
QUESTIONNAIRE

Questionnaire pour la contribution des associations d'usagers

Évaluation d'un médicament pour
une demande d'autorisation
d'accès précoce

Sommaire

<u>Introduction</u>	3
<u>NOTE IMPORTANTE</u>	4
<u>Informations administratives (contact, financement) destinées à la HAS.</u>	5
<u>Médicament sur lequel porte cette contribution</u>	8
<u>1. Questionnaire – Partie A</u>	9
<u>1.1. Impacts de la maladie sur la qualité de vie</u>	9
<u>1.1.1. Impacts de la maladie sur les patients</u>	9
<u>1.1.2. Impacts de la maladie sur les proches ou les aidants</u>	10
<u>1.2. Les traitements actuellement disponibles (en dehors du médicament évalué)</u>	10
<u>1.3. Le médicament évalué</u>	11
<u>1.3.1. Vos commentaires sur l'indication demandée par laboratoire</u>	12
<u>1.3.2. Si vous avez une expérience avec le médicament étudié (sinon passez à la rubrique suivante)</u>	12
<u>1.3.2.1. Avantages constatés lors de l'usage du médicament étudié par rapport aux autres traitements utilisés actuellement :</u>	12
<u>1.3.2.2. Inconvénients constatés du médicament étudié par rapport aux autres médicaments utilisés actuellement</u>	13
<u>1.3.3. Si vous n'avez pas d'expérience avec le médicament évalué : quelles sont vos attentes et vos craintes ?</u>	13
<u>1.3.3.1. Vos attentes pour le médicament étudié dans cette évaluation</u>	13
<u>1.3.3.2. Vos craintes concernant le médicament étudié dans cette évaluation</u>	13
<u>2. Questionnaire – Partie B (Dossiers accès précoces uniquement)</u>	14
<u>2.1. Votre position concernant les critères de l'autorisation d'accès précoce</u>	14
<u>2.2. Votre position sur les données à recueillir par les patients au cas où l'accès précoce au médicament serait accordé</u>	15
<u>2.2.1. Les données et informations qu'il est important de recueillir</u>	16
<u>2.2.2. Votre avis sur le protocole d'utilisation thérapeutique - Recueil de données</u>	16
<u>3. Questionnaire – Partie C : Demande d'audition</u>	18
<u>4. Questionnaire – Partie D : Synthèse</u>	19
<u>5. Questionnaire – Partie E : Vos autres remarques</u>	20
<u>6. Questionnaire – Partie F : Méthodes</u>	21

Introduction

La Commission de la transparence de la HAS a notamment pour mission de rendre des avis :

- en vue du remboursement sur demande des fabricants de médicaments. Ces avis « en vue du remboursement », favorables ou défavorables, sont transmis au Ministère de la Santé qui devra en décider.
- au sujet des demandes d'autorisation d'accès précoce, également à la demande des industriels, pour une prise en charge immédiate et intégrale d'un produit qui n'est pas encore remboursé. C'est sur la base de cet avis que le Collège de la HAS émet la décision finale.

La HAS dispose de toutes les données médico-scientifiques, mais ne peut pas par elle-même donner les arguments de réflexion du point de vue des patients ou usagers concernés.

C'est pourquoi vous êtes invité(e)s à contribuer aux évaluations.

La Commission d'évaluation économique et de santé publique rend un avis économique sur certains de ces médicaments. La présente contribution lui sera transmise systématiquement.

L'équipe du « service engagement des usagers » se tient toujours à votre disposition pour toute question ou échange. Contact : contact.contribution@has-sante.fr / 01 55 93 71 18.



Toutes les associations ou groupes représentant les usagers du système de santé peuvent utiliser ce questionnaire.

Vous pouvez consulter les informations publiées destinées aux associations et de patients et d'usagers sur la page internet dédiée du site internet de la HAS.

Lors des premières fois, il peut être utile de recevoir des explications : il y a toujours un interlocuteur dédié pour vous répondre, vous orienter ou échanger avec vous par mail (contact.contribution@has-sante.fr) ou par téléphone (01 55 93 71 18). C'est le service Engagement des usagers qui vous répondra : il s'agit d'une équipe qui est à votre écoute.

Pour des informations détaillées sur les principes d'évaluation des médicaments par la Commission de la transparence, vous pouvez consulter les doctrines d'évaluation [en vue du remboursement](#) et [en vue d'une autorisation d'accès précoce](#). Cette lecture spécialisée n'est pas nécessaire pour remplir ce questionnaire.

NB : pour simplifier la lecture, le masculin est utilisé dans les phrases de ce questionnaire – ceci est simplement une convention de rédaction dans le présent document. [La HAS promeut l'inclusion et l'égalité sur tous les plans, y compris de genre et de sexe](#).

