
QUESTIONNAIRE

Questionnaire pour la contribution des associations d'usagers

Évaluation d'un médicament en vue
du remboursement et/ou pour
une demande d'autorisation d'accès
précoce

Sommaire

Introduction	3
NOTE IMPORTANTE	4
Informations administratives (contact, financement) destinées à la HAS.	5
Médicament sur lequel porte cette contribution	9
1. Questionnaire – Partie A	10
1.1. Impacts de la maladie sur la qualité de vie	10
1.1.1. Impacts de la maladie sur les patients	10
1.1.2. Impacts de la maladie sur les proches ou les aidants	11
1.2. Les traitements actuellement disponibles (en dehors du médicament évalué)	12
1.3. Le médicament évalué	15
1.3.1. Vos commentaires sur l'indication demandée par laboratoire	15
1.3.2. Si vous avez une expérience avec le médicament étudié (sinon passez à la rubrique suivante)	16
1.3.2.1. Avantages constatés lors de l'usage du médicament étudié par rapport aux autres traitements utilisés actuellement :	16
1.3.2.2. Inconvénients constatés du médicament étudié par rapport aux autres médicaments utilisés actuellement	17
1.3.3. Si vous n'avez pas d'expérience avec le médicament évalué : quelles sont vos attentes et vos craintes ?	18
1.3.3.1. Vos attentes pour le médicament étudié dans cette évaluation	18
1.3.3.2. Vos craintes concernant le médicament étudié dans cette évaluation	18
2. Questionnaire – Partie B (Dossiers accès précoces uniquement)	19
2.1. Votre position concernant les critères de l'autorisation d'accès précoce	19
2.2. Votre position sur les données à recueillir par les patients au cas où l'accès précoce au médicament serait accordé	20
2.2.1. Les données et informations qu'il est important de recueillir	21
2.2.2. Votre avis sur le protocole d'utilisation thérapeutique - Recueil de données	21
3. Questionnaire – Partie C : Demande d'audition	23
4. Questionnaire – Partie D : Synthèse	24
5. Questionnaire – Partie E : Vos autres remarques	25
6. Questionnaire – Partie F : Méthodes	27

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

Informations administratives (contact, financement) destinées à la HAS.



Il est obligatoire de remplir la rubrique suivante pour que votre questionnaire soit pris en compte. CE VOLET DU QUESTIONNAIRE NE SERA PAS PUBLIE

Identité de l'association ou du groupe

Nom complet (suivi du sigle si applicable) :

MELANOMEFRANCE

Site internet :

www.melanomefrance.com

Adresse postale (le cas échéant) :

Les Gouttes 63560 TEILHET

Nature de la structure :

☐ Association agréée au niveau national

☐ Association agréée au niveau régional

☒ Association non agréée

☐ Autre (préciser) :

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir).

Le cas échéant, affiliation à une fédération ou un réseau :

Melanoma Patient Network Europe

Informations sur le financement de votre structure

Souhaitez-vous que vos réponses à cette rubrique soient rendues publiques (mise en ligne sur le site internet de la HAS) ?

☒ Oui

☐ Non



Vous devez remplir cette rubrique même si vous avez coché 'non' à la question ci-dessus. Votre décision sera respectée.

Détaillez les sources de financement et les montants pour chaque organisation (laboratoires pharmaceutiques, entreprises, institutions, fondations, etc.) à l'origine de votre financement (dons, subventions, financements de projets, contrats, ...), sur les trois dernières années.

Vous pouvez utiliser le tableau ci-dessous.

- Budget total de l'association pour l'année N-3 : 4113 Euros
- Budget total de l'association pour l'année N-2 : 8214 Euros
- Budget total de l'association pour l'année passée (N-1) : 9328 Euros
- Budget total de l'association pour l'année en cours (N) : 10624 Euros

Tableau 1 : Sources de financement

Année	Organisation	Montant (euros)	Pourcentage du budget pour l'année concernée
2021	Bayer	400	5%
2021	Novartis	2300	30%
2021	MSD	2550	31%
2022	Novartis	3005	32%
2022	MSD	750	8%

Médicament sur lequel porte cette contribution

Nom commercial :

Association OPDIVO et YERVOY

Dénomination commune internationale (DCI) :

Nivolumab Ipilimumab

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

Réévaluation du remboursement de l'association Ipilimumab/Nivolumab pour les patients atteints d'un Mélanome métastatique BRAF muté

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 ?

