

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 : **RETSEVMO - Selpercatinib** Indication(s) du médicament concernée (s) :

En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une fusion du gène RET, naïfs de traitement systémique antérieur (Extension d'indication).

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

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 ?

Le cancer du poumon est une maladie au **diagnostic souvent tardif et au pronostic encore très sombre** : à ce jour en France, 65% des personnes sont diagnostiquées à un stade très avancé (stade IIIb localement très avancé ou IV métastatique).

Le diagnostic de cancer du poumon avancé est un choc majeur et bouleversant, tant pour la personne malade que pour ses proches.

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

C'est une maladie, qui au stade métastatique, est **mortelle** et pour laquelle **il n'existe actuellement aucune thérapeutique qui puisse guérir les patients** (sauf cas très exceptionnel). Le **seul espoir pour les patients**, réside donc, dans un **enchaînement de lignes de traitements** afin de **prolonger la vie**, dans l'espoir que la recherche avance et propose de nouvelles alternatives qui puissent se rajouter à l'arsenal thérapeutique déjà existant...

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 et de l'efficacité des traitements reçus par la suite.

Sur Mon Réseau Cancer du Poumon, nous n'avons pas eu la possibilité de recueillir l'expérience de patients concernés par le selpercatinib en 1ère ligne pendant la période estivale, aussi nous rapportons ici **les résultats du rapport rédigé par LuCE (Lung Cancer Europe) sur l'impact de la maladie**.

LuCE est une association européenne de patients et d'associations qui veut porter la voix des personnes atteintes d'un cancer du poumon et qui lutte pour faire de cette maladie une priorité de santé de l'Union Européenne.

En Novembre 2021, LuCE a rendu public son **6ème rapport analysant une étude descriptive qui explorait les conditions de vie et les problèmes des personnes atteintes du cancer du poumon en Europe** tout au long de leur maladie (French-Executive-Summary-LuCE-2021-Report-V2 (lungcancereurope.eu)). Les données ont été collectées grâce à une enquête en ligne ("Vécu et qualité de vie des personnes atteintes d'un cancer du poumon en Europe") que les participants ont remplie et qui était disponible à la fois pour les personnes atteintes d'un cancer du poumon et leurs aidants.

Huit cents personnes ont participé à l'enquête : 515 personnes atteintes d'un cancer du poumon (64,4 %) et 285 aidants (35,6 %) à travers 21 pays européens. Onze % des participants étaient français.

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 ?

La majorité des patients ayant répondu à cette enquête européenne 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.

Impact sur la vie quotidienne

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 ou-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**.

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

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 %).
- Soutien : La plupart des patients (64,6 %) indiquaient **être satisfaits du soutien qu'ils avaient reçu**. En revanche, 52,8 % ne se sentaient **pas soutenus pour gérer seuls leurs symptômes et effets secondaires**.
- Implication dans la **prise de décisions et les soins** : 1 patients sur 4 était peu ou pas impliqué dans les décisions en matière de soins de santé, et 1 patient sur 5 estimait que son opinion n'était jamais ou rarement prise en compte.

Impact psychologique

Etant donné la gravité exceptionnelle de cette maladie au stade métastatique, ainsi que le peu d'espoir de guérison, les patients sont très fortement impactés, terrorisés en vivant dans une course contre le temps et en s'accrochant uniquement à l'espoir des avancées thérapeutiques à venir...

Vie affective / sexuelle

- 24,9 % des patients ont fait état **d'un impact sévère sur sexualité**. Les causes de la détérioration de leur vie sexuelle étaient tout d'abord la fatigue (37,1 %), suivie par les problèmes émotionnels (36,8 %) puis les changements corporels (30,1 %).

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.

Autres aspects

Ce sont tous les aspects de la vie qui sont impactées par la maladie....

Vie sociale

Vie professionnelle

Vie spirituelle

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

La plupart des aidants 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 %).

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

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**

Autres aspects

Ce sont tous les aspects de la vie qui sont impactées par la maladie....

Equilibre familial

Vie intime : Les situations sont bien entendues uniques en fonction des couples. Globalement c'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.

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 ?

L'avis de la HAS sur ce sujet

« *Le besoin médical chez les patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé ayant une fusion du gène RET est considéré comme partiellement couvert, notamment en 1ère ligne. On note toutefois que la valeur pronostique de la fusion du gène RET n'est pas connue. Toutefois, en s'appuyant sur des données limitées issues de registres, et compte-tenu des faibles taux de réponse et durées de médiane de survie sans progression obtenus avec les traitements actuels, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments améliorant la survie globale et la qualité de vie des patients* ». (avis HAS 23 mars 2022 – Gavreto)

Epidémiologie

Dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), **les fusions du gène RET** (REarranged during Transfection) **s'observent chez 1 à 2 % des patients**, principalement chez les patients atteints d'un adénocarcinome. Il s'agit donc d'une **situation très rare et l'un des enjeux est alors l'accès des patients au testing** (cf chapitre 5).

