FICHE

Accès précoce aux médicaments

Questionnaire de recueil du point de vue des associations de patients et d'usagers du système de santé

8 juillet 2021

- Ce questionnaire est réservé aux associations et aux groupes d'usagers du système de santé. Les associations peuvent être agréées ou non.
- L'objectif de ce questionnaire est de recueillir le point de vue de ces associations et groupes concernant une demande d'autorisation d'accès précoce déposée par un laboratoire pour un médicament dans une indication spécifique. L'information du dépôt de cette dernière figure dans le tableau de la page « [Contribuer à l'évaluation d'un médicament](#) » sur le site de la HAS, ainsi que le motif du dépôt, l'indication précise et la date limite pour répondre.
- Si vous avez une question au sujet de ce questionnaire, merci de nous contacter à l'adresse contact.contribution@has-sante.fr ou appeler le service Engagement des usagers au 01 55 93 70 00.
- Ce questionnaire une fois rempli doit être adressé à la HAS : accesprecoce.medicament@has-sante.fr. Il est transmis aux membres de la Commission de la Transparence dans son intégralité et sera rendu public sur le site de la HAS (la partie « Informations complémentaires et liens d'intérêts » est publiée selon votre autorisation).
- Ce questionnaire est en cours d'expérimentation – Il pourra faire l'objet de modifications après une phase test de 10 dossiers.

1. Identité de l'association ou du groupe d'usagers du système de santé

Nom complet suivi du sigle¹ : ENSEMBLE LEUCÉMIE LYMPHOMES ESPOIR (ELLyE)

Adresse du siège* : 1 avenue Claude Vellefaux- 75475 Paris cedex 10 - France

Nature de la structure* : Association Agréée

Nombre d'adhérents de l'association ou de participants au groupe :

2127 membres

Audition souhaitée:

☐ Oui ☒ Non ;

¹ Les critères suivis d'un astérisque sont à remplir obligatoirement.

Raison : _____

2. Médicament et indication en vue de l'accès précoce

Nom commercial* : Epcoritamab

Dénomination commune internationale (DCI)* : Epcoritamab

Indication pour la demande d'autorisation en accès précoce :

Epcoritamab est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), réfractaires ou en rechute après moins 2 lignes de traitement systémique, inéligible ou en échec aux médicaments à base de CAR-T

→ **Avez-vous un commentaire général à apporter sur la population ou l'indication demandée pour cet accès précoce ? Vous semble-t-elle pertinente ?**

L'indication nous semble pertinente puisqu'elle correspond à une population rare qui n'a pas de traitement standard répertorié. En effet, le nombre de patient qui rechutent ou qui sont réfractaires après la deuxième ligne de traitement est assez faible, ces derniers ont peu de solution de traitement disponibles en troisième ligne avec une efficacité très patient dépendant.

3. Impact de la maladie sur la personne concernée et ses proches

Il n'est pas utile de rappeler ce qu'est la maladie.

Décrivez ci-dessous les conséquences essentielles de la maladie sur la qualité de vie des personnes concernées ou de leurs proches et les traitements actuels lorsqu'ils existent.

Vous pouvez répondre partiellement aux rubriques concernées.

→ **Quels sont les arguments majeurs qui vous permettraient de dire que la maladie pour laquelle ce médicament est évalué est rare, grave ou invalidante ?**

- Argument 1 : Le lymphome diffus à grandes cellules B est une forme fréquente de lymphome non hodgkinien mais seuls 30% à 40% des patients sont réfractaires aux traitements standards (immunochimiothérapie) ou rechutent très rapidement. Parmi ces patients, moins d'un sur deux environ est éligible à l'autogreffe. Le CAR-T YESCARTA est également proposé en deuxième ligne si rechute rapide avec un ORR autour de 50-80%. Le nombre de patients concernés (après 2 lignes de traitement) en France est donc très faible.
- Argument 2 : Ces patients se retrouvent face à un cancer agressif et résistant dont les possibilités de traitement sont très faibles. Pas de traitement standard après les CAR-T.
- Argument 3 : Le caractère invalidant de la maladie augmente avec les lignes de traitement successives, qui exposent les patients à de nombreux effets indésirables et nuisent à leur qualité de vie.