Même si nous disposons aujourd'hui de traitements adjuvants, la moitié des patients qui atteignent le stade IV meurent encore. Bien que ce soit beaucoup mieux qu'il y a seulement 10 ans, la crainte d'une rechute et d'une résistance aux traitements est un énorme fardeau pour les patients et leurs familles. Le risque plus élevé de métastases cérébrales chez les patients BRAF+ve, qui sont souvent plus jeunes, signifie que les patients et leurs familles vivent sous une épée de Damoclès, ce qui est très stressant. Les métastases osseuses lytiques entraînent souvent une fragilité des os et des cassures douloureuses. Les récurrences visuelles sur la peau qui poussent très vite sans traitement efficace, ont un impact terrifiant. Une chirurgie ganglionnaire standard qui n'aide pas à la survie globale, mais qui provoque néanmoins des effets secondaires durables comme le lymphœdème et la douleur persistante. Les patients et leurs familles ne croient toujours pas qu'ils soient guéris à cause des cas de rechute après de nombreuses années. Les patients vivent d'un scanner à l'autre, craignant une progression vers le cerveau et d'autres sites difficiles à traiter. Il y a seulement 10 ans, il n'existait aucun traitement efficace et cela provoque encore une immense anxiété dans notre communauté.

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 ?

Plusieurs outils QOL ont été utilisés dans nos essais cliniques – EORTC 30 (MEL), EQ5 et récemment le FACT ICM (construit exprès pour les effets secondaires liés aux immunothérapies du point de vue mais toujours pas beaucoup de validation). Nos outils de qualité de vie n'ont pas toujours été très granulaires ou pertinents pour les patients atteints de mélanome (nous avons vu dans l'essai adjuvant de l'ipi 10 mg, que la toxicité selon l'outil de qualité de vie s'est avérée être la même que celle du placebo malgré une toxicité élevée et beaucoup de patients qui ont abandonné l'essai). L'EORTC est en train de développer donc, un nouvel outil pour le mélanome. Nous avons besoin des outils/applications pour la mesure de la toxicité durable surtout quand les patients qui survivent retournent vers leurs médecins traitants loin de l'oncologie. Aussi des outils sur l'impact psychologique/social sur le fardeau d'un mélanome (eg l'outil Mini MAC

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

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.

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

L'impact du mélanome métastatique est dévastateur pour les familles. Souvent, les patients BRAF+ve sont assez jeunes (l'incidence augmente en particulier chez les jeunes femmes) et cela signifie qu'ils ont de jeunes familles ou qu'ils doivent prendre des décisions difficiles en matière de fertilité. Le traumatisme d'avoir un parent risquant une maladie grave et la mort a un effet durable sur les enfants et les adolescents et la crainte d'un risque phénotypique/familial pour eux-mêmes.

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.

Les traitements actuels du mélanome métastatique BRAF +ve sont les thérapies ciblées (anti MEK/anti BRAF) et les Immunos inhibiteurs des points de contrôle en monothérapie (Pembrolizumab et Nivolumab). Les trois bithérapies en Thérapie ciblé disponibles sont toutes assez similaires en termes d'efficacité et de durabilité, mais varient dans leurs profils de toxicité. Certains patients préfèrent les comprimés, qui ne posent pas les problèmes liés aux perfusions (les trajets aux centres de soins, la peur des aiguilles etc). Nous savons que Vem/Cobi et Dab/Tram ont une certaine efficacité dans le

cerveau, mais celle-ci n'est généralement pas durable - Nous ne disposons pas encore de données sur l'efficacité de l'Encorafenib/Binimetanib dans le cerveau. La RT stéréotaxique est disponible pour le traitement des métastases cérébrales et bien qu'elle donne souvent de bons résultats avec les métastases Oligo-métastatiques ou peu nombreuses, elle n'est pas souvent disponible pour les patients qui ont de nombreuses métastases cérébrales ou des métastases milières.

Les deux anti-PD1 sont très similaires en termes d'efficacité, avec de petites différences en termes de toxicité et de régime posologique, ce qui peut avoir un impact différent sur les patients. Le traitement des métastases cutanées étendues en transit n'est pas bien soutenu, puisque le T-vec a montré une faible efficacité, et ces patients subissent une chirurgie extensive et d'autres traitements locorégionaux expérimentaux d'une efficacité variable. Les thérapies adjuvantes (et bientôt, espérons-le, les thérapies néoadjuvantes) ont permis de réduire le nombre de patients atteignant le stade métastatique mais malheureusement, avec l'augmentation continue des mélanomes primaires (en partie due au vieillissement de la population) nous continuons à voir une augmentation des cas de mélanome de stade IV.

