
QUESTIONNAIRE

Questionnaire pour la contribution des associations d'usagers

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

Validé par la CEESP et la CT les 8 et 9 nov. 22

Mise à jour mars 2024

Sommaire

Introduction	3
NOTE IMPORTANTE	4
Informations administratives (contact, financement) destinées à la HAS.	5
Médicament sur lequel porte cette contribution	6
1. Questionnaire – Partie A	7
1.1. Impacts de la maladie sur la qualité de vie	7
1.1.1. Impacts de la maladie sur les patients	7
1.1.2. Impacts de la maladie sur les proches ou les aidants	8
1.2. Les traitements actuellement disponibles (en dehors du médicament évalué)	10
1.3. Le médicament évalué	12
1.3.1. Vos commentaires sur l'indication demandée par laboratoire	12
1.3.2. Si vous avez une expérience avec le médicament étudié (sinon passez à la rubrique suivante)	13
1.3.2.1. Avantages constatés lors de l'usage du médicament étudié par rapport aux autres traitements utilisés actuellement :	13
1.3.2.2. Inconvénients constatés du médicament étudié par rapport aux autres médicaments utilisés actuellement	14
1.3.3. Si vous n'avez pas d'expérience avec le médicament évalué : quelles sont vos attentes et vos craintes ?	14
1.3.3.1. Vos attentes pour le médicament étudié dans cette évaluation	14
1.3.3.2. Vos craintes concernant le médicament étudié dans cette évaluation	15
2. Questionnaire – Partie B (Dossiers accès précoces uniquement)	17
2.1. Votre position concernant les critères de l'autorisation d'accès précoce	17
2.2. Votre position sur les données à recueillir par les patients au cas où l'accès précoce au médicament serait accordé	19
2.2.1. Les données et informations qu'il est important de recueillir	19
2.2.2. Votre avis sur le protocole d'utilisation thérapeutique - Recueil de données	20
3. Questionnaire – Partie C : Demande d'audition	22
4. Questionnaire – Partie D : Synthèse	23
5. Questionnaire – Partie E : Vos autres remarques	24
6. Questionnaire – Partie F : Méthodes	25

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

La CT souligne l'intérêt de disposer d'informations spécifiques à toutes les tranches d'âges, en particulier les enfants et les adolescents.

Informations administratives (contact)

Identité de l'association ou du groupe

Nom complet (suivi du sigle si applicable) :

Association pour la recherche sur la sclérose latérale amyotrophique /ARSLA

Site internet :

www.arsla.org

Adresse postale (le cas échéant) :

111 rue de reuilly, Paris 75012

Nature de la structure :

☒ Association agréée au niveau national

☐ Association agréée au niveau régional

☐ Association non agréée

☐ Autre (préciser) :

Principales activités de votre association ou groupe d'utilisateurs :

Financement de la recherche

Aide aux personnes malades

Plaidoyer

Médicament sur lequel porte cette contribution

Nom commercial :

Qalsody

Dénomination commune internationale (DCI) :

Tofersen

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

Médicament en accès précoce post-AMM pour le traitement des adultes atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA) associée à une mutation du gène superoxyde dismutase 1 (SOD1)

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

☒ 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 ?

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir).

La maladie Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) est une maladie neurologique, définie comme dégénérescence des neurones moteurs médullaires et/ou centraux. Il en résulte une perte de la commande motrice (paralysie) dans l'ensemble de la musculature squelettique (4 membres : musculature axiale et thoracique, oropharynx, diaphragme) avec pour conséquence un polyhandicap : handicap moteur (déambulation et ensemble des actes de la vie quotidienne), handicap de communication (orale et écrite), handicap respiratoire (insuffisance ventilatoire restrictive) et nutritionnel (troubles de déglutition, dénutrition). Il existe également très souvent une modification de la régulation du tonus musculaire (hypertonie spastique) liée à une atteinte anatomique de circuits neuronaux régulateurs médullaires, aggravant cet état, variablement combiné à des signes non moteurs : troubles cognitifs et comportementaux de type démence fronto-temporale. L'évolution est le plus souvent très rapide avec décès dans les 3 à 5 ans qui suivent les premières manifestations cliniques bien que certaines formes ont spontanément une progression lente. Dans les formes génétiques de SLA, en particulier dans les formes liées à une mutation dans le gène SOD1, la connaissance du type de mutation donne des indications pronostiques sur la vitesse évolutive (par exemple, les formes liées à la mutation D91A sont d'évolution lente). La topographie du début de la maladie varie d'un malade à l'autre avec néanmoins des formes dites spinales périphérique (touchant la musculature des membres) des formes dites bulbaires (tou-

