
QUESTIONNAIRE

Questionnaire pour la contribution des associations d'utilisateurs

Évaluation d'un médicament en vue
du remboursement et/ou 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	7
1. Questionnaire – Partie A	8
1.1. Impacts de la maladie sur la qualité de vie	8
1.1.1. Impacts de la maladie sur les patients	8
1.1.2. Impacts de la maladie sur les proches ou les aidants	9
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	13
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)	16
2.1. Votre position concernant les critères de l'autorisation d'accès précoce	16
2.2. Votre position sur les données à recueillir par les patients au cas où l'accès précoce au médicament serait accordé	17
2.2.1. Les données et informations qu'il est important de recueillir	18
2.2.2. Votre avis sur le protocole d'utilisation thérapeutique - Recueil de données	18
3. Questionnaire – Partie C : Demande d'audition	20
4. Questionnaire – Partie D : Synthèse	20
5. Questionnaire – Partie E : Vos autres remarques	22
6. Questionnaire – Partie F : Méthodes	23

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, financement) destinées à la HAS.

Identité de l'association ou du groupe

Dans l'esprit qui prévaut en matière de maladies ultra-rares, nous avons décidé de nous regrouper pour proposer une contribution commune à l'évaluation du Vitrakvi.

En effet, les indications évaluées concernent un nombre très limité de malades, qui aujourd'hui sont tout à fait démunies face à leurs cancers, pour lesquels il n'existe plus de solutions thérapeutiques.

La molécule étudiée avait déjà été évaluée en 2019. Il s'agit clairement d'une dernière chance pour nos malades d'accéder enfin à ce qu'ils attendent depuis 4 ans. La HAS a entre ses mains la réponse à cette attente.

D'autant plus que nous savons que dans de très rares cas où ce médicament a été prescrit (quelques CPAM ont pu l'autoriser en compassionnel), la réponse au traitement semble avoir été très rapidement positive.

Cela pose aussi des questions d'équité entre les malades : il n'y a pas de justice à ce qu'en fonction de votre lieu de résidence vous puissiez accéder ou non à un traitement innovant.

Toutefois, au-delà de constats communs, nous ferons apparaître des témoignages et verbatim patients qui reflètent les spécificités de chacune des maladies représentées : sarcome des tissus mous, cancer de la thyroïde et cancer des glandes salivaires.

Nom complet (suivi du sigle si applicable) :

INFO SARCOMES

Site internet :

www.infosarcomes.org

Adresse postale (le cas échéant) :

Info Sarcomes

Maison des associations

6 cours des alliés

35000 Rennes

Nature de la structure :

☐ Association agréée au niveau national

☐ Association agréée au niveau régional

X Association non agréée

☐ Autre (préciser) :

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir).

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

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir).

Médicament sur lequel porte cette contribution

Nom commercial :

VITRAKVI

Dénomination commune internationale (DCI) :

LAROTRECTINIB

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

Sarcomes des tissus mous avec fusion des gènes NTRK, localement avancés, métastatiques, et réfractaires ou en rechute.

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

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

☒ En vue du remboursement de droit commun

☐ Pour une demande d'autorisation d'accès précoce

1. Questionnaire – Partie A

1.1. Impacts de la maladie sur la qualité de vie

1.1.1. Impacts de la maladie sur les patients



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

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

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

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

Quels sont les impacts de la maladie sur les patients ?

Des cancers marqués par un taux de mortalité très élevé

Les indications pour lesquelles la HAS va évaluer le Vitrakvi ont des impacts destructeurs sur l'espérance et la qualité de vie des patients et patientes que nous sommes.

Ces maladies se distinguent par leur très forte mortalité, du fait d'une insuffisance d'options thérapeutiques. Dans le cas du sarcome des tissus mous : l'espérance de vie à 5 ans n'est que de 15%¹. Ces tumeurs se développent principalement chez les adultes autour de la cinquantaine, d'après l'institut Curie, mais ils peuvent survenir à tout âge et 10% des malades sont des enfants.