Quels sont les avantages des traitements actuellement disponibles ?

Les thérapies ciblées sont un peu plus pratiques car une fois retirées de la pharmacie, elles peuvent être prises à la maison et certains patients préfèrent les comprimés, qui ne posent pas les problèmes liés aux perfusions (les trajets aux centres de soins, la peur des aiguilles etc) - leurs effets secondaires cessent presque toujours dès que le traitement s'arrête et donc les interruptions de traitement pour minimiser la toxicité, sont souvent couronnées de succès ou la dose peut être diminuée - Ils sont efficaces pour la plupart des personnes BRAF +ve et pour certains (20-25%) assez durables si on continue avec le traitement. Pour les Immunothérapies en monothérapie anti PD1, ils ont une efficacité durable pour la plupart des personnes qui auront une réponse complète - les perfusions ne se font que toutes les 4 ou 6 semaines selon le type - ils sont généralement bien tolérés et peuvent être arrêtés au bout de 2 ans s'ils sont efficaces. Certaines toxicités endocriniennes durables sont faciles à gérer. Certaines personnes préfèrent aller à l'hôpital pour les traitements car elles peuvent avoir accès à d'autres soins de soutien spécialiste. Certains patients sont rassurés que si on a certains effets secondaires (le vitiligo, les colites) c'est probable qu'on aura une réponse importante.

Témoignage « Personnellement et avec le recul, si j'avais pu avoir le choix , j'aurais voulu pouvoir bénéficier de ce traitement .

Stade 4 muté BRAF V600 g en 2015.

J'ai eu Tafinlar et Mekinist qui n'ont fonctionné que 21 mois , avec des rayons gamma pour le cerveau (6 fois car nouvelles métastases tous les 3 mois environ, 22 en tout) et de multiples effets secondaires insupportables .. j'ai souffert ! Vraiment souffert ! La qualité de vie était inexistante. Ensuite sous immunothérapie en monothérapie les métastases cérébrales n'ont jamais réapparut et je vivais vraiment mieux, sans trop d'effet secondaire, bien au contraire !

2 ans de Nivolumab.

En rémission complète au bout de 4 ans des traitements.

J'espère ne jamais récidiver malgré le gène CDKN2A muté dont je suis porteuse !

Mais si par malchance ça devait être le cas, j'espère que la France m'accordera l'accès au combo Ipi/Nivo ! Aller dans un autre pays pour y avoir accès coûte une fortune !

Fortune que je n'ai pas » SC

Quels sont les inconvénients des traitements actuellement disponibles ?

Les anti-PD1 sont relativement bien tolérés, les toxicités sont de mieux en mieux gérées, avec des corticostéroïdes et certains produits biologiques non stéroïdiens, par rapport à l'époque où ces thérapies sont apparues, mais nous observons 10 à 15 % de toxicités durables, qui semblent nécessiter une gestion à vie : certaines ont un faible impact, mais d'autres sont limitatives et peuvent réduire l'espérance de vie. L'accès à une prise en charge spécialisée des toxicités liées aux inhibiteurs de points de contrôle (rhumatologie, endocrinologie, dermatologie) est variable selon les centres, mais l'échec des thérapies adjuvantes (pendant ou après l'année de traitement) peut être agressif et nécessiter un choix de traitements de seconde ligne puissants. Ils sont efficaces pour que 30-40% des patients, et certains auront une résistance acquise. Les patients sont souvent autant accablés par la gestion des effets secondaires (qui peuvent être durables) que par le traitement, de sorte qu'une meilleure compréhension des stratégies de gestion des effets secondaires est encore nécessaire (en particulier pour les femmes qui souffrent près de 50 % plus des toxicités, mais qui ne veulent pas être sous-traitées pour leur maladie).