chant la musculature de l'oro-pharynx), des formes dites thoraciques touchant les muscles respiratoires (diaphragme et musculatures accessoires et de la statique lombaire). Quoiqu'il en soit, après quelques mois d'évolution le déficit se généralise, ainsi en moyenne les troubles respiratoires apparaissent après 18 à 24 mois, les troubles de la marche sont présents après 18 mois, et en moyenne le besoin d'utiliser un fauteuil roulant survient dans les 2 ans. Des troubles de déglutitions sont présents après 30 mois.

Ainsi les impacts de la maladie sur les patients adultes, quel que soit le sexe, sont avant tout moteur : perte d'autonomie de déambulation, de déplacement (réduction progressive du périmètre de marche jusqu'à confiné au fauteuil puis au lit), perte d'autonomie pour les activités de la vie quotidienne (toilette, hygiène, alimentation ...), perte des capacités de communication écrite (atteinte motrice membre supérieur) et orale (dysarthrie puis anarthrie) avec retentissement sur la vie sociale (entourage proche, milieu professionnel et amical), perte des capacités d'alimentation (déficit moteur des membres supérieurs d'où impossibilité à porter l'alimentation à la bouche, troubles de déglutition aux liquides et aux solides), limitation des capacités physiques en raison d'une insuffisance respiratoire (d'abord essoufflement, puis dépendance d'un insufflateur, puis trachéotomie et dépendance d'un respirateur).

Fatigabilité, puis impossibilité à réaliser les mouvements (paralysie des membres, des muscles respiratoires et de l'oro-pharynx) avec en conséquence une dépendance totale pour tous les actes de la vie, et impact sur tous les aspects de la vie sociale, familiale et professionnelle.

En dehors des impacts de la maladie sur les capacités physiques il existe un impact psychologique très fort lié 1/ au ressenti d'une évolution continue, ressentis comme une aggravation de mois en mois, générant une angoisse du futur proche, 2/ au ressenti d'être une charge familiale importante (perte de revenu, nécessité d'aide, mobilisation d'un proche et 3/ au ressenti d'être une charge sociétale (perte des activités, nécessité de percevoir des aides et des soins médicaux ...)

On constate aussi un impact majeur sur la vie sociale (repli sur soi, ne pas exposer ses handicaps en public...), sur la vie affective (sentiment de charge pour son entourage, sentiment de charge pour le conjoint et pour les proches).

L'impact financier est lié à la perte des capacités professionnelles avec souvent diminution importante des revenus.

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

☐ Non

☒ Oui, lesquels ?

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir).

Le questionnaire SF36 ou SF12 envisage 8 dimensions allant des capacités d'activité physiques, la vie perçue et les relations avec les autres à l'état psychique et les limitations pour permettre d'évaluer un score composite physique et un score composite mental.

Le questionnaire le plus utilisé dans le cadre de la SLA semble être l'EuroQOL 5D qui associe des réponses descriptives et des réponses quantifiées par échelle visuelle analogique prenant en compte mobilité, activités, soins de soi, anxiété dépression et douleurs, Impacts de la maladie sur les proches ou les aidants

Il n'existe pas à notre connaissance de questionnaire Proms spécifique à la SLA. Cependant il est licite de faire autoévaluation de la fatigue, des capacités de marche (autonome, aidée, fauteuil manuel, fauteuil électrique), ou encore du périmètre de marche ou l'autonomie ressentie (autonomie complète, aide nécessaire pour les actes impliquant les membres supérieurs, aide nécessaire pour les actes impliquant les membres inférieurs, aide nécessaire à la communication, aide permanente dans la vie quotidienne, dépendance d'une tierce personne).

