FICHE

Accès précoce aux médicaments

Questionnaire de recueil du point de vue des associations de patients et d'usagers du système de santé

8 juillet 2021

- Ce questionnaire est réservé aux associations et aux groupes d'usagers du système de santé. Les associations peuvent être agréées ou non.
- L'objectif de ce questionnaire est de recueillir le point de vue de ces associations et groupes concernant une demande d'autorisation d'accès précoce déposée par un laboratoire pour un médicament dans une indication spécifique. L'information du dépôt de cette dernière figure dans le tableau de la page « [Contribuer à l'évaluation d'un médicament](#) » sur le site de la HAS, ainsi que le motif du dépôt, l'indication précise et la date limite pour répondre.
- Si vous avez une question au sujet de ce questionnaire, merci de nous contacter à l'adresse contact.contribution@has-sante.fr ou appeler le service Engagement des usagers au 01 55 93 70 00.
- Ce questionnaire une fois rempli doit être adressé à la HAS : accesprecoce.medicament@has-sante.fr. Il est transmis aux membres de la Commission de la Transparence dans son intégralité et sera rendu public sur le site de la HAS (la partie « Informations complémentaires et liens d'intérêts » est publiée selon votre autorisation).
- Ce questionnaire est en cours d'expérimentation – Il pourra faire l'objet de modifications après une phase test de 10 dossiers.

1. Identité de l'association ou du groupe d'usagers du système de santé

Nom complet suivi du sigle¹ : ENSEMBLE LEUCÉMIE LYMPHOMES ESPOIR (ELLyE)

Adresse du siège* : 1 avenue Claude Vellefaux- 75475 Paris cedex 10 - France

Nature de la structure* : Association agréée au niveau national, association agréée au niveau régional, association non agréée ; groupe de patients ou usagers du système de santé ; autre dénomination de structure

Nombre d'adhérents de l'association ou de participants au groupe :

2127 adhérents à jour de cotisation

¹ Les critères suivis d'un astérisque sont à remplir obligatoirement.

Audition souhaitée:

☐ Oui ☒ Non ;

Raison : _____

2. Médicament et indication en vue de l'accès précoce

Nom commercial* : Brukinsa

Dénomination commune internationale (DCI)* : Zanubrutinib

Indication pour la demande d'autorisation en accès précoce :

Brukinsa est un médicament utilisé dans le traitement des adultes atteints de la macroglobulinémie de Waldenström qui n'ont pas été traités auparavant et qui ne peuvent pas recevoir de chimio-immunothérapie ou chez les patients ayant reçu au moins une thérapie antérieure.

→ **Avez-vous un commentaire général à apporter sur la population ou l'indication demandée pour cet accès précoce ? Vous semble-t-elle pertinente ?**

L'indication nous paraît pertinente.

3. Impact de la maladie sur la personne concernée et ses proches

Il n'est pas utile de rappeler ce qu'est la maladie.

Décrivez ci-dessous les conséquences essentielles de la maladie sur la qualité de vie des personnes concernées ou de leurs proches et les traitements actuels lorsqu'ils existent.

Vous pouvez répondre partiellement aux rubriques concernées.

→ **Quels sont les arguments majeurs qui vous permettraient de dire que la maladie pour laquelle ce médicament est évalué est rare, grave ou invalidante ?**

- Argument 1 : Il s'agit d'une maladie rare, avec une apparition annuelle de 8,1 cas par million d'habitants. Il y a donc environ 500 cas nouveaux par an en France. Elle représente 2 % des hémopathies malignes.
- Argument 2 : Il s'agit d'une maladie chronique incurable. Même si les traitements actuels font disparaître les signes de la maladie, ils ne peuvent éliminer la totalité des cellules malades. Ainsi, après une période de normalisation plus ou moins longue, une réapparition des symptômes survient chez la majorité des patients.
- Argument 3 : _____

→ **Quel est l'impact de cette maladie sur la qualité de vie des patients ou de leurs proches ?**

– **Fatigue intellectuelle ou physique :**

La fatigue est le principal symptôme, dont se plaignent 94 % des patients interrogés. Cette fatigue, dont les patients indiquent qu'elle est aussi bien physique qu'intellectuelle, est souvent liée à l'anémie (61 % des patients en souffrent).