L'échec des thérapies ciblées est souvent agressif, ce qui entraîne souvent une charge tumorale élevée pour toutes les thérapies ultérieures. Le fait de suivre des thérapies ciblées à long terme représente un fardeau considérable pour le traitement : les effets secondaires constants, la gestion de la toxicité (la pyrexie est souvent diagnostiquée à tort comme une infection non spécifique), prise de pilules nuit et jour, impact sur la vie familiale de la nécessité d'être à jeun pendant 3 heures autour de la prise du traitement, risques de lésions rénales dues à l'augmentation de la créatinine et certains problèmes cardiaques/de tension artérielle) Et toujours cette peur de rechute. L'échec des thérapies ciblées survient chez la plupart des patients, et ceux qui ont une réponse durable ne peuvent jamais arrêter les thérapies ciblées parce que plus de la moitié d'entre eux rechuteront sans traitement et tant que nous ne saurons pas qui peut arrêter les thérapies ciblées en toute sécurité, nous continuerons à avoir des risques inacceptables d'interruption de traitement – donc un fardeau pour les familles avec une réponse positive, pour la vie.

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

L'essai DreamSEQ (aussi l'étude SECOMBIT) a clairement montré que les immunothérapies constituaient une meilleure thérapie de première ligne que les thérapies ciblées. Les données de Checkmate 067 ont montré que les patients BRAF positifs (souvent plus jeunes, avec une maladie plus agressive et une probabilité plus élevée de progression vers le cerveau) répondent mieux au blocage combiné des points de contrôle qu'à l'anti PD1 seul, par rapport aux patients BRAF négatifs. Il ne fait aucun doute que l'accès aux thérapies ciblées pour les patients BRAF+ve prolonge la vie avant ou après les immunothérapies, mais nous n'avons pas résolu le problème de la durabilité des thérapies ciblées pour la plupart des patients. L'échec des thérapies ciblées adjuvantes est plus probable pendant le traitement ou peu après, que ce que nous observons avec les immunothérapies. Les données de phase II de plusieurs essais d'immunothérapies combinées dans les métastases cérébrales non symptomatiques sont nettement meilleures que les anti PD1 seuls, et bien que nous attendions les données de phase III (essai ABCx et autres), la différence est claire, en particulier lorsque la SRS concomitante n'est pas possible ou disponible. Nous ne savons pas encore qui peut avoir une maladie contrôlée avec l'anti-PD1 ou qui a besoin de l'anti PD 1/anti CTLA4, et puisque la gestion de la toxicité s'améliore, les patients BRAF+ve méritent une plus grande chance d'efficacité durable. Savoir que les patients du reste de l'Europe (et des États-Unis) ont le choix entre les antiPD1 et les IO combinés, est angoissant

pour les patients, surtout ceux qui ont échoué à un traitement adjuvant. Les gens craignent effectivement la toxicité, mais ils craignent surtout davantage la progression surtout au cerveau et au foie. La recherche de biomarqueurs de risque et d'une toxicité probable se poursuit à la fois dans les mélanomes.

Dans cette étude on voit un peu pourquoi les patients BRAF +ve ont tellement peur des progressions cérébrales *“Findings from different studies showed that MBM have distinct molecular features such as increased activation of the PI3K-AKT pathway and larger fractions of dysfunctional CD8+T cells with distinct expression of immune checkpoints compared with extracerebral metastases.”*^{23 24} This might explain why intracerebral effectiveness of BRAF+MEK is lower than outside the brain.” Franklin et al 2023 J Immunother Cancer

Témoignage « **Mon mari de 43 ans était déjà en échec d'un traitement de première ligne Dabrafenib/Trametinib, et nous avons vraiment peur qu'il va mourir (les métastases dans les poumons/le pèlvre/les os ont poussé tellement vite) et nous avons besoin d'aller rapidement chercher ce traitement, ipi/nivo, ailleurs en Europe (ce que la plupart des patients BRAF+ve français ne peuvent pas faire), alors que nous n'avons toujours pas de biomarqueur fiable pour savoir qui peut se contenter d'un anti PD1 seul et qui a besoin de l'impact plus fort de l'association. Il a, heureusement, obtenu une réponse positive, dans ses tumeurs osseuses très douloureuses, qui a commencé dans les 5 jours, mais j'ai honte que la plupart de mes amis avec la mutation sur notre Forum des patients, n'ont pas pu avoir ce traitement** » GS

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.

