

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

Evaluation de : DAFRAFENIB (Tafinlar)/TRAMETINIB (Mekinist)

Indication des médicaments concernée :

Traitement des patients adultes atteints d'un Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) avancé porteur d'une mutation V600 en 2^{ème} ligne de traitement ou plus après échec des traitements standards actuels (chimiothérapie +/- immunothérapie).

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 ..), site de LuCE (Lung Cancer Europe).

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 4 membres dont des patients-partenaires et a rédigé les réponses à la contribution.

LuCE est la voix des personnes atteintes d'un cancer du poumon, luttant pour faire de cette maladie une priorité de santé de l'Union Européenne. LuCE privilégie une approche des prestations de santé multidisciplinaire et centrée sur la personne atteinte d'un cancer du poumon pour l'intégralité de son parcours de soins. La communauté Mon Réseau Cancer du Poumon est membre de cette association depuis 2018 et ses patients-partenaires participent activement aux principaux travaux de LuCE ainsi qu'à leur traduction.

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

Non, l'association n'a reçu aucune aide extérieure en dehors du 6^{ème} Rapport de LuCE.

2. Impact de la maladie / état de santé

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

Le diagnostic de cancer du poumon métastatique est un choc majeur et bouleversant, tant pour la personne malade que pour ses proches. Une fois la caractérisation de la maladie faite et les traitements mis en place, le vécu des personnes peut être très différent en fonction de l'efficacité et de la bonne tolérance des traitements reçus.

Ce rapport de LuCE (Lung Cancer Europe) est une analyse d'étude descriptive qui explore les conditions de vie et les problèmes des personnes atteintes du cancer du poumon en Europe tout au long de leur maladie. La France ayant été un des pays avec le plus de participants, les résultats obtenus nous semblent pertinents pour décrire le vécu des patients et de leurs proches. Veuillez trouver ci-dessous les résultats les plus intéressants pour cette contribution.

Huit cents personnes ont participé à l'enquête : 515 personnes atteinte d'un cancer du poumon (64,4 %) et 285 aidants (35,6 %) à travers 21 pays européens. (source : Vécu et qualité de vie des personnes impactées par le cancer du poumon. 6ème rapport LuCE, www.lungcancereurope.eu)

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

Concernant les caractéristiques des patients ayant répondu à l'enquête, la majorité étaient des femmes (74,8%) situées dans la tranche d'âge 55-64 ans (40,2%). 75,6% des patients ont été diagnostiqués avec un « cancer du poumon non à petites cellules », ou adénocarcinome, et 68,2% présentaient une tumeur avec un marqueur moléculaire. 59,9% étaient au stade IV de la maladie et 67,5% des patients recevaient un traitement actif lors de l'enquête.

Activités quotidiennes : Un total de 91,2 % des patients indiquaient être *limités dans leurs activités quotidiennes*. L'impact sur leur vie quotidienne était particulièrement important pour 1 patient sur 4, et était dû à la *fatigue* (70,9 %), à l'*essoufflement* (42,8 %) et aux *problèmes émotionnels* (39,4 %). Un tiers a constaté des changements considérables au niveau de leur *capacité à faire les courses, à monter les escaliers et à marcher plus de 15 minutes*. De fait, 48,0 % des patients ont reconnu avoir *besoin d'assistance* pour réaliser au moins une activité quotidienne (parfois-souvent-toujours).

Symptômes et effets secondaires : Les symptômes et effets secondaires les plus courants signalés par les participants à l'enquête étaient la *fatigue* (92,8 %), les *troubles du sommeil* (78,3 %), les *variations de poids* (76,6 %), les *troubles de la respiration* (75,7 %) et les *problèmes digestifs* (75,0 %). Nous avons constaté que la *fatigue* (45,3 %), la *variation de poids* (31,7 %), les *troubles du sommeil* (29,0 %), les *problèmes digestifs* (28,5 %) et les *troubles de la sexualité* (24,9 %) faisaient partie des effets secondaires qui impactaient le plus la qualité de vie et le bien-être des participants.