Une maladie violente

¹ Schöffski P, Cornillie J, Wozniak A, Li H, Hompes D. Soft tissue sarcoma: an update on systemic treatment options for patients with advanced disease. *Oncol Res Treat.* 2014;37(6):355-362.

Au-delà du pronostic vital extrêmement sombre, ces maladies imposent une grande violence aux malades dans toutes les dimensions de leur vie.

Par exemple : le **sarcome des tissus mous** entraîne des douleurs chroniques, une fatigue intense et des limitations physiques, compliquant les activités quotidiennes et réduisant l'autonomie. Les traitements ajoutent une charge supplémentaire avec des effets secondaires débilissants. Psychologiquement, le diagnostic engendre souvent stress, anxiété et dépression, tandis que socialement, les patients peuvent souffrir d'isolement en raison des limitations physiques et de la fatigue, affectant également leurs relations familiales et professionnelles.

Connaissez-vous des questionnaires de recueil de données de qualité de vie ou d'autres mesures rapportés par les patients² qui vous semblent adaptés pour cette maladie ?

☒ Non

☐ Oui, lesquels ?

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir).

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



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

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

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

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

² Parfois appelés PROMs. Les 'Patient reported outcomes measures' sont des questionnaires remplis par les patients eux-mêmes ou leurs proches pour mesurer des résultats de soins. Les PROMs permettent de détecter des changements de l'état de santé du patient, quelle que soit sa pathologie. Les questionnaires utilisés peuvent être génériques, utilisables quelle que soit la pathologie, ou spécifiques d'une pathologie.

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

Comme l'avait déjà indiqué l'UNAPECLE dans sa contribution de 2023 pour l'évaluation du Vitrakvi pour les sarcomes pédiatriques : « toutes les tumeurs provoquent dans les familles plusieurs déséquilibres :

- Affectifs et psychologiques : angoisse, stress ...
- Organisationnels : perte des repères de vie sociale, difficulté dans le maintien des activités professionnelles et augmentation importante des déplacements induisant du temps et des coûts
- Financiers : perte d'emploi, chômage, conflit avec l'employeur, pas d'accès aux allocations, retards excessifs dans les délais de traitement des demandes d'allocations »

Il est clair que ces cancers ont un impact profond non seulement sur les patients, mais aussi sur leurs proches et aidants.

Ces derniers doivent souvent assumer de nombreuses responsabilités supplémentaires, notamment les soins quotidiens, la gestion des traitements médicaux complexes et le soutien émotionnel. Ces tâches peuvent être physiquement et émotionnellement épuisantes, entraînant un stress accru, de l'anxiété et même des problèmes de santé chez les aidants. La pression de ces responsabilités peut également perturber leur propre vie professionnelle et sociale, limitant leur temps libre et leurs interactions sociales.

En outre, les proches et les aidants doivent souvent faire face à des défis financiers importants : par exemple, la gestion des déplacements pour les rendez-vous médicaux, et la possible perte de revenus due à une réduction du temps de travail ou à un arrêt complet de l'activité professionnelle pour s'occuper du patient peuvent engendrer une pression financière considérable. Cette situation peut aggraver le stress et l'anxiété déjà présents, créant un cercle vicieux qui affecte encore davantage leur qualité de vie.

Psychologiquement, le fardeau émotionnel de voir un être cher souffrir d'une maladie grave est immense. Nos proches et nos aidants éprouvent un sentiment d'impuissance et de tristesse profonde face à l'évolution de la maladie. Ils sont également susceptibles de négliger leurs propres besoins et de souffrir d'épuisement émotionnel et de « *burn-out* ».

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



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

L'ASMR comporte cinq niveaux allant de « absente » (ASMR V) à « majeure » (ASMR I).



Merci de décrire principalement les traitements qui ont la même indication que le produit évalué (même maladie, même âge, même objectif, traitement donné au même stade d'évolution, par exemple en première intention ou après échec d'un autre traitement, etc.).