Pour certains patients atteints d'un mélanome métastatique BRAF+ve agressif, l'efficacité de l'ipi/nivo est meilleure et plus durable que la monothérapie, et bien que nous n'ayons pas encore de biomarqueurs pour nous aider à décider, certains patients bénéficieront de cette association. Une efficacité de 50 à 60 % avec ipi/nivo chez les patients BRAF+ve contre 30 à 40 % en monothérapie, un chiffre qui reste significatif après 7 ans. Pour que les patients français aient le même accès à une thérapie efficace que les patients ont dans toute l'Europe quel que soit le statut BRAF. Avec les progrès encourageants des stratégies néoadjuvantes et d'optimisation des doses, pour lesquelles il n'y a aucune preuve que le statut BRAF ait une quelconque influence, tous les patients atteints de mélanome, y compris les BRAF+ve, pourraient bénéficier d'une réduction des interventions chirurgicales inutiles et, espérons-le, d'une diminution du produit global, ce qui réduirait la toxicité. La prévention de la progression vers le cerveau (la maladie leptoméninge) est essentielle et des données récentes ont montré que les personnes traitées par Thérapie Ciblée en première intention avaient plus de risques d'avoir des métastases dans le cerveau que les patients avec l'association anti PD1/anti CTLA4 (Preuves prospectives réelles de l'étude DeCOG sur le registre ADOREG) et les patients ont l'horreur d'avoir le cerveau atteint.

Les autres patients dans notre communauté avec le mélanome ont déjà l'accès à cet association ipi/nivo, les mélanomes rare inclus (mélanome d'uvée, mélanome des surfaces muqueux, les NRAS mutés, les mélanomes acral-lentigineux etc.), SAUF tous les patients avec des métastases cérébrales, une décision qui semble aller à l'encontre des preuves dans une maladie dont le tropisme pour le cerveau est le plus élevé de presque tous les autres cancers, et où les données de phase 2 ont montré une amélioration significative de l'ipi/nivo par rapport à l'anti PD1 seul.

Témoignage « **Au départ, j'ai eu de l'anxiété à l'idée de le prendre parce que la maladie fait peur et je ne savais pas ce qui était injecté et il y a également la peur des effets secondaires puis les médecins m'ont rassuré, ils m'ont mise en confiance et à croire au traitement et finalement je n'ai pas eu d'effets secondaires lors du traitement Ipi/Nivo** » NI

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 ?

La toxicité augmentée par rapport les anti PD1 en monothérapie, nécessitera une gestion quelquefois lourde et des effets secondaires durables. Un choix difficile pour les patients/cliniciens sans des biomarqueurs fiables pour le besoin thérapeutique ou la probabilité d'une toxicité importante selon leur analyse du risque/bénéfice individuel. L'impact sur les services de soins (surtout aux centres non-experts) d'une gestion des effets secondaires plus complexe (même si les différences entre les centres et leur confiance dans la gestion des toxicités immunitaires et endocriniennes complexes se sont beaucoup améliorées depuis que ces médicaments ont fait l'objet d'essais cliniques). Nous n'avons pas assez des données sur la toxicité durable, mais les risques de décès prématurés dus aux immunos combinés sont potentiellement plus élevés (diabète auto-immun, athérosclérose, utilisation à long terme de corticostéroïdes, etc.) Les toxicités cardiovasculaires chroniques, telles que la myocardite latente, l'insuffisance cardiaque tardive et l'athérosclérose accélérée après un traitement par tous les immunos, sont devenues des problèmes émergents.

Témoignage « **J'ai eu l'ipi/nivo a stade III en essai clinique : Réactions cutanées (rash et vitiligo) difficiles à accepter et grosse fatigue mais c'était pour un mieux** » CF

Témoignage « **J'ai eu ipi nivo dans un état déjà pitoyable vu qu'en centre anti-douleur pour plusieurs métas handicapantes et sous morphine. Donc niveau effets secondaires tels que fatigués et nausées je ne peux dire mais le résultat c'était autant une très bonne réponse qu'une hypophyse touchée et donc hyperthyroïdie et un peu plus tard insuffisance surrénale. Cela a donc impacté notre vie sociale et sexuelle car l'insuffisance surrénale m'a rendue complètement malade et handicapée des jambes, moralement ce fut stressant pour les deux et ça m'a envoyée 15 jour à l'hosto en urgence. Mais au final je m'en sors avec toutes ces métas envolées**

et un traitement d'hydrocortisone facile à prendre. Je ne travaillais pas mais forcément je n'aurais pas pu donc impacté financier éventuel pendant 6 mois » GL

Témoignage « Les effets secondaires ont-ils été difficiles (physiquement, moralement) et pourquoi ?
Difficile car 17 jours d'hospitalisation, vomissements très fréquents, puis traitement fort à la cortisone, avec mon visage transformé par des gonflements. je ne sortais plus.