Les données d'évaluation de la valeur pronostique de la fusion RET sont à ce jour peu disponibles.

Schéma thérapeutique

Actuellement, en cas de réarrangement de RET, **les recommandations françaises AURA (2022) proposent comme option thérapeutique, l'inclusion dans un essai clinique puisqu'il n'existe plus d'ATU et aucun accès précoce**. Il faut souligner que les patients les plus sévèrement atteints, avec des métastases cérébrales ou un mauvais score ECOG, ne peuvent être inclus dans les essais cliniques.

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

L'intérêt du Selpercatinib est reconnu dans ce référentiel, surtout pour les patients naïfs « *Le selpercatinib (LOXO-292) est également un inhibiteur de RET. Il a montré son intérêt dans le CBNPC dans l'étude LIBRETTO. Le taux de réponse objective était de 70% (taux de contrôle à 95%) avec une médiane de survie sans progression de 18,4 mois chez 105 patients prétraités par une chimiothérapie à base de platine ; chez 39 patients naïfs de traitement : taux de réponse objective à 90%, taux de contrôle à 92% et une médiane de survie sans progression non atteinte* »

Place du médicament

En première ligne de traitement, **Selpercatinib est le seul traitement spécifique de cette altération (fusion RET) à avoir une AMM en France.**

Dans ses recommandations de décembre 2021, le NCCN préconise préférentiellement le selpercatinib ou le pralsetinib en première ligne lorsque la fusion RET a été détectée avant la mise en place du traitement. Lorsque la fusion RET est détectée durant la première ligne de traitement systémique, il recommande de terminer le cycle de cure de chimio-immunothérapie initialement prévu ou d'interrompre, et de faire le relai avec selpercatinib ou pralsetinib. En cas de progression après la première ligne de traitement, et même si un relai par inhibiteur de RET a été réalisé, les lignes de traitement ultérieures se composent d'immunothérapies et de chimiothérapies.

Schéma thérapeutique

Le Selpercatinib est administré par voie orale. Les gélules peuvent être prises avec ou sans nourriture mais le patient doit prendre le traitement chaque jour approximativement à la même heure.

La dose recommandée de Retsevmo se base sur le poids corporel du patients sans modification de la **fréquence ; soit 2 fois par jour** (moins de 50 kg : 120 mg deux fois par jour ;)50 kg ou plus : 160 mg deux fois par jour).

Le RCP souligne la **nécessité d'adaptation de doses ou de prises** pour de nombreuses raisons : en cas de co-administration avec un inhibiteur puissant du CYP3A, en cas d'arrêt de l'inhibiteur du CYP3A, en cas d'utilisation concomitante d'antagonistes du récepteur H2, en cas de prise en charge de certains effets indésirables qui peut nécessiter une interruption du traitement et/ou une réduction de la dose. Le patient devra être alerté des risques encourus.

Statut réglementaire

Le selpercatinib a été disponible en France dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'utilisation (ATU) nominative de novembre 2019 au 17/05 /2021, dans une indication plus restreinte que celle de l'AMM conditionnelle (du 11/02/2021) : patients atteints d'un CBNPC avancé avec réarrangement RET (+) ayant progressé après chimiothérapie cytostatique par un doublet de platine. De plus aucune ATU de cohorte n'a été délivrée dans les différentes indications.

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

La chimiothérapie est un traitement systémique qui **attaque toutes les cellules en division, cancéreuses ET saines**, ce qui entraîne des **toxicités nombreuses et invalidantes**, dont en premier lieu, un impact sur **les cellules de la moelle osseuse**. Comme elles sont productrices des cellules sanguines, cela entraîne une baisse des globules blancs et donc un risque d'infection, une baisse des globules rouges entraînant des anémies (et donc de la **fatigue**) et des transfusions à répétition, et une baisse des plaquettes sanguines entraînant des risques liés à la coagulation.

Les **chimio-immunothérapies sont utilisées en 1ère ligne indépendamment du statut RET**. Elles sont fondées sur le pembrolizumab associé à des molécules de chimiothérapies. **Nous ne**

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

disposons pas de données spécifiques à l'utilisation de ces associations chez les patients avec mutation RET.

En cas de RET positif, l'immunothérapie seule n'a pas fait la preuve d'une efficacité dans ce contexte et d'après les recommandations NCCN (2021) le taux de réponse serait faible. Il faut noter que selon le schéma actuel, les patients sont amenés à continuer le pembrolizumab seul après l'arrêt du composé de platine et du pemetrexed pour cause de toxicité rénale.

