluation principal (Johnson & Temple, 1985) (il s'agissait de mesurer la « tolérabilité » du produit plutôt que son efficacité). Face à la frénésie que cette publication a suscitée dans le milieu industriel, la FDA met en place un groupe de travail et consulte des professionnels intéressés pour formuler des principes visant à éclairer le recours aux PRO et à cadrer le travail des industriels. Ceci aboutit à l'élaboration de guidelines, amendées au fil des années. Ce sont ces guidelines qui définissent, en 2000, ce qu'on appelle PRO (par différence avec les seules mesures de la

qualité de vie), définition dont la version actualisée de 2009 est reprise par l'agence européenne du médicament (EMA) et le milieu académique :

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. The outcome can be measured in absolute terms (e.g., severity of a **symptom**, **sign**, or state of a disease) or as a change from a previous measure. In clinical trials, a PRO instrument can be used to measure the effect of a medical intervention on one or more **concepts** (i.e., the thing being measured, such as a symptom or group of symptoms, effects on a particular function or group of functions, or a group of symptoms or functions shown to measure the severity of a health condition). (FDA, 2009)

**concept:** the *thing* being measured, such as a symptom or group of symptoms, effects on a particular function or group of functions, or a group of symptoms or functions shown to measure the severity of a health condition

In clinical trials, a PRO instrument can be used to measure the effect of a medical intervention on one or more concepts. PRO concepts represent aspects of how patients function or feel related to a health condition or its treatment.

**item:** An individual question, statement, or task (and its standardized response options) that is evaluated by the patient to address a particular concept (FDA, 2009).

Cette définition indique les notions clés des PRO : le **concept** désigne les avantages thérapeutiques significatifs à mesurer dans le cadre des essais cliniques ; le **symptôme** désigne une « donnée probante subjective d'une maladie, d'un état de santé ou d'un effet lié au traitement qui ne peut être perceptible et connue que par le patient » ; le **signe** désigne « une donnée objective démontrant l'existence d'une maladie, d'un état de santé ou d'un effet lié au traitement », « habituellement observé et interprété par le clinicien », mais que le patient peut « remarquer » et « signaler ».

La notion de PRO naît dans les années 2000, dans le cadre de l'évaluation des traitements expérimentaux testés dans des essais cliniques. En plus des mesures de la qualité de vie, les PRO incluent des éléments relatifs aux manifestations de la maladie et aux effets du traitement tels que le patient les perçoit. Depuis, les PRO prendront leur essor et feront l'objet de nombreuses discussions.

## II/ La multiplication des PRO et de leurs usages

---

Le développement des PRO à partir des années 2000 se manifeste de plusieurs façons. Premièrement, de nombreux acteurs institutionnels, des chercheurs en biomédecine, en économie ou en gestion de la santé, des *think tank*, des organisations de patients, produisent des PRO, s'organisent en consortia et en groupes de travail pour les discuter et publier des recommandations de bonnes pratiques. Deuxièmement, les PRO se sont multipliés, de nouveaux usages qui débordent le seul cadre des essais cliniques sont



apparus, et leur articulation à un ensemble large et diversifié d'autres mesures est discutée. Sur la base de la littérature, nous pouvons distinguer quatre façons de catégoriser les PRO et leurs usages, et les questions spécifiques que chaque type de PRO pose.

## II.1/ Catégorisation des PRO selon les niveaux de décision auxquels ils sont utilisés

### **A/ Le niveau macroéconomique ou *system level***

Les PRO peuvent être utilisés pour le suivi de la santé de la population, pour concevoir et évaluer des politiques de santé publique (prévention, promotion de la santé, mesure des disparités sanitaires, etc.), et pour éclairer les décisions de remboursement des soins, de contractualisation des services de santé et de rémunération à la performance. Selon Desomer et al. (2018), ce qui accroît la valeur des PRO est la possibilité de les relier à d'autres données de veille (par exemple, registres cliniques, facturation et durée des séjours hospitaliers) : cela permet de croiser différentes données médicales et économiques et d'étudier les corrélations entre, par exemple, des données cliniques recueillies au lit des patients et rassemblées dans des registres, et les déclarations des patients collectées dans les PRO.

### **B/ Le niveau institutionnel ou *service level***

Les PRO peuvent être utilisés pour piloter des initiatives d'amélioration de la qualité des soins. Les données agrégées sont utilisées pour évaluer et comparer les performances des prestataires (*benchmarking* et *feedback*), identifier des problèmes de qualité qui resteraient insuffisamment traités, ou informer le grand public dans la perspective de promouvoir un choix informé des patients (Desomer et al., 2018). Ce type d'utilisation s'est surtout développé au Royaume-Uni. Il a cependant fait l'objet de critiques, les arguments étant que ce type d'analyse ne permet pas de mettre clairement en évidence de liens entre PRO et qualité des soins, la mesure de cette dernière, qui fait l'objet de nombreux travaux et discussions, s'attachant essentiellement à évaluer le fonctionnement des services selon des critères comme la sécurité, la réactivité, ou l'efficacité. Ce genre de critique illustre la difficulté, pour certains experts, à concevoir qu'il puisse y avoir d'autres critères d'évaluation de la qualité des services, pas forcément convergents avec ceux classiquement utilisés, et à laisser une place à ces autres critères dans la réflexion sur l'organisation des services.

### **C/ Le niveau de la pratique clinique ou *individual level***

Les PRO peuvent être utilisés pour préciser un diagnostic (Desomer et al., 2018), comme supports à une prise de décision partagée entre le soignant et le patient (McKenna, 2011), pour inciter le patient à s'impliquer dans la gestion de sa santé (Snyder et al., 2012) et à signaler des problèmes qui, autrement, n'auraient pas été abordés (comme l'anxiété et la dépression, des problèmes de fonctionnement physique, social ou émotionnel) (Greenhalgh, 2008; Aaronson et al., 2011), ou encore pour faciliter une discussion centrée sur le patient dans les réunions d'équipes pluridisciplinaires (Desomer et al., 2018) (Snyder et al., 2012) (Aaronson et al., 2011) (Greenhalgh, 2008). Les auteurs s'accordent toutefois à dire que si les PRO permettent d'identifier et de discuter des problèmes rencontrés par les patients dans le

cadre des consultations, ils ont en revanche peu d'impact sur la manière dont les cliniciens gèrent ces problèmes par la suite<sup>2</sup>.