→ **Quel est l'impact de cette maladie sur la qualité de vie des patients ou de leurs proches ?**

– **Fatigue intellectuelle ou physique :**

La fatigue est un symptôme dont se plaignent 58 % des patients interrogés. Il s'agit d'une fatigue intense puisque plus de 60 % des patients interrogés estiment leur fatigue entre 6 et 9 sur une échelle de 10. La fatigue ne permet plus les gestes du quotidien comme le ménage ou le jardinage. L'activité physique s'en trouve très diminuée alors qu'elle joue un rôle dans le combat face à la maladie.

– **Chez l'enfant : impact sur la croissance et le développement psychomoteur**

N/A

– **Activités de la vie quotidienne :**

Pour 38% des patients déclarent avoir des difficultés dans les tâches domestiques et 28% déclarent une dégradation de la capacité pour dormir. La fatigue de la maladie ajoutée à la fatigue dû aux difficultés pour dormir aggravent les choses.

– **Mobilité/déplacement :**

– **Vie professionnelle – Capacité de travail – Vie dans la scolarité :**

L'impact de la maladie sur l'activité professionnelle des patients en âge de travailler est très important. Alors que la plupart des patients diagnostiqués sont à l'âge de la retraite, 41 % des répondants à l'enquête indiquent que la maladie et les traitements ont eu un impact sur leur capacité à travailler, avec des conséquences financières notables.

– **Vie affective :**

38% des répondants indiquent que la maladie a eu un impact négatif sur leur vie de couple ou leur vie affective.

– **Vie sexuelle :**

– **Vie sociale :**

44 % des répondants indiquent que la maladie a eu un impact négatif sur leur vie sociale.

– **Autres aspects :**

4. Les traitements actuellement disponibles

L'autorisation pour la demande d'accès précoce prendra en compte l'existence ou non de traitements dûment autorisés et dont les objectifs et effets sont équivalents au médicament proposé en accès précoce (disponibilité ou non d'un traitement approprié).

→ Quels sont les traitements actuels (curatifs ou palliatifs) utilisés par les personnes concernées dans l'indication mentionnée pour ce dossier ?

Par exemple, autres médicaments, dispositifs médicaux, rééducation, soins supports, soutien psychologique, etc.

Il convient de décrire principalement les traitements qui ont la même indication que le traitement pour lequel un accès précoce est demandé (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...).

Votre réponse :

Les options de traitement actuelles pour le LDGCB en rechute ou réfractaire comprennent une chimiothérapie de rattrapage suivie d'une chimiothérapie à haute dose et d'une autogreffe de cellules souches. Cependant, environ la moitié des patients n'est pas éligible à l'autogreffe (moyenne d'âge de 70 ans), sachant que la majorité des patients qui en bénéficient rechutent dans les 12 mois. Par ailleurs, moins de la moitié des patients éligibles sur la base des critères d'âge et de santé globale, ne peuvent bénéficier d'une autogreffe car ils sont réfractaires à la chimiothérapie nécessaire au conditionnement des patients.

Le traitement par CAR-T Yescarta, en deuxième ligne, est possible pour des patients rechutant rapidement, dans les 12 mois. Il y a moins de critère d'éligibilité ce qui permet d'inclure les patients de plus de 65 ans. Cependant, ce traitement est également lourd avec des effets indésirables assez conséquents. Parmi les critères d'éligibilités, il y a le besoin d'attendre plus d'un mois avant le traitement, pour la fabrication des CAR-T, ce qui peut être un délai trop long pour des patients qui rechutent rapidement avec une évolution rapide.

Parmi les témoignages recueillis sur notre forum il n'est pas rare que certains patients ne puissent pas avoir accès au CAR-T dû aux délais de fabrication.

Chez les patients non éligibles à la greffe et au CAR-T, le traitement de deuxième ligne repose sur une immunochimiothérapie à base de platine et/ou gemcitabine (notamment les protocoles R-GemOx ou R-DHAP non suivis d'une intensification et autogreffe). Il n'y a ensuite plus de traitement standard et les patients ont donc une prise en charge compliquée.