Parmi les thèmes ci-dessous, les aspects de fatigue physique, activité vie quotidienne et mobilité/déplacement sont les plus pertinents à évaluer. Cependant un autre élément comme l'essoufflement qu'il soit de décubitus, à la parole ou/et lors de l'alimentation ou plus intense nécessitant suppléance traduit une défaillance diaphragmatique et la surveillance de son évolution peut informer sur la course de la maladie. D'une manière générale, tous les items pris en compte dans le score ALSFRS-R sont des éléments qui peuvent être renseignés par le malade et un questionnaire ciblé peut donner information sur l'évolution de l'état du malade.

Il est à noter que dans le PUT de l'AAC au Tofersen, en cours actuellement, est utilisé un auto-questionnaire de ressenti du malade coté en 7 stades, qui peut être simplifié à 5 stades (Fortement amélioré, Amélioré, Sans changement, Aggravé, Fortement aggravé). Ce questionnaire doit être repris pour l'AAP.

Dans le contexte de l'indication portant sur une forme de SLA avec mutation génétique dans le gène SOD1, il existe un impact sur l'entourage familial dans la mesure où ces mutations sont à caractère transmissible (autosomique dominant) générant une inquiétude et une forte anxiété chez les collatéraux et descendants qui projettent le risque de développer la maladie eux-mêmes et de transmettre aux les générations suivantes, ainsi qu'une grande culpabilisation chez la personne malade et son conjoint d'être source de risques de maladie génétique transmissible grave familiale.



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*

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

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir).

Les impacts de la maladie sur les proches et aidants est très important.

Dimension émotionnelle et psychologique majeure dans le contexte d'une personne atteinte d'une maladie dont on sait qu'elle est d'évolution rapide (décès 3 à 5 ans après l'apparition des 1° signes

sauf dans quelques rares formes de progression spontanément lente mais imprévisible) et qu'elle est mortelle le plus souvent en raison de l'insuffisance respiratoire.

Dimension d'épuisement physique car le malade est de plus en plus dépendant de l'aide de l'entourage pour l'ensemble des actes de la vie. Veille nocturne, aide aux changements d'appui nécessaires, aides aux soins, aides à l'alimentation, aide à l'exonération, aide à l'hygiène et à la toilette, aide à l'alimentation ..., nécessité de surveillance nocturne pendant la ventilation au masque

Dimension d'épuisement psychologique de l'entourage avec risque de dépression sévère, dans un contexte de sentiment d'incompétence à s'occuper soi-même de la personne malade, de sentiment de ne pas consacrer suffisamment de temps...

Dimension anxiogène : maladie grave avec des signes cliniques « inquiétants » (insuffisance respiratoire, encombrement bronchique, fausses routes ...) avec un sentiment pour l'aidant d'une grande responsabilité dans des gestes de soins qui sont permanents au quotidien (risques de manifestations aiguës, notamment respiratoires, pendant la toilette, l'alimentation, au cours de chaque mobilisation etc ...).

Dimension sociale : aidant proche « privé de sortie », progressivement délaissé par le milieu « amical », difficulté pour tout déplacement etc...difficulté à organiser les soins au domicile, difficultés à trouver des soignants acceptants de prendre en charge des soins lourds et pour longtemps ...

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.

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir).

Aucun traitement ciblé n'est actuellement proposé dans l'indication mentionnée de « SLA avec mutation dans le gène SOD1 ». Le seul traitement de fond disponible en France dans l'indication SLA (avec mutation génétique mise en évidence ou non) est le Riluzole. Ce traitement est disponible sous différentes formes galéniques (**com**primés per os - Rilutek et génériques, solutions buvable - Teglutik, film orodispersible - Emilyf). Il faut mentionner le Radicava injectable IV (en AAC) qui semble néanmoins peu utilisé.

Notons que de la vitamine E à dose de 1g/j est généralement prescrite systématiquement en association au riluzole suite à des études anciennes ayant montré des effets de potentialisation.

