QUESTIONNAIRE

Questionnaire pour la contribution des associations d'utilisateurs

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	Erreur ! Signet non défini.
Informations administratives (contact, financement) destinées à la HAS.	4
Médicament sur lequel porte cette contribution	4
1. Questionnaire – Partie A	6
1.1. Impacts de la maladie sur la qualité de vie	6
1.1.1. Impacts de la maladie sur les patients	6
1.1.2. Impacts de la maladie sur les proches ou les aidants	7
1.2. Les traitements actuellement disponibles (en dehors du médicament évalué)	8
1.3. Le médicament évalué	10
1.3.1. Vos commentaires sur l'indication demandée par laboratoire	11
1.3.2. Si vous avez une expérience avec le médicament étudié (sinon passez à la rubrique suivante)	11
1.3.2.1. Avantages constatés lors de l'usage du médicament étudié par rapport aux autres traitements utilisés actuellement :	11
1.3.2.2. Inconvénients constatés du médicament étudié par rapport aux autres médicaments utilisés actuellement	15
1.3.3. Si vous n'avez pas d'expérience avec le médicament évalué : quelles sont vos attentes et vos craintes ?	16
1.3.3.1. Vos attentes pour le médicament étudié dans cette évaluation	16
1.3.3.2. Vos craintes concernant le médicament étudié dans cette évaluation	16
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	25
6. Questionnaire – Partie F : Méthodes	26

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.](#)

Informations administratives (contact)

Identité de l'association ou du groupe

Nom complet (suivi du sigle si applicable) :

Association Patients en Réseau

Site internet :

Association : <https://www.patientsenreseau.fr>

Principales activités de votre association ou groupe d'utilisateurs :

L'Association Patients en réseau a pour but de soutenir les patients et leurs proches pendant tout leur parcours de soins. Elle regroupe des personnes concernées par le cancer et a été créée en 2014 à partir de leurs expériences vécues. Nos réseaux permettent l'anonymat, sont gratuits, modérés, accessibles par site internet et application mobile, à tous les francophones, quel que soit le lieu de vie, de soins ou l'étape dans la maladie.

Voici les principaux bénéfices apportés par le réseau :

- Rompre l'isolement des personnes en favorisant le partage
- Favoriser la compréhension de sa maladie et ses traitements, trouver les informations utiles pour traverser et vivre au mieux cette épreuve
- Trouver des ressources pertinentes et de proximité
- Trouver des événements de proximité ou en ligne

Elle s'appuie sur des comités scientifiques pluridisciplinaires et a pour vocation de développer des réseaux sociaux pour faciliter le quotidien face à l'épreuve de la maladie. Ainsi les personnes peuvent échanger, trouver de l'information fiable et des ressources pratiques (adresses utiles, événements).

Elle participe également à développer des projets éducationnels (webconférences, serious game, témoignages vidéos) et à des actions de démocratie en santé et de promotion de la recherche clinique.

Médicament sur lequel porte cette contribution

Nom commercial :

YERVOY® + OPDIVO®

Dénomination commune internationale (DCI) :

Ipilimumab + nivolumab

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

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir).

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

OPDIVO®, est indiqué en association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal (CRC) non résécable ou métastatique présentant une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H)"

YERVOY®, est indiqué en association au nivolumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal (CRC) non résécable ou métastatique présentant une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H)

☐ 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 ?

Le cancer colorectal est le 3^e cancer le plus fréquent chez l'homme après ceux de la prostate et du poumon. C'est le 2^e cancer le plus fréquent chez la femme après celui du sein.

Il touche chaque année plus de 47 000 personnes en France (dont environ 26 000 hommes et 21 000 femmes). Il est responsable de plus de 17 000 décès par an et représente la deuxième cause de décès par cancer (2^e cause chez l'homme et 3^e chez la femme).

Le taux de survie à 5 ans au stade métastatique est de 13%.

Les principaux sites métastatiques sont : le foie, les ganglions lymphatiques, les poumons, le péricrâne, les os.

Les traitements actuels pour le cancer colorectal métastatique sont peu nombreux, en général 4 lignes de traitement seulement.

