

Questionnaire de recueil du point de vue des patients et usagers pour l'évaluation d'un médicament

Commission de la transparence - Commission de l'évaluation économique et de santé publique

Evaluation de : KYMRIAH (tisagenlecleucel)

Indication(s) du médicament concernées : Traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire

Merci de lire le Guide pour les associations de patients et d'usagers avant de remplir le questionnaire. Une fois le questionnaire complété, nous vous conseillons de supprimer les encadrés d'aide (zones grisées) pour gagner de la place et améliorer la lisibilité.

Nom et adresse de l'association : **FRANCE LYMPHOME ESPOIR (FLE)**
1 avenue Claude Vellefaux
75475 Paris cedex 10

1. Méthode utilisée pour remplir le questionnaire

Indiquer la méthode utilisée pour remplir le questionnaire et notamment la nature des informations mobilisées.

France Lymphome Espoir a utilisé les sources d'information suivantes pour répondre au questionnaire :

- Questionnaire en ligne (SurveyMonkey) visant à recueillir l'expérience des patients souffrant d'un lymphome non-hodgkinien à cellules B agressif en rechute ou réfractaire, traités par thérapie cellulaire CAR-T cells.
 - Ce nouveau questionnaire a été mis en ligne le 10 janvier 2020.
 - FLE a envoyé un mail aux hématologues des centres accrédités CAR-T cells, leur demandant d'inviter leurs patients à répondre au questionnaire.
 - L'association en a également fait la publicité sur son site, sur ses comptes FB et Twitter.
 - **Nous avons reçu, entre le 10 et le 28 janvier 2020, 42 réponses relatives à des patients traités par CAR-T cells, dont seulement 7 étaient traités par Kymriah.**
 - 80 % des réponses provenaient de patients et 20 % de proches.
 - L'ensemble des réponses au questionnaire ont été utilisées pour répondre aux questions 2.2. à 3.2, alors que seules les réponses des patients traités par Kymriah ont été utilisées pour illustrer les conséquences positives de l'utilisation du médicament et ses effets indésirables (question 4.1 sur l'expérience avec le traitement évalué).
- Deux témoignages sur le Forum en ligne de France Lymphome Espoir, émanant d'une patiente et de l'épouse d'un patient traités par CAR-T cells (nom du traitement non spécifié). Ces témoignages, recueillis entre le 7 juillet et 19 septembre 2019, ont été utilisés pour répondre à la question 5 « Information supplémentaire » et ont également contribué à alimenter la synthèse de notre contribution.

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

- La contribution de l'association Lymphoma Canada à l'évaluation du Kymriah par l'agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS), en date du 20 juin 2018. Les informations provenant de cette contribution ont été exclusivement utilisées pour répondre à la question 2.1. relative à l'impact du lymphome diffus à grandes cellules B sur la qualité de vie des patients. Elles étaient le fruit de 2 sondages anonymes en ligne sur le lymphome diffus à grandes cellules B, menés par Lymphome Canada auprès de 107 patients (87 au Canada et 8 aux États-Unis) entre le 18 avril et le 15 juin 2018.

Quelles sont les personnes qui ont joué un rôle significatif dans la production de la contribution ?

- / (Président de France Lymphome Espoir)
- / (Responsable Plaidoyer de France Lymphome Espoir)

L'association a-t-elle reçu des aides extérieures et quelle est leur nature ?

- L'association n'a pas reçu d'aide extérieure pour la rédaction de la contribution.

2. Impact de la maladie / état de santé

2.1 Comment la maladie (ou l'état de santé) pour laquelle le médicament est évalué affecte-t-elle la qualité de vie des patients (court terme, long terme) ? Quels aspects posent le plus de difficultés ?

Les symptômes du lymphome diffus à grandes cellules B qui affectent le plus souvent la qualité de vie des répondants au moment du diagnostic (98 répondants) sont la fatigue ou le manque d'énergie (72%), les ganglions lymphatiques hypertrophiés (49%), les sueurs nocturnes abondantes (37%), une perte de poids inexplicquée (28%), la perte d'appétit (25%), des symptômes pseudo-grippaux (18%) et une toux persistante (18%).