Il s'agit d'un symptôme durable puisque 51 % des personnes interrogées disent en avoir souffert pendant plus de 2 ans, sachant que pour 21 % des patients cette sensation de fatigue a duré plus de 8 ans.

- **Chez l'enfant : impact sur la croissance et le développement psychomoteur**

- **Activités de la vie quotidienne :**

Pour 72 % des patients interrogés, la maladie a eu un impact sur les activités de la vie quotidienne (capacité à faire ses courses, activités ménagères, activité physique, etc.). De nombreux patients expliquent que leurs activités ont été « ralenties » ou « réduites », notamment en raison de la fatigue et des douleurs.

- **Mobilité/déplacement :**

- **Vie professionnelle – Capacité de travail – Vie dans la scolarité :**

L'âge médian des patients interrogés était de 68 ans (l'âge moyen étant de 67,5 ans), ce qui signifie qu'une majorité de patients n'ont plus d'activité professionnelle en raison de leur âge.

Néanmoins, 39 % des patients interrogés indiquent que la maladie et les traitements ont eu un impact sur leur vie professionnelle. Cela s'est traduit par des arrêts de travail, le passage d'un plein-temps à un mi-temps ou une mise en invalidité.

- **Vie affective :**

La vie affective et familiale des patients semble relativement peu affectée par la maladie.

- **Vie sexuelle :**

Plusieurs patients témoignent d'une « perte de libido » ou d'une « libido en berne ».

- **Vie sociale :**

56 % des répondants indiquent que la maladie a eu un impact négatif sur leur vie sociale.

- **Autres aspects :**

34 % des patients interrogés disent craindre une rechute de la maladie et 49 % une progression de la maladie de Waldenström. Cette donnée a un impact important sur leur bien-être psychologique : 30 % des patients interrogés se disent en état de dépression.

La réduction d'activité ou la mise en invalidité a également un impact sur les revenus des patients. »

4. Les traitements actuellement disponibles

L'autorisation pour la demande d'accès précoce prendra en compte l'existence ou non de traitements dûment autorisés et dont les objectifs et effets sont équivalents au médicament proposé en accès précoce (disponibilité ou non d'un traitement approprié).

→ Quels sont les traitements actuels (curatifs ou palliatifs) utilisés par les personnes concernées dans l'indication mentionnée pour ce dossier ?

Par exemple, autres médicaments, dispositifs médicaux, rééducation, soins supports, soutien psychologique, etc.

Il convient de décrire principalement les traitements qui ont la même indication que le traitement pour lequel un accès précoce est demandé (même maladie, même âge, même objectif, traitement donné au même stade d'évolution, par exemple en première intention ou après échec d'un autre traitement, etc.)

Donner une brève description de ces traitements, de leurs avantages et inconvénients, et de leur impact sur la qualité de vie (effets bénéfiques ou indésirables, facilité ou difficulté d'usage) et sur le parcours de soins du patient (hospitalisation, déplacements hors du domicile, fréquence des bilans liés au suivi du traitement, etc...).

Votre réponse :

L'objectif du traitement de la maladie de Waldenström (MW) est de contrôler la maladie afin d'améliorer la qualité et la durée de vie des patients. Le traitement de la MW en première ligne s'appuie en général sur l'administration d'une chimiothérapie, seule ou en association avec une immunothérapie à base d'anticorps monoclonaux tels que le rituximab et l'ofatumumab. Il existe également des thérapies ciblées, en particulier les inhibiteurs de BTK tels que l'ibrutinib, autorisé en deuxième ligne ou chez les patients qui ne peuvent pas recevoir de chimio-immunothérapie, et aujourd'hui le zanubrutinib.

La greffe de cellules souches n'est pas un traitement courant de la MW, mais elle peut néanmoins être une option chez les patients plus jeunes chez qui les autres traitements ne fonctionnent plus. La plupart des greffes chez les patients atteints de MW sont autologues.

Les patients traités par chimiothérapie, avec ou sans immunothérapie, témoignent pour la plupart d'une rémission temporaire ou d'un échec du traitement, avec parfois des rechutes successives : « 3 traitements = 3 récives ». L'un des patients a également dû arrêter la chimiothérapie qu'il supportait mal. Parmi les principaux effets indésirables mentionnés par les répondants, la fatigue revient très régulièrement. Sont également mentionnés : des nausées, perte de goût, l'apparition de plaques rouges sur le corps, de prurit, des douleurs aiguës, une neuropathie périphérique sévère au niveau des membres, un choc anaphylactique et « démolition de l'organisme ».