Donner une brève description de ces traitements, de leurs avantages et inconvénients, et de leur impact sur la qualité de vie (effets bénéfiques ou indésirables, facilité ou difficulté d'usage) et sur le parcours de soins du patient (hospitalisation, déplacements hors du domicile, fréquence des bilans liés au suivi du traitement, etc...).

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

Les traitements disponibles pour les indications étudiées sont très restreints : il existe très peu d'options pour ces cancers très rares mais aussi très agressifs. Il n'y a pas de thérapie remboursée ciblant spécifiquement les tumeurs de malades concernés par la fusion du gène NTRK.

Pour les sarcomes des tissus mous, la prise en charge se base également sur les recommandations de l'ESMO. Pour les formes avancées, métastatiques ou non opérables, le traitement envisage en première ligne une chimiothérapie. La survie dans le cadre de ces traitements est très limitée (entre 12 et 18 mois)³⁴. Et ces traitements entraînent avec eux une toxicité et une altération de la qualité de vie bien connus. Sinon, dans un deuxième temps, et si le malade présente un état général suffisamment correct, il sera potentiellement orienté vers un essai clinique. Il n'y a pas d'alternative.

Nous profitons de cette question pour souligner une forme d'incohérence voire d'injustice dans l'accès aux traitements aujourd'hui. Les sarcomes des tissus mous localement avancés/métastatiques avec fusion des gènes NTRK bénéficient d'un remboursement pédiatrique pour les inhibiteurs TRK (vitakvi).-Or, nous ne voyons pas de différence entre un jeune diagnostiqué à 17 ans ou à 18 ans et un jour. Pourtant, le premier aura accès au vitakvi, tandis que le second perd cette chance. Alors qu'il s'agit d'un traitement pourtant recommandé (ESMO) en première ligne chez les patients atteints d'un Sarcome avancé/métastatique avec fusion du gène NTRK.

En conclusion, quelle que soit l'indication considérée : nous avons un besoin médical non couvert qu'il est urgent de pouvoir prendre en charge conformément aux recommandations.

³ Judson I, Verweij J, Gelderblom H, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Apr;15(4):415-23.

⁴ Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J Clin Oncol.* 1993 Jul;11(7):1276-85.

Quels sont les avantages des traitements actuellement disponibles ?

Au vu de la mortalité de nos malades, nous ne pouvons pas décemment parler d'« avantages » apportés par les traitements actuels. Et lorsqu'elles existent, les options offrent une efficacité très limitée.(1)

Quels sont les inconvénients des traitements actuellement disponibles ?

En résumé : nous considérons qu'ils n'apportent pas d'efficacité suffisante à prolonger la survie. Leur toxicité altère considérablement la qualité de vie des malades.

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

Nous avons répondu à cette question dans la partie sur les traitements disponibles : Il n'y a pour ainsi dire pas de traitement adapté disponible en France.

La place des essais cliniques dans les recommandations montre bien la nécessité de donner accès aux patients à des traitements efficaces et à des options supplémentaires.

(1) Dufresne A, Pissaloux D, Ngo C, Penel N, Le Cesne A, Macagno N, Vanacker H, Hénon C, Jean-Denis M, Rughoo K, Tirode F, Blay JY, Brahmi M. Natural history and treatment efficacy in an ambispective case series of NTRK-rearranged mesenchymal tumors. ESMO Open. 2023 Apr;8(2):101202. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.101202. Epub 2023 Apr 11. PMID: 37054503; PMCID: PMC10163158.

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.

Les indications portent sur 3 cancers présentant une fusion du gène NTRK : s'agissant d'un inhibiteur TRK, oui le libellé semble adéquat.



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.