A coté de ce traitement de fond, de nombreux traitements symptomatiques sont utilisés : traitement pour lutter contre les crampes musculaires, contre la spasticité, traitement de la douleur, traitement des troubles de l'humeur et de la dépression, de l'anxiété, des troubles du sommeil, traitements des troubles digestifs dont la constipation, traitement de l'hypersialorrhée, prévention des phlébites et embolies pulmonaires etc...

Il faut rajouter à ces traitements pharmacologiques des traitements rééducatifs (entretien articulaire de lutte contre la raideur, entraînement à l'activité, désencombrement bronchique) des aides par prise en charge orthophonique, des suppléances vitales (ventilation nasale intermittente, sonde d'alimentation par gastrostomie).

Quels sont les avantages des traitements actuellement disponibles ?

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir).

Le traitement de fond riluzole n'a pas d'effet « visible » ou ressenti en dehors d'une capacité à réduire les fasciculations (médicament anti glutamate neurotransmetteur excitateur) mais auquel les patients portent peu d'attention. Il a été démontré comme capable de rallonger la survie, sans effet sur les déficiences motrices ou respiratoires. Toutes les études depuis son AMM, objectivent que la prise de riluzole est un facteur de « bon » pronostic en comparaison des sujets non traités.

Quels sont les inconvénients des traitements actuellement disponibles ?

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir).

Il existe des effets indésirables du riluzole : troubles digestifs à type de nausées ou vomissement, toxicité sanguine (baisse du taux de leucocytes), intolérance rénale ...

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

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir).

Le seul traitement actuellement ayant AMM n'a pas d'efficacité ressentie, ni d'effet visible mesurable sur l'évolutivité de la maladie. La démonstration d'une amélioration de la durée de survie a été faite par comparaison de groupes (traité vs placebo), cet effet est minime et ne semble pas être prolongé. Il n'a pas été montré de modification du taux de neurofilaments sous traitement par riluzole.

Ce traitement ne couvre pas les attentes ni des malades ni des soignants.

Il n'y a pas de traitement ciblé dans la situation de SLA avec mutation du gène SOD1.

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).

L'indication demandée désigne clairement la sous-population de personnes atteintes de SLA concernée par le traitement, « avec mutation du gène SOD1 ». En effet s'agissant d'une thérapie génique par oligonucléotide antisens visant à diminuer l'expression du gène SOD1, l'effet n'est théoriquement bénéfique que si la SLA a pour cause une mutation du gène SOD1.

Il pourrait-être envisagé que toute personne atteinte de SLA peut bénéficier de ce traitement, considérant que quelle que soit la cause de la SLA, la protéine SDO1 peut être impliquée. Mais aucune étude n'a été faite à ce jour dans cette hypothèse, le libellé de l'indication demandé est donc parfaitement justifié.



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.

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir)

Le principal effet rapporté dans la littérature pour le médicament dans l'étude phase 2 et l'étude pivot VALOR est une baisse de la concentration sanguine d'un biomarqueur de gravité évolutive de la SLA, les neurofilaments légers (NfL) associé à une baisse de concentration dans le liquide cébrospinal du taux de protéine SOD1 (Miller TM et al, N Engl J Med 2020;383:109-19, Miller TM et al, N Engl J Med 2022;387:1099-110). Ces effets biologiques peuvent être considérés comme la preuve d'une action du médicament sur sa cible mais ne sont pas suffisant pour démontrer un effet clinique.

Du suivi de personnes atteintes de SLA avec mutation SOD1 par le traitement Tofersen depuis les résultats des études citées, à part sur des situation où spontanément l'évolutivité est trop faible pour objectiver en quelques mois une cassure de la pente évolutive, des effets cliniques sont rapportés pour la population traitée : de l'évolutivité jugée sur le ralentissement de la progression du score fonctionnel composite ALSFRS-R et même pour certains sujets amélioration de ce score (c'est à dire régression de la maladie) avec confirmation des effets sur les dosages biologiques (Wiesenfarth M et al, eClinicalMedicine 2024;69: 102495, Sabatelli M et al, Journal of Neurology, [https:// doi. org/ 10. 1007/ s00415- 024- 12437-7](https://doi.org/10.1007/s00415-024-12437-7)).