Concernant les 6 patients traités par ibrutinib, les réponses concernant l'efficacité du traitement sont plus diversifiées : « succès », « rémission 1 an », « traitement plus simple malgré effets secondaires », « bon pendant plusieurs années », « bien accepté, stabilisation du pic monoclonal ». En ce qui concerne les effets indésirables, les plus notables sont ceux de nature cardiaque : « suspicion d'atteinte cardiaque », « arythmie qui dure ». Parmi les autres effets indésirables mentionnés, on trouve : douleurs musculaires, articulaires et périphériques, diarrhée, rétention d'eau et problèmes cutanés.

→ **Quels sont les arguments majeurs qui vous permettraient de dire que les traitements actuellement proposés dans cette indication ne sont pas appropriés ?**

- Argument 1 : Une partie des patients ne peut pas recevoir de chimio-immunothérapie en raison de leur âge et/ou de leur état de santé. Rappelons que, si l'âge médian des patients souffrant d'une MW est de 68 ans, certains des patients ayant répondu à notre enquête étaient très âgés (80, 83, 88 ans).
- Argument 2 : L'ibrutinib, aujourd'hui susceptible d'être proposé aux patients en rechute ou qui ne peuvent pas recevoir de chimio-immunothérapie, est un traitement efficace mais dont les effets indésirables, notamment cardiaques (hypertension, arythmie, insuffisance cardiaque), sont importants et tendent à augmenter avec le temps, ce qui peut mettre la santé et la sécurité des patients en danger.
- Argument 3 : _____

5. Le médicament étudié en vue d'un remboursement dérogatoire dans le cadre d'une autorisation en accès précoce

Si votre avis s'appuie sur l'expérience de personnes ayant utilisé ce traitement (par exemple, au cours d'essais cliniques ou d'un accès compassionnel antérieur), remplir la rubrique « 5.1. L'expérience avec le médicament étudié » et expliquer la méthode avec laquelle vous avez recueilli cette expérience dans la rubrique « 8. Méthodes. »

Si vous ne connaissez pas de patients ayant utilisé ce traitement, remplir la rubrique « 5.2 Vos attentes et vos craintes vis-à-vis du médicament étudié ».

La Haute Autorité de santé évaluera le caractère innovant, notamment au regard des changements substantiels que cette nouvelle modalité de prise en charge apporte aux patients. Il est important d'identifier ce qui peut constituer du point de vue des personnes un changement substantiel au regard de l'impact de la maladie sur la qualité de vie.

Les catégories suivantes sont proposées à titre indicatif. Il n'est pas nécessaire de les remplir toutes. L'important est de nous signaler les 3 améliorations ou inconvénients majeurs qui peuvent porter sur l'une ou l'autre de ces catégories, par exemple sur :

- *l'état de santé du patient, sa guérison, sa durée de vie si maladie grave*
- *la qualité de vie du patient (notamment impact sur la fatigue intellectuelle ou physique, les activités de la vie quotidienne, la mobilité et les déplacements, la vie professionnelle ou les capacités de travail, la vie affective, la vie sexuelle, la vie sociale ou d'autres aspects à préciser. Dans le cadre de la pédiatrie, il pourrait s'agir notamment de la croissance, la scolarité, des activités ludiques et sportives),*
- *la qualité de vie de ses proches,*
- *l'usage de ce traitement,*
- *le parcours de santé et de vie du patient*
- *autres.*

5.1 L'expérience avec le médicament étudié

Avantages constatés lors de l'usage du médicament étudié par rapport aux autres traitements utilisés actuellement

Ne remplir cette partie que si vous avez pu recueillir l'expérience de patients, sinon remplir la rubrique 5.2. Vous pouvez vous appuyer sur les catégories précisées plus haut.

→ Quelles sont les 3 améliorations majeures qui vous permettent de dire que le médicament étudié vous semble **innovant** par rapport aux traitements actuels ?