Note importante

Les questions de ce formulaire ne sont pas contraignantes. Elles ont pour but de vous orienter si vous les trouvez pertinentes.

Si vous le souhaitez, vous pouvez n'utiliser que les cadres « Autres » qui peuvent être agrandis autant que nécessaire.

Seules les questions de la partie administrative tout au début de ce questionnaire sont obligatoires

Médicament sur lequel porte cette contribution

Nom commercial :

TEDOPI

Dénomination commune internationale (DCI) :

Combinaison de 10 peptides synthétiques ciblant 5 antigènes tumoraux

Indication pour l'évaluation d'un médicament en vue de remboursement ou d'autorisation d'accès précoce :

En monothérapie pour des patients adultes HLA-A2 atteints de cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé (non opérable et non éligible à la radiothérapie) ou métastatique sans altération des gènes EGFR et ALK : en 3ème ligne de traitement après échec d'une 1ère ligne de chimiothérapie puis d'une 2ème ligne de traitement avec un inhibiteur de point de contrôle immunitaire administré en monothérapie pendant au moins 12 semaines.

Cette contribution porte sur une évaluation (cocher la case correspondante ou les deux cases le cas échéant) :

Pour mémoire, cette information figure en regard du nom du médicament sur la page dédiée aux contributions sur le site de la HAS.

☐ En vue du remboursement de droit commun

☒ Pour une demande d'autorisation d'accès précoce

1. Questionnaire – Partie A

1.1. Impacts de la maladie sur la qualité de vie

1.1.1. Impacts de la maladie sur les patients



Vous pouvez aborder les thèmes ci-dessous s'ils vous semblent pertinents, et ajouter autant d'aspects ou de paramètres qu'il faudrait prendre en considération

Vous pouvez hiérarchiser les thèmes, vous pouvez qualifier leur gravité en utilisant une échelle de 1 (moins grave) à 5 (le plus grave)

Vous pouvez détailler les impacts en séparant des 'groupes', par exemple homme/femme, enfant/adulte, etc. :

- *Fatigue intellectuelle ou physique*
- *Activités de la vie quotidienne*
- *Mobilité/déplacement*
- *Chez l'enfant : impact sur la croissance et le développement psychomoteur – Scolarité, activités sportives et ludiques, etc.*
- *Vie professionnelle – Capacité de travail*
- *Vie affective*
- *Vie sexuelle*
- *Vie sociale*
- *Impacts psychologiques*
- *Douleur*
- *Aspects financiers*
- *Autres aspects*

Quels sont les impacts de la maladie sur les patients ?

Nous rapportons ici les résultats du 6^{ème} rapport rédigé par **LuCE (Lung Cancer Europe)** et basé sur une **étude descriptive explorant les conditions de vie et les problèmes des personnes atteintes d'un cancer du poumon en Europe**. (Plus de renseignements au chapitre 6).

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**.



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

Résumé : le cancer du poumon métastatique est une maladie extrêmement grave qui impacte tous les aspects de la vie. La vie quotidienne est impactée par une grande fatigue, un essoufflement, des troubles du sommeil avec pour conséquence des problèmes de concentration et de mémoire. Le rapport à la vie et aux autres est bouleversé dont la sexualité.

Connaissez-vous des questionnaires de recueil de données de qualité de vie ou d'autres mesures rapportés par les patients¹ qui vous semblent adaptés pour cette maladie ?

☐ Non

☒ Oui, lesquels ?

L'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) a développé une série de questionnaires pour évaluer la qualité de vie des patients atteints de cancer. On retrouve un questionnaire général (QLQ-C30 version 3), des modules spécifiques à certains types de cancers dont le QLQ-LC29 qui est une mise à jour du QLQ-LC13 pour le cancer du poumon.

L'étude clinique de Tedopi ayant amené à l'indication concernée (Atlante-1) ont utilisé ces 2 questionnaires QLQ-C30 et QLQ-LC13 pour recueillir les données de qualité de vie exprimées par les patients sur environ 24 mois.

1.1.2. Impacts de la maladie sur les proches ou les aidants



Vous pouvez aborder les thèmes ci-dessous s'ils vous semblent pertinents, et ajouter autant d'aspects ou de paramètres qu'il faudrait prendre en considération

Vous pouvez hiérarchiser les thèmes, vous pouvez qualifier leur gravité en utilisant une échelle de 1 (moins grave) à 5 (le plus grave)

Vous pouvez détailler les impacts en séparant des « groupes », par exemple homme/femme, enfant/adulte, etc.