Les patients au stade métastatique ayant déjà reçu des traitements par chimiothérapie rapportent :

- Une **fatigue physique et intellectuelle importantes**. Ils évoquent notamment le « **brouillard** » persistant suite aux chimiothérapies.
- Des **douleurs** variables selon les atteintes, sites métastatiques (ascite abdominale, toux liée aux métastases pulmonaires...) et effets secondaires des traitements
- Une **diminution de leurs activités quotidiennes et souvent un arrêt de leur activité professionnelle**.
- Une **vie sexuelle compliquée** (manque de désir, douleurs)
- Un **impact psychologique (stress, anxiété) lié à l'évolution de la maladie et à la courte espérance de vie**

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

☐ Non

☒ Oui, lesquels ?

L'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) a développé une série de questionnaires pour évaluer la qualité de vie des patients atteints de cancer. On retrouve un questionnaire général (QLQ-C30 version 3), des modules spécifiques à certains types de cancers (dont QLQ-CR29 pour le cancer colorectal mais présentement peu adapté).

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*

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.

- Vie sexuelle
- Vie sociale
- Impacts psychologiques
- Aspects financiers
- Autres aspects

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

Les aidants sont souvent très stressés par l'état de leur proche, leur impuissance, l'évolution de la maladie et toutes les tâches qu'ils sont amenés à prendre en charge, notamment lorsque les patient.e.s sont jeunes et ont de jeunes enfants.

La maladie isole à la fois les patients et les aidants dans une vie souvent peu comprise de l'entourage.

A cela s'ajoutent les difficultés financières liées à la perte de salaire lorsque l'aidant est le conjoint.

Voici quelques verbatims issus des réponses au questionnaire soumis aux patients ayant reçu la combinaison **ipilimumab + nivolumab** :

« Malheureusement les proches n'ont pas de suivi et surnagent comme ils peuvent en fonction de notre état de santé »

« Mon mari à toujours été là. Il prenait des congés pour être à mes chimios. Il est sorti très fatigué de cette épreuve. Je dirai même plus fatigué que moi car il se demandait toujours si j'allais tenir le choc et me donnait souvent la main pour m'endormir et oubliait de se reposer. Il faudrait vraiment généraliser les aides afin que les aidants puissent s'arrêter de travailler pour aider les proches malades. »

« Forcément pas toujours facile pour l'entourage qui a parfois du mal à comprendre mon cheminement. Ils sont souvent plus inquiets que moi. »

« Ma femme a été extraordinairement inquiète à l'annonce de la récurrence métastatique. L'efficacité très vite perceptible du traitement l'a totalement rassurée. »

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.

Suite à l'avis favorable de la Commission de la Transparence en juin 2021, le traitement standard de première ligne pour les patients adultes atteints d'un cancer colorectal (CRC) non résécable ou métastatique présentant une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) est le pembrolizumab (Keytruda).

Quels sont les avantages des traitements actuellement disponibles ?

Dans ce contexte précis, le pembrolizumab a montré ses bénéfices et sa supériorité par rapport à la chimiothérapie avec un doublement de la durée médiane de survie sans progression (16,5 mois versus 8,2 mois), selon les résultats de l'essai clinique randomisé de phase 3 Keynote-177.

De plus, les effets secondaires de grade 3 ou plus liés au traitement sont présents dans 22% des cas avec le pembrolizumab versus 66% des cas avec la chimiothérapie.

Le pembrolizumab représente sans conteste une très nette amélioration pour les patients en comparaison avec le traitement par chimiothérapie.

Quels sont les inconvénients des traitements actuellement disponibles ?

Malgré les bons résultats du pembrolizumab versus chimiothérapie en termes de survie sans progression et d'effets secondaires, l'objectif en termes de survie médiane à 36 mois n'a pas été atteint, bien qu'il ait été amélioré (61,4% pour le pembrolizumab versus 50,3% pour la chimiothérapie).

Cela signifie que près de 40% des patients seront décédés au bout de 3 ans. Il faut mieux faire.