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

- Argument 1 :

Les options de traitement chez les patients dont la maladie est réfractaire aux traitements standards (par chimiothérapie en particulier) ou qui rechutent de façon précoce après une ligne de traitement sont très limitées et peu efficaces, en particulier pour les patients chimio-résistants.
- Argument 2 :

La multiplication des lignes de traitement a pour conséquence une accumulation d'effets indésirables, qui est d'autant moins justifiée que ces traitements ne sont pas efficaces.
- Argument 3 :

L'autogreffe et les CAR-T sont des traitements particulièrement lourds pour les patients, en raison notamment de l'isolement et des effets indésirables. Les CAR-T ne peuvent pas toujours être proposé si la maladie évolue rapidement car il y a un long délai de production.

5. Le médicament étudié en vue d'un remboursement dérogatoire dans le cadre d'une autorisation en accès précoce

Si votre avis s'appuie sur l'expérience de personnes ayant utilisé ce traitement (par exemple, au cours d'essais cliniques ou d'un accès compassionnel antérieur), remplir la rubrique « 5.1. L'expérience avec le médicament étudié » et expliquer la méthode avec laquelle vous avez recueilli cette expérience dans la rubrique « 8. Méthodes. »

Si vous ne connaissez pas de patients ayant utilisé ce traitement, remplir la rubrique « 5.2 Vos attentes et vos craintes vis-à-vis du médicament étudié ».

La Haute Autorité de santé évaluera le caractère innovant, notamment au regard des changements substantiels que cette nouvelle modalité de prise en charge apporte aux patients. Il est important d'identifier ce qui peut constituer du point de vue des personnes un changement substantiel au regard de l'impact de la maladie sur la qualité de vie.

Les catégories suivantes sont proposées à titre indicatif. Il n'est pas nécessaire de les remplir toutes. L'important est de nous signaler les 3 améliorations ou inconvénients majeurs qui peuvent porter sur l'une ou l'autre de ces catégories, par exemple sur :

- *l'état de santé du patient, sa guérison, sa durée de vie si maladie grave*
- *la qualité de vie du patient (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.*

5.1 L'expérience avec le médicament étudié

Avantages constatés lors de l'usage du médicament étudié par rapport aux autres traitements utilisés actuellement

Ne remplir cette partie que si vous avez pu recueillir l'expérience de patients, sinon remplir la rubrique 5.2. Vous pouvez vous appuyer sur les catégories précisées plus haut.

→ Quelles sont les 3 améliorations majeures qui vous permettent de dire que le médicament étudié vous semble **innovant** par rapport aux traitements actuels ?

- Amélioration majeure 1 :

L'anticorps bispécifique Epcoritamab apporte beaucoup moins d'effets indésirables que les traitements de 3^{ème} ligne. Les patients interrogés ont mis en avant de la fatigue, des maux de tête et des diarrhées. Cependant, seul un patient sur 8 (ayant répondu à notre questionnaire) a eu un arrêt de traitement dû aux effets indésirables.

- Amélioration majeure 2 :

La réponse immunologique dû au rapprochement physique innovant de la cellule immunitaire et de la cellule cancéreuse apporte une réponse métabolique rapide. Cette rapidité permet de constater également une absence de réponse rapidement et d'adapter la prise en charge du patient en conséquence.

- Amélioration majeure 3:

Face à des thérapies comme l'autogreffe ou le CAR-T, l'administration de l'Epcoritamab est très simple et vue comme peu contraignante par 3/4 les patients interrogés. En effet, l'administration en sous-cutanée participe à cette amélioration. Pour les ¼ restant, la contrainte principale repose sur le déplacement en hôpital trop fréquent.

- Autres améliorations :

Inconvénients constatés du médicament étudié par rapport aux autres médicaments utilisés actuellement

Ne remplir que si vous avez pu recueillir l'expérience de patients, sinon remplir la rubrique 5.2. Vous pouvez vous appuyer sur les catégories précisées plus haut.

→ Quels sont les 3 principaux inconvénients constatés avec le médicament étudié identifiés par les patients, notamment par rapport à ceux des traitements actuels ?

- Inconvénient principal 1 :

Le syndrome de relargage cytokinique est un des effets indésirables possibles. Cependant, aucun de nos patients interrogés n'a été confronté à cet effet indésirable qui est quasiment systématique pour les CAR-T. Les patients semblent beaucoup moins appréhender cet effet indésirable comparé aux patients sous CAR-T.

- Inconvénient principal 2 :

Certains patients déclarent que les allers-retours et le temps d'attente à l'hôpital sont respectivement trop fréquents et trop longs.

- Inconvénient principal 3 :

Les patients n'ont pas encore de recul sur les effets à long terme et la perte d'efficacité.