- *Fatigue intellectuelle ou physique*
- *Activités de la vie quotidienne*
- *Mobilité/déplacement*
- *Problématique spécifique aux maladies génétiques impactant d'autres membres de la famille*
- *Vie professionnelle – Capacité de travail*
- *Vie affective*
- *Vie sexuelle*
- *Vie sociale*

¹ Parfois appelés PROMs. Les '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.

- *Impacts psychologiques*
- *Aspects financiers*
- *Autres aspects*

Quels sont les impacts de la maladie sur les proches ou les aidants ?

Nous rapportons ici les résultats du 6^{ème} rapport rédigé par **LuCE (Lung Cancer Europe)** et basé sur une **étude descriptive explorant les conditions de vie et les problèmes des personnes atteintes d'un cancer du poumon en Europe**. (Plus de renseignements au chapitre 6).



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 %).



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.



Résumé : la maladie a des répercussions importantes sur le cercle familial et les proches. Pour assurer le suivi et les conséquences de la maladie, les aidants ont tendance à se mettre en retrait jusqu'à négliger leurs angoisses et leur propre santé.

1.2. Les traitements actuellement disponibles (en dehors du médicament évalué)



Les informations demandées ici sont importantes pour la Commission de la transparence car elle évalue les nouveaux produits comparativement aux options thérapeutiques déjà disponibles. Les avis en vue du remboursement comportent notamment une gradation du progrès thérapeutique apporté par un nouveau médicament au regard des traitements actuellement disponibles ou de la prise en charge habituelle. C'est ce que l'on appelle « l'Amélioration du Service Médical Rendu » (ASMR). L'ASMR comporte cinq niveaux allant de « absente » (ASMR V) à « majeure » (ASMR I).



Merci de décrire principalement les traitements qui ont la même indication que le produit évalué (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...).

Quels sont les traitements actuels utilisés dans l'indication mentionnée pour ce dossier ? Par exemple, médicaments, dispositifs médicaux, rééducation, soins supports, soutien psychologique, etc.

Selon l'expert médical interrogé, Pr Benjamin Besse, les patients susceptibles de recevoir ce vaccin sont **actuellement traités par du Taxotère/docétaxel accompagné ou non d'Alimta/permetrexed**. C'est d'ailleurs ce protocole qui a été utilisé comme comparateur lors de l'essai clinique de phase 3, Atlante1.

Des **soins de support** sont encore possibles à ce moment de la prise en charge mais **trop peu souvent prescrits** par les pneumologues – oncologues. Les patients sont pourtant demandeurs d'aide psychologique, de conseils diététiques, d'activité physique adaptée,

Quels sont les avantages des traitements actuellement disponibles ?

La découverte de docétaxel date de 1989. Il a donc l'avantage d'être **bien connu des soignants** (médecin, pharmacien) que ce soit son schéma thérapeutique ou la gestion de ses effets indésirables. **Les patients ne voient aucun avantage à ce médicament** en dehors des quelques mois de répit qu'il peut donner avant la fin de tout traitement d'un cancer du poumon des stades concernés.

Quels sont les inconvénients des traitements actuellement disponibles ?

La tolérance des chimiothérapies et du docétaxel en particulier est médiocre. Les effets indésirables ressentis par les patients sont fréquents à très fréquents et peuvent s'avérer très sévères. Les quelques jours suivant la séance de chimiothérapie, le patient quitte sa vie quotidienne pour ne ressentir que nausées, vomissements et surtout une immense fatigue.

L'administration par **voie intra veineuse toutes les 3 semaines** oblige le patient à se déplacer vers son hôpital de jour (HDJ), même si celui-ci est très éloigné de son domicile. Dans la majorité des cas, il est nécessaire de subir préalablement une intervention chirurgicale pour la **pose d'un port-a-cath**. D'autres traitements doivent être **administrés de manière concomitante aux chimiothérapies : pré-médication, anti-émétiques, hydratation.....**

Aucun des traitements envisagés à ce moment de la prise en charge n'est curatif. Il ne s'agit que de gagner quelques mois de survie.

Quels sont les arguments qui vous permettraient de dire que les traitements actuellement proposés dans cette indication ne couvrent pas tous vos besoins ?

« Les patients en échec thérapeutique après immunothérapie dans le cancer bronchique non à petites cellules au stade avancé ou métastatique sont actuellement traités par des chimiothérapies aux effets indésirables nombreux et délétères et présentent une médiane de survie faible de 8 mois. Il persiste donc un besoin médical important de disposer d'alternatives thérapeutiques améliorant la survie et la qualité de vie des patients. » (PUT-RD de Tedopi)

Les patients atteints d'un cancer du poumon de stade 3B ou 4 ne peuvent pas avoir accès à la chirurgie pour espérer être guéris par un traitement curatif. Le cancer du poumon devient alors une maladie chronique qui va durer plus ou moins longtemps et avec une qualité de vie variable selon le traitement administré.