Ce médicament apporte 2 améliorations manifestes en terme d'efficacité sur l'évolutivité de la maladie :

- A notre connaissance, aucun des médicaments utilisés actuellement n'a démontré un effet sur la concentration d'un marqueur biologique de la maladie.
- Aucune thérapie n'a à ce jour permis d'objectiver une baisse de la vitesse évolutive de la maladie jugée sur la mesure objective du score de l'échelle fonctionnelle ALSFRS-R. A fortiori, avant ces publications, aucune inversion de la pente évolutive d'une SLA (amélioration de l'état clinique) n'a été rapportée, faisant considérer cette maladie comme « incurable » alors que les résultats rapportés par ces toutes dernières analyses portent objectivement un espoir important d'un effet d'amélioration des patients traités.

La réalité de ces résultats nous ont été confirmés en interrogeant 5 personnes malades adhérentes ARSLA atteintes de SLA avec mutation du gène SOD1, en cours de traitement par Tofersen : 3 ayant reçues environ 15 injections, 2 étant au début du traitement (2 à 3 injections). Les personnes

traitées depuis plus d'1 an parlent toutes de stabilisation du handicap voire d'une discrète amélioration de l'état physique. Le plus important du ressenti pour le malade comme pour son entourage est de ne plus être dans une dynamique de maladie évolutive non maîtrisée mais dans un handicap moteur pour lequel on peut s'organiser avec sentiment d'amélioration. Une de ces personnes indique que son taux de NFL sérique est passé de 400 à 46 pg/l. Pour toutes personnes interrogées, l'impact est très positif vis-à-vis de l'entourage qui ne les voit plus comme une personne malade à l'espérance de vie courte, de même la vie sociale a pu reprendre.

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 ?

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir)

Le premier inconvénient de cette thérapie est la sa voie d'administration par injection intra thécale dans le liquide cébrospinal. Cette voie d'abord génère des douleurs (dorsalgies), un inconfort de quelques heures à plusieurs jours après administration avec possiblement des céphalées, ou plus, une véritable méningite aseptique avec céphalée persistantes et anomalies biologiques objective dans le LCS. Le risque d'une méningite infectieuse est mentionné dans les études observationnelles de suivie mais semble acceptable en comparaison des effets bénéfiques escomptés.

Le 2° inconvénient est la répétition mensuelle des injections intrathécales sur une durée longue si tant est qu'il sera possible après un temps non précisé de stabiliser durablement les effets de la thérapie.

N'est-il pas possible d'envisager la mise en place d'un dispositif d'injection à demeure type cathéter intra thécal par lequel il serait possible de réitérer les injections sans abords répétés comme réalisé dans d'autre situation thérapeutique (cf situation d'indication de pompe à baclofène par exemple).

De fait si on se réfère au petit échantillon de personnes traitées consultées, d'une part les désagréments liés à l'injection sont tout à fait acceptables, ils ne sont rien comparés aux bienfaits ressentis, surtout pour les personnes traitées depuis plus d'un an, les personnes mises au traitement récemment conservent plus d'appréhension pour les injections et mentionnent avoir ressenti des douleurs.

Enfin toutes les personnes interrogées indiquent l'absence d'impact sur leur vie professionnelle ou leur vie courante lié à la répétition mensuelle des injections intrathécales. Elles indiquent devoir réserver 2 jours par mois au traitement mais les programmations anticipées permettent de les organiser sans gêne.

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)

Les attentes s'expriment essentiellement en terme d'efficacité. Il est en effet notoirement reconnu que quel que soit le traitement proposé en situation de SLA, ses effets restent insatisfaisants. Pour le Riluzole aucun effet positif n'est ressenti par la personne traitée, le bénéfice n'est objectivable qu'en terme statistique de survie et encore pour un très faible temps sans effet bénéfique décrit sur les symptômes de la maladie.