Comme le soulignent Marinelli & al. (2024)² à propos des résultats de l'essai Keynote-177 comparant le pembrolizumab à la chimiothérapie, « bien que la plupart des réponses aient été durables [avec le pembrolizumab], environ un tiers des patients traités par pembrolizumab en monothérapie ont présenté une résistance primaire à l'immunothérapie en raison d'une progression de la maladie ou d'un décès au cours des trois premiers mois de traitement, ce qui s'est traduit par une survie sans progression à 12 et 24 mois de 55 % et 47 %, respectivement. » **Ces auteurs montrent, tout comme l'a indiqué le Pr Thierry ANDRE à l'ASCO-GI en 2024, que la survie sans progression à 5 ans avec le pembrolizumab seul tombe à 34%.**

Les bénéfices de l'immunothérapie en monothérapie sont donc très limités dans le temps et impliquent que les patients subissent de nouveaux traitements suite au pembrolizumab, lourds pour eux-mêmes et leur famille et coûteux pour la société.

Enfin, le taux de réponse globale du pembrolizumab était de 45,1% versus 33,1% pour la chimiothérapie. C'est mieux mais pas suffisant pour les patients.

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

L'immunothérapie en combinaison est susceptible d'améliorer les résultats de survie médiane et le taux de réponse globale, comme c'est le cas dans d'autres types de cancers, sachant que l'instabilité micro-satellitaire élevée et le statut dMMR sont une cible privilégiée pour l'immunothérapie.

Les patients sont désespérément en attente de traitements plus efficaces. L'immunothérapie en monothérapie n'est pas suffisant.

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 ;*

² Marinelli & al. (2024). Systemic treatment of mismatch repair deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer—single versus double checkpoint inhibition. *ESMO Open*. doi: [10.1016/j.esmoop.2024.103483](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.103483)

- 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 le 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.

Le libellé de l'indication demandée est adéquat mais devrait être élargi aux lignes de traitement ultérieures pour les patients porteurs d'un cancer colorectal métastatique MSI-H/dMMR ayant reçu des traitements préalables, y compris de l'immunothérapie en monothérapie.

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 secondaires, plus d'efficacité sur un aspect de la maladie, fréquence ou mode d'administration plus confortable, etc.

15 patients français ont répondu au questionnaire de l'association Patients en Réseau et, par ailleurs, nous avons également eu des retours d'une dizaine de patients internationaux ayant également reçu la combinaison ipilimumab+nivolumab. Les retours des patients internationaux vont dans le même sens que ceux des patients français. Les informations partagées ici sont principalement celles des patients français.

La combinaison ipilimumab+nivolumab a été évaluée dans plusieurs essais cliniques de phase 2 et un essai clinique de phase 3 CheckMate 8HW (CM-8HW), dans des centres français et internationaux.

L'essai CM-8HW a randomisé les patients dans des bras comparant la combinaison ipilimumab+nivolumab avec nivolumab seul et chimiothérapie. La combinaison présente des résultats très intéressants pour les patients qui l'ont reçue.

Marinelli & al. (2024), *ibid.*, ont reconstruit les données issues des essais Keynote-177 (pembrolizumab) et CheckMate-8HW afin de pouvoir les comparer. Voici les courbes comparatives en termes de survie sans progression :

Il apparaît donc très clairement que la combinaison ipilimumab+nivolumab est bien supérieure en termes de survie sans progression au pembrolizumab. Les auteurs soulignent également que la survie sans progression est meilleure dans tous les sous-groupes de patients, y compris ceux avec des mutations KRAS ou NRAS, et chez les patients présentant des métastases hépatiques, pulmonaires ou péritonéales. Cela n'était pas le cas avec le pembrolizumab seul.

Les retours des 15 patients ayant reçu la combinaison ipilimumab+ nivolumab sont extrêmement positifs.

Il convient de préciser que les 15 patients ayant répondu au questionnaire n'ont pas nécessairement tous reçu la combinaison en première ligne de traitement. Voici leur répartition :

A quel moment OPDIVO®+YERVOY® nivolumab+ipilimumab vous a-t-il été prescrit ?