Du fait de l'extrême rareté de cette pathologie et du non-remboursement de cette molécule chez les adultes atteints de sarcomes porteurs du gène de fusion NTRK, il n'a pas été possible, pour l'association, de recueillir des témoignages de patients. Toutefois, les études démontrent une médiane de survie sans progression > 20 mois là où les molécules ayant reçu l'AMM en France pour le traitement de sarcomes avancés/métastatiques montrent des médianes de PFS nettement moins significatives : Trabectedine vs Dacarbazine (4.2 m vs 1.4 m) (1) / Pazopanib vs Placebo (4.6 m vs 1.6 m) (2). Au cours des 20 dernières années, très peu de traitements ont montré des avancées de ce type.

En outre, la tolérance au Larotrectinib se révèle visiblement bien meilleure, avec une majorité d'effets secondaires de grade 1 ou 2, que dans l'ensemble des traitements actuellement prescrits dans cette indication (3).

- (1) [George D Demetri](#)¹, [Margaret von Mehren](#)², [Robin L Jones](#)², et al. Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. Clin Oncol. 2016 Mar 10;34(8):786-93. doi: 10.1200/JCO.2015.62.4734.
- (2) [Winette T A van der Graaf](#)¹, [Jean-Yves Blay](#), [Sant P Chawla](#), et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2012 May 19;379(9829):1879-86. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60651-5.
- (3) Shen L, Andre T, Chung HC, et al. Updated efficacy and safety of larotrectinib (laro) in patients (pts) with TRK fusion gastrointestinal (GI) cancer. J Clin Oncol. 2024;42(suppl 3):109. doi:10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.109

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 ?

Sa non prise en charge pour les 15 malheureux patients qui, chaque année, sont atteints de sarcome des tissus mous avec gène de fusion NTRK et qui sont d'emblée confrontés à une perte de chance majeure.

L'impossibilité de conduire un essai randomisé pour évaluer l'impact sur la survie globale, du fait du très petit nombre de patients concernés par cette indication.

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

Compte-tenu de son efficacité et de sa bonne tolérance, nous attendons de ce médicament qu'il soit enfin disponible pour tous les patients : pédiatriques et adultes, comme cela est déjà le cas dans l'ensemble de la communauté européenne.



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 ?

Nous sommes face à des cancers rares pour lesquels il n'existe que trop peu d'options thérapeutiques : nous espérons et attendons un traitement qui enrichisse enfin l'arsenal thérapeutique et apporte un bénéfice significatif de survie et de qualité de vie

Aussi, comme signalé précédemment le vitrakvi est remboursé pour les Sarcomes des Tissus Mous dans la population pédiatrique et il nous semble incohérent, et même injuste, que nos malades diagnostiqués après 18 ans perdent le bénéfice d'une option thérapeutique majeure.

Nous savons par les médecins avec lesquels nous avons pu échanger, et qui ont exceptionnellement pu prescrire le vitrakvi, que l'amélioration de l'état de leurs patients qui y ont eu accès a été significative et rapide. Certains ont d'ailleurs adressé des demandes aux autorités locales pour pouvoir prescrire vitrakvi à certains patients, et, pour certains, ont obtenu un accord.

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 ?

Encore une fois, les témoignages indirects (médecins) qui ont pu nous parvenir font plutôt état d'une amélioration de l'état global du patient plutôt qu'une détérioration de la qualité de vie.

Notre inquiétude repose donc plutôt sur l'accessibilité financière du traitement : il faut un remboursement pour que ce ne soit plus un frein à la prescription. D'autant que le traitement est accessible dans d'autres pays européens, conformément aux recommandations de l'ESMO.

De notre point de vue, la perte de chance réside plus dans l'absence d'accès au traitement (cf avis HAS précédent). Encore une fois, il existe peu ou pas de traitements standard et ils échouent assez rapidement. L'impasse thérapeutique arrive donc très vite dans ces maladies, alors qu'il s'agit de malades relativement jeunes. Les sarcomes des tissus mous se développent principalement chez les adultes autour de la cinquantaine, d'après l'institut Curie, mais ils peuvent survenir à tout âge et 10% des malades sont des enfants.

