

## **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 : YESCARTA (Axicabtagene Ciloleucel) Indication(s) du médicament concernées : Traitement des lymphomes diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaires**

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 questionnaire a été mis en ligne en janvier 2019.
  - 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 janvier et décembre 2019, 14 réponses relatives à des patients traités par CAR-T cells, dont 9 traités par Yescarta.
  - 6 réponses provenaient de patients et 8 de proches.
  - Les 14 réponses ont été utilisées pour répondre aux questions 2.2. à 3.2, alors que seules les réponses des patients traités par Yescarta ont été utilisées pour répondre à la question 4.1 sur l'expérience avec le traitement évalué.
- Deux questionnaires papier (questions similaires au questionnaire en ligne) sur l'utilisation des thérapies cellulaires CAR-T, remplis par des patients en octobre 2018, dans le cadre de la première évaluation du Yescarta et du Kymriah. FLE avait envoyé le questionnaire aux hématologues des centres accrédités CAR-T cells, leur demandant d'inviter leurs patients à y répondre.
- 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 Lymphoma 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 :

- Acceptation difficile de la maladie par le conjoint.
- Sentiment d'impuissance, en particulier lorsque le traitement ne fonctionne pas.
- Arrêt de travail de longue durée du conjoint pour s'occuper du patient et des enfants.
- Manque d'inclusion des enfants dans la prise en charge de la maladie (dans certains hôpitaux, ils sont interdits de visites), alors que le contact régulier avec les enfants est essentiel au moral du malade et à l'équilibre familial.

## 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 ?

YESCARTA est un traitement de 3<sup>e</sup> 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 avec un antécédent de greffe autologue pour les patients qui y étaient éligibles. Il s'agit donc essentiellement de **patients déjà lourdement traités et ayant épuisé les autres options thérapeutiques**.

Parmi les 14 patients ayant répondu au questionnaire, la moitié (7 répondants) avaient reçu 4 lignes de traitement ou plus, les autres ayant reçu 2 ou 3 lignes de traitement. Notons que 6 patients ont reçu une autogreffe et/ou une allogreffe, qui ont toutes été suivies par une récurrence de la maladie.

#### A. Principaux bénéfices et inconvénients des différents types de traitements

##### - Chimiothérapie :

- Bénéfices
  - La plupart des répondants indique une **réduction de la masse tumorale**, parfois accompagnée du soulagement des douleurs et de l'inconfort résultant de la maladie.
  - Aucun bénéfice, en revanche, pour les patients réfractaires aux différentes chimiothérapies.
- Inconvénients
  - **Fatigue importante**, mentionnée par pratiquement tous les répondants.
  - Toxicité entraînant la **stérilité**.
  - Nombreux autres effets indésirables : **nausées ; vomissements ; fièvre ; perte de sensation des extrémités** (pieds, mains, nez), **perte des cheveux**.
  - Séjours hospitaliers longs.

##### - Immunothérapie :

- Bénéfices

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

- La plupart de répondants ayant reçu un traitement par immunothérapie indiquent n'en avoir tiré aucun bénéfice : « *Ma masse a doublé de volume, aucun effet* » ou un bénéfice incertain et limité « *Probable relatif contrôle de la maladie* ».
- Inconvénients
  - Effets indésirables : **beaucoup de fatigue ; manque d'appétit ; maux de tête.**
  - Nécessité d'une hospitalisation de jour.

### - Radiothérapie (2 réponses)

- Bénéfices
  - Très efficace (« *Mon lymphome est parti* ») mais réponse de courte durée.
- Inconvénients
  - Effets indésirables variables selon les patients : brûlures ; ostéoradionécrose : « *Mon os part en miettes* ».

### - Autogreffe :

- Bénéfices
  - Rémission provisoire (de 3 mois à 1,5 an).
  - Diminution du lymphome.
- Inconvénients
  - **Hospitalisation longue et difficile à supporter.**
  - Impact physique important : « *risques vitaux, aplasie violente, forte chimiothérapie* » ; « *Etat lamentable à la sortie* ».
  - **Rétablissement long et reprise de vie normale difficile.**

### - Allogreffe :

- Bénéfices : Aucun (allogreffes inefficaces)
- Inconvénients
  - Réaction contre le greffon / hémorragie sous-durale
  - Changement de groupe sanguin, ce qui a rendu les transfusions plus complexes.

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

### - Sur le plan relationnel, social et familial :

- **Perte de vie sociale** et relations réduites au strict minimum : « *Tendance à éviter les visites pour ne pas avoir à tout expliquer et ensuite devoir "encourager" le visiteur* » ; « *Plus de sorties, plus de fêtes, pas de vacances* ».
- **Séparation** liée aux conséquences de la maladie et du traitement : plus de vie sexuelle, changements physiques et de caractère.

### - Sur le plan sexuel : **perte de libido, plus d'érections.**

### - 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.**
- **Angoisse permanente** liée à l'attente des résultats des divers examens.