15 sur 15 personnes ont répondu à cette question

Voici quelques verbatims illustrant la perception du traitement par ces patients :

« Je suis très reconnaissante d'avoir eu ce traitement qui m'a permis de reprendre une vie presque normale. De plus, j'ai eu la chance de subir très peu d'effets secondaires sur les trois ans où j'ai reçu l'immunothérapie, avec seulement un peu plus de fatigue les jours qui suivaient. »

« ça m'a sauvé la vie, beaucoup beaucoup moins de désagréments que la chimio car c'était vraiment ciblé »

« Pour moi, le traitement a vraiment été innovant, il m'a permis de guérir et de retrouvé une vie normale auprès de mon conjoint. »

« 1/ Efficacité forte immédiatement perceptible, 2/ Guérison totale, 3/ AUCUN effet secondaire, de quelque nature que ce soit. Une révolution !!!!! ».

« Pour avoir essayé plusieurs chimiothérapies, le nivolumab/ipilimumab n'avait en comparaison aucun effet secondaire et a eu des conséquences bénéfiques très rapidement (réduction des métastases). »

Voici quelques données chiffrées concernant les effets indésirables et la qualité de vie avec ce traitement :

66,7% des patients ayant répondu au questionnaire n'ont pas ressenti d'effets indésirables :

Avez-vous **ressenti des effets indésirables** que vous attribuez à **OPDIVO®+YERVOY® nivolumab+ipilimumab**?

15 sur 15 personnes ont répondu à cette question

Les effets indésirables les plus souvent ressentis ont été/sont :

- Fatigue (3 réponses)
- Diarrhée (2 réponses)
- Fourmillements /picotements (neuropathies) (2 réponses)
- Troubles du bilan hépatiques (2 réponses)
- Autres effets : 1 seule réponse par effet indésirable

En termes de qualité de vie avec ou depuis le traitement, 66,6% des patients l'estiment bonne ou très bonne et 33,3% assez bonne :

DEPUIS le traitement par OPDIVO®+YERVOY® nivolumab+ipilimumab comment qualifieriez-vous votre **qualité de vie** ?

15 sur 15 personnes ont répondu à cette question

Seule une personne sur 15 estime que les effets indésirables de la combinaison l'ont beaucoup gênée dans son quotidien :

Les effets indésirables que vous attribuez à **OPDIVO®+YERVOY® nivolumab+ipilimumab** vous ont-ils **gêné(e) dans votre quotidien ?**

5 sur 15 personnes ont répondu à cette question

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 ?

Pour les patients ayant reçu la combinaison ipilimumab+nivolumab suite à des lignes de chimiothérapie, **le constat est sans appel :**

« 70 cures de chimio avec plus ou moins de succès, puis plus rien à faire mon oncologue et mon médecin traitant m'ont dit que j'étais en fin de vie (là, très grosse claque dans la tête). Mon oncologue a décidé avec mon accord de diffuser mon cas dans toute la France, afin de pouvoir intégrer un protocole d'essai thérapeutique, c'est comme cela que je suis arrivé à l'hôpital XXX dans le service de XXX qui m'a sauvé la vie. **Ipilimumab et nivolumab faisaient leur travail sans trop de fatigue et de complications par rapport à de la chimio. Je revivais presque normalement.** »

« Très vite, au bout d'à peine 3 séances, les métastases ont diminué. Je n'ai jamais, à aucun moment, eu le début du commencement du moindre effet secondaire indésirable. A part la nécessité de venir périodiquement recevoir les produits, pour une courte matinée, **ma vie a repris totalement son cours normal !** J'ai, très vite, eu une absolue confiance dans le fait que ce traitement innovant allait totalement me guérir. »

« Rentrer dans ce protocole était à mon avis ma dernière chance car dès que j'arrêtais les chimios il y avait une récurrence. Ce traitement moins agressif que la chimio me permettait de vivre de mieux en mieux. »

Trois patients internationaux avaient par ailleurs déjà reçu de l'immunothérapie en monothérapie avant d'accéder à la combinaison ipilimumab+nivolumab.

