

# 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 **Gamunex, immunoglobuline humaine normale**

Indication(s) du médicament concernées : **immunomodulation chez les adultes âgés de 18 ans et plus en cas de poussées myasthéniques aigües sévères**

Nom et adresse de l'association : **AFM-Téléthon**, 1, rue de l'Internationale – 91 000 EVRY

## 1. Méthode utilisée pour remplir le questionnaire

L'AFM-Téléthon est une association de malades neuromusculaires, créée en 1958, exclusivement dirigée par des malades ou parents de malades. La myasthénie est une des maladies représentées au sein de l'association.

En tant qu'association de malades, elle est en contact étroit et permanent avec des centaines de personnes atteintes de myasthénie. C'est sur la base de cette expertise construite grâce à l'accompagnement et aux témoignages de malades qu'elle remplit ce questionnaire.

## 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 ?

La myasthénie auto-immune (Myasthenia Gravis) est une maladie neuromusculaire rare due à une atteinte au niveau de la jonction neuromusculaire par des auto-anticorps, inhibant la transmission de l'influx nerveux responsable des contractions musculaires. Elle se manifeste par une faiblesse musculaire d'intensité et de durée variable pouvant toucher n'importe quel muscle volontaire et qui s'accroît généralement lors de la sollicitation.

Les symptômes sont divers, et souvent invisibles. Le malade peut avoir des difficultés, voire une impossibilité à marcher, à monter ou descendre des escaliers, à se lever ou s'asseoir, des difficultés à se tourner dans son lit, des difficultés à lever les bras, à se laver, s'habiller, à tenir ou porter des objets même légers (brosse à dent, couverts pour manger par exemple), à écrire, à tenir la tête, à tenir son dos, une vision double ou trouble, une chute d'une ou des deux paupières, une incontinence urinaire et/ou anale du fait que les sphincters ne

répondent pas correctement, une difficulté à mastiquer, à déglutir, une difficulté à parler (jusqu'à l'extinction de la parole) à cause du nasonnement, de la paralysie de la langue ou de l'altération sonore de la voix, une paralysie des muscles du visage et de la bouche (visage atone, inexpressif, difficultés à sourire, à ouvrir ou fermer la bouche....).

Certains symptômes non visibles sont parfois jugés mineurs par le milieu médical.

La plupart du temps, le malade ne peut pas anticiper leur survenue, ni l'endroit ou les endroits du corps impactés, ni le moment de la journée ou la période, ni leur intensité et leur durée. Souvent les symptômes apparaissent ou s'exacerbent en fin de journée.

Des malades décrivent également des douleurs (tensions musculaires, courbatures). Selon une enquête de l'AFM-Téléthon, la douleur est retrouvée chez 50% des malades (« Journal of Pain and Symptom Management », Dr Christian Guy-Coichard, vol 35 No. January 2008).

Ils décrivent aussi une fatigue chronique en dehors de leurs symptômes musculaires.

Les difficultés à s'alimenter peuvent générer d'importantes pertes de poids.

Très fréquemment, les patients parlent des difficultés au quotidien liées aux conséquences des traitements comme les crampes, les fasciculations, l'hypersalivation, les troubles digestifs, les troubles du sommeil, les troubles de l'humeur, la prise de poids, le régime alimentaire contraignant, les conséquences de l'hypertension (maux de tête, troubles de l'équilibre).

Des symptômes ont un caractère de dangerosité important (trouble respiratoire, trouble de la déglutition avec fausse route, chutes, troubles de la vision en cas de conduite automobile, apnées du sommeil...). Certains peuvent entraîner une mort soudaine et nécessitent une prise en charge lourde et urgente en réanimation sur un temps qui peut aller de quelques jours jusqu'à plusieurs mois. Ces symptômes dangereux surviennent le plus souvent au début de la maladie et lors de la survenue d'une crise myasthénique, ou lors du début de l'instauration du traitement par corticoïdes qui fait partie de l'arsenal thérapeutique.

Les difficultés sont variables d'un individu à l'autre et d'une période à l'autre pour un même individu. Les poussées et les crises ne sont jamais à exclure pour une grande majorité des malades, même après plusieurs années de rémission avec ou sans traitement.