Lors de son témoignage Mr AB, le patient ayant répondu à nos questions, (voir chapitre 6) a décrit *« ses traitements précédents : 5 séances d'Alimta-Cisplatine, avec une rémission de 8 mois, puis Nivolumab comme immunothérapie durant 2 ans et demi, et un enchaînement de chimiothérapies : Vinorelbine en perfusion toutes les 3 semaines ayant entraîné quelques petits effets indésirables, d'autres molécules dont le dernier : le docétaxel. A cette époque il ne pouvait supporter de rester en société plus de quelques minutes. La fatigue l'emportait et il ressentait des nausées. Puis plus de traitement à administrer, tout avait été essayé... »*

1.3. Le médicament évalué



Les catégories ci-dessous sont proposées à titre indicatif, elles peuvent être utilisées dans certaines questions. Il n'est pas nécessaire de les remplir toutes. L'important est de nous signaler les 3 améliorations ou inconvénients principaux qui peuvent porter sur l'une ou l'autre de ces catégories, par exemple sur :

- l'état de santé de la personne concernée, sa guérison, sa durée de vie si maladie grave ;
- la qualité de vie (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 : n'hésitez pas à ajouter tout autre élément que vous souhaitez.

1.3.1. Vos commentaires sur l'indication demandée par laboratoire

Le libellé de l'indication demandée (ce qui désigne les patients concernés) par le laboratoire vous semble-t-il adéquat ? Toute la population des patients concernés est-elle bien incluse dans ce libellé ? D'autres groupes de patients devraient-ils figurer ? Merci de justifier votre réponse.

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir).



Si votre avis s'appuie sur l'expérience de personnes ayant utilisé ce traitement remplir la rubrique « Si vous avez une expérience... » ci-dessous (§ 1.3.2).

Si vous ne connaissez pas de patients ayant utilisé ce traitement, ne remplir que la rubrique « Si vous n'avez pas d'expérience... » (§ 1.3.3).

Vous pouvez laisser vide l'une ou l'autre de ces rubriques.

1.3.2. Si vous avez une expérience avec le médicament étudié (sinon passez à la rubrique suivante)

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

Quelles sont les principales améliorations constatées par rapport aux traitements actuels ?



Exemples d'amélioration (cette liste ne donne que quelques exemples possibles) : moins d'effets secondaire, plus d'efficacité sur un aspect de la maladie, fréquence ou mode d'administration plus confortable, etc.

Le patient interrogé Mr A.B doit encore se déplacer toutes les 3 semaines car il est à sa 5ème injection mais il « se réjouit de pouvoir espacer les injections par la suite » à toutes les 8 semaines.

« Je suis resté pour observation seulement la 1^{ère} fois, maintenant je ne reste que quelques secondes ». Comparé aux perfusions de chimiothérapie qui durent très longtemps, l'injection sous-cutanée de Tedopi « est comme un vaccin pour le Covid, une petite pique de rien du tout ».

« Les effets indésirables ? le médecin m'a dit que c'est un syndrome pseudo- grippal mais je n'ai rien eu du tout. Je me sens moins fatigué que lors de la chimiothérapie, j'arrive même à reprendre ma douche seul. » Son épouse présente lors de l'entretien, précise « qu'il n'a plus le teint gris des personnes sous chimiothérapie »

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

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

Le patient, Mr AB, ne nous a rapporté aucun inconvénient. Il nous « a évoqué sa toux qui perdure mais qui est en lien avec sa BPCO. »

La surveillance du traitement est d'un bilan biologique toutes les 3 semaines mais Mr AB « a son bilan avec une fréquence hebdomadaire car il est atteint d'une insuffisance rénale. »

1.3.3. Si vous n'avez pas d'expérience avec le médicament évalué : quelles sont vos attentes et vos craintes ?

1.3.3.1. Vos attentes pour le médicament étudié dans cette évaluation



Exemples d'attentes (cette liste ne donne que quelques exemples possibles) : moins d'effets secondaires, plus d'efficacité sur un aspect de la maladie, fréquence ou mode d'administration plus confortable, etc.

Quelles sont les principales améliorations attendues par rapport aux traitements actuels ?

Le **schéma thérapeutique est moins lourd** pour les patients que les longues perfusions toutes les 3 semaines, tant que la chimiothérapie est efficace. La dose recommandée de TEDOPI chez les adultes est de 5 mg (1 mL) en **injection sous-cutanée** répétée toutes les 3 semaines pour les 6 premières administrations, puis **toutes les 8 semaines jusqu'à 1 an de traitement, puis toutes les 12 semaines**.