## II. 2/ Catégorisation des PRO selon les objectifs pour lesquels ils sont élaborés

### A/ Mesurer les effets d'un traitement expérimental dans le cadre d'un essai clinique

Lorsque les essais cliniques portent sur des traitements pour lesquels il n'existe aucune mesure objective des résultats (degré de morbidité, biomarqueurs des symptômes, etc.) et pour lesquels les résultats peuvent seulement être observés de manière subjective en termes d'impact pour le patient, les PRO peuvent être utilisés comme mesures primaires des résultats. Les PRO servent également à compléter les résultats primaires (taux de survie, biomarqueurs), car ils reflètent des éléments importants pour le patient et peuvent inclure un rapport entre des symptômes et d'autres indications telles que la qualité de vie (Weldring & Smith, 2013).

### B/ Recueillir les effets secondaires des traitements

Les PRO sont désignés par l'acronyme **PRO-AE (Patient-reported outcomes of adverse events)**. Le Consortium PROSPER (Patient-Reported Outcomes Safety Event Reporting) a été créé dans le but d'améliorer la sécurité du médicament dans une approche qui intègre pleinement le point de vue du patient selon un « patient-centred model of care ». Le consortium a élaboré des recommandations et un guide visant à promouvoir le développement des PRO-AE, et plus largement des dispositifs de saisie et d'analyse des données reportées par les patients. Selon le consortium, le bénéfice des rapports effectués par les patients réside dans le fait que les patients réagissent de manière plus précoce que les professionnels de santé, qu'ils perçoivent différemment l'impact et la sévérité des réactions aux médicaments et qu'ils donnent des descriptions plus détaillées des circonstances de la prise des médicaments, y compris les cas d'erreurs de prescription ou d'usage non prévu. La démarche vise à obtenir des données « du monde réel » pour améliorer l'évaluation des bénéfices et des risques des produits pharmaceutiques (Banerjee et al., 2013).

### C/ Remonter de façon précoce des alertes déclarées par les patients concernant leur état de santé

Ce sont les **PRO-Alerts**. Des travaux de recherche ont été entrepris sur ces PRO-Alerts pour évaluer les réponses apportées par les services de soin à ces alertes. L'une des conclusions de ces travaux est que les « research nurses », les « data managers/coordinators », les « trial managers » ou les « chief/principal investigators » qui prennent connaissance de ces alertes au moment où ils traitent les données des PRO sont très souvent confrontés à des incertitudes quant aux décisions à prendre, sans compter que ces alertes ne sont généralement pas traitées en temps réel. Les résultats de l'étude STAR, présentés par l'oncologue Ethan Basch à la conférence annuelle de l'American Society for Clinical

---

<sup>2</sup> L'International Society for Quality of Life Research édite un « User's Guide to Implementing Patient-Reported Outcomes Assessment in Clinical Practice » (Aaronson et al., 2011).

Oncology en 2017 ont suscité des commentaires intéressés dans la presse médicale (Dean et al., 2017) (Marino et al., 2018). Il s'agit d'une étude des effets de la déclaration électronique que font des patients atteints de cancer, en routine, sur leur état de santé et la qualité de vie liée à la santé. Le système testé permettait d'aviser une infirmière qui se chargeait de contacter le patient, de répondre à ses questions et de proposer le cas échéant une solution, ou d'alerter à son tour un médecin de l'équipe si cela s'avérait nécessaire.

#### **D/ Recueillir des données rapportées par les patients pour la recherche clinique**

Ce quatrième objectif est grandement favorisé par les technologies de l'information et de la communication et participe du développement du « Big Data » dans le domaine de la santé.

**Les Patient-Reported Information (PRI)** sont présentés comme une alternative aux PRO. A la différence des PRO traditionnels, la nouveauté réside dans le fait que l'outil permet de procéder à une collecte et une diffusion d'information en utilisant des sites de réseaux sociaux (Baldwin et al., 2011).

**Les Patient-Generated Health Data (PGHD)** sont des données générées par des équipements numériques dont les patients sont équipés (smart phones, plateformes numériques, etc.), données qu'ils peuvent transmettre à des équipes de chercheurs-cliniciens. Leurs caractéristiques sont : (i) ce sont les patients, ou des tiers de confiance si les patients ne peuvent le faire, et non les soignants qui saisissent et enregistrent ces données ; (ii) ces données sont obtenues en dehors des consultations cliniques ; (iii) elles sont longitudinales, et il est possible d'obtenir des mesures répétées au fil du temps ; (iv) la fréquence du recueil peut être très élevée ; (v) en fonction du paramètre auquel on s'intéresse, le flux de données peut être quasi-continu sur de longues périodes d'observation (Wood et al., 2015).

### **II.3/ Catégorisation des PRO selon leur degré de généralité**

La littérature distingue deux types de PRO : les PRO génériques et les PRO spécifiques.

**A/ Les PRO génériques (*generic PRO*)** soumettent les mêmes questions quel que soit l'état de santé des patients auxquels le questionnaire est administré. Le but est que l'état de santé (et les changements de l'état de santé dans les cas où il est administré avant et après un traitement ou plusieurs fois en cours de traitement) puisse être comparé entre patients ou groupes de population, ou encore entre secteurs de soin. La mesure est celle de l'impact de l'état de santé sur la vie en général, la qualité de vie, la qualité de vie relative certaines dimensions comme le fonctionnement physique. Le manque de robustesse des comparaisons conduites sur la base de PRO génériques, ainsi que le caractère obsolète de certains items (qui datent parfois de plusieurs décennies), sont soulignés (McKenna, 2011). Afin de corriger ces défauts, des sous-ensembles d'items pertinents pour un domaine particulier peuvent être utilisés pour remplacer certaines parties des PRO génériques (*item-banking approach*) (McKenna, 2011).

**B/ Les PRO spécifiques (*condition-specific measures PRO* ou *disease-specific measures PRO*)** portent sur une maladie (le diabète), un ensemble de maladies (cancers), une partie du corps (le genou), un type de fonction (visuelle, auditive, etc.), un domaine de soin (douleur). Les questions portent sur la sévérité de l'atteinte et s'adressent donc aux personnes atteintes (ils

ne sont pas utilisés dans des enquêtes sur la santé des populations). Les items sont conçus sur la base d'entretiens qualitatifs avec les patients concernés et en testant dans le détail la validité de l'ensemble des éléments auprès de nouvelles populations de patients. Un outil de mesure qui a été correctement élaboré permettra de poser aux patients uniquement des questions pertinentes, significatives et qu'ils jugent acceptables. Les PRO spécifiques à une maladie sont donc plus susceptibles de faire apparaître des différences entre des thérapies concurrentes (Devlin et al., 2010) (Desomer et al., 2018).