Le lymphome diffus à grandes cellules B avait un impact négatif sur la **capacité des patients à travailler ou à s'acquitter de leurs obligations familiales**. Les différents aspects de la qualité de vie des patients affectés par la maladie sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Effet du lymphome diffus à grandes cellules B sur la vie quotidienne des patients (95 répondants)

Aspects de la vie quotidienne impactés par la maladie	Nbr de répondants	% de répondants
Capacité de travailler	53	56 %
Obligations familiales	40	42 %
Image personnelle	40	42 %
Relations intimes	27	28 %
Relations amicales	21	22 %
Capacité d'aller à l'école	2	2 %

La majorité des répondants (85%) ont également déclaré que leur qualité de vie avait été affectée négativement par des problèmes psychologiques et émotionnels associés à leur maladie ou à leurs traitements (voir tableau ci-dessous).

Impact du lymphome diffus à grandes cellules B sur le bien-être psychologique et émotionnel des patients (98 répondants)

Symptômes	Nbr de répondants	% de répondants
Peur de la récurrence de la maladie	66	67%
Perte de mémoire	41	41%
Anxiété / inquiétude	38	38%
Problèmes de concentration	37	38%
Difficulté à dormir	28	29%
Perte de désir sexuel	25	26%
Stress diagnostique	18	18%
Dépression	17	20%
Aucun de ces symptômes	15	15%

Témoignages de 3 patients:

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

« [La peur de la récurrence de la maladie] est très importante et consomme une grande partie de mon énergie mentale presque tous les jours. Même deux ans après la fin de mes traitements par chimiothérapie et une réponse complète au traitement. »

« J'ai pris ma retraite plus tôt en raison de ma perte de mémoire, d'un manque de concentration et d'une dépression persistante. »

« J'étais un passionné d'exercice physique et j'ai du mal à marcher en ce moment. Le cancer est dans mon bassin, c'est une tumeur importante, qui limite mes mouvements. Au cours de la dernière année, j'ai dû vendre mes entreprises et je suis maintenant à la retraite. Je ne pouvais pas gérer mes affaires, la famille, les activités quotidiennes. Il y avait des moments où j'avais un brouillard cérébral ou « chemo brain », ce qui n'est pas bon pour la prise de décision. J'essaie d'avoir des activités quotidiennes, de faire la lessive, de cuisiner, etc. »

2.2 Comment la maladie (ou l'état de santé) affecte-t-elle l'entourage (famille, proches, aidants...) ?

Répercussions de la maladie et des traitements préalables aux CAR-T cells sur la qualité de vie des proches :

- Arrêt de travail de l'aidant : « Conjoint en arrêt pour soutien moral et gestion de la vie pratique »
- Fatigue des proches et situation de dépendance du patient par rapport aux aidants : « Proches fatigués, avec des contraintes pour s'occuper du patient. » ; « Mon mari gérait toute la vie familiale et mes repas. J'étais très dépendante ».
- « Vie familiale et sociale bouleversée ».
- « Moral cassé au niveau de la famille proche ».

3. Expérience avec les thérapeutiques actuelles autres que celles évaluées

3.1 Selon vous, quelles sont actuellement les thérapeutiques les plus adaptées ? Leurs avantages et inconvénients ?

KYMRIAH est un traitement de 3^e ligne ou plus du lymphome diffus à grandes cellules B et du lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B, chez les patients en échec à au moins 2 lignes de traitements systémiques. Il s'agit donc essentiellement de **patients déjà lourdement traités et ayant épuisé les autres options thérapeutiques**.

Parmi les 37 patients ayant répondu à cette question, 40 % (15 répondants) avaient reçu 4 lignes de traitement ou plus, 30 % 3 lignes et 27 % 2 lignes de traitement. Notons qu'aucun des 7 répondants traités par KYMRIAH n'avait reçu une autogreffe ou une allogreffe.

A. Principaux bénéfices et inconvénients des différents types de traitements

- Chimiothérapie (associée ou non à un anticorps) :

- Bénéfices
 - La plupart des répondants indique une **réduction temporaire de la masse tumorale**.
 - Rémission plus ou moins longue (de 3 mois à 4 ans)
- Inconvénients
 - **Fatigue importante**, mentionnée par pratiquement tous les répondants.
 - Toxicité entraînant la **stérilité / ménopause**.
 - Nombreux autres effets indésirables : **nausées ; vomissements ; constipation ; perte des cheveux ; perte d'appétit ; neuropathie (jambes, pieds)**.
 - Contraintes liées aux séjours hospitaliers (organisation de la vie familiale) ou aux déplacements pour se rendre en hôpital de jour.
- Rapport bénéfices / inconvénients : « Trop d'effets secondaires et trop lourd pour le résultat final »