La tolérance et l'altération de la qualité de vie sont moindre sous Tedopi. Selon les résultats de l'essai, les « **effets indésirables sévères étaient significativement moins fréquents** (11% avec Tedopi versus 35% avec la chimiothérapie, $p=0,02$). **Le délai de détérioration de l'état général** évalué par la survenue d'un indice de performance ECOG PS ≥ 2 **était significativement prolongé avec Tedopi** (9,0 mois avec Tedopi versus 3,3 mois avec la chimiothérapie). **La qualité de vie** évaluée par le score global du questionnaire EORTC QLQ-C30 **a été préservée sous traitement avec Tedopi alors qu'elle s'est dégradée avec la chimiothérapie** ($p=0,04$). »

1.3.3.2. Vos craintes concernant le médicament étudié dans cette évaluation

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

En se basant sur la difficulté pour les patients atteints d'un cancer du poumon à avoir un screening adéquat des mutations génétiques possible, nous soulignons le risque de l'absence de test HLA approprié car « **Tedopi ne doit être utilisé que chez les patients qui ont un phénotype HLA-A2 positif** (Antigènes des Leucocytes Humains de classe A2). **Le test HLA-A2 doit être effectué à partir d'un échantillon sanguin par un laboratoire expérimenté utilisant un test validé** ». Le phénotype HLA-A2 est présent chez 50% des patients.

Une information claire et précise doit être donnée aux patients concernant le risque de réaction généralisée à distance de l'injection. « **Une surveillance après les injections de Tedopi d'au moins 4 heures est recommandée compte tenu du risque de réaction systémique après les injections. A de rares occasions, les réactions systémiques liées à l'injection sont survenues au-delà de 24 heures après l'injection de Tedopi. Les patients doivent être alertés concernant la possibilité d'une telle survenue tardive et il doit leur être recommandé de contacter leur médecin si des symptômes tels que**

fièvre, frissons, difficultés respiratoires, essoufflement ou chute de la pression artérielle surviennent. »
'PUT-RD

Le PUT-RD mentionne **la nécessité d'un stockage à -20°C**. Il est donc nécessaire de prévoir une chaîne du froid appropriée jusqu'à l'administration au patient et de détailler aux personnels soignants la procédure de mise à température ambiante avant l'injection.

2. Questionnaire – Partie B (Dossiers accès précoces uniquement)



Cette partie concerne uniquement les demandes d'autorisation d'accès précoce

Si votre contribution concerne un avis en vue du remboursement, merci de passer directement à la partie C « Synthèse ».



La décision d'autoriser ou non l'accès précoce prise par la HAS repose réglementairement sur quatre critères :

- 1. le caractère rare, grave ou invalidant de la maladie traitée par le médicament pour lequel la demande d'autorisation précoce est faite.*
- 2. l'absence de traitement approprié disponible.*
- 3. le caractère présumé innovant du médicament, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent.*
- 4. l'impossibilité de différer le traitement.*

C'est pourquoi nous vous invitons dans cette rubrique à vous positionner sur ces questions.



Vous pouvez utiliser les champs « autres » d'une manière libre pour vous exprimer.

2.1. Votre position concernant les critères de l'autorisation d'accès précoce

Quels sont les arguments qui vous permettraient de dire que la maladie pour laquelle ce médicament est évalué est invalidante et/ou grave ?

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.

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.

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

Avant 2020 et l'arrivée de la combinaison chimiothérapie -immunothérapie en 1^{ère} ligne, les patients de ce type recevaient pour la majorité d'entre eux Carboplatine et Alimta. Les seules immunothérapies disponibles en 2^{ème} ligne étaient alors Nivolumab ou Pembrolizumab, avec environ 80% de mauvais répondeurs. **Actuellement, les 20% encore en vie, en cas de récurrence, n'ont à leur disposition aucun traitement efficace en dehors du docétaxel ou autres chimiothérapies qui ne prolongera leur vie que de quelques mois au prix d'une toxicité importante.**

Quelles sont les arguments principaux qui vous permettent de dire que le médicament étudié vous semble innovant par rapport aux traitements actuels ?



Cette question porte sur le caractère innovant de l'usage du produit pour lequel la demande d'autorisation d'accès précoce est demandée.