- Autres inconvénients :

5.2 Vos attentes et vos craintes vis-à-vis du médicament étudié

Vous n'avez pas pu recueillir l'expérience de patients ayant utilisé le médicament étudié, mais souhaitez donner votre point de vue sur ce médicament.

5.2.1 Vos attentes pour le médicament étudié

Ne remplir que si vous n'avez pas pu recueillir l'expérience de patients, sinon remplir la rubrique 5.1. Vous pouvez vous appuyer sur les catégories précisées plus haut.

→ Quelles seraient les 3 améliorations majeures qui vous permettraient de dire que le médicament étudié vous semblerait **innovant** par rapport aux traitements actuels ?

- Attente majeure 1 :

- Attente majeure 2 :

- Attente majeure 3 :

- Autres attentes :

5.2.2. Vos craintes concernant le médicament étudié

Ne remplir que si vous n'avez pas pu recueillir l'expérience de patients, sinon remplir la rubrique 5.1. Vous pouvez vous appuyer sur les catégories précisées plus haut.

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

- Crainte principale 1 :

- Crainte principale 2 :

- Crainte principale 3 :

- Autres craintes :

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

*La HAS peut **décider** de transmettre le projet de Protocole d'utilisation thérapeutique (**sous engagement de confidentialité**) – Recueil de données (PUT-RD) tel qu'il a été rédigé par l'industriel*

*lors du son dépôt de dossier aux associations **ou groupes** d'usagers **du système de santé**. Le PUT-RD comprend notamment un questionnaire relatif à la qualité de vie du patient recevant le médicament et qu'il remplit lui-même. Ainsi, pour remplir cette partie, vous pouvez soit donner directement votre point de vue, soit commenter ce qui est proposé.*

- **Quels sont les 3 types d'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 ?**
- Type d'information 1 :
- Type d'information 2 :
- Type d'information 3 :

- **Connaissez-vous des questionnaires de recueil de données de santé par les patients ou leurs proches (parfois appelés PROMs²) qui vous semblent adaptés pour cette indication ?**
- ☒ Non
- ☐ Oui : Lesquels ? Lequel vous semble le plus adapté ? Pourquoi ?
-

- **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, combinaison de plusieurs modalités de recueil, etc. ?)**

Les patients étant souvent âgés, il serait préférable que le questionnaire soit proposé à l'hôpital avec une aide à la compréhension et au remplissage (sur tablette et/ou papier).

- **Avez-vous un avis sur les mesures de gestion des risques qui vous semblent nécessaires et acceptables à prendre pour les patients qui recevront ce médicament ?**

7. Protocole d'utilisation thérapeutique - Recueil de données

La HAS peut décider de transmettre le projet de protocole d'utilisation thérapeutique – Recueil de données (PUT-RD) tel qu'il a été rédigé par l'industriel lors du son dépôt de dossier aux associations de patients ou groupes d'usagers. Dans ce cas, et si vous l'avez consulté, merci de bien vouloir renseigner la rubrique suivante.

- **Compte-tenu des informations que vous avez renseignées ci-dessus, avez-vous des commentaires complémentaires relatifs au protocole d'utilisation thérapeutique – Recueil de données ?**

² Les PROMs : *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.

8. Méthodes utilisées pour renseigner ce questionnaire

Indiquer la méthode utilisée pour renseigner les différentes parties de ce questionnaire (par exemple analyse du projet de protocole d'utilisation thérapeutique-recueil de données, enquête, réseaux sociaux, groupe de travail, témoignages, entretiens qualitatifs de patients ou de proches ayant eu accès aux traitements lors d'essais cliniques, ligne téléphonique, nombre de participants, échanges internationaux avec des associations de pays où le traitement est déjà commercialisé, avec les périodes concernées).

→ Selon quelle méthode avez-vous renseigné les chapitres sur l'impact de la maladie et les traitements actuellement disponibles (§4) ?

La première source d'information sont les résultats de l'enquête 2022 de la Lymphoma Coalition sur l'expérience des patients souffrant d'un lymphome ou d'une LLC. Seules les réponses des patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (171 patients pris en charge en France) ont été utilisées pour rédiger cette contribution.

