
QUESTIONNAIRE

Questionnaire pour la contribution des associations d'usagers

Évaluation d'un médicament en vue
du remboursement et/ou pour
une demande d'autorisation d'accès
précoce

Sommaire

Introduction	Erreur ! Signet non défini.
NOTE IMPORTANTE	Erreur ! Signet non défini.
Informations administratives (contact, financement) destinées à la HAS.	3
Médicament sur lequel porte cette contribution	4
1. Questionnaire – Partie A	5
1.1. Impacts de la maladie sur la qualité de vie	5
1.1.1. Impacts de la maladie sur les patients	5
1.1.2. Impacts de la maladie sur les proches ou les aidants	6
1.2. Les traitements actuellement disponibles (en dehors du médicament évalué)	6
1.3. Le médicament évalué	8
1.3.1. Vos commentaires sur l'indication demandée par laboratoire	8
1.3.2. Si vous avez une expérience avec le médicament étudié (sinon passez à la rubrique suivante)	8
1.3.2.1. Avantages constatés lors de l'usage du médicament étudié par rapport aux autres traitements utilisés actuellement :	8
1.3.2.2. Inconvénients constatés du médicament étudié par rapport aux autres médicaments utilisés actuellement	9
1.3.3. Si vous n'avez pas d'expérience avec le médicament évalué : quelles sont vos attentes et vos craintes ?	10
1.3.3.1. Vos attentes pour le médicament étudié dans cette évaluation	10
1.3.3.2. Vos craintes concernant le médicament étudié dans cette évaluation	10
2. Questionnaire – Partie B (Dossiers accès précoces uniquement)	11
2.1. Votre position concernant les critères de l'autorisation d'accès précoce	11
2.2. Votre position sur les données à recueillir par les patients au cas où l'accès précoce au médicament serait accordé	12
2.2.1. Les données et informations qu'il est important de recueillir	13
2.2.2. Votre avis sur le protocole d'utilisation thérapeutique - Recueil de données	14
3. Questionnaire – Partie C : Demande d'audition	15
4. Questionnaire – Partie D : Synthèse	16
5. Questionnaire – Partie E : Vos autres remarques	18
6. Questionnaire – Partie F : Méthodes	19

Informations administratives (contact, financement) destinées à la HAS.

Identité de l'association ou du groupe

ELLyE Ensemble Leucémie Lymphome Espoir

Nom complet (suivi du sigle si applicable) :

ELLyE – Ensemble Leucémie Lymphomes Espoir

Site internet :

www.ellye.fr

Adresse postale (le cas échéant) :

1 av. Claude Vellefaux
75475 Paris cedex 10

Nature de la structure :

- ☒ Association agréée au niveau national
 - ☐ Association agréée au niveau régional
 - ☐ Association non agréée
 - ☐ Autre (préciser) :
-

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

Lymphoma Coalition, Européenne Hematology Association

Médicament sur lequel porte cette contribution

Nom commercial :

TEPKINLY

Dénomination commune internationale (DCI) :

epcoritamab

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

En monothérapie 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

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

Quels sont les impacts de la maladie sur les patients ?

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 de première ligne) ou rechutent très rapidement. Parmi ces patients, moins d'un sur deux environ sont éligibles à l'autogreffe. Le traitement par CAR T-cells YESCARTA est également proposé en deuxième ligne si le patient rechute rapidement (ce traitement permet d'obtenir un ORR autour de 50-80%). Le nombre de patients concernés (après 2 lignes de traitement) en France est donc très faible.

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.

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.

- **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.
- **Bien-être psychologique** : Le diagnostic du DLBCL peut causer différents impacts psychologiques. La lymphoma coalition en a recensé plusieurs dans son enquête avec 16% des patients qui déclaraient un stress post-traumatique, 18% qui se considèrent trop isolé et 26% sont en dépression.

Activité de la vie quotidienne : Pour 38% des patients, ils 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 due aux difficultés pour dormir aggrave la qualité de vie.

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

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

☒ Non

☐ Oui, lesquels ?

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

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

Aucun proche ni aidant n'a répondu à notre enquête mais 15 aidants ont répondu à l'enquête de la lymphoma coalition. 60% d'entre eux ont peur de l'évolution du lymphome, 47% déclarent de l'anxiété et d'autres symptômes comme de l'isolement ou de la dépression. Ces symptômes révélés lors de l'enquête montrent que ce lymphome a des impacts assez importants sur les proches et les aidants.

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

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 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.

Le traitement par CAR T-cells Yescarta, en deuxième ligne, est possible pour des patients rechutant rapidement, dans les 12 mois.

¹ Parfois appelés PROMs. Les '*Patient reported outcomes measures*' sont des questionnaires remplis par les patients eux-mêmes ou leurs proches pour mesurer des résultats de soins. Les PROMs permettent de détecter des changements de l'état de santé du patient, quelle que soit sa pathologie. Les questionnaires utilisés peuvent être génériques, utilisables quelle que soit la pathologie, ou spécifiques d'une pathologie.

Chez les patients non éligibles à la greffe et au CAR T-cells, 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).

Arrivée en troisième ligne, aucun traitement standard n'est prévu. Le médecin essaiera de proposer un traitement le plus adapté possible à la situation du patient.

Quels sont les avantages des traitements actuellement disponibles ?