A noter, chez les patients ayant une altération d'EGFR et ALK des thérapies ciblées sont disponibles. La prise en charge repose sur des ITK anti-EGFR, anti-ALK dès la 1ère ligne de traitement Pourquoi devrait-il en être autrement pour les patients avec une altération RET ?

Les patients atteints d'un CBNPC avec une mutation RET se trouvent confrontés à une efficacité moindre ou inconnue des thérapies usuelles tels que chimiothérapies et/ou immunothérapies alors qu'une thérapie extrêmement efficace existe.

Leurs attentes sont :

- Une bonne **efficacité** (taux de réponse, survie...) leur permettrait de regagner confiance comparativement au doublet immunothérapie-chimiothérapie. Un traitement prolongeant leur survie donne la possibilité d'attendre les nouvelles molécules efficaces pour cette mutation (tels que le praseltinib et les prochains traitements)
- La **tolérance** doit être acceptable et permettre d'avoir une bonne qualité de vie pour pouvoir participer aux activités de la famille, 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. Le Selpercatinib est sous forme de comprimés 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 ?

Sur Mon Réseau Cancer du Poumon, nous n'avons pas eu la possibilité de recueillir l'expérience de patients concernés par le selpercatinib en 1^{ère} ligne pendant la période estivale.

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

Un minimum d'information/formation sera nécessaire pour alerter le patient sur les risques éventuels des interactions médicamenteuses.

Efficacité, qualité de vie

La voie orale et la disponibilité en pharmacie sont des arguments de poids pour améliorer la qualité de vie des patients.

Effets indésirables

Selon le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) et le PGR (Plan de Gestion des Risques). Les effets indésirables les plus couramment observés chez plus de 700 patients traités par selpercatinib (qui peuvent toucher plus d'une personne sur 10) sont les suivants: perte d'appétit, maux de tête, vertiges, **allongement de l'intervalle QT (modification de l'activité électrique du**

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

cœur), tension artérielle élevée, douleurs abdominales (au ventre), diarrhée, nausées, vomissements, constipation, bouche sèche, éruption cutanée, fièvre, fatigue, œdème (gonflement dû à une accumulation de liquide), saignements et analyses de sang indiquant des modifications des enzymes hépatiques (indiquant un **stress hépatique**), diminution du nombre de plaquettes et de globules blancs, diminution du taux de magnésium et augmentation du taux de créatinine (indiquant des problèmes rénaux)

Une formation/information des patients sur les effets indésirables suivants nous semble importante : les symptômes de la réaction d'hypersensibilité (même si moindre chez les naïfs), la fertilité (« *Avant initiation du traitement, une préservation de la fertilité doit être conseillée aux hommes et aux femmes* »), les événements hémorragiques pouvant être graves, l'hypertension artérielle

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

Depuis **Juillet 2022**, la HAS est favorable au remboursement de « *l'acte de **détection d'altérations du gène RET** par technique de séquençage nouvelle génération dans le cancer bronchique non à petites cellules et le cancer médullaire de la thyroïde, en vue de la prescription de spécialités appartenant à la classe thérapeutique des inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant spécifiquement les transcrits issus de réarrangement du gène RET dont le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'autorisation de mise sur le marché prévoit cette détection et ayant obtenu un **avis favorable au remboursement par la Commission de la Transparence** ».*

6. Synthèse de votre contribution

Le diagnostic de cancer du poumon avancé est un choc majeur et bouleversant, tant pour la personne malade que pour ses proches.

C'est une maladie, qui au stade métastatique, est **mortelle** et pour laquelle **il n'existe actuellement aucune thérapeutique qui puisse guérir les patients** (sauf cas très exceptionnel avec les immunothérapies). Le **seul espoir pour les patients**, réside donc, dans un **enchaînement de lignes de traitements** afin de prolonger la vie, dans l'espoir que la recherche avance et propose de nouvelles alternatives qui puissent se rajouter à l'arsenal thérapeutique déjà existant...

La mutation RET concerne 1 à 2 % des patients CBNPC et est **associée à une réponse réduite aux immunothérapies**. En 1^{ère} ligne, cela permettrait **d'éviter la chimiothérapie et sa toxicité** et ainsi **améliorer grandement la qualité de vie des patients**.

Le selpercatinib, est **LA SEULE option** qui semble apporter un temps de plus aux patients avec une **efficacité** et une **bonne tolérance** à domicile, **en autonomie** ce qui est très appréciable.

Le médicament étudié répond aux besoins et attentes des patients parce qu'il apporte, enfin une solution spécifique à la 1^{ère} ligne dans l'arsenal thérapeutique pour les patients dont le cancer du poumon présente une mutation RET.

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

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

Grâce à son efficacité et sa tolérance, le selpercatinib permet une amélioration de la situation des patients répondeurs.