Le caractère innovant du produit dans l'indication demandée repose notamment² sur deux points :

- l'apport d'un changement substantiel en matière d'efficacité y compris sur la qualité de vie, de tolérance, de praticité ou de commodité d'emploi ou de parcours de soins ;*
- la couverture d'un besoin médical non ou insuffisamment couvert (ex. : usage adapté pour les enfants).*

Tedopi est innovant par rapport aux chimiothérapies grâce à

- son mécanisme d'action de vaccin thérapeutique : « **Tedopi est une première immunothérapie d'activation des lymphocytes T spécifiques contre les cellules cancéreuses chez les patients HLA-A2 positifs.Tedopi cible des antigènes tumoraux fréquemment exprimés dans le cancer bronchique non à petites cellulesTedopi est une combinaison innovante de 10 épitopes issus de ces antigènes.** » (PUT-RD)
- son schéma thérapeutique avec une administration qui s'espace au fur et à mesure du traitement : La dose recommandée de Tedopi chez les adultes est répétée toutes les 3

² Pour plus de détails, consulter le § 2.4.2 du document : [Autorisation d'accès précoce aux médicaments : doctrine d'évaluation de la HAS](#)

semaines pour les 6 premières administrations, **puis toutes les 8 semaines jusqu'à 1 an de traitement, puis toutes les 12 semaines.**

- sa voie d'administration : la **voie sous-cutanée** ne nécessite pas la pose d'un port-a-cath, ni l'administration concomitante de pré-médication, anti-émétiques, hydratation
- sa facilité d'utilisation ne nécessitant pas de reconstitution de cytostatiques par le pharmacien puisque c'est **émulsion prête à l'emploi** pour injection sous-cutanée
- son efficacité dans l'essai clinique ATALANTE-1, chez les patients présentant une résistance de minimum 12 semaines à l'IPC en monothérapie (n=118 patients), Tedopi administré en 3^{ème} ligne (après échec d'une chimiothérapie puis échec d'un inhibiteur de point de contrôle) a **amélioré significativement la survie globale (médiane de survie 11,1 mois) avec une diminution du risque de décès de 41% [Hazard Ratio (95%IC):0,59 (0,38;0,91) ; p=0,017] par rapport à la chimiothérapie (médiane de survie 7,5 mois)** (Besse et al ESMO 2021).
- **sa bonne tolérance** par rapport à celle des chimiothérapies : Les effets indésirables sévères étaient significativement moins fréquents (11% avec Tedopi versus 35% avec la chimiothérapie, p=0,02).
- **la préservation de la qualité de vie** : Le délai de détérioration de l'état général évalué par la survenue d'un indice de performance ECOG PS ≥ 2 était significativement prolongé avec Tedopi (9,0 mois avec Tedopi versus 3,3 mois avec la chimiothérapie). La qualité de vie évaluée par le score global du questionnaire EORTC QLQ-C30 a été préservée sous traitement avec Tedopi alors qu'elle s'est dégradée avec la chimiothérapie (p=0,04).

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



Il est essentiel pendant l'accès précoce d'observer avec attention l'utilisation et les effets du médicament pour mieux le connaître et évaluer son efficacité et ses effets indésirables en « vie réelle ».

Les données relatives à l'utilisation et aux effets du médicament sont collectées auprès des patients de deux façons :

- *par le médecin durant les consultations : le médecin prescripteur de ce médicament posera des questions aux patients sur l'état dans lequel ils se sentent avec le traitement ;*
- *par les patients eux-mêmes entre les consultations : les patients (et/ou leurs proches dans certains cas) recevront un ou plusieurs questionnaires en ligne ou sous format papier afin de recueillir eux-mêmes des données de santé et plus particulièrement de qualité de vie. Ces questionnaires de qualité de vie doivent être remplis par les patients eux-mêmes, sans interprétation du médecin ou de tierces personnes.*

La façon dont cette surveillance et cette collecte de données sont organisées est décrite en détail dans un document spécifique nommé « Protocole d'utilisation thérapeutique – Recueil de données », ou : PUT-RD.

Nous vous invitons à nous donner votre avis sur les données ou informations qu'il serait pertinent de recueillir du point de vue des patients et/ou des aidants.



Dans cette rubrique, nous vous demandons d'exprimer les types de données ainsi que la façon de les recueillir qui sont les plus pertinentes de votre point de vue. Il n'est pas utile de mentionner les données purement médicales telles que les paramètres biologiques.

2.2.1. Les données et informations qu'il est important de recueillir

Quels sont les 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 évalué ?

Les informations essentielles qui ne peuvent être recueillies que par les patients sont celles permettant d'évaluer la qualité de vie par l'intermédiaire des questionnaires validés pour être acceptés par les autorités de santé.

Pour l'accès précoce au Tedopi, l'évaluation de l'efficacité doit suivre les protocoles habituels : examen clinique et imagerie (IRM, scanner ou Tep-scan) réguliers. L'évaluation de la sécurité se base sur les bilans biologiques interprétés par le médecin auxquels il faudrait rajouter un questionnaire spécifique à destination du patient pour une éventuelle réaction au point d'injection sous-cutanée comme de la douleur par exemple.