- Un a eu des problèmes hépatiques et le cancer a progressé sous la combinaison.
- Un avait progressé très rapidement sous pembrolizumab et le passage à la combinaison a permis de faire disparaître les traces de cancer.
- Une est actuellement sous ipilimumab + nivolumab après avoir reçu du pembrolizumab et une chimio. Voici un extrait de son témoignage traduit de l'anglais :

« J'aurais souhaité de tout cœur que l'ipi/nivo ait été une option pour moi lors de mon diagnostic initial. Je pense que cela aurait pu m'aider à éviter la misère du FOLFOX et le traumatisme d'une deuxième chirurgie abdominale majeure. **Et cela n'aurait pas seulement été un avantage pour moi : ma compagnie d'assurance aurait pu économiser une énorme somme d'argent si j'avais pu éviter le FOLFOX et la deuxième opération. J'aurais aimé que l'essai clinique Checkmate soit une option pour moi lorsque j'ai été diagnostiquée. J'aurais aimé que les données disponibles aujourd'hui l'aient été à l'époque. J'encouragerais sans hésiter les patients à suivre le protocole Checkmate s'il était mis à leur disposition. »**

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

1.3.3.1. Vos attentes pour le médicament étudié dans cette évaluation

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

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

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 ?

A ce jour, le taux estimé de survie à 3 ans des patients atteints d'un cancer colorectal avec statut MSI-H ou dMMR est de :

- 50,3% avec de la chimiothérapie en première ligne (résultats de l'essai Keynote-177)
- 61,4% avec du pembrolizumab en première ligne (résultats de l'essai Keynote-177)

- Les données de survie globale ne sont pas encore disponibles pour la combinaison ipilimumab+nivolumab

Avec le traitement actuellement disponible (pembrolizumab), 4 personnes sur 10 seront décédées dans 3 ans.

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

Comme mentionné, le pembrolizumab seul ne permet aux patients de ne pas rechuter. Ce médicament n'est donc pas approprié pour guérir les patients. La combinaison ipilimumab+nivolumab semble apporter de bien meilleurs résultats (essai CH-8HW de phase 3), à confirmer avec des données de vie réelle.

De plus, des données générales (Inno & al., 2021)³ concernant le rechallenge de l'immunothérapie portent à croire que la combinaison serait moins efficace suite à une première monothérapie. Il est donc nécessaire de recueillir des données de vie réelle avec une bithérapie d'emblée. Seul l'AP1 permettra d'obtenir ces données.

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 notamment⁴ 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).*

Bien que les résultats en termes de survie globale pour la combinaison ipilimumab+nivolumab ne soient pas encore disponibles, **les données reconstruites concernant la survie sans progression montrent un net bénéfice pour la combinaison comparativement à la monothérapie actuelle (pembrolizumab) :**

« Dans les données reconstruites, seuls 55 % et 48 % des patients traités par pembrolizumab étaient sans progression à 12 et 24 mois, contre 79 % et 73 %, respectivement, avec nivolumab + ipili-

³ Inno & al. (2021). Rechallenge of immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103434>

⁴ Pour plus de détails, consulter le § 2.4.2 du document : [Autorisation d'accès précoce aux médicaments : doctrine d'évaluation de la HAS](#)

mumab, ce qui conduit à **une réduction du risque de survie sans progression de 56 %** » (Marnelli & al., 2024, *ibid.*).

De plus, les retours des patients ayant reçu ce traitement (voir 1.3.2) sont unanimes en termes d'efficacité et quasi unanimes concernant les effets secondaires. Les patients parlent eux-mêmes d'une révolution, d'une innovation majeure.

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 ?

Voir les questionnaires EORTC QLQ -C30 + EQ-5D.

Informations que les patients peuvent recueillir eux-mêmes :

- Effets indésirables, durée et intensité

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. ?)