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



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

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



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

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

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



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

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

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

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir)

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

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir)

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



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

Le caractère innovant du produit dans l'indication demandée repose notamment⁵ sur deux points :

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

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir)

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



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

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

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

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

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

⁵ Pour plus de détails, consulter le § 2.4.2 du document : [Autorisation d'accès précoce aux médicaments : doctrine d'évaluation de la HAS](#)



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

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

Quels sont les informations essentielles que les patients pourraient recueillir eux-mêmes pour aider à mieux connaître (qualitativement et/ou quantitativement) l'efficacité et la sécurité du traitement évalué ?

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir)

Quelles sont les conditions à réunir pour que les patients collectent au mieux les informations demandées (recueil au domicile, avec l'aide d'un soignant à l'hôpital, recueil par les proches, recueil avec l'aide d'un patient expert, combinaison de plusieurs modalités de recueil, etc. ?)

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir)

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



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

Le PUT-RD a notamment pour vocation la collecte de données et la surveillance des patients ; il doit mentionner ce qui sera collecté à cette fin⁶.



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,

⁶ Également appelées « variables d'intérêt »

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 ?

Non

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 ?

Je n'ai pas d'expérience personnelle de cette pathologie et nous n'avons pas pu identifier de patients volontaires pour témoigner de leur expérience. Toutefois, les résultats significatifs en termes de tolérance et de survie sans progression rapportés dans les éléments bibliographiques semblent suffisamment probants pour souligner la nécessité de rembourser ce traitement dans l'indication adulte, comme elle l'est déjà dans l'indication pédiatrique.

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 entendu pas limitative.

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir)

Les sarcomes des tissus mous à translocation NTRK sont des maladies rares qui représentent environ une quinzaine de patients par an en France. Du fait de cette rareté et de l'inefficacité du peu de traitements actuellement disponibles dans cette indication, les patients porteurs de cette pathologie se retrouvent très rapidement en situation d'impasse thérapeutique et accusent logiquement un taux élevé de mortalité.

En ce sens, la nécessité d'accès à un nouveau traitement plus efficace n'est plus à démontrer et se présente comme une absolue nécessité.

Ces dernières années, différentes études menées à l'échelle européenne et internationale ont démontré l'efficacité et la bonne tolérance du Larotrectinib chez les patients adultes porteurs de sarcomes à translocation NTRK avec des données de PFS nettement supérieures à tous les traitements ayant obtenu une AMM en France dans le traitement des sarcomes des tissus mous avancés/métastatiques. Pour autant, ce médicament n'est toujours pas accessible aux adultes sur notre territoire, ce qui constitue une perte de chance considérable associée à une inégalité majeure entre les malades.

Ainsi, notre présente contribution a pour objectifs principaux de :

- Rappeler la perte de chance considérable que constitue l'impossibilité d'accès à ce médicament pour les patients adultes porteurs de sarcomes des tissus mous à translocation NTRK.
- Souligner l'efficacité de cette molécule dans cette indication particulièrement sinistrée.
- Mettre un terme à une situation aberrante d'inégalité d'accès au traitement entre la France et ses pays voisins mais aussi et surtout entre la population pédiatrique, qui bénéficie déjà d'un remboursement dans cette indication sur notre territoire, et la population adulte, qui ne peut accéder au médicament. Comment pourrions-nous justifier auprès d'un jeune de 18 ans et 1 jour que son sort est définitivement scellé, tandis que son camarade de 17 ans et 11 mois pourrait bénéficier de cette même thérapie au-delà de sa majorité ? Sur ce point, les patients et leurs familles considèrent qu'il relève de la responsabilité de la HAS de mettre un terme à cette injustice afin que les malades porteurs de cette translocation particulière puissent, sans exception, bénéficier de la même qualité de soins et des mêmes chances.
- Compte-tenu de la rareté des sarcomes à translocation NTRK et de la très faible incidence de ces patients sur le territoire, l'exigence d'une étude randomisée dans la population adulte afin d'obtenir des données de survie globale ne saurait conditionner l'accès au remboursement de ce médicament comme cela est généralement le cas, celle-ci n'étant simplement pas réalisable puisqu'elle concerne moins de 20 patients adultes par an.