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, recueil avec l'aide d'un patient expert, combinaison de plusieurs modalités de recueil, etc. ?)

Pour éviter tout biais d'interprétation, c'est le patient qui doit compléter les formulaires dédiés à la qualité de vie. L'idée d'un patient partenaire formé est possible pour aider un patient qui aurait besoin d'explication pour comprendre les questions standardisées.

2.2.2. Votre avis sur le protocole d'utilisation thérapeutique - Recueil de données



La soumission d'un « protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données » (PUT-RD) est une obligation légale pour le laboratoire pharmaceutique qui soumet une demande d'accès précoce. Ces données d'utilisation vont renforcer les connaissances sur le médicament en pratique clinique habituelle.

Le PUT-RD a notamment pour vocation la collecte de données et la surveillance des patients ; il doit mentionner ce qui sera collecté à cette fin³.



Le PUT-RD n'est pas publié sur notre site. La HAS peut décider de le transmettre tel qu'il a été rédigé par l'industriel lors du son dépôt de dossier aux associations de patients constitués en personne morale.

Si vous souhaitez consulter ce document pour le commenter dans cette rubrique, merci de nous adresser un mail de demande à contact.contribution@has-sante.fr. La consultation du document est soumise à la signature d'un engagement de confidentialité, et ne sera approuvée que pour les associations constituées en entité morale. La transmission du document se fait en général sous 72h.

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

☒ Oui

☐ Non

Avez-vous des commentaires ou des compléments relatifs au protocole d'utilisation thérapeutique – Recueil de données ?

Nous vous remercions d'avoir eu la possibilité de consulter le PTU-RD de Tedopi. Nous n'avons pas de remarque particulière en dehors d'un questionnaire. Est-ce que le questionnaire de qualité de vie QLQ-C30 est bien que moins spécifique au cancer du poumon plus adapté au recueil dans le cadre PTU-RD que le QLQ-LC13 ?

³ Également appelées « variables d'intérêt »

3. Questionnaire – Partie C : Demande d'audition



La Commission de la transparence peut décider d'auditionner une ou des associations ou groupes d'utilisateurs lors de l'examen de la demande.

Vous pouvez ici manifester votre intérêt pour une telle audition (en plus de cette contribution écrite).

ATTENTION : Les auditions devant la commission de la transparence sont ordinairement accordées dans le cadre des autorisations d'accès précoce ; elles sont exceptionnelles dans le cadre du remboursement.

Souhaitez-vous être auditionné ?

☐ Oui

☒ Non

Pour quelles raisons ?

Le caractère innovant de ce traitement est très important et devrait entraîner l'approbation lors de son passage en commission de transparence.

4. Questionnaire – Partie D : Synthèse



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

- Les plus grandes difficultés du vécu avec la maladie sont ...
- Les thérapeutiques actuellement disponibles sont (in) adéquates parce que ...
- Le médicament étudié répond (peu) aux besoins et attentes des patients parce que ...
- Les besoins thérapeutiques non couverts les plus importants sont ...

Cette liste n'est bien entendue pas limitative.

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 localement avancé ou métastatique.

C'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). 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, comme Tedopi**, qui puissent se rajouter à l'arsenal thérapeutique déjà existant...

Les patients ayant reçu une chimiothérapie à base de platine en 1^{ère} ligne, puis une immunothérapie en seconde ligne et qui ont la chance d'être bon répondeur à ce traitement ont conscience qu'en cas d'échappement de la maladie, il n'y a actuellement aucune alternative thérapeutique satisfaisante, et que les seules options, hormis un éventuel essai clinique, sont des chimiothérapies, comme **le Docétaxel**, qui n'ont comme objectif que **de prolonger un peu la vie avec malheureusement des effets secondaires très importants**.

La tolérance des chimiothérapies et du docétaxel en particulier est médiocre. Les effets indésirables ressentis par les patients sont fréquents à très fréquents et peuvent s'avérer très sévères. De plus, **d'autres traitements doivent être administrés de manière concomitante à ces chimiothérapies** afin de limiter ces toxicités : pré-médication, anti-émétiques, hydratation.....

« Les patients en échec thérapeutique après immunothérapie dans le cancer bronchique non à petites cellules au stade avancé ou métastatique sont actuellement traités par des chimiothérapies aux effets indésirables nombreux et délétères et présentent une médiane de survie faible de 8 mois. Il persiste donc un besoin médical important de disposer d'alternatives thérapeutiques améliorant la survie et la qualité de vie des patients. » (PUT-RD de Tedopi)

Cinquante % des patients ont un phénotype HLA-A2 positif qui peut leur permettre de bénéficier de ce traitement.