- Amélioration majeure 1 :

Efficacité du traitement : parmi les 6 patients traités par Brukinsa ayant répondu à l'enquête, tous témoignent d'une amélioration de leur état de santé : « remise flagrante et rapide », « ce traitement a permis mon retour à la maison » (après 2 mois et demi d'hospitalisation), « baisse du pic IgM », « stabilisation du pic monoclonal ».

NB : l'accès au traitement en ATU en France étant récent, les patients qui ont répondu à l'enquête avaient été traités par Brukinsa pendant une durée relativement courte (entre 2 et 6 mois).

- Amélioration majeure 2 :

Effets indésirables. La principale innovation réside dans la réduction des effets indésirables par rapport aux traitements précédemment reçus par les répondants, dont les témoignages concordent sur ce point : « aucun effet indésirable » pour 4 patients, « moins d'effets secondaires », « pas d'effet notable (vs Ibrutinib) », « beaucoup mieux toléré », « moins de maux de tête, moins de fièvre ».

NB : 5 patients sur 6 avaient reçu 3 lignes de traitement ou plus.

- Amélioration majeure 3 :

- Autres améliorations :

Inconvénients constatés du médicament étudié par rapport aux autres médicaments utilisés actuellement

Ne remplir que si vous avez pu recueillir l'expérience de patients, sinon remplir la rubrique 5.2. Vous pouvez vous appuyer sur les catégories précisées plus haut.

→ Quels sont les 3 principaux inconvénients constatés avec le médicament étudié identifiés par les patients, notamment par rapport à ceux des traitements actuels ?

- Inconvénient principal 1 :

Le seul inconvénient mentionné par l'un des patients est l'apparition d'hématomes en raison d'une baisse des plaquettes. Tous les autres répondants ne mentionnent aucun inconvénient et indiquent au contraire que le traitement est mieux toléré que les traitements précédents, même si l'un d'eux rappelle à juste titre : « Pour l'instant au bout de deux mois de traitement je ne peux pas citer d'inconvénients, je le supporte bien. »

- Inconvénient principal 2 :

- Inconvénient principal 3 :

- Autres inconvénients :

5.2 Vos attentes et vos craintes vis-à-vis du médicament étudié

Vous n'avez pas pu recueillir l'expérience de patients ayant utilisé le médicament étudié, mais souhaitez donner votre point de vue sur ce médicament.

5.2.1 Vos attentes pour le médicament étudié

Ne remplir que si vous n'avez pas pu recueillir l'expérience de patients, sinon remplir la rubrique 5.1. Vous pouvez vous appuyer sur les catégories précisées plus haut.

→ **Quelles seraient les 3 améliorations majeures qui vous permettraient de dire que le médicament étudié vous semblerait **innovant** par rapport aux traitements actuels ?**

- Attente majeure 1 :

- Attente majeure 2 :

- Attente majeure 3 :

- Autres attentes :

5.2.2. Vos craintes concernant le médicament étudié

Ne remplir que si vous n'avez pas pu recueillir l'expérience de patients, sinon remplir la rubrique 5.1. Vous pouvez vous appuyer sur les catégories précisées plus haut.

→ Quelles sont les principales craintes que soulignent les patients concernant ce médicament, notamment par rapport aux traitements actuels ?

- Crainte principale 1 :

-
- Crainte principale 2 :

-
- Crainte principale 3 :

-
- Autres craintes :
-

6. Votre position sur les données à recueillir par les patients au cas où l'accès précoce au médicament serait accordé

La HAS peut décider de transmettre le projet de Protocole d'utilisation thérapeutique (**sous engagement de confidentialité**) – Recueil de données (PUT-RD) tel qu'il a été rédigé par l'industriel lors du son dépôt de dossier aux associations **ou groupes d'usagers du système de santé**. Le PUT-RD comprend notamment un questionnaire relatif à la qualité de vie du patient recevant le médicament et qu'il remplit lui-même. Ainsi, pour remplir cette partie, vous pouvez soit donner directement votre point de vue, soit commenter ce qui est proposé.

→ Quels sont les 3 types d'informations essentielles que les patients pourraient recueillir eux-mêmes pour aider à mieux connaître (qualitativement et/ou quantitativement) l'efficacité et la sécurité du traitement ?