- Radiothérapie (4 réponses)

- Bénéfices
 - Réponse de courte durée : « nouvelle rémission de quelques mois avant 3^eme récurrence ».
 - « Légère diminution de la taille du lymphome »
- Inconvénients

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

- « Trajets quotidiens sur Montpellier (400 km/jour) »
- « Problème dentaire »

B. Répercussions des traitements sur la qualité de vie des patients

- Sur le plan relationnel, social et familial :

- **Perte de vie sociale :**

- « Transformation physique: perte de poids, le teins pâle, etc. Moins de sortie car le regard des gens est bien présent. ».
- « Vie sociale perturbée depuis janvier 2019 en raison de la fatigue et surtout du risque infectieux. »
- « Vie sociale mise en attente. »

- Patients contraints de **retourner vivre chez leurs parents.**

- **Séparation** liée aux conséquences de la maladie et du traitement, en particulier la **stérilité**.

- Sur le plan professionnel et financier :

- La **suspension de l'activité professionnelle et la perte de salaire.**
- L'impact financier est variable selon les patients.

- Sur le plan psychologique

- **Incapacité à se projeter dans le futur.**

- **Peur de la rechute** « On a toujours la peur que le cancer revienne. ».

- **Angoisse** en cas d'absence de réponse ou réponse partielle au traitement :

- « La première fois que j'ai appris que la chimiothérapie n'avait pas marché, j'étais complètement bouleversé »
- « Bouleversement dû à l'annonce du diagnostic et ensuite à l'annonce de réponse partielle au traitement alors qu'on attendait une réponse complète »

3.2 Quelles sont les principales attentes des patients vis-à-vis d'une nouvelle thérapeutique ?

L'espoir des patients ayant répondu au questionnaire est que le traitement par CAR-T cells permette de les **guérir du lymphome** (la guérison ou la rémission totale est mentionnés par plus de la moitié des répondants à cette question : 12 sur 23).

La principale attente des autres répondants est que les CAR-T cells **prolongent leur espérance de vie** le plus longtemps possible : « Me maintenir en vie » ; « Que la rémission dure ».

4. Expériences avec le médicament évalué

4.1 D'après votre expérience du médicament et celle des autres malades, quelles sont les conséquences positives ou négatives de son utilisation?

A. Conséquences positives de l'utilisation du Kymriah

- Seuls 4 des 7 répondants traités par Kymriah ont répondu à cette question :

- Pour 2 d'entre eux, il était encore trop tôt pour se prononcer (en cours de traitement ou peu après l'injection des CAR-T cells).
- Concernant les 2 autres répondants, l'un était en rémission partielle, alors que le second patient n'avait pas répondu au traitement par CAR-T.
 - Patient en rémission partielle (phase de suivi à 3 mois après l'injection du Kymriah): « Tumeur stable mais les CAR-T-cells travaillent encore ».
 - Patient non répondant : « Traitement des douleurs »

B. Conséquences négatives de l'utilisation des CAR-T

- **Effets indésirables du Kymriah :**

- Leucaphérèse : fatigue.
- Chimiothérapie d'attente : fatigue, nausées

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

- Chimiothérapie de conditionnement : fatigue, nausées, problèmes digestifs.
- Hospitalisation post-perfusion CAR-T cells : syndrome de relargage des cytokines, œdème, neutropénie sévère (aplasie), très grande fatigue, fièvre, troubles neurologiques importants.
- Retour au domicile : grande fatigue, fièvre, toxidermie, acouphène, neutropénie et lymphopénie.

- Distance entre le domicile et le centre de soins (Kymriah et Yescarta) :