Au nom de tous les patients et de leurs proches, nous remercions donc par avance la HAS de sa bienveillance dans le traitement de ce dossier.

4. Questionnaire – Pa tie 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.

Nous sommes dans un angle mort de la recherche : les cancers avec fusion des gènes NTRK sont très rares, touchent un nombre de patient très faible, mais pour lesquels il n'existe pas de réelle option thérapeutique

Dans le cadre de nos échanges avec les médecins, nous avons bien conscience de l'impossibilité, vu l'extrême rareté des profils de nos patients, de l'impossibilité d'accumuler des preuves aussi nombreuses et robustes que celles auxquelles la HAS est habituée. D'autant que les retours que nous avons eus sur les essais sont positifs et nous confortent sur la chance que représenterait l'accès à ce traitement.

Au vu du contexte de nos malades, de l'absence d'option thérapeutique nous espérons que la HAS prendra la mesure de la nécessité de renforcer les options thérapeutiques qui s'offrent à nos malades. Nous avons besoin de ce traitement et nous en avons besoin sans attendre.

5. Questionnaire – Pa tie 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 ?

Recherche de publications, échanges avec les professionnels de santé (du fait de l'absence de témoignages de patients atteints de ces pathologies).

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

Nous avons tenté plusieurs canaux : via les médecins, via l'association et les réseaux sociaux. Sans succès du fait de la rareté de la pathologie, de la méconnaissance des profils mutationnels par les patients (certains pensent correspondre alors que non) et la réticence de certains professionnels de santé à solliciter les malades pour ces contributions qui nécessitent une intrusion dans leur vie privée.

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

Moi-même et Mr Fabrice BOSSAERT.

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

Nous nous sommes appuyés sur l'aide de notre conseil scientifique pour les éléments bibliographiques. Nous avons également été aidés par Fabrice Bossaert (patient expert et responsable du cabinet A-Fluence)

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

2 jours (pour la rédaction uniquement), ajouter à cela la collecte des éléments d'information, la validation des informations, la relecture, et la recherche de témoignages.

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

Oui, les délais sont hors sol compte-tenu du niveau d'information et de références demandées.

De plus, la deadline est en plein milieu du mois d'août, lorsque tout le monde est en vacances et peu disponible (volontairement ou non) pour contribuer, ce qui n'est idéal pour personne et encore moins pour les patients concernés par la dite évaluation.

Je me permets de souligner ce point car c'est la deuxième fois que cela m'arrive cette année. La dernière sollicitation qui m'avait été soumise pour un autre médicament était le 19 décembre pour une réponse avant le 27 décembre, soit en plein pendant les fêtes de Noël, ce qui m'avait évidemment empêchée de contribuer, étant en famille pour le réveillon, comme beaucoup de monde à cette période particulière de l'année. Ceci n'est éthiquement pas acceptable car :

1/ l'impossibilité de répondre sur ces périodes de congés hautement familiaux fait porter la responsabilité d'une non-obtention d'AMM aux associations, sinon aux présidents d'associations, faute de contribution dans les délais, voire d'absence de contribution. La grande majorité des associations ne fonctionne que sur le bénévolat, et la bonne volonté de personnes qui ont aussi une vie professionnelle en parallèle de leurs missions associatives. Il n'est pas normal qu'un bénévole ait à choisir entre le sacrifice de ses fêtes de famille et celui de l'évaluation d'un médicament.

2/ cela donne l'impression que la HAS fait volontairement le choix de périodes peu opportunes pour freiner les contributions et empêcher l'obtention de certaines AMM.

La temporalité à son importance et doit être cohérente avec la vraie vie. Aussi, certaines périodes comme les fêtes de Noël et le mois d'août devraient faire l'objet d'une trêve des évaluations.

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