- Type d'information 1 :

Mesure quotidienne de la tension à retranscrire dans un carnet de contrôle de la tension artérielle pour évaluer en vie réelle l'impact du Brukinsa sur l'hypertension et son évolution au cours du traitement.

Ce carnet, qu'il soit sous forme papier ou électronique, doit permettre au patient de noter la date et l'heure de la mesure, les chiffres de la tension, et d'indiquer les événements particuliers ou les symptômes ressentis (indispositions, vertiges, troubles du sommeil, oublis de médicaments, efforts particuliers, etc.).

- Type d'information 2 :

- Type d'information 3 :

- **Connaissez-vous des questionnaires de recueil de données de santé par les patients ou leurs proches (parfois appelés PROMs²) qui vous semblent adaptés pour cette indication ?**
- ☒ Non
- ☐ Oui : Lesquels ? Lequel vous semble le plus adapté ? Pourquoi ?
-

- **Quelles sont les conditions à réunir pour que les patients collectent au mieux les informations demandées (recueil au domicile, avec l'aide d'un soignant à l'hôpital, recueil par les proches, combinaison de plusieurs modalités de recueil, etc. ?)**

Le recueil par le patient à domicile, si possible avec l'aide d'un proche.

- **Avez-vous un avis sur les mesures de gestion des risques qui vous semblent nécessaires et acceptables à prendre pour les patients qui recevront ce médicament ?**

Non

7. Protocole d'utilisation thérapeutique - Recueil de données

La HAS peut décider de transmettre le projet de protocole d'utilisation thérapeutique – Recueil de données (PUT-RD) tel qu'il a été rédigé par l'industriel lors du son dépôt de dossier aux associations de patients ou groupes d'usagers. Dans ce cas, et si vous l'avez consulté, merci de bien vouloir renseigner la rubrique suivante.

- **Compte-tenu des informations que vous avez renseignées ci-dessus, avez-vous des commentaires complémentaires relatifs au protocole d'utilisation thérapeutique – Recueil de données ?**

8. Méthodes utilisées pour renseigner ce questionnaire

Indiquer la méthode utilisée pour renseigner les différentes parties de ce questionnaire (par exemple analyse du projet de protocole d'utilisation thérapeutique-recueil de données, enquête, réseaux sociaux, groupe de travail, témoignages, entretiens qualitatifs de patients ou de proches ayant eu accès aux traitements lors d'essais cliniques, ligne téléphonique, nombre de participants, échanges internationaux avec des associations de pays où le traitement est déjà commercialisé, avec les périodes concernées).

- **Selon quelle méthode avez-vous renseigné les chapitres sur l'impact de la maladie et les traitements actuellement disponibles (§4) ?**

² Les PROMs : *Patient reported outcomes measures* sont des questionnaires remplis par les patients eux-mêmes ou leurs proches pour mesurer des résultats de soins. Les PROMs permettent de détecter des changements de l'état de santé du patient, quelle que soit sa pathologie. Les questionnaires utilisés peuvent être génériques, utilisables quelle que soit la pathologie, ou spécifiques d'une pathologie.

Les résultats de l'enquête 2020 de la Lymphoma Coalition sur l'expérience des patients souffrant d'un lymphome ou d'une LLC. Seules les réponses des patients souffrant d'une maladie de Waldenström en rechute ou réfractaire ont été utilisées pour répondre au questionnaire (23 patients pris en charge en France). Les réponses provenant de l'ensemble du monde (248) ont uniquement été utilisées pour vérifier qu'il n'y avait pas de différence notable par rapport aux réponses des patients français

Un questionnaire en ligne (SurveyMonkey) a également été diffusé via un mailing aux hématologues des centres ayant inclus des patients en ATU, via les forums des associations SILLC et France Lymphome Espoir et via les réseaux sociaux, principalement Facebook et Twitter. Les données utilisées ont été collectées entre le 21/12/2021 et le 21/01/2022. 19 patients (et proches) atteints d'une maladie de Waldenström y ont répondu, y compris deux réponses papier (voir ci-dessous).