Le *think tank* FasterCures mène une réflexion sur le design des PRO, et a notamment proposé, en 2017, un workshop intitulé : « Patient-Reported Outcomes: Design with the End in Mind » (Grossman, 2018).

Les différents types de PRO et leurs usages qui se sont multipliés à partir des années 2000 montrent : (i) l'institutionnalisation progressive des PRO à différents niveaux de décision (au niveau du système de santé dans son ensemble, des services de santé, des pratiques médicales), et dans différentes activités (essais cliniques, pharmacovigilance, remontée des alertes sur leur état de santé par les patients, recherche clinique) ; (ii) la variété des modes de collecte des déclarations des patients et de la nature des données collectées (questionnaires standardisés dont les items sont définis par les experts, données collectées au travers d'équipements numériques de *self-tracking*, entretiens qualitatifs avec les patients, informations diffusées par les patients via les réseaux sociaux) ; (iii) les nécessaires aménagements des pratiques et de l'organisation des soins pour que les PRO puissent être réellement pris en compte (par exemple l'organisation des réponses aux alertes remontées par les patients). Au-delà des questions spécifiques que chaque PRO soulève, une question transversale a émergé ces dernières années : dans quelle mesure les PRO permettent-ils de prendre en compte l'expérience des patients sur leur maladie ou sur un traitement ?

## III/ Des PRO au recueil de l'expérience des patients

---

Si les PRO se sont multipliés, ils suscitent, depuis leurs débuts, certaines réserves : ils révéleraient, selon des experts, les perceptions subjectives des patients et ne constitueraient pas des données fiables pour apprécier de façon objective leur état de santé et les effets des mesures sanitaires ou des traitements sur leur état de santé. C'est la raison pour laquelle de nombreux consortia se sont créés pour mettre en place des méthodologies de conception de PRO qui neutralisent ces biais subjectifs en proposant des questionnaires standardisés et validés et des échelles graduées sur lesquelles les patients peuvent objectiver leurs perceptions. Mc Kenna, directeur de recherche auprès d'un organisme spécialisé dans les PRO (Galen Reserach Ltd, Manchester), insiste sur le fait que le « sens commun » ne suffit pas pour élaborer des PRO, dont la conception demande une compétence scientifique car ils doivent permettre une quantification à partir d'informations

qualitatives (McKenna, 2011). C'est aussi la raison pour laquelle des experts considèrent les PGHD (Patient-Generated Health Data), produits à partir d'équipements numériques de *self-tracking* dont pourraient s'équiper les patients, comme des données beaucoup plus fiables que les PRO classiques puisqu'ils ne s'appuient pas sur les déclarations subjectives des patients. Cette question de la subjectivité des PRO constitue la basse continue des discussions et des réflexions menées par les organisations et les acteurs impliqués dans la production et l'utilisation des PRO (Shapiro et al., 2012).

Un deuxième sujet de discussion a émergé ces dernières années, en miroir de la question de la subjectivité des déclarations des patients : celui de la pertinence des questions qui leur sont posées. Il est motivé par le développement du « patient-centered healthcare » et par la participation accrue des patients dans les questions de santé, participation considérée comme un impératif à la fois éthique et démocratique. Il pointe sur la discordance possible entre les items des PRO, élaborés par les experts médicaux, et l'expérience des patients qui ne correspondraient pas nécessairement à ces items. Ceci a conduit à l'élaboration d'un ensemble d'outils dits de **PREM (Patient-Reported Experience Measurements)**, et de principes et recommandations pour la conception et l'utilisation de ces outils. Ceci a aussi conduit à l'implication des organisations de patients dans la construction de tels outils.

### III.1/ Comment prendre en compte l'expérience des patients ?

Un certain nombre d'experts ont constaté une discordance entre les questions posées aux patients et leur expérience d'une maladie ou d'un traitement. Par exemple, le Dr Ethan Basch, directeur du Cancer Outcomes Research Program et professeur de médecine et de santé publique à UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center en Caroline du Nord, et ses collègues ont constaté, au cours de la phase 1 d'un essai clinique qui mesure la toxicité d'un traitement expérimental, que les effets secondaires qu'ils observaient ne figuraient pas dans le Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) du NCI (National Cancer Institute). Ils ont alors commencé à recenser les symptômes auprès des patients, et il s'est avéré que ces derniers en détectaient davantage et beaucoup plus tôt que les cliniciens (Basch et al., 2015). Basch, Abernethy et Reeve (2011) discutent l'exemple d'un item sur la douleur, qui avait initialement été conçu pour l'usage de cliniciens et a été inclus dans un PRO sans faire l'objet d'une évaluation qualitative avec une participation directe de patients. Non seulement les réponses possibles à la question de la douleur mêlent différents registres — l'intensité (légère), la gêne (pénible) — mais de plus les distinctions entre les options « légère » vs. « inconfortable » et « horrible » vs. « insoutenable » ne sont pas explicites. Ils en concluent que la capacité de cet item à évaluer l'expérience de la douleur des patients associée à la maladie et au traitement est compromise.

<b>How strong is your pain?</b>				
1	2	3	4	5
Mild	Discomforting	Distressing	Horrible	Excruciating

*Present Pain Intensity (PPI) item of the McGill Pain Questionnaire*

Face à ces constats, la solution préconisée par plusieurs experts, mais également par les autorités de régulation comme la FDA et certains consortia de recherche et de production

de PRO, est de favoriser une participation directe des patients à l'élaboration des items. Par exemple, le programme de la FDA « Patient Focused Drug Development efforts » publie des guides de recueil de l'expérience des patients. L'agence propose également des ateliers pour examiner ce qu'elle appelle des **Clinical Outcome Assessments (COA)** — qui incluent les PRO et les **Real-World Evidence (RWE)**<sup>3</sup> (Treadwell, 2018). Le consortium PROSPER a, quant à lui, publié un rapport (The Patient-Reported Outcomes Safety Event Reporting) indiquant que les PRO devraient englober non seulement les déclarations des patients recueillies par les cliniciens à l'aide d'instruments validés, mais toute la gamme des déclarations volontaires des patients.

