

Questionnaire de recueil du point de vue des patients et usagers pour l'évaluation d'un médicament

Commission de la transparence - Commission de l'évaluation économique et de santé publique

Évaluation de : KEYTRUDA® - Pembrolizumab

Indication(s) du médicament concernée (s) :

Traitement des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique.

Nom et adresse de l'association :

Association Patients en Réseau – PeR : 15 Rue Gît le Cœur, 75006 Paris

1. Méthode utilisée pour remplir le questionnaire

L'association, dans le cadre de son groupe « *Accès précoces et Contributions* » a rédigé cette partie en utilisant les ressources à sa disposition : RCP, échanges réguliers avec médecins experts et patients, congrès, recherches sur internet, notamment via les sites spécialisés (HAS, INCA, Plan Cancer, Oncologik, EMA...).

L'association a rédigé un questionnaire en se basant sur les points abordés dans le « Questionnaire de recueil du point de vue des patients » proposé par la HAS. Ce questionnaire a été mis en ligne sur « *Mon réseau Cancer Gynéco* », la page Facebook de Mon réseau Cancer Gynéco entre le 15 juin et le 8 juillet 2022.

Quelles sont les personnes qui ont joué un rôle significatif dans la production de la contribution ?

Le groupe de travail « *Accès précoces et Contributions* » de l'association « Patients en Réseau » est constitué de 5 membres dont des patients-partenaires. Ils ont rédigé cette contribution grâce aux réponses au questionnaire complété par des patients ou patientes concernés.

Trois personnes ont répondu à notre questionnaire.

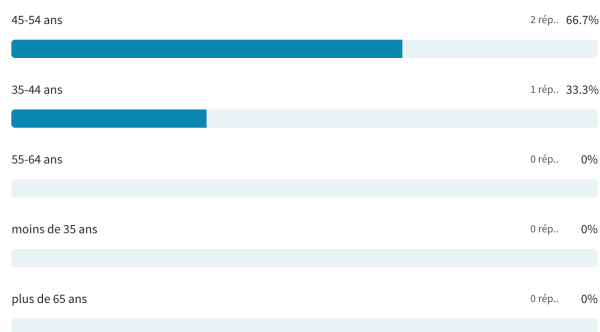
Leurs verbatims sont entre « guillemets » et en bleu dans cette contribution.

Les patientes qui ont répondues ont entre 35 et 55 ans donc sont plutôt jeunes. Elles vivent soit dans une grande ville en Province soit à la campagne.

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

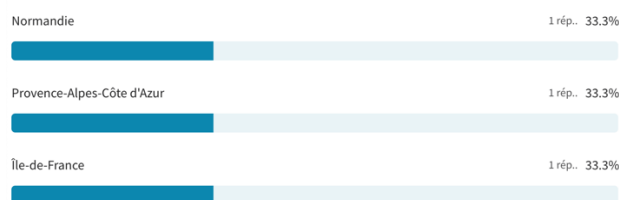
Quel âge avez-vous?

3 sur 3 personnes ont répondu à cette question



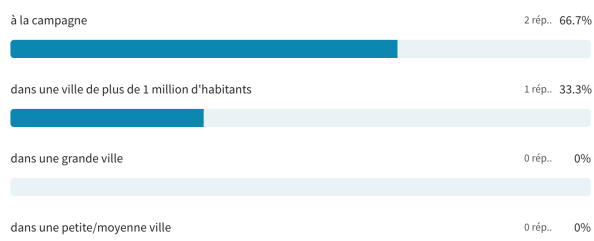
Dans quelle région vivez-vous?

3 sur 3 personnes ont répondu à cette question



Vous vivez :

3 sur 3 personnes ont répondu à cette question



Leur cancer était d'emblée métastatique pour une des 3 patientes, pour les 2 autres, la récurrence métastatique est survenue de façon précoce, dans un délai de mois de 2 ans après le diagnostic initial. Le traitement leur a été prescrit dans le cadre de l'essai de phase 1 ou dans le cadre d'une ATU/ accès précoce en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne. Une des patientes reçoit le traitement depuis plus de 12 mois, une répondante depuis moins de 6 mois, la dernière a dû l'arrêter.

L'association a-t-elle reçu des aides extérieures et quelle est leur nature ?

Non, l'association n'a reçu aucune aide extérieure.

2. Impact de la maladie / état de santé

2.1 Comment la maladie (ou l'état de santé) pour laquelle le médicament est évalué affecte-t-elle la qualité de vie des patients (court terme, long terme) ? Quels aspects posent le plus de difficultés ?