Si les observations rapportées dans les études de suivi en vie réelle récente confirment la possibilité de réversibilité des symptômes, d'énormes espoirs sont apportés par ce type de thérapie. Le fait que plusieurs semaines soient nécessaires pour observer un effet clinique n'a rien d'étonnant quand on sait le temps nécessaire à une régénération nerveuse est long (plusieurs mois) comme on peut le constater avec d'autres thérapies innovantes (thérapie génique, enzymothérapie...) dans le domaine des maladies du système nerveux ou du muscle. Il est admis actuellement que, pour les maladies neurologiques notamment, plus la thérapie est mise en place précocement, dès l'apparition des 1^{re} manifestations, plus ses effets seront rapidement observés, plus la stabilisation à un stade très précoce voire un retour à des fonctions normales peut être obtenu. Il est admis également que l'objectif doit être de traiter « au plus tôt des manifestations cliniques » voire même en présymptomatique. Des efforts importants ont été faits dans l'organisation des soins dans la SLA et notamment pour établir le diagnostic en pouvant très rapidement objectiver des formes de SLA avec mutations génétiques (malgré la grande méconnaissance des causes génétiques de SLA par les Autorités de santé) et principalement pour le gène SOD1. Cela devrait permettre que chez les malades atteints de cette forme spécifique le traitement ciblé soit rapidement mis en place. Il est vraisemblable que moins la dégénérescence nerveuse et la dégénérescence musculaire conséquence seront importants au temps d'initiation de la thérapie, plus les chances de récupération seront bonnes.

Vos craintes concernant le médicament étudié dans cette évaluation

Les craintes vis-à-vis de ce traitement sont essentiellement liées aux risques inhérents à la voie d'administration pouvant d'une part être source de complications source de nécessité d'arrêt de l'administration du traitement, mais aussi source d'une moindre compliance pour les malades concernés surtout s'ils sont atteints de formes spontanément lentement progressives. La mutation en cause permet de prédire la rapidité d'évolution dans grand nombre de cas.

Une autre crainte concernant la compliance et le suivi des malades traités. L'administration en pratique doit être faite en milieu spécialisé. Ces conditions d'administration seront-elles accessibles à tous ceux qui pourraient en bénéficier ? (disponibilité de structures adéquates et d'équipes soignantes qualifiées à proximité des malades concernés sur le territoire ?). Les capacités d'administration du traitement dans les services hospitaliers experts seront-elles suffisantes pour prendre en charge toutes les personnes concernées ?

Une crainte réelle est aussi liée au fait qu'il s'agit d'une thérapie génique dont le prix peut être un frein à l'utilisation en pratique.

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

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir)

Il n'y a pas de crainte dans la mesure où les traitements actuels ne sont pas satisfaisants donc il ne s'agit pas de remplacer un type de prise en charge mais de donner accès aux malades concernés à une nouvelle thérapie.

Pas de concurrence avec les thérapies pharmacologiques disponibles. Complémentarité avec les thérapies physiques (kinésithérapie de mobilisation, désencombrement bronchique...), Complémentarité et espoir d'amélioration symptomatique des prises en charge par suppléance vitale respiratoire (VNI, trachéotomie) ou des suppléances nutritionnelles (gastrostomie d'alimentation).

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)

La SLA est une maladie invalidante évolutive reconnue par les MDPH et l'Assurance Maladie (ALD). Elle est responsable de déficiences physiques (motrice des 4 membres, du tronc et de la sphère ORL), déficience respiratoire justifiant très rapidement d'une ventilation, déficience de communication orale et écrite et déficience d'alimentation avec dysphagie et fausses routes, conduisant en quelques mois à un état de dépendance.

C'est une maladie grave dont le pronostic vital est en moyenne de 3 à 5 ans.

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)

Les traitements proposés dans l'indication de SLA n'ont aucune incidence sur la vitesse évolutive de la maladie, le handicap résultant des déficiences induites ni la survie. Il s'agit de traitement « supportifs » dont les objectifs sont symptomatiques (lutter contre la douleur, la raideur, les troubles de l'humeur etc.), prévenir les complications par des suppléances des fonctions vitales (VNI, gastrostomie) et prévention des complications musculosquelettiques (kinésithérapie) et ventilatoire (désencombrement). Ces traitements sont donc appropriés pour lutter contre les conséquences mais pas pour apporter une amélioration des déficiences ni de la vitesse évolutive de leur extension au corps entier.