Ces préconisations, semblent, pour l'heure, assez peu suivies. Wiering, de Boer et Delnoij ont enquêté sur la participation des patients au développement de PROM. L'enquête a porté sur 189 études impliquant le développement de nouveaux PRO. Dans un quart des études, la participation des patients n'est pas documentée, tout particulièrement dans les études anciennes. Dans les cas où elle l'était, les patients ont surtout participé à l'élaboration des questions (58 %) et aux tests de compréhension (51 %). En revanche la participation des patients à l'identification des résultats à mesurer (« *concept of interest* » selon la terminologie de la FDA) est très faible (11 %). Enfin, des patients ont été impliqués dans tous les aspects du développement du PROM dans 7% des cas seulement (Wiering et al., 2017). Plus édifiant encore, lorsque les normes quant à l'utilisation des PROM dans les essais contrôlés randomisés ont été établies par ISOQOL (International Society for Quality of Life Research), après examen, la question de la participation des patients a été rejetée. Pour Dean et ses collègues, le changement ne pourrait venir que d'un apprentissage de l'écoute des patients, aussi bien par les représentants qui siègent dans les divers comités, que par les chercheurs, les décideurs politiques et les industriels. (Dean et al., 2017).

En lien avec ce nécessaire apprentissage de l'écoute des patients, se pose la question des moyens à mettre en œuvre pour acquérir une meilleure connaissance de leur expérience. Certains auteurs appellent à réfléchir au recours à des méthodologies de recherche qualitative utilisées en sociologie et en anthropologie (entretiens approfondis, focus groups, observations, utilisation de supports visuels) à mettre en œuvre dans les premières phases des études (Dean et al., 2017). D'autres suggèrent d'interroger les patients sur des expériences spécifiques plutôt que sur leur satisfaction (Nilsson et al., 2016). D'autres encore estiment qu'il faut distinguer les PRO classiques et ce qu'ils appellent **Patient-Centered PRO (PC-PRO)** : dans les deux cas le patient fait un rapport, mais la différence réside dans ce sur quoi porte le rapport (Tractenberg et al., 2017). Un PC-PRO, expliquent les auteurs, « maintient explicitement la primauté de la perspective du patient, par rapport à celle du clinicien ou du chercheur, sur l'état de santé, la maladie ou l'expérience du patient ». Ils exposent en détail le processus itératif qu'ils ont mis en place pour construire un PC-PRO (*patient-centred PRO*), en partenariat avec les parties prenantes (des experts représentant la population cible et des *caregivers*, des cliniciens et des chercheurs). Le point de départ du

---

<sup>3</sup> La FDA définit les données du monde réel (RWD) comme une information sur les soins qui provient de sources multiples généralement hors du cadre typique de la recherche clinique, comme les dossiers médicaux électroniques, les données sur les plaintes et les facturations, les registres des produits et les registres des maladies ou encore les données recueillies via des équipements personnels et des applications relatives à la santé.

processus consiste en une liste initiale de signes et de symptômes, établie sur la base d'une revue de la littérature et de discussions avec des patients, des chercheurs et des cliniciens ; cette liste, qui sera amendée tout au long du processus, est conçue comme un outil de travail. Des focus groups sont non seulement organisés avec des patients, mais aussi avec des cliniciens. Une attention est portée pour conserver indépendantes les perspectives des patients et celles des cliniciens sur ce qu'il faut mesurer et la façon de les mesurer, le but étant d'intégrer l'expérience des patients, saisie par l'ensemble des participants, dans le processus de construction du PC-PRO (Tractenberg et al., 2017).

Les PRO ont été conçus pour recueillir les réponses des patients à des questions élaborées par des experts en vue de compléter les connaissances sur les effets de traitements ou de mesures sanitaires sur la vie des personnes. De nombreux efforts de standardisation des questions et de validation des réponses ont été faits pour neutraliser le caractère subjectif des déclarations des patients. Récemment, une réflexion importante s'est développée non pas tant sur la qualité des réponses que sur la pertinence des questions, et l'idée commence à faire son chemin selon laquelle les PRO devraient être aménagés pour recueillir, sans orientations préconçues, l'expérience des patients sur une maladie ou un traitement. Des initiatives ont été prises en ce sens, contribuant à l'éclosion d'outils dits de PREM (Patient-Reported Experience Measurements).

### III.2/ Le rôle des organisations de patients dans l'élaboration de PRO

Comme nous l'avons vu, des experts plaident pour que les patients soient désormais associés à la confection des PRO. Dans cette perspective, les associations de patients ont une compétence liée à leur travail de recueil et de mise en forme de l'expérience des patients. Certains experts reconnaissent cette expertise propre des associations de malades. Par exemple, Nicklin et ses collègues, de l'University of the West of England, Bristol, ont élaboré une démarche pour saisir l'expérience de la fatigue des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde :

« Les patients ont une compréhension de la fatigue et de ses effets sur leur vie quotidienne qu'ils sont seuls à pouvoir décrire. Ecouter les patients (experts) permet d'avoir une compréhension de l'expérience vécue de la fatigue liée à la polyarthrite rhumatoïde qui soit mobilisée dans l'élaboration des PROM, et enfin de cerner les questions pertinentes pour les patients. » (Nicklin et al., 2010)

Selon eux, les outils généralement utilisés non seulement n'utilisent pas tous le même vocabulaire, ce qui rend les comparaisons difficiles, mais surtout ne mesurent que la sévérité de la fatigue et non l'impact perçu de la fatigue liée à la maladie ni la capacité à y faire face, qui peuvent être tout aussi importants (voire plus importants) pour les patients. Ils ont mis en place un partenariat entre des chercheurs et une organisation de patients atteints de la maladie. Une collection de termes et formulations employés par les personnes concernées au cours d'entretiens qualitatifs pour décrire la fatigue a progressivement été établie et affinée.

Morel et Cano, membres de l'IRDIRC (International Rare Diseases Research Consortium), considèrent indispensable de produire des connaissances sur les maladies rares, souvent mal connues ou décrites de manière incomplète, ou du moins de manière différente de ce qui est vécu par les patients. Outre des entretiens qualitatifs et des focus groups, ils recommandent l'utilisation de journaux rédigés par les patients pour concevoir des PRO plus pertinents pour les patients :

(...) Il est important d'investir dans une description minutieuse des manifestations cliniques, de l'évolution de la maladie, des résultats cliniques et plus encore de l'évolution de l'impact de la maladie sur la vie quotidienne des patients, ainsi que des sujets de plaintes et des attentes qui sont primordiales pour eux et qui concernent l'avenir des thérapies. Il est essentiel de bien comprendre le fardeau de la maladie de la perspective des patients afin d'étayer ensuite l'évaluation et le choix de mesures des résultats qui sont les plus pertinents pour les patients. Parce qu'une maladie rare affecte tous les aspects de leur vie quotidienne, les patients et les personnes qui les aident (*carers*) deviennent des experts de ces maladies rares et des résultats des maladies qu'il faut prendre en compte. Il est donc essentiel de s'associer avec eux et de les écouter. (Morel & Cano, 2017).