Afin de recueillir des données de qualité représentatives de l'ensemble de la population ayant reçu la combinaison, il serait utile de :

- Permettre aux patients et proches de recueillir les informations au domicile soit en format papier soit en format numérique selon le degré de littéracie numérique du patient/proche aidant
- Pour le format numérique : envoyer des notifications
- Pour le format papier : appeler le patient/proche pour s'assurer que les informations sont bien recueillies
- Dans les deux cas, compléter le premier questionnaire avec un soignant ou patient partenaire capable de répondre aux questions du patient/proche aidant.
- Vérifier les données recueillies avec un soignant et/ou un patient partenaire lors d'une visite à l'hôpital ou par entretien téléphonique/visio.

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 fin⁵.

⁵ Également appelées « variables d'intérêt »

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

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

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

☐ Oui

☒ Non

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

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'usagers 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 :

Adresse mail :

Téléphone :

Pour quelles raisons ?

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir)

Pas de disponibilité dans cette période estivale

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.

Dans cette contribution de l'association Patients en Réseau à l'évaluation de la combinaison ipilimumab+nivolumab en première ligne de traitement chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique avec statut MSI-H / dMMR, nous avons rappelé que ce cancer est une maladie grave, mortelle.

Avec le traitement actuel (pembrolizumab), 4 patients sur 10 décèdent au bout de 3 ans. **La survie sans progression à 5 ans avec le pembrolizumab seul est de 34%. Les bénéfices de l'immunothérapie en monothérapie sont donc très limités dans le temps et impliquent que les patients subissent de nouveaux traitements suite au pembrolizumab, lourds pour eux-mêmes et leur famille et coûteux pour la société.**

Il faut mieux faire.

La combinaison ipilimumab+nivolumab, à travers les résultats de l'essai de phase 3 randomisé CheckMate-8HW et les retours des 15 patients ayant répondu à notre questionnaire (cf point 1.3.2), semble être bien plus efficace que la monothérapie (pembrolizumab).

Bien que les données de survie globale comparatives ne soient pas encore disponibles, les données comparatives reconstruites de survie sans progression sont éloquentes (Marinelli & al., 2024, *ibid.*) :

Ainsi, la survie sans progression à deux ans est de :

- **48% avec pembrolizumab**
- **72% avec ipilimumab+nivolumab**

Les auteurs soulignent également que la survie sans progression est meilleure dans tous les sous-groupes de patients, y compris ceux avec des mutations KRAS ou NRAS, et chez les patients présentant des métastases hépatiques, pulmonaires ou péritonéales. Cela n'était pas le cas avec le pembrolizumab seul.

Concernant les effets secondaires de la combinaison, ils ne sont pas plus importants qu'avec la monothérapie (tous grades, 80% dans les deux cas, grades 3 et 4, respectivement 23% et 22%).

66,6% des 15 patients ayant répondu à notre questionnaire estiment que leur qualité de vie avec le traitement était bonne ou très bonne et 33,3% assez bonne.

Comme cela apparaît dans les verbatims des patients (1.3.2), ces derniers estiment avoir eu l'immense chance d'avoir pu bénéficier d'un traitement révolutionnaire, qui les a guéris d'une maladie incurable. Ils souhaitent évidemment que tous les patients éligibles puissent en bénéficier.

Seul un AP1 permettra à tous les patients d'avoir accès à ce traitement innovant, susceptible de sauver ou de prolonger de nombreuses vies, tout en réalisant des économies importantes (comme l'indique un patient américain cité ci-dessus, avoir accès à la combinaison aurait évité des traitements supplémentaires et des opérations).

Un accès élargi à cette combinaison est absolument nécessaire afin d'obtenir des données de vie réelle complémentaires aux très bons résultats de l'essai clinique CheckMate 8HW.

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.

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir)

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 ?

- Questionnaire patients + échanges réguliers avec des patients (impact de la maladie)
- Littérature scientifique pour les traitements actuellement disponibles

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

- Questionnaire patients (France et international)
- Echanges écrits avec des patients en France et à l'international

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

L'équipe Accès et innovation de Patients en réseau (6 personnes) et particulièrement Laure Chotel, aidante experte et membre active de Mon Réseau Cancer Colorectal.

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

Non

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

Environ 25 heures

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

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](#).