Épidémiologie

Chaque année, environ 3 000 nouveaux cas de cancer du col de l'utérus sont diagnostiqués en France et 1 100 femmes en meurent chaque année. Chez les femmes âgées de 15 à 44 ans, il s'agit du deuxième cancer le plus fréquent et de la deuxième cause de décès par cancer.

Selon le grade d'évolution du cancer du col de l'utérus, le traitement et la prise en charge proposés par les médecins varient. En cas de cancer récurrent, persistant ou métastatique, le traitement consiste en une chimiothérapie et en une radiothérapie. Mais, malheureusement, le cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique est associé à un mauvais pronostic des patientes concernées avec un taux de survie très faible, ne dépassant généralement pas 12 mois après le diagnostic.

Répercussions physiques :

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

Avec la chimiothérapie, fatigue intense, douleurs musculaires durant 6 jours, perte totale de mes cheveux »

« Aujourd'hui en rémission. Encore un peu de fatigue. Troubles urinaires et parfois digestifs, à cause de la radiothérapie et curiethérapie »

Impact de l'annonce du diagnostic et de la maladie ;

« Après avoir eu une hystérectomie pour éviter un cancer (...) j'étais suivie tous les ans par mon gynécologue (...) chimiothérapie carboplatine et taxol 6 cures, les 3 premières ont bien fonctionnées mais les 3 dernières non. (...) plus de traitement de novembre à février... irm et scanner ont montré une reprise agressive de la maladie, malgré un bon état général...début mars je rentrais en essai clinique ninetanid et pembrolizumab...la thérapie ciblée a dû être ajustée car mon foie ne la supportait pas... les premiers scanners de contrôle ont montrés une régression des nodules cibles jusqu'à une réponse complète... pour le moment on continue le traitement avec un scanner toutes les 6 semaines... à l'annonce du diagnostic effondrement peur de mourir, cataclysme perte de repères pleurs, sentiments d'injustice... des grandes inquiétudes mêlée de terreur avec le début de la pandémie les **traitements chimio et tomothérapie sont très lourds**, et fatiguant...**l'immunothérapie et la thérapie ciblée sont beaucoup plus faciles à vivre**, en ce qui me concerne j'essaie d'écouter mon corps quand je suis fatiguée je me pose, je ne force plus pour porter des charges par exemple, je fais attention à mon alimentation et du sport.. je souhaite reprendre mon activité professionnelle... tout va bien le traitement fonctionne mais une peur et une inquiétude demeurent lors des scanners, toutes les 6 semaines pour l'essai clinique phase 1 cela revient vite... en attendant **ce traitement pour le moment me sauve la vie tous les jours et je peux continuer de voir grandir mon fils.** »

Impact sur la vie quotidienne

« Je fais la sieste »

Mobilité

Vie professionnelle

« Travail parfois adapté à mon état de fatigue. Je mange moins de fibres et bois peu d'alcool.”
“Actuellement je suis dans une phase de reprise professionnelle et j'en suis très contente, ma concentration est bonne et je n'ai pas de soucis d'organisation”

Vie affective / sexuelle

Les situations sont bien entendues uniques en fonction des couples, globalement c'est un sujet à aborder car, si la vie personnelle s'effondre, c'est une douleur de plus à laquelle il faut faire face en plus de la maladie et des traitements... n'oublions pas les personnes célibataires, veufs/veuves ou divorcées qui font face à des difficultés importantes alors qu'elles sont seules au quotidien.

« Ma vie affective, je suis très heureuse avec mon mari par contre ma vie sexuelle est inexistante depuis un peu plus de 2 ans. J'ai très peur et plus du tout de libido.»

« Troubles de la sexualité, à cause de la radiothérapie et surtout de la curiethérapie. »

« Célibataire »

Vie sociale

« Impossible trop fatiguée »

« Souhaite échanger avec d'autres patientes »

Autres aspects –

- Psychologiques

« J'ai peur de ne pas voir grandir mes enfants de 4 et 5 ans et que ce médicament ne fonctionne pas »

- Physiques

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

« Avec la chimiothérapie, fatigue intense, douleurs musculaires durant 6 jours, perte totale de mes cheveux....