Afin que l'expérience des patients soit effectivement prise en compte dans les PRO, il est recommandé d'identifier des **Core Outcomes Sets (COS)**, c'est-à-dire les résultats essentiels que les patients attendent des nouveaux médicaments ou des stratégies de soins (Dean et al., 2017) (Mills et al., 2016).

Les organisations de patients prennent elles-mêmes des initiatives. Par exemple, la Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research a recueilli directement auprès des patients et des soignants ou aidants (*caregivers*) des données sur leur expérience quotidienne de la maladie de Parkinson à l'aide du ResearchKit d'Apple et d'une plateforme numérique (Grossman, 2018). Les initiatives se multiplient, comme le « Duchenne Parent Project's outcome measurement initiative », le Patient Reported Outcomes Burdens and Experiences sur l'hémophilie, le « Dravet syndrome internet platform », ou encore l'enquête sur les perspectives et les priorités des patients atteints d'amyotrophie spinale menée par SMA Europe et Cure SMA (Morel & Cano, 2017).

Les PRO dans le domaine des maladies rares méritent une mention particulière. Dans le cadre du développement de médicaments orphelins, l'EMA exige que la documentation des essais cliniques inclue un critère d'évaluation prédéterminé (*pre-specified PRO endpoint*) en sus des autres critères d'évaluation de l'efficacité clinique, et suggère l'utilisation de questionnaires de QVLS (Qualité de Vie Liée à la Santé). Une étude menée par Jaroslowski et ses collègues sur les caractéristiques des médicaments orphelins approuvés par l'EMA de 2012 à 2016, caractéristiques présentées dans les SmPC (Summary of Products Characteristics), montre que seuls 27% de ces documents mentionnent l'utilisation de PRO, contre plus de 45% pour les documents relatifs à des médicaments non-orphelins. La même tendance s'observe pour les médicaments orphelins approuvés par la FDA. Les auteurs avancent une explication à ce phénomène : pour accélérer la mise à disposition de médicaments orphelins, il est requis moins d'éléments probants pour leur autorisation de mise sur le marché, ce qui aurait conduit les laboratoires pharmaceutiques à moins rechercher de données au cours du processus de développement du produit, notamment les données que peuvent fournir les PRO (Jaroslowski et al., 2018). Benjamin et collègues



ont une explication différente : la rareté des maladies, le fait qu'un grand nombre d'entre elles affecte des enfants en bas âge, la très grande hétérogénéité des tableaux cliniques, nécessitent la confection de PRO spécifiques à chaque maladie ou groupe de maladies (par exemple les maladies métaboliques rares) qui, pour l'heure, sont très peu nombreux. Dans le rapport qu'ils ont rédigé sur la démarche à suivre concernant l'élaboration de PRO dans le domaine des maladies rares (Benjamin et al., 2017), ils préconisent :

- La mise en place d'**Observer-Reported Outcome (ObsRO)** qu'un tiers pourrait remplir dans le cas où le patient ne serait pas en mesure de le faire, soit parce qu'il est trop sévèrement atteint soit parce qu'il s'agit d'un enfant ;
- La mobilisation, dès les phases amont de construction des PRO, des associations de patients ;
- La fabrication de PRO qui renseigneraient sur trois ensembles de phénomènes :
  - L'histoire naturelle des maladies, sur la base du recueil d'expérience des patients et des familles ainsi que des données des registres des maladies (dont certaines sont mises en place par les associations de patients), des revues de la littérature, des enquêtes de satisfaction auprès des personnes concernées, etc. ;
  - Les avantages thérapeutiques des traitements du point de vue des patients, en centrant l'attention sur les avantages communs recherchés par la population de personnes concernées, et tout particulièrement les avantages recherchés à court terme. Les avantages déclarés par les patients pourraient alors servir de « *surrogate outcomes* » dans l'évaluation de l'efficacité des médicaments afin de pallier les difficultés de réalisation d'essais cliniques randomisés en double aveugle dans le cas des maladies rares.
  - La construction de méthodes d'agrégation spécifiques des données recueillies et/ou l'adaptation des méthodes utilisées dans des PRO génériques comme le SF-36 ou le EQ-5D, afin de prendre en considération l'hétérogénéité des données. Par exemple, le groupe EuroQoL vient de développer une version de l'EQ-5D adaptée aux enfants, l'EQ-5D. Autre exemple : (Basch & Bennett, 2014) discutent du questionnaire à attributs multiples (une valeur numérique sert à pondérer les attributs les plus recherchés dans l'objet étudié) qui a été conçu pour agréger les données recueillies concernant un médicament appelé Ruxolitinib et qui a été approuvé en 2011 par la FDA et l'EMA pour des patients atteints de myélofibrose.

Notons enfin que dans le domaine des maladies rares, des organisations de patients ont pris l'initiative d'auto-expérimentations de médicaments, dont les résultats ont été mesurés sur la base de déclarations faites par les patients. Le cas le plus connu est « the amyotrophic lateral sclerosis (ALS) lithium study » (étude des effets du lithium sur la sclérose latérale amyotrophique) réalisée sur la plateforme en ligne PatientsLikeMe<sup>4</sup> (Stefanou & Amygdalos, 2015). Elle a été initiée par deux patients atteints de SLA à un stade avancé, qui vivaient au

---

<sup>4</sup> PatientsLikeMe est une plateforme d'échanges pour des communautés de patients, dont des patients souffrants de maladies chroniques et de maladies rares.