- Les effets secondaires ont-ils été bien gérés ? **oui**
- Êtes-vous content d'avoir pu bénéficier de ce traitement ? **Oui très contente, car mes cellules sont bien soignées avec ce médicament. Stabilité voir disparition des métastases au dernier scanner**
- Avez-vous des points de conséquences, des remarques, des idées à apporter ou des choses à dire ? (Qu'ils soient positifs ou négatifs)

J'appelle au secours car je ne peux me soigner qu'avec l'ipi, en France le produit n'est pas dispo et est trop cher » EP

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 secondaire, 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 ?

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir)

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 ?

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir)

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 ?

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir)

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

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir)

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).*

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir)

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.

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



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 ?

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir)

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. ?)

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir)

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

³ Également appelées « variables d'intérêt »

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 ?

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir)

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 ?

Nous espérons que cette réévaluation du dossier Ipi/Nivo aura les preuves long terme et de Phase III que l'ANSM a voulu pour une recommandation positive. Si vous décidez de continuer avec l'exclusion des BRAF +ve au Ipi/Nivo, Nous aimerons bien être auditionné. Nous étions coincés entre BMS qui refusait de soumettre une nouvelle demande parce qu'il estimait avoir déjà montré suffisamment de preuves pour convaincre l'HTA de la plupart des pays européens, et l'ANSM qui ne semblait pas apprécier la qualité/exhaustivité des données des essais déjà réalisés, et qui disait qu'elle ne pouvait rien faire tant qu'il n'y avait pas de nouvelle demande. Nous sommes soulagés qu'une nouvelle demande ait enfin été déposée et nous espérons que tous les patients qui pourraient bénéficier d'Ipi/Nivo y auront accès.

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.

La moitié des patients métastatiques meurent encore de leur mélanome

La différence d'efficacité entre l'association ipi/nivo et la monothérapie anti PD1 pour les patients BRAF +ve est statistiquement significative et soutenue dans les études

Les patients BRAF+ve sont souvent plus jeunes, avec un mélanome plus agressif et une probabilité plus élevée de métastases cérébrales ; ils sont donc plus susceptibles de nécessiter un traitement plus puissant et de tolérer plus de toxicité et de demander plus de risque.

Les thérapies ciblées (anti BRAF/anti MEK ne sont que rarement durables et nécessite une prise pour tout la vie.

Les preuves Monde réelles que les patients BRAF +ve répondent mieux à l'ipi/Nivo que les autres cohortes confirment les données des essais cliniques (qui étaient souvent sélectifs) : van Not et al 2022 <https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/PO.22.00018>

Les patients qui ont eu le ipi/nivo en première ligne auront moins de probabilité d'avoir des métastases cérébrales que ceux qui ont reçu une thérapie ciblée en première ligne (données monde réelles de l'étude DeCOG ADOREG)

Beaucoup de patients BRAF mutés demande l'accès aux mêmes stratégies thérapeutiques en Europe pour des raisons d'égalité

La prise en charge de la toxicité des Immunos est nettement meilleure qu'il y a 5 ans même si on cherche toujours de biomarqueurs qui prédit la toxicité et une amélioration continue des stratégies de gestion optimale de la toxicité aiguë et chronique.

Témoignage « **Voilà 3 années que le diagnostic est tombé jour pour jour, mélanome multi métastases stade 4....Plus de 80 tumeurs ! !! Hier 34 ème cure d'immuno...Et là : "jxxxxx vous êtes en rémission Total ! ." J'ai pleuré. ..j'en ai tellement bavé. ..Plusieurs fois j'ai voulu tout arrêter. ..effets secondaires ..**

Un seul mot Espoir." - c'est tellement fort et plein d'espoir » JL Patiente BRAF -ve

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.