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 notamment¹ 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)

Le traitement proposé est innovant

1/ parce que ciblé sur une cause génétique reconnue et démontrée de la forme pour laquelle l'indication dans un sous-type de maladie de cause connue est demandée (SLA avec mutation du gène SOD1)

2/ parce que faisant appel à des principes de thérapie génique : c'est un oligonucléotide antisens (AON) permettant de bloquer la cause de la maladie : la production d'une protéine malformée (mutée) d'effet toxique (la protéine SOD1)

3/ parce que ayant montré dans les études initiales un changement très significatif par rapport aux thérapies actuelles à savoir des effets curateurs a) ralentissement de la vitesse évolutive d'extension des symptômes voire pour certains sous-groupes de malades inversion de la pente évolutive du score de l'échelle ALSFRS-R avec amélioration des symptômes b) effets objectifs sur la cible avec

¹ Pour plus de détails, consulter le § 2.4.2 du document : [Autorisation d'accès précoce aux médicaments : doctrine d'évaluation de la HAS](#)

diminution de la production de la protéine SOD1 toxique issue du gène muté et diminution d'un biomarqueur de l'évolutivité de la maladie (NfL sanguin).

4/ parce que apportant des effets sur un besoin médical non couvert.

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 ?

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir)

Concernant l'efficacité du traitement il nous paraît important de demander à l'aide d'outils informatique type questionnaire accessible sur site sécurisé : une évaluation de la qualité de vie. Par

exemple questionnaire EQ-5D version simplifiée 3L portant sur santé physique (capacités et symptômes), et éventuellement santé mentale et santé sociale.

De façon plus simple il peut être demandé sur auto questionnaire de donner tous les 3 mois une évaluation globale simple : par exemple en 5 item à cocher proposant fortement amélioré, légèrement amélioré, sans changement ; légèrement aggravé, fortement aggravé.

On peut aussi imaginer un questionnaire type proms appliqué à la SLA : proposant 3 choix de réponse : aggravées, stable, améliorées pour 1/ capacités de déambulation 2/ capacités pour les activités de vie quotidienne, 3/ capacités respiratoires, 4/ anxiété ressentie

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 fin².



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 ?

² Également appelées « variables d'intérêt »

☒ Oui

☐ Non

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

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir)

Le PUT-RD qui nous a été communiqué est à un état préliminaire où ni les outils d'évaluation et de suivi des malades traités n'est précisé. De même les évaluations sont seulement citées sous le vocable critère d'efficacité n°1, n°2 et auto-évaluation, sans autre précision.

Il n'est donc pas possible de commenter.

Cependant il paraît indispensable de pouvoir évaluer la vitesse d'évolution de la maladie sous traitement pour pouvoir juger d'un effet de ralentissement évolutif voire d'une stabilisation ou d'une inversion comme le laisse espérer les articles récents décrivant les cohortes suivies sous traitement. Pour cela il faut connaître la pente de la courbe de suivi du score fonctionnel ALSFRS-R au cours des mois de suivi.

Chez chaque malade traité on évalue le score de l'échelle ALS au temps de début de traitement (T_0 = 1^o injection). On calcule la vitesse d'évolution depuis les 1^o signe par la formule : 48 moins Score ALSFRS-R mesuré (nombre de point du score perdu entre début et T_0) divisé par la durée en mois depuis l'apparition des 1^o symptômes. On réitère ce calcul tous les 3 mois et on a ainsi la valeur de la pente évolutive (valeur de l'ordre de 1 point/mois $\pm$ 0,2 pour une évolution classique de SLA, progressateur lent si inférieure ou progressateur rapide si supérieure) et donc évaluation de l'effet du traitement pour un individu donné : le suivi sous traitement permet-il d'observer des chiffres de plus en plus bas (ralentissement de la progression) ? d'atteindre 0 (stabilisation) voire de progresser.

Par ailleurs ce PUT doit avoir en suivi : évaluation des fonctions respiratoires : CVL, stade nutritionnel (oral normal, modification des texture, gastrostomie d'alimentation), statut ambulatoire (marche sans aide, marche avec aide, déplacement en fauteuil, confiné au lit) avec un suivi biologique évaluant taux de neurofilament sérique et PL (cellules, protéinorachie, glycorachie, examen cyto bactériologique) e IRM de suivi si myélite confirmée.