« Avec la tomothérapie douleurs abdominales alternance de diarrhées et de constipation, extrême fatigue tous les jours durant les 5 semaines de traitement... À présent depuis que j'ai commencé le pembrolizumab mes douleurs ont toutes disparues j'ai repris le sport, piscine 2 fois par semaine et course à pieds 1 fois la semaine... je devrais reprendre prochainement le travail... »

2.2 Comment la maladie (ou l'état de santé) affecte-t-elle l'entourage (famille, proches, aidants...) ?

Dans notre enquête, nous n'avons pas eu la possibilité d'interroger des proches. Cependant, l'annonce d'une maladie métastatique de novo ou de la récurrence et de traitements à vie est très déstabilisante pour les proches. Le conjoint, les enfants vivent au quotidien l'impact des effets indésirables, les douleurs physiques et morales. Souvent, ils ont eux-mêmes de fortes angoisses.

« Mes proches veulent m'aider en me gardant mes 2 garçons mais ne pratiquent pas l'éducation bienveillante donc tensions »

« C'est très difficile pour la famille et les aidants, ils sont présents mais ne savent pas toujours quoi faire quoi dire tente de comprendre de vous booster, de vous donner de l'espoir mais même très entouré on reste dans une certaine solitude un enfermement avec ses craintes, ses douleurs, sa peine immense et cette impossibilité à voir l'avenir plus loin que quelques jours parfois. »

3. Expérience avec les thérapeutiques actuelles autres que celles évaluées

3.1 Selon vous, quelles sont actuellement les thérapeutiques les plus adaptées ? Leurs avantages et inconvénients ?

Approche polychimiothérapique à ce stade avancé de la maladie, en général, radiothérapie et chimiothérapie : Les 6 premiers cycles se font en association avec le carboplatine et le paclitaxel. Au-delà, le traitement de maintenance est poursuivi en monothérapie en continu jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à 15 mois maximum ou jusqu'à toxicité inacceptable, en perfusion intraveineuse.

Si une chirurgie est envisagée, le traitement sera arrêté au moins un mois avant l'opération. Les récurrences surviennent le plus souvent dans les 2 ans, mais 10 % surviennent après un délai de 5 ans. Pour la plupart des patientes, une chimiothérapie palliative est l'option préférentielle. Une chirurgie pelvienne (souvent une exentération pelvienne) et une radiothérapie sont des options dans certains cas.

A noter qu'une récurrence dans la zone irradiée est peu chimio-sensible d'où l'apport de l'immunothérapie. La patiente doit être prise en charge dans sa globalité incluant la prise en compte de sa sexualité et de sa fertilité.

« Avec la chimiothérapie, fatigue intense, douleurs musculaires durant 6 jours, perte totale de mes cheveux....

La dose recommandée du Pembrolizumab :

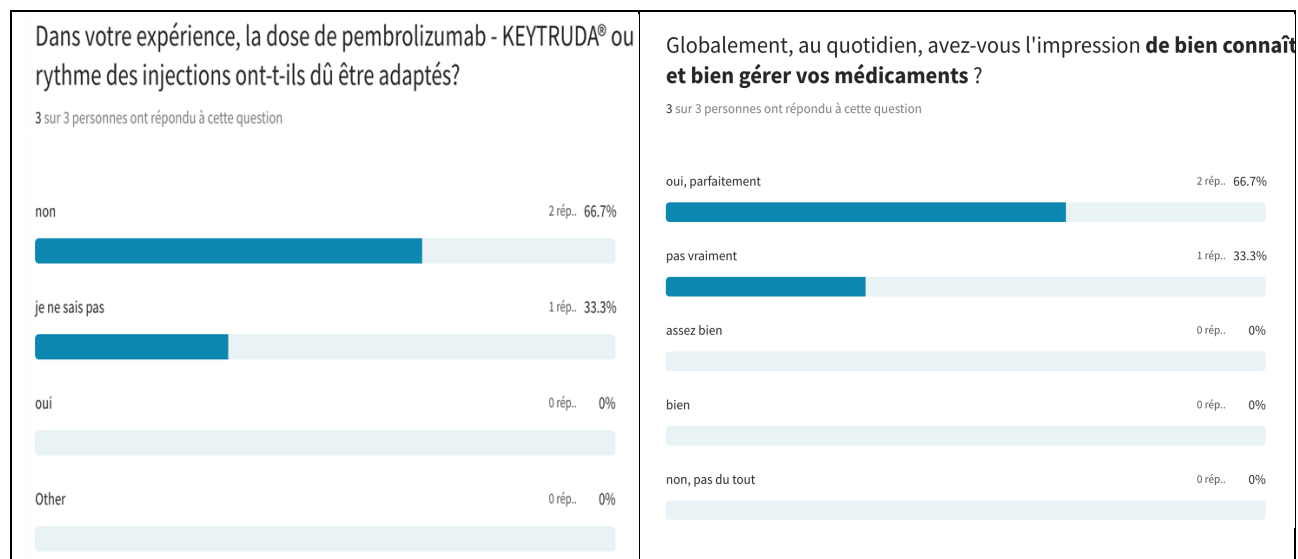
La dose recommandée de KEYTRUDA chez les adultes est soit de 200 mg toutes les 3 semaines, soit de 400 mg toutes les 6 semaines, administrée en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes. Flexibilité de prise, si bien tolérée après les 6 cycles, est également un avantage.