En tant qu'Association, nous pensons que la disponibilité de l'Ipi/Nivo pour les patients atteints de TOUS, quel que soit le statut BRAF (y compris ceux atteints de Metas cérébrales non symptomatiques) serait préférable et alignerait l'accès sur les autres pays avancés. En effet, Nous demandons cela depuis que la France s'est écarté des décisions HTA des pays voisins après la radiation de l'Ipilimumab en 2014. La stratégie du partenaire industriel, BMS, qui fabrique les deux éléments de cette combinaison, n'a pas toujours été utile (faible puissance de l'essai pivot, régimes de dose qui conduisent à un surtraitement, la stratégie de se concentrer sur le stade précoce avant de gérer les problèmes avec métastatique, la tentative de demander l'approbation pour Rela/Nivo sans la preuve qu'il est meilleur que ipi/nivo, le manque d'analyse de routine pour comprendre les personnes à risque plus élevé, etc) et a conduit à plus d'incertitude que nécessaire, et un partage des risques plus utile aurait permis aux patients BRAF +ve d'accéder à cette combinaison plus tôt.

Notamment le fait que de nombreux patients BRAF +ve ont déjà réussi à accéder à l'association anti PD1/anti CTLA4 en fonction de la proactivité, des moyens et des connaissances du centre où ils sont traités, ce qui est profondément injuste pour ceux qui se trouvent dans des centres moins habitués et conduit à des inégalités au sein du pays, en particulier entre les grandes villes et les régions. En ce qui concerne les risques de toxicité durable, nous aimerions voir une collecte efficace de données longitudinales réelles et des recherches suffisantes sur les indicateurs de réponse et de toxicité probables. Nous craignons également que le manque d'accès à l'ipi/nivo pour les patients BRAF +ve n'ait un impact sur la recherche en cours concernant l'optimisation des doses et la disponibilité de stratégies néo-adjuvantes, qui pourraient réduire la durabilité/le coût global du traitement et réduire l'impact des interventions chirurgicales inutiles (Déjà remboursé en Australie).

Nous faisons campagne et écrivons des lettres depuis la première radiation de l'Ipilimumab et la séparation de l'accès en fonction du statut BRAF qui n'était pas étayée par des preuves. Le mélanome est un petit cancer et nous avons estimé que l'impact budgétaire pour l'accès à la combinaison dans une indication qui répond le mieux à ces thérapies, ne pouvait pas être trop dur à supporter pour le marché. Nous nous sommes battus pour l'Ipi/Nivo pour tous les patients, y compris notre communauté Rare (Uvéale, Muqueux, Acrale et Pédiatrique) tout en demandant un bon suivi des critères de risque, la recherche de biomarqueurs et l'atténuation de la toxicité. Nous étions au courant des failles dans la stratégie de l'industrie et dans la conception des essais cliniques, mais nous voulions assurer la survie et la qualité de vie de nos membres avant la fin de l'ATU et les séries interminables de négociations sur le partage des risques. Malheureusement, en raison de la radiation précoce de l'Ipilimumab, nous n'avons jamais eu d'ATU digne de ce nom pour l'association Ipi/Nivo. Nous savons que nous avons

perdu de nombreux collègues à cause de cela et nous sommes dévastés par leur opportunité réduite de rester vivant et capable dans les bras de leurs familles.

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 téléphoniques, 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 ?

Nous avons beaucoup discuter avec les membres de notre Forum de >1200 patients/Proches pendant 8 ans – Nous avons regardé les SmPC de l'EMA et la recommandation de l'AMM - Nous avons regardé les Guides Directrices Internationaux et les sommaires des évaluations des autres Pays Européens où le lpi/Nivo est remboursé pour les BRAF mutés - Nous avons regardé les résultats des études cliniques et leurs données de Suivi à long terme -

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

Les questions informelles et les sondages pendant le partage d'informations de qualité sur la maladie et le soutien de nos membres. Nous avons fait des collectes d'expériences des patients et leurs proches. Nous avons discuté les décisions risque/bénéfice variables de notre communauté. Nous avons cherché les témoignages sur la toxicité et leur gestion de partout en France et aussi au Canada/La Suisse/Le Belgique.

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

Le Bureau de MelanomeFrance et plusieurs membres (patients/proches) impliqués du Forum

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

Aucunes

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

3 semaines pour la compilation et l'écriture – plusieurs années pour la collecte des témoignages pour les lettres de supplication faites au HAS, Ministère, INCa etc

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

Pas trop – mais nous n'avons eu connaissance de l'appel à contributions que trois semaines avant la date limite et cette période de l'année est très chargée pour nous (prévention, formation, conférences)

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'usagers 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