➔ **Selon quelle méthode avez-vous recueilli l'expérience des patients avec ce traitement (§5.1) ? Le recueil a-t-il été réalisé par l'association, par le laboratoire ou par les deux ?**

ELLYE a écrit à tous les hématologues des centres ayant inclus des patients en ATU pour leur demander d'inviter leurs patients traités par Brukinsa à répondre au questionnaire en ligne (SurveyMonkey), qui comportait une section consacrée aux patients ayant reçu cette molécule. Par ailleurs, un questionnaire papier identique au questionnaire en ligne a été transmis par leur hématologue à deux patients n'ayant pas accès à internet. Au total, 6 patients traités par Brukinsa ont répondu au questionnaire.

Nous nous sommes également entretenus avec deux hématologues experts de la MW. Le laboratoire, qui n'a en rien contribué au recueil des données et expériences présentées dans cette contribution, nous a fourni la liste des centres ayant inclus des patients en ATU.

➔ **Avez-vous consulté le projet de protocole d'utilisation thérapeutique – Recueil de données ?**

- ☐ Oui
- ☒ Non

➔ **Quelles sont les personnes qui ont contribué significativement à la rédaction de la contribution ?**

Charlotte Roffiaen, Responsable du plaidoyer d'ELLYE

Guy Bouguet, Président d'ELLYE

➔ **L'association a-t-elle reçu des aides extérieures pour soutenir sa contribution ? Si oui, lesquelles ?**

Aucune en dehors des données qui nous ont été fournies par la Lymphoma Coalition.

9. Synthèse

Listez les points les plus importants de votre contribution. Par exemple :

- Les plus grandes difficultés du vécu avec la maladie sont ...
- Les thérapeutiques actuelles sont (in) adéquates parce que ...

Votre réponse :

Les plus grandes difficultés du vécu avec la maladie sont :

- *La fatigue, dont se plaignent 94 % des patients interrogés, et qui est souvent liée à l'anémie (61 % des patients en souffrent). Il s'agit d'un symptôme durable puisque 51 % des personnes interrogées disent en avoir souffert pendant plus de 2 ans.*
- *La fatigue et les douleurs, notamment liées aux traitements, ont un impact sur les activités de la vie quotidienne (capacité à faire ses courses, activités ménagères, activité physique, etc.) pour 72 % des patients interrogés. Ils vivent « au ralenti ».*
- *Pour 39 % des patients interrogés, cela se traduit également par une altération de leur vie professionnelle : arrêts de travail, passage d'un plein-temps à un mi-temps ou une mise en invalidité.*
- *L'impact psychologique de la maladie est également très important puisqu'un patient sur deux craint une progression de la maladie et un patient sur trois vit dans l'angoisse d'une rechute, sachant que 30 % des patients interrogés se dit en état de dépression.*

Les thérapeutiques actuelles, notamment l'Ibrutinib, sont relativement efficaces et permettent, selon les patients, une rémission plus ou moins longue. Notons cependant que certains patients ne répondent pas à la chimiothérapie ou ne peuvent supporter un tel traitement.

Les chimio-immunothérapies, comme l'Ibrutinib, sont associés à des toxicités importantes (douleurs variées, neuropathies périphériques, problèmes cutanés, diarrhées, nausées, etc.), qui nuisent à la qualité de vie des patients. Concernant l'Ibrutinib, le risque principal est la toxicité cardiaque (hypertension, arythmie, insuffisance cardiaque), qui tend à augmenter avec le temps et peut mettre la vie des patients en danger (risque de mort subite).

Le médicament étudié répond aux besoins et attentes des patients car son efficacité paraît légèrement supérieure à celle de l'Ibrutinib dans la même indication, mais le Brukinsa apparaît surtout moins toxique. Le seul inconvénient mentionné est l'apparition d'hématomes en raison d'une baisse des plaquettes mais la plupart des patients interrogés indiquent que le traitement est mieux toléré que les précédents. La principale innovation du traitement réside donc dans la réduction des effets indésirables, point sur lequel les témoignages des patients concordent : « aucun effet indésirable » pour 4 patients, « moins d'effets secondaires », « pas d'effet notable (vs Ibrutinib) », « beaucoup mieux toléré », « moins de maux de tête, moins de fièvre ».

Remerciements

Nous vous remercions beaucoup pour votre apport et votre temps passé. Ils sont importants. Votre contribution, notamment la synthèse ci-dessus, sera notamment mentionnée oralement lors de la séance de la commission.