Le plan de prise est jugé facile à suivre pour les 3 patientes

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

Globalement, au quotidien, deux des 3 répondantes ont le sentiment de bien connaître et bien gérer leurs médicaments

«Je l'ai toutes les 3 semaines et je souffre 3 jours »



Statut réglementaire : le seul accès possible aujourd'hui dans cette indication est via un essai clinique

3.2 Quelles sont les principales attentes des patients vis-à-vis d'une nouvelle thérapeutique ?

Principales attentes exprimées par les patientes :

Réduire, Contenir, éviter l'évolution de la maladie : « un traitement innovant diminuant de façon significative le risque de récurrence/ évolution de la maladie pour 2 des 3 patientes ;

Espérer guérir : « La rémission » :

- J'ai hâte de savoir si ma tumeur a diminué
- Moins de fatigue, pas de douleurs musculaires et la régression des nodules avec une réponse complète depuis 6 mois
- La façon dont il agit (anti PD1), et le fait que je sois en rémission.

Pour faire face à la maladie, 2 répondantes sur 3 sont prêtes à

- Prendre un traitement supplémentaire
- Changer leurs habitudes alimentaires
- Faire plus d'activité physiques
- Prendre soin de son sommeil et
- Réduire son stress

Et même à faire face aux effets indésirables

« Faire face à des effets indésirables (troubles digestifs et fatigue) afin de contrôler la maladie plus efficacement »

L'ajout d'une immunothérapie au traitement standard, avec ou sans bevacizumab, a mis en évidence une augmentation significative du temps sans rechute et la survie chez les des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 .

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

Cette nouvelle combinaison avec un traitement innovant anti PL1, le premier chez ce type patientes, et en particulier celles non éligibles à un traitement curatif, apporte une réelle amélioration à la réponse au traitement, avec augmentation de la PFS significative (10.4 mois contre 8.2 mois pour le placebo). En outre, le traitement combiné de première intention montre une amélioration significative de 33% de la survie globale (OS) – 24.4 mois contre 16.5 mois.

Ce traitement va permettre une amélioration significative de la prise en charge de cette population de patientes fragiles et plutôt jeunes

4. Expériences avec le médicament évalué

4.1 D'après votre expérience du médicament et celle des autres malades, quelles sont les conséquences positives ou négatives de son utilisation ?

En recueillant le point de vue des patients bénéficiaires de la molécule, cette enquête permet de tirer des enseignements sur leur vécu avec ce traitement.

Les points positifs

Un traitement perçu comme innovant et une efficacité ressentie ou espérée :

« Moins de fatigue, pas de douleurs musculaires et la régression des nodules avec une réponse complète depuis 6 mois »

« La façon dont il agit (anti PD1), et le fait que je sois en rémission. »

« J'ai hâte de savoir si ma tumeur diminue »

Des projets de vie de nouveau possible, une qualité de vie améliorée :

« Je suis maintenant patiente partenaire, en plus de mon travail d'origine. »

« Aujourd'hui en rémission. Encore un peu de fatigue. Troubles urinaires et parfois digestifs, à cause de la radiothérapie et curiethérapie. »

« Avec la tomotherapie douleurs abdominales alternance de diarrhées et de constipation, extrême fatigue tout les jours durant les 5 semaines de traitement... À présent depuis que j'ai commencé le pembrolizumab mes douleurs ont toutes disparues j'ai repris le sport, piscine 2 fois par semaine et course à pieds 1 fois la semaine... je devrais reprendre prochainement le travail... »

« Une meilleure hygiène de vie surtout au niveau alimentaire, je mange de tout mais je fais attention à l'équilibre alimentaire... ayant eu du cholestérol je mange beaucoup moins de fromage et de chocolat. la reprise du sport est un plus pour mon corps et ma tête... »

« Au début mal être, état dépressif, aujourd'hui bonheur, envie, moins de stress et d'inquiétudes même si cela est très fragile, l'ascenseur émotionnel est toujours très très présent, toujours une appréhension d'une mauvaise nouvelle. »

Amélioration de la Survie Globale par l'ajout de l'immunothérapie

L'anti-PD-1 pembrolizumab (Keytruda*, Merck & Co) associé à la chimiothérapie a amélioré les survies sans progression et globale de patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus métastatique ou ayant progressé sous chimiothérapie, selon les résultats de l'essai de phase III randomisé en double

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

aveugle KEYNOTE-826 conduit auprès de patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus métastatique ou non résécable qui avait progressé pendant la chimiothérapie.