Qualité de vie (QdV) : Les patients ont signalé certains facteurs ayant un impact négatif sur leur QdV :

- 78,3 % ont indiqué rencontrer des *troubles du sommeil* principalement dus à leur inquiétude ou à des pensées intrusives (60,5 %), à la nycturie (28,4 %) ou à la douleur / inconfort (27,9 %).
- 77,0 % ont affirmé avoir des *troubles de la mémoire, de la concentration ou du processus de pensée*, qui leur semblaient avoir des répercussions sur leur vie quotidienne.
- 55,1 % ont diminué leur *niveau d'activité physique* depuis le diagnostic. Cela était principalement dû à la fatigue et à l'essoufflement.
- 49,5 % ont indiqué avoir des *troubles de l'appétit*, plus particulièrement la sensation de bouche sèche (21,3 %), les altérations du goût ou de l'odorat (20,4 %) ou encore la perte d'appétit (19,7 %).
- 24,9 % des patients ont fait état d'un impact sévère sur sexualité. Les causes de la *détérioration de leur vie sexuelle* sont tout d'abord la fatigue (37,1 %), suivie par les problèmes émotionnels (36,8 %) puis les changements corporels (30,1 %).

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

En résumé, les patients rapportent que le CBNPC impacte essentiellement leur état de fatigue, leur sommeil, l'essoufflement, leur appétit, leur état émotionnel et leur mémoire. Les situations sont bien entendues uniques en fonction des couples. Globalement la sexualité est un sujet à aborder car il y a souvent besoin d'aider au dialogue et d'accompagner les personnes, que le couple reste solide ou au contraire qu'il se sépare.

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

La plupart des aidants ayant répondu à l'enquête étaient des femmes (80,7%) situées dans la tranche d'âge 35-40 ans (30,2%). 85,6 % des participants étaient l'aidant principal, et 34,4 % déclaraient être le seul aidant. Environ la moitié des aidants (51,6%) ont déclaré que leur proche était au stade IV de la maladie.

Activités quotidiennes : Un total de 88,6 % des aidants indiquaient être limités dans leurs activités quotidiennes en raison de leur rôle d'aidant. Cela s'explique en grande partie par leurs *préoccupations d'ordre émotionnel* (63,1 %), les *exigences relatives au traitement* (54,1 %) et leurs *responsabilités en matière de soins* (49,1 %).

Stress : 79,4 % des aidants ont déclaré avoir passé beaucoup de temps à penser à la maladie, et 65,9 % ont reconnu que les traitements et les résultats des examens dictaient leur vie. Parmi les problèmes contribuant à *l'augmentation du stress* figurent notamment le *déclin de la santé de leur proche* (70,6 %) et l'apport d'un *soutien émotionnel* (69,8 %) à la personne diagnostiquée avec la maladie.

Santé personnelle : Les aidants participant à l'enquête ont signalé avoir rencontré des difficultés à trouver un équilibre avec leurs responsabilités en matière de soins :

- 82,3 % ont constaté une *détérioration de leur santé physique* depuis qu'ils ont commencé à prodiguer des soins. Les deux problèmes physiques ayant eu le plus fort impact sur leur vie étaient les *troubles du sommeil* (94,7 %) et la *fatigue* (91,1 %).
- 53,7 % ont *diminué leur activité physique*, essentiellement à cause de leur situation émotionnelle (59,5 %) et de leur état de fatigue (53,2 %).
- 51,8 % ont indiqué ne *pas prendre soin de leur santé personnelle* du tout ou très peu.
- 46,2 % avaient l'impression de ne *pas avoir assez de temps* pour eux.
- 36,9 % ont admis ne *pas s'être rendus à tous leurs rendez-vous médicaux*.

En résumé, les aidants rapportent que le CBNPC de leur proche impacte essentiellement leur sommeil, leur état de fatigue et leur état émotionnel. Lorsque la charge est trop lourde ils peuvent en être amenés à négliger même leur propre santé.

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 ?

Epidémiologie

Les mutations du gène BRAF sont retrouvées dans 2 % des CBNPC. BRAF V600E représente environ la moitié des mutations du gène BRAF V600. La population cible de l'association

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

Dafrafénib/Tramétinib en 2ème ligne de traitement et plus du CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF V600E est d'environ 120 patients par an (Avis HAS 8/01/2020).

Il s'agit donc d'une situation très rare avec un enjeu supplémentaire dans l'accès des patients au testing de biologie moléculaire en routine, avec un résultat rapidement disponible.