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

Si oui, quelles sont les coordonnées de la personne référente ?

Nom – Prénom : Desnuelle Claude

Adresse mail : desnuelle.c@gmail.com

Téléphone : 06 07 09 42 35

Pour quelles raisons ?

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir)

1/ Complément d'information sur les différents aspects cliniques de la maladie, leur conséquence et en particulier sur le concept que la SLA est une maladie hétérogène avec vraisemblablement diverses causes

2/ Complément d'information sur le vécu de la maladie et les espoirs que suscite l'utilisation de thérapie ciblée

3/ Complément d'information sur l'organisation des soins en France et le suivi par les centres labélisés.

4/ complément d'information quant au suivi d'efficacité

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.

Les difficultés du vécu de la SLA sont grandes et portent sur : difficultés motrice (déambulation et vie quotidienne), difficultés respiratoires, difficultés de communication, difficultés nutritionnelles

Cela a un fort impact sur la vie sociale, la vie familiale et sur les aidants. La vie professionnelle s'arrête devant ces difficultés

C'est une maladie très anxiogène particulièrement à cause de l'évolution continue du handicap, qui devient plus lourd de mois en mois et l'idée du décès induit.

Actuellement aucune thérapeutique n'est de l'ordre du curatif et sans action sur les difficultés évoquées.

Le médicament étudié offre une véritable solution aux personnes porteuses du gène SOD1 car il permet avant tout de stabiliser la maladie voire des espoirs existent de récupération.

C'est révolutionnaire d'avoir un traitement curatif dans la SLA et qui fait ses preuves.

Les contraintes liées à son administration sont extrêmement supportables compte-tenu des effets de ce dernier et de l'évolution de la maladie sans traitement.

C'est également une piste thérapeutique pour les autres formes de SLA, car c'est un point de départ vers de nouvelles thérapies pour des formes de SLA dont on arriverait à identifier le gène.

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.

Il est important d'attirer l'attention des membres de la commission de transparence sur le fait que le traitement proposé n'est pas un traitement visant à « réparer » des lésions neurologiques ou musculaires qui sont responsables des déficiences motrices de la SLA, mais un traitement visant à supprimer une cause toxique sur des structures nerveuses portée par la protéine SOD1 modifiée produite par le gène muté. De plus on sait que certaines mutations sont plus « agressives » que d'autres d'où une possible hétérogénéité des réponses chez les individus traités.

Il est donc important de considérer que l'effet d'abord attendu est un arrêt de la progression de la maladie et ce n'est que dans un 2^e temps qu'un peut espérer que des mécanismes biologiques vont « réparer » ce qui a été détruit si la cause des destructions a été supprimée et donc qu'un effet clinique va être visible. L'effet de « réparation » ne peut s'envisager qu'à terme en considérant que plus le traitement est précoce après la survenue des signes de la maladie, plus la personne atteinte est jeune, et moins les lésions tissulaires sont importantes, plus les chances de « guérisons » sont importantes.

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 ?

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir)

Travail en collaboration entre experts neurologue de SLA.

Connaissance de la maladie, pratiques auprès des malades depuis plus de 20 ans, expertise reconnue, contacts avec les malades, échanges mails.

Concernant les traitements, une seule « famille thérapeutique » destinée à ce jour à traiter les causes : le riluzole, générique et formes galéniques.,

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

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir)

Contacts téléphoniques avec 5 personnes malades atteintes d'une forme de SLA avec mutation gène SOD1 en thérapie avec Tofersen accès compassionnel depuis des dates variables (3 en traitement depuis plus de 1 an, 2 mise au traitement récente).

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

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir)

Petit groupe de travail composé de médecins neurologues des centres labélisés de Tours et de Paris, Mme la Directrice de l'ARSLA, avec coordination (et rédaction) par Pr Desnuelle, ancien responsable filière FILSLAN et actuel Vice-président ARSLA

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

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir)

Non

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

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir)

Plus de 22 heures, si on tient compte de l'aspect bibliographique et organisationnel, sans compter les temps d'entretien avec les personnes malades.

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

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir)

Non, pas difficulté technique

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