- **2/3 des répondants (66 %) habitaient à plus d'une heure de route du centre de soins**, dont 14 % à plus de 2 heures.
- **Offre d'hébergement de la part des centres de soins insuffisante :**
 - Seule la moitié des patients concernés (8 sur 16) se sont vus proposer une solution d'hébergement pour rester à proximité du centre de soins en-dehors des périodes d'hospitalisation, notamment pendant les 3 à 4 semaines qui suivent l'injection des CAR-T cells ;
 - Quant aux proches, le centre de soins leur a proposé une solution d'hébergement pour leur permettre d'accompagner le patient pendant le traitement dans moins d'un cas sur 3 (6 réponses sur 16).
- **Impact financier important :**
 - Coût élevé des trajets du patient et surtout de l'accompagnant (non pris en charge) :
 - « 2100 € (trajets conjoints) » ;
 - « € 600 un peu était remboursé » ;
 - « 200 € à chaque déplacement ».
 - Frais d'hébergement pour le patient et l'accompagnant :
 - « Aussi il faut aller à Montpellier fréquemment pour les TEP scans et les consultations... il faut loger dans une hôtel et ça coûte cher ».
 - « Mes parents pour deux semaines: 900 €) ».
 - « 1020 € pour l'hôtel pour moi mais j'ai payé aussi le même prix pour une chambre pour mes amis qui m'apportaient. C'était nécessaire de rester 2 nuits à chaque fois. »
- **Fatigue** : « Beaucoup de temps dans les taxis (3h A/R) donc fatigue supplémentaire »
- **Impact sur l'isolement du patient** : « A l'hôpital les visiteurs pas du tout souvent. Vraiment difficile pour moi, ma famille et mes amis à cause de la distance et des coûts. »

- Craintes et préoccupations exprimées par les répondants au questionnaire (Kymriah et Yescarta) :

- Un tiers des répondants (8 sur 22) ont indiqué ne pas avoir de craintes quant à l'efficacité à long terme des CAR-T.
- **Un autre tiers (7 sur 22) s'interroge sur l'efficacité du traitement à moyen / long terme :**
« Manque de recul sur l'efficacité du traitement à long terme » ; « Serai-je dans la bonne partie des statistiques en terme de survie à 2 ans, 5 ans, ... ? »
- 2 patients expriment leur crainte d'une récurrence.
- Incertitude sur la durée des effets indésirables du traitement : toxidermie et risque d'aplasie.

- **Délais de production des CAR-T cells Kymriah** : le 1^{er} prélèvement de l'un des répondants n'a pu aboutir en raison des délais de production des CAR-T cells aux États-Unis, ce qui a nécessité une 2^e leucaphérèse.

4.2 Si vous n'avez pas d'expérience de ce médicament, et que vous avez connaissance de la littérature, de résultats d'essais, ou de communications, quelles sont selon vous les attentes ou les limites ?

N/A

5. Information supplémentaire

- Information des patients :

- La quasi-totalité des répondants au questionnaire (24 sur 25) indique avoir reçu toutes les informations nécessaires pour faire un choix éclairé lors de la proposition du traitement par CAR-T.
- Ces informations concernent en particulier les effets indésirables du traitement (23 répondants sur 24) ; ses contraintes (22 sur 24) ; les différentes étapes du traitement et ses délais (21 sur 24).

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

- En revanche, **moins de 2/3 des répondants (15 sur 24) déclarent avoir reçu des informations sur les probabilités de succès et les risques d'échec du traitement.**

- Suivi des patients après le retour à domicile :

- Plus d'un répondant sur 2 (11 sur 21) a reçu le traitement par CAR-T dans un centre de soins différent de celui par lequel il avait été initialement pris en charge pour son lymphome.
- Néanmoins, après le retour à domicile, 80 % des patients continuent à être suivis par l'équipe du centre qui a réalisé le traitement par CAR-T cells (16 sur 20 répondants) et seuls 20 % des répondants (4 sur 20) ont été suivis pour leur équipe d'origine.

- France Lymphome Espoir a également recueilli, sur son Forum en ligne, deux témoignages très détaillés et qui retracent une expérience positive et une expérience négative du traitement par CAR-T cells (nom du traitement non spécifié). Les informations additionnelles les plus significatives de ces témoignages sont synthétisées ci-dessous :

- Très bonne information et prise en charge avant et immédiatement après l'injection.
- **Information et prise en charge médicale et psychologique inadéquates après le retour au domicile, en particulier en cas d'échec du traitement.**
- La période (2 mois environ) entre l'injection des CAR-T cells et le second PET Scan servant à vérifier la stabilité de la réponse au traitement est très angoissante pour le patient et les proches.
- Traitement qui suscite beaucoup d'espoir (qualifié de « *miraculeux* » !) et **beaucoup de désarrois quand les CAR-T ne fonctionnent pas** : absence d'option thérapeutique efficace en cas d'échec du traitement (proposition de nouvelle chimiothérapie pour « *prolonger la vie quelque temps* »).