Schéma thérapeutique

A ce jour, aucun traitement spécifique n'est disponible dans le CBNPC porteur d'une mutation BRAF ; la stratégie thérapeutique chez ces patients est identique à celle des CBNPC en l'absence de mutation. Dafrafénib/Tramétinib est le premier traitement disposant d'une AMM dans l'indication des CBNPC avancés ou métastatiques porteur d'une mutation BRAF V600. En France, depuis Janvier 2020 et pour 2 ans, seul le traitement de la mutation V600E est prise en charge.

Actuellement, les patients atteints d'un CBNPC non testés ou testés BRAFV600 reçoivent donc en 1ère ligne une chimiothérapie à base de platine et/ou de l'immunothérapie. En cas de rechute, la tumeur du patient doit faire l'objet d'un test moléculaire si non déjà réalisé. Si ce test n'est pas positif pour V600E, le patient reçoit une chimiothérapie à base de taxanes +/- bevacizumab.

L'ESMO, le NCCN et le référentiel AURA (Auvergne Rhône-Alpes) en oncologie thoracique préconisent l'utilisation de l'association Dafrafénib/Tramétinib en 1ère ou 2ème ligne de traitement du CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF V600. L'association Dafrafénib/Tramétinib est recommandée dans les référentiels internationaux tels que le NCCN Guidelines for Patients: Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer puisqu'elle dispose de l'AMM aux Etats-unis et au Canada. Le Vemurafénib peut-être envisagé si le Dafrafenib associé au Trametinib est mal toléré. En France, pour le CBNPC : "Recommandation : L'association dabrafénib (150 mg x2/j) et trametinib (2 mg x 1/j) est indiquée en seconde ligne (après chimiothérapie et/ou immunothérapie) chez les patients présentant un CBNPC de stade avancé avec mutation BRAF V600E (AMM). L'inclusion dans les essais thérapeutiques, dès la première ligne, est encouragée " (référentiel AURA/ARISTOT 2022).

A ce jour, les patients n'ont accès à **aucune thérapie ciblée pour cette mutation V600 en dehors d'une hypothétique inclusion dans un essai clinique**. De plus les patients les plus sévèrement atteints, avec des métastases cérébrales ou un mauvais score ECOG, ne peuvent être inclus dans les essais cliniques.

Mode d'Administration

La dose recommandée est de 150 mg x2/j de dabrafénib et 2 mg x 1/j de trametinib. Une adaptation de la posologie peut être prescrite selon la tolérance (3 paliers de dosage pour l'association). Les modes d'administration préconisés dans le RCP sont :

Pour le Trametinib : « doit être avalé avec un grand verre d'eau. Les comprimés ne doivent être ni mâchés ni écrasés et doivent être pris sans nourriture, au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas. Il est recommandé de prendre la dose de trametinib approximativement à la même heure chaque jour. Lorsque trametinib et dabrafenib sont pris en association, la dose quotidienne de trametinib doit être prise tous les jours au même moment que la dose du matin ou du soir de dabrafenib. »

Pour le Dabrafenib, : « est à prendre par voie orale. Les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau. Elles ne doivent être ni croquées, ni ouvertes, ni mélangées avec de la nourriture ou des liquides en raison de l'instabilité chimique du dabrafenib. Il est recommandé que les prises de dabrafenib se fassent à des horaires similaires chaque jour avec un intervalle d'environ 12 h entre chaque prise. Lorsque dabrafenib et trametinib sont pris en association, la dose quotidienne de trametinib doit être prise tous les jours au même moment que la dose du matin ou du soir de dabrafenib. Dabrafenib doit être administré au moins une heure avant, ou au moins 2 heures après un repas.

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

Statut réglementaire

En Mars 2017, l'EMA a octroyé une extension d'indication à l'association tramétinib/dabrafénib dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec une mutation BRAF V600.

La Commission de la HAS dans son avis du 7 mars 2018 a considéré que le SMR chez les patients adultes ayant un CBNPC avancé, porteur d'une mutation BRAF V600 en 1ère ligne de traitement était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

Le 8 janvier 2020, la Commission donne un avis favorable au remboursement uniquement dans le traitement des patients adultes ayant un cancer bronchique non à petites cellules avancé porteur d'une mutation BRAF V600E, en 2ème ligne de traitement et plus.