Brésil et aux États-Unis ; tous deux sont décédés avant la fin de l'étude. Des patients atteints de SLA, 149 (selon Vayena et ses collègues) ou 160 (selon Wicks), ont pris contact via la plateforme et ont décidé de s'administrer du lithium afin de tester les résultats d'une petite étude dont les résultats suggéraient des effets positifs sur le ralentissement de la progression de la maladie et l'atténuation des symptômes. L'étude PatientsLikeMe sur la SLA s'est déroulée sur huit mois et a été publiée dans *Nature Biotechnology*. Ses conclusions selon lesquelles le lithium n'avait aucun effet ont plus tard été confirmées par des essais cliniques standard (Wicks, 2018) (Streuli & Vayena, 2015) (Vayena et al., 2016). Les auteurs soulignent toutefois les limites de ce type d'auto-expérimentations qui soulève une série de questions quant au contrôle de ces essais, à l'absence d'une assistance en cas de nécessité, ou encore aux risques auxquels s'exposent les personnes. Ces initiatives ouvrent également un débat sur les modalités d'articulation de la recherche « classique » avec ce que la littérature appelle « patient-led research ».

L'implication des organisations de patients dans l'élaboration et l'utilisation de PRO constitue une étape importante dans le développement d'outils qui ne se contentent pas de collecter les déclarations des patients sur des questions élaborées par les experts, mais qui proposent de recueillir l'expérience des patients et leurs propres évaluations de ce qui compte dans les nouvelles stratégies de soins ou les nouveaux traitements. L'articulation de ces PREM (Patient-Reported Experience Measurements) ou PC-PRO (Patient-Centered PRO) à des PRO classiques est pour l'instant un chantier ouvert, qui nécessite sans doute un travail au cas par cas.

## Conclusion

---

Les PRO sont des outils de collecte et de mesure des déclarations des patients sur des questions posées par des experts concernant leur état de santé, et tout particulièrement leur qualité de vie liée à la santé. C'est dans le cadre de l'évaluation des nouveaux traitements testés dans des essais cliniques que la FDA en propose une première définition formelle dans les années 2000. Depuis, les PRO se sont étendus à d'autres usages, allant de la pharmacovigilance à la remontée des alertes des patients sur l'évolution de leur état de santé, de la collecte de données physiologiques collectées à partir d'équipements numériques individuels et de plateformes de santé pour la recherche clinique à l'élaboration d'indicateurs médico-économiques pour éclairer les décisions de prise en charge des produits de santé par les autorités nationales.

Le caractère subjectif des déclarations des patients a nourri de nombreuses réflexions au sein des communautés d'experts de PRO, et a conduit à des travaux méthodologiques visant à standardiser les questions posées, à mettre au point des échelles graduées de réponses, à tester et valider les outils auprès de différentes populations de personnes concernées. Un autre élément de discussion porte sur les conditions de développement de PRO spécifiques à des maladies ou à des dimensions particulières de l'état de santé des patients (par exemple la douleur, la fatigue, etc.).

Récemment, une nouvelle question s'est posée concernant la capacité des PRO à prendre véritablement en compte l'expérience des patients : en effet, les PRO posent des questions liées à des sujets que les experts considèrent importants dans leurs pratiques, mais qui ne sont pas forcément pertinentes pour les patients. Sur cette question, des initiatives ont été développées pour produire des PRO avec des organisations de patients, c'est-à-dire des outils qui s'appuient sur des enquêtes qualitatives préalables auprès des patients pour collecter les avantages thérapeutiques qu'ils attendent d'un nouveau médicament au vu de leur expérience de la maladie, ou encore les problèmes qui, de leur point de vue, impactent leur qualité de vie. Ces initiatives concernent principalement les maladies chroniques et les maladies rares, et portent sur des problèmes comme la variété des symptômes ou encore l'expression de la douleur et de la fatigue.

En bilan, si les PRO font aujourd'hui partie du paysage de la santé, la littérature montre que leur élaboration et leur articulation à d'autres données de vie réelle nécessite un travail collaboratif et de cadrage important, et que leur utilisation est, au final, encore hésitante, notamment en France qui n'a pas développé de compétences spécifiques à la différence des Etats-Unis et du Royaume-Uni. En particulier, l'utilisation des PRO dans la pratique clinique est encore très timide, sans doute parce que cela nécessiterait d'aménager la prise en charge des patients et l'organisation des soins.

## Références bibliographiques

---

- Aaronson, N., Choucair, A., Elliott, T., Greenhalgh, J., Halyard, M., Hess, R., Miller, D., Reeve, B., Santana, M., & Snyder, C. (2011). *User's Guide to Implementing Patient-Reported Outcomes Assessment in Clinical Practice*. International Society for Quality of Life Research. <http://www.isoqol.org/UserFiles/file/UsersGuide.pdf>
- Baldwin, M., Spong, A., Doward, L., & Gnanasakthy, A. (2011). Patient-reported outcomes, patient-reported information: From randomized controlled trials to the social web and beyond. *Patient*, 4(1), 11-17. <https://doi.org/10.2165/11585530-000000000-00000>
- Banerjee, A. K., Okun, S., Edwards, I. R., Wicks, P., Smith, M. Y., Mayall, S. J., Flamion, B., Cleeland, C., & Basch, E. (2013). Patient-Reported Outcome Measures in Safety Event Reporting: PROSPER Consortium Guidance. *Drug Safety*, 36, 1129-1149. <https://doi.org/10.1007/s40264-013-0113-z>
- Basch, E., Abernethy, A. P., & Reeve, B. B. (2011). Assuring the patient-centeredness of patient-reported outcomes: Content validity in medical product development and comparative effectiveness research. *Value in Health*, 14(8), 965-966. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2011.10.002>
- Basch, E., & Bennett, A. V. (2014). Patient-Reported Outcomes in Clinical Trials of Rare Diseases. *Journal of General Internal Medicine*, 29(Supplement 3), 801-803.
- Basch, E., Deal, A. M., Kris, M. G., Scher, H. I., Hudis, C. A., Sabbatini, P., Rogak, L., Bennett, A. V., Dueck, A. C., Atkinson, T. M., Chou, J. F., Dulko, D., Sit, L., Barz, A., Novotny, P., Fruscione, M., Sloan, J. A., & Schrag, D. (2015). Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 34(6), 557-565. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.0830>