Nous avons également utilisé les résultats d'une enquête en ligne sur l'utilisation de l'Epcoritamab pour la prise des lymphomes diffus à grandes cellules B, qui a été réalisé pour cette contribution

→ Selon quelle méthode avez-vous recueilli l'expérience des patients avec ce traitement (§5.1) ? Le recueil a-t-il été réalisé par l'association, par le laboratoire ou par les deux ?

Nous avons utilisé les réponses à notre questionnaire réalisé par ELLyE.

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

- ☒ Oui
- ☐ Non

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

Aline Renoult, Chargée de mission de produit de santé et recherche chez ELLyE et Guy Bouguet, Président d'ELlye.

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

Aucune en dehors des données qui nous ont été fournies par la Lymphoma Coalition.

9. Synthèse

Listez les points les plus importants de votre contribution. Par exemple :

- Les plus grandes difficultés du vécu avec la maladie sont ...

- Les thérapeutiques actuelles sont (in) adéquates parce que ...
Le médicament étudié répond (peu) aux besoins et attentes des patients parce que...

Votre réponse :

Les plus grandes difficultés du vécu avec la maladie sont :

- La fatigue : La fatigue est un symptôme dont se plaignent 58 % des patients interrogés. Il s'agit d'une fatigue intense puisque plus de 60 % des patients interrogés estiment leur fatigue entre 6 et 9 sur une échelle de 10. La fatigue ne permet plus les gestes du quotidien comme le ménage ou le jardinage. L'activité physique s'en trouve très diminuée alors qu'elle joue un rôle dans le combat face à la maladie.
- Les répercussions de la maladie sur l'activité professionnelle L'impact de la maladie sur l'activité professionnelle des patients en âge de travailler est très important. Alors que la plupart des patients diagnostiqués sont à l'âge de la retraite, 41 % des répondants à l'enquête indiquent que la maladie et les traitements ont eu un impact sur leur capacité à travailler, avec des conséquences financières notables.
- La vie quotidienne et professionnelle des proches 38% des répondants indiquent que la maladie a eu un impact négatif sur leur vie de couple ou leur vie affective. Les proches sont un soutien essentiel pour combattre la maladie

Les chances de survie des patients dont la maladie est réfractaire aux traitements standards par immunoconjugaté ou qui rechutent de façon précoce après une ligne de traitement sont particulièrement mauvaises. Des traitements comme le CAR-T Yescarta peuvent être proposés dans ces cas compliqués. Les patients qui n'ont malheureusement pas de réponse ou ne sont pas éligibles après cette deuxième ligne ont très peu de possibilité de traitements pour une troisième ligne, aucun traitement standard étant prévu en après les CAR-T.

Le taux de réponse objectif (ORR) de 63% montre l'efficacité de l'Epcoritamab. **La réponse métabolique rapide et l'absence de réponse tardive constatée, démontre la possibilité d'une prise en charge du patient flexible sans faire perte de chance au patient.** En effet, si aucune réponse n'est visible, il est alors possible d'adapter la prise en charge avec un changement de traitement rapide. De plus, ce traitement est beaucoup plus rapide à mettre en place que les CAR-T et pourrait permettre de proposer un traitement aux patients dont la maladie progresse trop rapidement pour envisager des CAR-T, ainsi qu'au réfractaire. L'administration par sous-cutanée apporte également une simplicité et un réel avantage pour les patients comme pour les soignants.

Les effets indésirables doivent être surveillés comme le relargage cytokinique, surtout les 12 premières semaines. Le risque d'effets indésirables de haut grade diminue après 12 semaines. Tout comme une possible réponse métabolique, la surveillance doit être principalement les 3 premiers mois, ce qui peut représenter une baisse de stress pour le patient à l'issue de ces 3 mois. **La qualité de vie du patient peut alors être rapidement améliorée si à l'issue de ces 3 mois il y a une réponse et pas d'effets indésirables graves.** Dans un cas contraire, la perte de chance est faible en 3 mois, la proposition d'un nouveau traitement est alors envisageable rapidement. **Ce traitement correspond aux attentes des patients de 3^{ème} ligne puisque le traitement n'a que peu de contrainte et pas d'effet indésirable que les patients appréhendent.**

Remerciements

Nous vous remercions beaucoup pour votre apport et votre temps passé. Ils sont importants. Votre contribution, notamment la synthèse ci-dessus, sera notamment mentionnée oralement lors de la séance de la commission.