Le maintien de cet avis de 2020 était conditionné à la mise en place d'un recueil de données observationnelles des patients en collaboration avec l'Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique sur la base des initiatives déjà existantes. *Pour la rédaction de cette contribution nous n'avons pas eu connaissance des résultats de ce recueil prévu pendant 2 ans.*

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

Les patients atteints d'un CBNPC métastatique ont un pronostic très sombre et à court terme.

Les attentes des patients avec une mutation BRAf V600 sont :

- Une bonne efficacité leur permettrait de regagner confiance comparativement à la chimiothérapie à base de taxanes proposées en 2^{ème} ligne avec de lourdes toxicités pour une efficacité médiocre.
- Un traitement prolongeant leur survie donne la possibilité d'attendre les nouvelles molécules efficaces pour cette mutation (tels que encorafénib et binimetinib et les prochains traitements, ou même vemurafénib en se basant sur les résultats de la cohorte AcSè). Le gain de temps est essentiel pour cette pathologie.
- La tolérance doit être acceptable et permettre d'avoir une bonne qualité de vie pour pouvoir participer aux activités de la famille, à une vie sociale voire envisager une reprise du travail.
- La facilité de prise et la simplicité de la compréhension du schéma thérapeutique participent à la qualité de vie des patients. Cette association est sous forme de comprimés et de gélules pouvant être pris en autonomie à l'inverse des molécules injectables nécessitant une HDJ ou une HAD.
- La disponibilité en pharmacie est un des facteurs facilitant la vie des patients.

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 ?

Au vu du nombre de patients dans la population cible BRAf V600 (240/an) et des nombres de patients dans les expériences de données en vie réelle pour cette population, tels que les résultats d'AcSè avec vemurafénib dans le cancer du poumon BRAf V600 (101 patients) et la cohorte rétrospective BLaDE (163 patients BRAf V600), il nous a semblé difficile de mettre en place des questionnaires.

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 ?

Facilité d'usage ou d'observance

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

Il faudra être vigilant sur l'observance et le suivi exact du schéma d'administration, étant donné les heures imposées de prises en dehors de repas, liées à l'instabilité chimique du médicament.

Efficacité

Qualité de vie

La tolérance doit être acceptable et permettre d'avoir une bonne qualité de vie pour pouvoir participer aux activités de la famille, à une vie sociale voire envisager une reprise du travail.

Effets indésirables

La prise en charge des effets indésirables peut nécessiter une interruption temporaire du traitement, une réduction de dose ou un arrêt du traitement. Les différents dosages permettent l'adaptation de la posologie au plus près des effets indésirables présentés (3 paliers de doses).

Dans le RCP, les effets indésirables les plus fréquents (incidence ≥ 20 %) rapportés avec l'association du dabrafenib avec le trametinib ont été : pyrexie, fatigue, nausées, frissons, céphalées, diarrhée, vomissement, arthralgie, et éruption cutanée. Il n'est pas possible de différencier les effets indésirables propres à chaque indication (mélanome/CBNPC) dans le RCP.

D'impact financier

RAS

D'impact sur l'entourage

Une qualité de vie améliorée qui bénéficie à tous.

D'impact sur la vie professionnelle et sociale

RAS

5. Information supplémentaire

L'association trametinib/dabrafenib est une nouvelle option qui semble apporter un temps de plus avec une efficacité et une bonne tolérance qui en font une nouvelle ligne de traitement, à domicile, en autonomie ce qui est très appréciable.

6. Synthèse de votre contribution

Au stade avancé ou métastatique, les CBNPC restent des maladies incurables de mauvais pronostic avec un pourcentage de survie à 5 ans de 6 %. Il persiste donc un besoin médical très important pour de nouveaux traitements augmentant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

La mutation BRAf V600 concerne 2 à 3% des patients CBNPC et est associée à un traitement plus lourd par chimiothérapies à base de taxanes en 2ème ligne de traitement.

Les médicaments étudiés **répondent aux besoins et attentes des patients** parce qu'ils apportent, **pour la première fois, une solution supplémentaire et spécifique** dans l'arsenal thérapeutique pour les patients dont le cancer du poumon présente une **mutation BRAF V600**.

Le schéma de prise est relativement simple, l'adaptation de dose est possible, la tolérance est bonne.

La qualité de vie est améliorée par ce traitement pris à domicile. Grâce à son efficacité et sa tolérance, l'association trametinib/dabrafenib permet une amélioration de la situation des patients répondants et de gagner ainsi un temps précieux.