6. Synthèse de votre contribution

Ce traitement est porteur d'énormes attentes chez les patients, pour qui il est en général le « traitement de la dernière chance ». Il nous semble donc important d'apporter aux patients et aux proches une information complète et équilibrée sur l'efficacité du Kymriah et des CAR-T en général.

D'autre part, les témoignages que nous avons recueillis montrent que le parcours de soins par CAR-T cells **doit se faire à deux**. Le patient a besoin d'être accompagné par un proche tout au long du processus de soins. Des effets indésirables très sérieux peuvent en effet se produire lors du suivi post injection et après la sortie de l'hôpital. Ce parcours à deux nécessite une logistique qui a des conséquences financières très importantes, beaucoup plus lourdes que dans le cadre des traitements conventionnels du lymphome diffus à grandes cellules B.

1. Les CAR-T sont le « traitement de la dernière chance » pour des patients en impasse thérapeutique.

- Les répondants avaient reçu de 2 à 4 lignes de traitement ou plus et tous étaient en échec thérapeutique.
- En dehors des CAR-T cells, il n'existe pour l'instant aucune alternative thérapeutique pour les patients résistants aux traitements standards et/ou en récurrences multiples.
- Ces patients ont souvent une qualité de vie qui a été considérablement détériorée par les traitements reçus précédemment (effets indésirables ; impact de la maladie et des traitements sur la vie sociale, familiale, professionnelle, etc.).

2. Information des patients sur les probabilités de succès et les risques d'échec des traitements par CAR-T cells

- Plus d'un patient sur deux espère que le traitement apportera une guérison définitive du lymphome.
- Le désarroi des patients qui ne répondent pas au traitement est à la hauteur de leurs espérances.
- Or, si les patients se considèrent très largement informés sur les contraintes et les effets indésirables du traitement, **moins de 2/3 des répondants (62,5 %) déclarent avoir été informés sur ses probabilités de succès et les risques d'échec.**
- **IMPORTANT** : apporter aux patients et aux proches une information complète et équilibrée sur les chances de succès, les risques d'échec et les options envisageables en cas d'absence de réponse au traitement.

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

3. Impact de la distance entre le domicile du patient et le centre de soins

- Deux tiers des répondants (66 %) habitaient à plus d'une heure de route du centre de soins, dont 14 % à plus de 2 heures.
- Or, **l'offre d'hébergement à proximité du centre de soins pour le patient et les accompagnants pendant et immédiatement après le traitement est insuffisante.**
- **Le poids financier et humain de cet éloignement peut être très lourd** : frais de transport et d'hébergement pour le patient et l'accompagnant.
- **IMPORTANT** : proposer des solutions d'hébergement à proximité des centres de soins à tous les patients et accompagnants qui en ont besoin, et assurer la prise en charge par la collectivité de leurs frais de transport et d'hébergement.

4. Prise en charge des patients après le retour au domicile

- Certains proches ont évoqué un sentiment « d'abandon » après le retour au domicile.
- Or, il s'agit d'une phase très angoissante, durant laquelle des effets indésirables lourds et l'échec du traitement par CAR-T cells sont susceptibles de se manifester.
- **IMPORTANT** : améliorer le suivi médical et psychologique des patients et des proches après le retour au domicile. La mise en place d'une permanence téléphonique pour répondre à leurs questions et leurs angoisses serait hautement souhaitable.

5. Incertitudes sur l'efficacité et les effets indésirables à long terme des CAR-T cells

- Le manque de recul et de données sur l'efficacité et les éventuels effets indésirables à long terme des CAR-T cells sont source d'inquiétude pour les patients et leurs proches.
- **IMPORTANT** : continuer à collecter des données en vie réelle sur les effets à long terme des traitements et informer les patients des résultats de ces études.

6. Capacité et délais de production des CAR-T cells

- L'un des répondants au questionnaire a dû subir deux leucaphérèses car les délais de production des CAR-T cells par le laboratoire situé aux Etats-Unis étaient trop longs.
- **IMPORTANT** : s'assurer que le développement d'unités de production des CAR-T cells en Europe est à même de permettre de raccourcir les délais de production et de faire face à la demande des patients européens.

Si vous avez une question au sujet de ce questionnaire, merci de nous contacter à l'adresse contact.contribution@has-sante.fr ou de nous appeler au 01 55 93 71 18.