Les 617 patientes incluses ont été randomisées en première ligne entre pembrolizumab (200 mg) ou un placebo toutes les 3 semaines jusqu'à 35 cycles. Elles recevaient toutes une chimiothérapie à base de sels de platine et, l'addition de bévacizumab était possible, le choix étant laissé au médecin.

Les patientes étaient stratifiées en fonction de leur statut métastatique au diagnostic, du recours au bévacizumab et du score combiné positif (CPS) PD-L1 qui reflète le niveau d'expression tumorale du PD-L1.

- Mise en évidence un allongement de la survie sans progression (SSP) avec l'immunothérapie : médiane SSP de 10,4 mois avec le pembrolizumab, contre 8,4 mois dans le groupe placebo), soit une réduction du risque de progression ou décès de 35%.
- **Amélioration statistiquement significative de la survie globale (SG)** également constatée : médiane SG de 24,4 mois avec le pembrolizumab contre 16,5 mois dans le groupe placebo. Le **taux de survie à 24 mois** était de 50,4% dans le groupe pembrolizumab versus 40,4% dans le groupe contrôle. Le **risque relatif de décès était réduit de 33%** avec le pembrolizumab.

Le **cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique** est associé à un **mauvais pronostic, avec une survie globale qui n'excède pas les 12 mois**. C'est la première fois que l'addition d'une **immunothérapie** en première ligne permet **d'améliorer la survie globale** de cette population,

« Aujourd'hui si je suis en vie c'est grâce à ce traitement, il a été une chance inoubliable il me permet d'avoir une vie normale alors que j'ai un cancer métastatique. je ne me sens plus malade ».

Impact positif sur la Qualité de vie

Les patientes soulignent une qualité de vie et une joie de vivre retrouvée ou améliorée
« j'ai repris le sport, piscine 2 fois par semaine et course à pieds 1 fois la semaine... je devrais reprendre prochainement le travail... »

« la reprise du sport est un plus pour mon corps et ma tête... »

« aujourd'hui bonheur, envie, moins de stress et d'inquiétudes »

« Actuellement je suis dans une phase de reprise professionnelle et j'en suis très contente, ma concentration est bonne et je n'ai pas de soucis d'organisation »

Deux des 3 répondantes jugent leur qualité de vie très bonne ou bonne, une répondante indique une « mauvaise qualité de vie » avec une durée de traitement de moins de 6 mois en L3 et un impact important de la fatigue.

Points négatifs, effets indésirables

Si une répondante décrit « Fatigue, constipation, essoufflement, extinction voix » et une autre « aucun effet indésirable », la troisième a fait face à une « pneumopathie interstitielle » – réaction auto-immune qui a nécessité l'arrêt du traitement, une hospitalisation et un traitement symptomatique qui a permis de résoudre le problème. Cette patiente est néanmoins en rémission aujourd'hui !

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

4.2 Si vous n'avez pas d'expérience de ce médicament, et que vous avez connaissance de la littérature, de résultats d'essais, ou de communications, quelles sont selon vous les attentes ou les limites ?

5. Information supplémentaire

La combinaison pembrolizumab – chimiothérapie offre un réel bénéfice en survie globale dans le cancer du col de utérus (cf. résultats de la KEYNOTE 8260)

6. Synthèse de votre contribution

Le cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique est une maladie relativement rare mais au pronostic particulièrement sombre. Les femmes touchées sont souvent jeunes.

Le pembrolizumab associé à la chimiothérapie pourrait être considéré comme le nouveau standard étant donné les résultats d'efficacité, mais aussi de qualité de vie des patientes qui en bénéficient.

Ce traitement est tout à fait acceptable dans sa délivrance et permet de reprendre sa vie quotidienne, d'établir des projets et même d'envisager un retour au travail.

Il faut garder une vigilance sur les effets indésirables d'ordre auto-immuns qui doivent être repérés rapidement pour être résolus par une prise en charge médicale et si besoin un arrêt de traitement (qui n'exclue pas une efficacité au long court).