## 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** (mentionné par la moitié des répondants : 7 sur 14).

Néanmoins, leur principale attente est que les CAR-T cells **prolongent leur espérance de vie** le plus longtemps possible (efficacité du traitement à long terme). Les CAR-T cells sont qualifiées par l'un des répondants de « **traitement de la dernière chance** ».

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

Plusieurs répondants attendent également que les CAR-T cells mettent **fin à leurs souffrances physiques** et leur permettent de **retrouver une vie normale** (reprise du travail, des activités quotidiennes, etc.).

### 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 Yescarta

- Peu de patients ont répondu à cette question car, pour beaucoup, il était encore trop tôt pour se prononcer (en cours de traitement ou peu après l'injection des CAR-T cells). Deux répondants étaient néanmoins en rémission, pour l'un complète et pour l'autre partielle.

- Commentaire du répondant en rémission complète 4 mois après l'injection du Yescarta :

- « **Ce traitement me sauve la vie** ».
- Même commentaire d'un patient en rémission complète traitement par CAR-T cells dans le cadre d'un essai clinique.

##### B. Conséquences négatives de l'utilisation du Yescarta

- Effets indésirables :

- Leucaphérèse : fatigue.
- Chimiothérapie d'attente : fatigue, nausée
- Chimiothérapie de conditionnement : fatigue, perte de cheveux, perte d'appétit.
- Perfusion CAR-T cells : fièvre, maux de tête.
- Hospitalisation post-perfusion CAR-T cells : très grande fatigue, fièvre, perte de cheveux, maux de tête.
- Retour au domicile : fatigue, fièvre, effondrement des globules rouges et blancs.

- Distance entre le domicile et le centre de soins sur la qualité de vie :

- **6 répondants sur 14 habitaient à plus de 200 km du centre de soins** et un répondant entre 100 et 200 km.
- **Impact financier important** : coût élevé des trajets du patient et de l'accompagnant (train, taxi, voiture) ; location d'appartement pour permettre au conjoint d'accompagner le patient.
- Impact sur l'organisation de la vie familiale (enfants) et les visites de la famille.
- Stress et fatigue liés aux transports.
- **Impact important sur la qualité de vie du conjoint**
  - Arrêt de travail du conjoint pour accompagner le patient.
  - Isolement de l'accompagnant contraint de louer un appartement près du centre de soins.

- Craintes et préoccupations exprimées par les répondants au questionnaire :

- **Risques de récurrence** (le plus souvent cité).
- Incertitude sur **l'efficacité et les effets indésirables du traitement à long-terme**.
- Nécessité d'un suivi médical à vie.

- **Délais de production des CAR-T cells** : le 1<sup>er</sup> 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<sup>e</sup> leucaphérèse.

- Impact du coût du traitement pour les patients résidant à l'étranger (2 répondants sur 14) : angoisse dans l'attente de la confirmation de la **prise en charge du traitement par l'assurance privée du patient**.

#### 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

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

### 5. Information supplémentaire

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.**
- Troubles neurologiques importants après l'injection des CAR-T cells : confusion, difficultés dans la parole, perte de la notion du temps, perte de la marche, apathie.
- 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 Yescarta.

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 familiale 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.

- La moitié des répondants avaient reçu 4 lignes de traitement ou plus, 6 sur 14 avaient reçu une autogreffe et/ou une allogreffe 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 récidives 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. La principale attente des patients vis-à-vis des CAR-T cells est la guérison de la maladie

- Les patients souhaitent avant tout que le traitement prolonge leur espérance de vie le plus longtemps possible.
- Nombre de patients et de proches espèrent néanmoins 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.
- **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.

#### 3. 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'angoisse 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.

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

### **4. Impact financier de la distance entre le domicile du patient et le centre de soins**

- La moitié des répondants résidaient à plus de 100 km du centre de soins et 6 sur 14 habitaient à plus de 200 km.
- Le poids financier de cet éloignement peut être très lourd : frais de transport pour le patient et l'accompagnant ; frais d'hébergement pour l'accompagnant (hospitalisation du patient pendant au moins 3 semaines après l'injection des CAR-T cells) ; arrêt de travail pour l'accompagnant.
- **IMPORTANT** : assurer la prise en charge par la collectivité des frais de transport et d'hébergement du patient et de l'accompagnant.

### **5. Prise en charge des patients après le retour au domicile**

- Si la prise en charge des patients durant les différentes étapes du traitement par CAR-T cells a été appréciée par la majorité des répondants, certains ont évoqué un sentiment « d'abandon » après le retour au domicile.
- Or, il s'agit d'une phase très angoissante pour le patient et les proches, durant laquelle l'absence de réponse du patient aux CAR-T cells est susceptible 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.

### **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 (aux Pays-Bas en ce qui concerne Yescarta) est à même de permettre de raccourcir les délais de production et de faire face à la demande des patients européens.

### **7. Impact du coût des CAR-T cells sur les patients résidant à l'étranger**

- Si le coût très élevé des traitements par CAR-T cells est, en France, pris en charge par la collectivité, certains patients traités sur le territoire français résident à l'étranger et ne bénéficient pas de la même couverture sociale.
- Pour ces patients, le coût du traitement est donc une source d'angoisse supplémentaire.

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