Donc, pour les patients, qui échappent à leur immunothérapie de seconde ligne et qui présentent ce HLA-A2, Tedopi est un **réel espoir**, non seulement de **réactivation de l'efficacité de l'immunothérapie**, mais également de vivre sous un traitement qui a une **faible toxicité** et qui permettra de ne **pas ou peu altérer leur qualité de vie**, déjà bien impactée par la maladie. **Nous pensons donc que TEDOPI est une amélioration dans le parcours de soin de ces patients gravement atteints.**

5. Questionnaire – Partie E : Vos autres remarques



Si vous souhaitez compléter les informations que vous jugez utiles pour la Commission de la transparence, merci d'utiliser cette partie de façon libre.

Pas d'autre remarque

6. Questionnaire – Partie F : Méthodes

Méthodes utilisées pour renseigner ce questionnaire



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

Selon quelles méthodes avez-vous renseigné les chapitres sur l'impact de la maladie et les traitements actuellement disponibles ?

L'association Patients en Réseau, 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).....).

Sur Mon Réseau Cancer du Poumon, nous n'avons pas eu la possibilité de recueillir l'expérience de patients concernés par Tedopi, aussi nous avons rapporté dans le chapitre 1.1 **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.

Selon quelles méthodes avez-vous recueilli l'expérience des patients avec ce traitement ?

Grace au Pr Besse, oncologue médical spécialiste de la prise en charge des cancers thoracique de l'Institut Gustave Roussy (IGR), nous avons pu recueillir le **témoignage de son patient actuellement traité par Tedopi** dans le cadre d'un accès compassionnel. Lors de l'échange téléphonique d'1 heure, le 3 janvier 2023, Mr A.B et son épouse ont pris la peine de répondre à nos questions sur leur expérience avec le Tedopi. Mr A.B venait de recevoir sa 5ème injection à l'IGR. Les verbatims tirés de l'entretien avec Mr A.B sont reportés en italique bleu et entre parenthèses.

Quelles sont les personnes qui ont contribué significativement à la rédaction 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.

Le 13 décembre 2022, les membres de notre groupe « Accès précoces et contributions » ont pu échanger avec le Pr Benjamin Besse de l'IGR à propos du Tedopi et de son développement clinique en France.

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

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

Pouvez-vous nous donner une estimation du temps qui a été nécessaire pour rédiger cette contribution ?

En additionnant les réunions communes par visioconférence et les périodes de rédaction personnelles nous estimons la rédaction à 14 H de travail.

Avez-vous rencontré des difficultés pour remplir ce questionnaire, et si oui, lesquelles ?

Nous n'avons pas pu compléter le paragraphe 1.3.1 car le cadre de réponse n'est pas accessible. Voici notre réponse ci-dessous :

Vos commentaires sur l'indication demandée par laboratoire

Le libellé de l'indication demandée (ce qui désigne les patients concernés) par le laboratoire vous semble-t-il adéquat ? Toute la population des patients concernés est-elle bien incluse dans ce libellé ? D'autres groupes de patients devraient-ils figurer ? Merci de justifier votre réponse.

Voici le libellé de l'indication « *En monothérapie pour des patients adultes HLA-A2 atteints de cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé (non opérable et non éligible à la radiothérapie) ou métastatique sans altération des gènes EGFR et ALK : en 3ème ligne de traitement après échec d'une 1ère ligne de chimiothérapie puis d'une 2ème ligne de traitement avec un inhibiteur de point de contrôle immunitaire administré en monothérapie pendant au moins 12 semaines* ».

Ce libellé ne nous semble pas adéquat car **il exclut les patients de stade 3B ayant reçu de la chimiothérapie avec « etoposide » suivie par le Durvalumab**. Dans ce protocole le Durvalumab est considéré comme un traitement d'entretien et non pas comme une 2ème ligne. Ces patients devraient pouvoir bénéficier de l'analyse du HAL-A2 et du Tedopi si positif.

Remerciements

Nous vous remercions vivement pour votre apport et votre temps passé. Nous les savons importants. Votre contribution sera prise en compte par la Commission de la transparence. Elle sera distribuée à tous les membres de cette dernière au même titre que les autres pièces du dossier, et fera l'objet d'une présentation orale par les membres des commissions nommés en qualité de membres adhérents d'une association d'utilisateurs avant les délibérations.

Conception du questionnaire

Ce questionnaire a été construit en collaboration avec des représentants associatifs via un groupe de travail dédié. Pour plus d'information, [cliquez ici](#).

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