Plusieurs traitements peuvent être proposés mais arrivée en 3^{ème} ligne peu de traitements se révèlent efficaces pour une majorité des patients. Le CAR-T Yescarta a moins de critère d'éligibilité que pour la greffe ce qui permet d'inclure plus de patients âgés.

Quels sont les inconvénients des traitements actuellement disponibles ?

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 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 dut aux délais de fabrication.

Il n'y a ensuite, en troisième ligne, plus de traitement standard et les patients ont donc une prise en charge compliquée.

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

Les traitements actuels en 3^{ème} ligne ne sont pas toujours efficaces et ont beaucoup d'effets indésirables avec des protocoles lourds et souvent basés sur des chimiothérapies hyper toxiques. Un nouveau traitement avec un mécanisme innovant comme les bispécifiques peut apporter un espoir pour les patients qui n'ont pas été guéris par les 2 premières lignes. Il n'y a pas beaucoup de traitements possibles arriver à ce stade ce qui nécessite de nouvelles approches.

1.3. Le médicament évalué

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.

L'indication en troisième ligne permet d'intégrer ce nouveau type de traitement dans la prise en charge des patients atteints de DLBCL. Il n'y a pas de précision sur l'éligibilité ou non au CAR T-cells, contrairement à l'accès précoce. Ceci permettrait aux patients de pouvoir choisir, en sachant que les bispécifiques sont des traitements beaucoup moins lourds, plus faciles d'utilisation et plus rapidement mise en œuvre avec une évaluation de la réponse dans les premiers mois ce qui permet d'adapter la prise en charge si nécessaire.

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 ?

L'anticorps bispécifique epcoritamab apporte beaucoup moins d'effets indésirables que les traitements envisagés à partir de la deuxième ligne. Les patients interrogés ont mis en avant de la fatigue (accumulée), des maux de tête et des diarrhées qui se gèrent dans le temps. Cependant, seul un patient sur 7 (ayant répondu à notre questionnaire) a eu un arrêt de traitement dû aux effets indésirables.

La réponse immunologique due 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.

Face à des thérapies comme l'autogreffe ou le CAR T-cells, 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 de l'expérience dans le parcours. Pour les 1/4 restant, la contrainte principale repose sur le déplacement en hôpital trop fréquent.

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 ?

La prise du traitement a été notée comme contraignante par deux patients dus aux fréquences d'injections à l'hôpital. Une solution a été proposée par l'un des patients qui souhaiterait une hospitalisation à domicile. Cet inconvénient peut donc être amélioré dans l'avenir.

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

**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

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

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 ?

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

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 ?

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

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

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



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

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

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

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

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



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

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

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

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. ?)

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

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 ?

3. Questionnaire – Partie C : Demande d'audition

Souhaitez-vous être auditionné ?

☐ Oui

☒ Non

Pour quelles raisons ?

4. Questionnaire – Partie D : Synthèse

Les principaux impacts du DLBCL sont :

La fatigue qui est présente pour 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.

L'impact de la maladie sur l'activité professionnelle et sociale 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

Enfin la santé psychologique est très affectée suite au diagnostic avec 16% de patient en stress post-traumatique et 26% en dépression.

Les chances de survie des patients dont la maladie est réfractaire aux traitements standards par immunochimiothérapie ou qui rechutent de façon précoce après une ligne de traitement sont particulièrement mauvaises. Des traitements comme le CAR T-cell 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 possibilités 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, démontrent la possibilité d'une prise en charge du patient flexible sans faire une 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. Cependant, les effets long terme ne sont pas encore tous connus.

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'effet indésirable grave. **Dans un cas contraire, la perte de chance est faible en 3 mois, la proposition d'un nouveau traitement est alors envisageable rapidement. Ce traite-**

ment correspond aux attentes des patients de 3^{ème} ligne puisque le traitement n'a que peu de contrainte avec une injection en sous cutanée et pas d'effet indésirable que les patients appréhendent comme les effets indésirables lourds des chimiothérapies ou des Car T-cell. Cette nouvelle technologie apporte un nouvel espoir de guérison pour les patients en rechute ou réfractaire sans affecter la qualité de vie des patients. Le manque de traitement en 3^{ème} ligne nécessite de nouvelles approches thérapeutiques et l'epcoritamab réponds également à cette attente.

5. Questionnaire – Partie E : Vos autres remarques



Si vous souhaitez compléter les informations que vous jugez utiles pour la Commission de la transparence, merci d'utiliser cette partie de façon libre.

6. Questionnaire – Partie F : Méthodes

Méthodes utilisées pour renseigner ce questionnaire

Selon quelles méthodes avez-vous renseigné les chapitres sur l'impact de la maladie et les traitements actuellement disponibles ?

Notre contribution repose sur deux enquêtes auprès des patients : l'enquête de la lymphoma coalition de 2022 et l'enquête spécifique pour l'epcoritamab qui permet aussi de recueillir le témoignage fait auprès des patients.

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

Notre enquête a été partagée à nos adhérents et aux investigateurs connaissant les patients concernés pour leur faire suivre.

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

Aline Renoult (chargé de mission), Guy Bouguet (Président)

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

Non

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

15h

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

Difficulté pour trouver les patients concernés et pour avoir accès aux articles ou autres éléments pour comprendre le dossier sans y avoir accès.

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