- Benamouzig, D. (2010). Mesures de qualité de vie en santé. *Les Cahiers du Centre Georges Canguilhem*, N° 4(1), 135-176. <https://doi.org/10.3917/ccgc.004.0135>
- Benjamin, K., Vernon, M. K., Patrick, D. L., Perfetto, E., Nestler-Parr, S., & Burke, L. (2017). Patient-Reported Outcome and Observer-Reported Outcome Assessment in Rare Disease Clinical Trials: An ISPOR COA Emerging Good Practices Task Force Report. *Value in Health*, 20(7), 838-855. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.05.015>
- Bin Han Ong, M. (2018). Do patients know best? Industry, NCI committing dollars to studying patient-reported outcomes – The Cancer Letter Publications. *The Cancer Letter*. [https://cancerletter.com/articles/20180316\\_1/](https://cancerletter.com/articles/20180316_1/)
- Coulter, A., Locock, L., Ziebland, S., & Calabrese, J. (2014). Collecting data on patient experience is not enough: they must be used to improve care. *BMJ: British Medical Journal*, 348. <https://www.jstor.org/stable/26513602>
- Dean, S., Mathers, J. M., Calvert, M., Kyte, D. G., Conroy, D., Folkard, A., Southworth, S., Murray, P. I., & Denniston, A. K. (2017). "The patient is speaking": Discovering the patient voice in ophthalmology. *British Journal of Ophthalmology*, 101(6), 700-708. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-309955>
- Desomer, A., Van den Heede, K., Tiemstra, M., Paget, J., De Boer, D., Kohn, L., & Cleemput, I. (2018). *Use of patient-reported outcome and experience measures in patient care and policy* (Short Report KCE REPORT 303Cs; Health Services Research, p. 52). Belgian Health Care Knowledge Centre\_KCE. [https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE\\_303C\\_Patient\\_reported\\_outcomes\\_Short\\_Report\\_0.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_303C_Patient_reported_outcomes_Short_Report_0.pdf)
- Devlin, N. J., Appleby, J. (2010). *Getting the most out of PROMs: Putting health outcomes at the heart of NHS decision-making*. King's Fund. <https://www.kingsfund.org.uk/sites/default/files/Getting-the-most-out-of-PROMs-Nancy-Devlin-John-Appleby-Kings-Fund-March-2010.pdf>
- Devlin, N. J., & Brooks, R. (2017). EQ-5D and the EuroQol Group: Past, Present and Future. *Applied Health Economics and Health Policy*, 15(2), 127-137. <https://doi.org/10.1007/s40258-017-0310-5>
- Dudley, L., Gamble, C., Preston, J., Buck, D., Group, T. E. P. A., Hanley, B., ... Young, B. (2015). What Difference Does Patient and Public Involvement Make and What Are Its Pathways to Impact? Qualitative Study of Patients and Researchers from a Cohort of Randomised Clinical Trials. *PLOS ONE*, 10(6), e0128817. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128817>
- EULAR - European League Against Rheumatism. (2013). *Patient Involvement in Research. A way to success*. 24 pages. [https://www.eular.org/myUploadData/files/Reference\\_cards\\_explained\\_Booklet\\_pages\\_23-08-13\\_1.pdf](https://www.eular.org/myUploadData/files/Reference_cards_explained_Booklet_pages_23-08-13_1.pdf)
- EUPATI (2016). *Évaluation des résultats signalés par les patients (PRO)*. EUPATI - Académie européenne des patients. <https://www.eupati.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/evaluation-des-resultats-signalés-par-les-patients-pro/>
- EuroQol Group (1990). EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*, 16 (3), 199-208.
- European Medicines Agency. (2014). *Reflection paper on the use of patient reported outcome (PRO) measures in oncology studies. Draft*. (p. 9). [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/06/WC5](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/06/WC5)

00168852.pdf

- Eurordis. (2015). *Patient Relevant Outcome Measures & Patient Reported Outcomes*. Concept paper. 3 pages. <https://www.eurordis.org/sites/default/files/ertc23-concept-paper.pdf>
- FDA (2009). *Guidance for Industry. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims*. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Center for Devices and Radiological Health (CDRH). <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM193282.pdf>
- Fleischmann, M., & Vaughan, B. (2018). The challenges and opportunities of using patient reported outcome measures (PROMs) in clinical practice. *International Journal of Osteopathic Medicine*, 28, 56-61. <https://doi.org/10.1016/j.ijosm.2018.03.003>
- Greenhalgh, J. (2008). The applications of PROs in clinical practice: What are they, do they work, and why? *Quality of Life Research*, 18(1), 115-123. <https://doi.org/10.1007/s11136-008-9430-6>
- Gregory, K. D., Korst, L. M., Saeb, S., & Fridman, M. (2018). The role of patient-reported outcomes in women's health. *OBG Management*, 30(3), 18-23.
- Grossman, C. (2018). *Patient-Reported Outcomes: Design with the End in Mind*. Milken Institute. <https://www.fastercures.org/assets/Uploads/PRO-Workshop-White-Paper.pdf>
- Haywood, K. L., Wilson, R., Staniszewska, S., & Salek, S. (2016). Using PROMs in Healthcare: Who Should Be in the Driving Seat—Policy Makers, Health Professionals, Methodologists or Patients? *The Patient - Patient-Centered Outcomes Research*, 9(6), 495-498. <https://doi.org/10.1007/s40271-016-0197-5>
- ICHOM - International Consortium for Health Outcomes Measurement. (2018, circa). What is value-based health care? Consulté 11 février 2019, à l'adresse ICHOM website: <https://www.ichom.org/faqs/>
- Jaroslawski, S., Auquier, P., Borissov, B., Dussart, C., & Toumi, M. (2018). Patient-reported outcome claims in European and United States orphan drug approvals. *Journal of Market Access & Health Policy*, 6(1), 1542920. <https://doi.org/10.1080/20016689.2018.1542920>
- Johnson J.R., Temple R. (1985). Food and Drug Administration requirements for approval of new anticancer drugs. *Cancer Treat Rep*, 69(10):1155-7.
- Kyte, D., Ives, J., Draper, H., & Calvert, M. (2016). Management of Patient-Reported Outcome (PRO) Alerts in Clinical Trials: A Cross Sectional Survey. *PLoS ONE*, 11(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144658>
- Marino, P., Bannier, M., Moulin, J.-F., & Gravis, G. (2018). Rôle et utilisation des *Patient reported outcomes* (PROs) dans la prise en charge des patients en oncologie. *Bulletin du Cancer*, 105(6), 603-609. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.02.008>
- McKenna, S. P. (2011). Measuring patient-reported outcomes: Moving beyond misplaced common sense to hard science. *BMC Medicine*, 9, 86. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-86>
- Mills, S. G., Jonker, A., Lau, L., & Aymé, S. (2016). *Patient-Centered Outcome Measures Initiatives in the Field of Rare Diseases* (p. 30 pages). Available on the IRDiRC-International Rare Diseases Research Consortium's website: [http://www.irdirc.org/wp-content/uploads/2017/12/PCOM\\_Post-Workshop\\_Report\\_Final.pdf](http://www.irdirc.org/wp-content/uploads/2017/12/PCOM_Post-Workshop_Report_Final.pdf)

- Morel, T., & Cano, S. J. (2017). Measuring what matters to rare disease patients – reflections on the work by the IRDiRC taskforce on patient-centered outcome measures. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 12(1), 171. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0718-x>
- Nabarette, H., Peterka, J., Urtizbera, J. A., & Brignol, T. N. (2018). Médicaments orphelins : un nouveau concept à l'épreuve du temps. *Les Cahiers de Myologie*, (17), 5-10. <https://doi.org/10.1051/myolog/201817002>
- Nicklin, J., Cramp, F., Kirwan, J., Urban, M., & Hewlett, S. (2010). Collaboration with patients in the design of patient-reported outcome measures: Capturing the experience of fatigue in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*, 62(11), 1552-1558. <https://doi.org/10.1002/acr.20264>
- Nilsson, E., Orwelius, L., & Kristenson, M. (2016). Patient-reported outcomes in the Swedish National Quality Registers. *Journal of Internal Medicine*, 279(2), 141-153. <https://doi.org/10.1111/joim.12409>
- Pascoal, C., Brasil, S., Francisco, R., Marques-da-Silva, D., Rafalko, A., Jaeken, J., dos Reis Ferreira, V. (2018). Patient and observer reported outcome measures to evaluate health-related quality of life in inherited metabolic diseases: a scoping review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 13(1), 215. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0953-9>
- Rabeharisoa, V., & Doganova, L. (2016). Making rareness count: testing and pricing orphan drugs. *I3Working Papers Series*, (16-CSI-03), 17.
- Rabeharisoa, V., Moreira, T., & Akrich, M. (2014). Evidence-based activism: Patients', users' and activists' groups in knowledge society. *BioSocieties*, 9(2), 111-128. <https://doi.org/10.1057/biosoc.2014.2>
- Shapiro, M., Johnston, D., Wald, J., & Mon, D. (2012). *Patient-Generated Health Data - White Paper*. Research Triangle Park, NC: RTI International. Prepared for Office of Policy and Planning, Office of the National Coordinator for Health Information Technology <https://www.rti.org/sites/default/files/resources/patientgeneratedhealthdata.pdf>
- Slade, A., Isa, F., Kyte, D., Pankhurst, T., Kerecuk, L., Ferguson, J., Calvert, M. (2018). Patient reported outcome measures in rare diseases: a narrative review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 13(1), 61. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0810-x>
- Snyder, C. F., Aaronson, N. K., Choucair, A. K., Elliott, T. E., Greenhalgh, J., Halyard, M. Y., Hess, R., Miller, D. M., Reeve, B. B., & Santana, M. (2012). Implementing patient-reported outcomes assessment in clinical practice: A review of the options and considerations. *Quality of Life Research*, 21(8), 1305-1314. doi: 10.1007/s11136-011-0054-x.
- Stefanou, M.-I., & Amygdalos, I. (2015). Patient-led research in amyotrophic lateral sclerosis: Quo vadis? *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 16(5-6), 418-422. <https://doi.org/10.3109/21678421.2015.1013968>
- Stefanovic, S., Wallwiener, M., Karic, U., Domschke, C., Katic, L., Taran, F.-A., ... Brucker, S. (2017). Patient-reported outcomes (PRO) focused on adverse events (PRO-AEs) in adjuvant and metastatic breast cancer: clinical and translational implications. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 25(2), 549-558. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3437-2>
- Streuli, J. C., & Vayena, E. (2015). The Promising Revolution of Participant-Led Research in Rare Neurological Diseases. Potential Benefits and Pitfalls. *Epileptologie*, 32, 177-182. doi: 10.5167/uzh-123041.

- Tractenberg, R. E., Garver, A., Ljungberg, I. H., Schladen, M. M., & Groah, S. L. (2017). Maintaining primacy of the patient perspective in the development of patient-centered patient reported outcomes. *PloS One*, *12*(3), e0171114. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171114>
- Treadwell, C. (2018). Clinical Outcome Assessments: Nothing About Me Without Me. *Cancer Policy Monitor*. <https://cms.aacr.org/AdvocacyPolicy/GovernmentAffairs/Pages/cancer-policy-monitor-nov-13-2018.aspx#top1118>
- Vayena, E., Brownsword, R., Edwards, S. J., Greshake, B., Kahn, J. P., Ladher, N., Montgomery, J., O'Connor, D., O'Neill, O., Richards, M. P., Rid, A., Sheehan, M., Wicks, P., & Tasioulas, J. (2016). Research led by participants: A new social contract for a new kind of research. *Journal of Medical Ethics*, *42*(4), 216-219. <https://doi.org/10.1136/medethics-2015-102663>
- Weldring, T., & Smith, S. M. S. (2013). Patient-Reported Outcomes (PROs) and Patient-Reported Outcome Measures (PROMs). *Health Services Insights*, *6*, 61-68. <https://doi.org/10.4137/HSI.S11093>
- Wicks, P. (2018). Patient, study thyself. *BMC Medicine*, *16*, 217. <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1216-2>
- Wiering, B., Boer, D. de, & Delnoij, D. (2017). Patient involvement in the development of patient-reported outcome measures: A scoping review. *Health Expectations*, *20*(1), 11-23. <https://doi.org/10.1111/hex.12442>
- Williams, K., Sansoni, J., Morris, D., Grootemaat, P., & Thompson, C. (2016). *Patient-reported outcome measures* (N° ISBN: 978-1-925224-74-0; p. 91). Available on the Australian Commission on Safety and Quality in Health Care's website: <https://www.safetyandquality.gov.au/wp-content/uploads/2017/01/PROMs-Literature-Review-December-2016.pdf>
- Willke, R. J., Burke, L. B., & Erickson, P. (2004). Measuring treatment impact: a review of patient-reported outcomes and other efficacy endpoints in approved product labels. *Controlled Clinical Trials*, *25*(6), 535-552. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2004.09.003>
- Wood, W. A., Bennett, A. V., & Basch, E. (2015). Emerging uses of patient generated health data in clinical research. *Molecular Oncology*, *9*(5), 1018-1024. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2014.08.006>