D'une manière générale, toutes ces difficultés génèrent une insécurité qui a des conséquences physiques, psychologiques et émotionnelles importantes et un impact direct sur tous les domaines du quotidien, notamment la capacité au travail (absentéisme et non-activité), la vie affective (paternité et maternité, solitude) et sociale (la relation aux autres).

Les symptômes, leur caractère variable, imprévisible et fluctuant rendent la maladie difficile à gérer au quotidien par le malade, et peuvent le conduire à adopter un mode de vie à minima, fait de multiples renoncements.

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

La relation à l'entourage est fortement impactée du fait des caractéristiques de la maladie (incertitude, imprévisibilité, variabilité, invisibilité) et peut générer un éloignement de l'entourage (dans les deux sens).

L'organisation de la vie quotidienne est perturbée :

- La maladie remet en cause les positions, les rôles au sein de la famille, la répartition des tâches. Le besoin d'aide est très variable d'un jour à l'autre, d'une période à l'autre. La non-visibilité d'une partie des symptômes impacte particulièrement les proches (hyperprotection pour les uns, déni pour d'autres).
- Les événements sont difficiles à planifier (maternité/paternité, vacances, événements sociaux et familiaux).
- Les traitements et la prise en charge peuvent être contraignants en imposant par exemple dans le cas des corticoïdes un régime alimentaire, des troubles du sommeil et de l'humeur, de la prise de poids, des changements dans l'apparence physique.

- Les épisodes aigus entraînent des passages aux urgences souvent récurrents au début de la maladie. Certains traitements nécessitent une hospitalisation fréquente à certaines périodes, perturbant la vie familiale (les cures d'immunoglobulines, de Rituximab, les échanges plasmatiques).

Les proches expriment souvent leur incapacité à identifier et comprendre les besoins du malade et les gestes ou actions à mener surtout quand les symptômes sont invisibles.

La maladie les impacte émotionnellement et psychologiquement, surtout lorsqu'ils ont vu leur proche malade traverser des périodes où le corps ne fonctionne plus, que les symptômes sont visibles et parfois très impressionnants. Même après un retour à la normale, certains proches restent inquiets, voire traumatisés.

### 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 ?

Il y a les traitements au long cours (des symptômes et de fond), et les traitements de poussée et de crise ou lorsque la maladie n'est pas stabilisée.

La maladie est difficile à prendre en charge par le médecin du fait de la limitation de signes objectifs au moment de la consultation. Ceci explique aussi le retard au diagnostic souvent constaté dans cette pathologie.

D'après les témoignages recueillis, l'efficacité et la tolérance des traitements varie dans le temps et en fonction des malades. Des mois, voire des années de tâtonnements peuvent être nécessaires pour trouver un équilibre avec un traitement suffisamment efficace.

Le choix des traitements, leurs modalités d'administration (doses, durée, introduction, sevrage) varient et ne semblent pas toujours homogènes sur le territoire : par exemple arrêts de la cortisone sans suffisamment de précautions (générant des reprises de la maladie), changements rapides de traitements ou accumulation de médicaments. Dans certaines formes de myasthénie cortico-dépendantes, l'arrêt ou la diminution des doses de corticoïdes entraîne une reprise des symptômes.

#### Les traitements au long cours les plus courants :

- Les Anti cholinestérasiques (Mestinon® 60mg, Mestinon LP® et Mytélase®) qui sont les traitements de 1<sup>ère</sup> intention, ont un effet rapide mais éphémère. Il est difficile d'adapter les doses afin de limiter les effets indésirables. Les Anticholinergiques peuvent entraîner des complications graves par surdosage (crise cholinergique) qui nécessitent une hospitalisation en urgence dans un service de réanimation.  
Ces molécules ne sont pas efficaces pour tous les malades et le sont par périodes pour certains autres. Certains malades ont beaucoup d'effets secondaires (pannes motrices, diarrhées, troubles intestinaux, crampes, fasciculations, hypersalivation) qui peuvent grandement perturber la vie sociale et professionnelle.
- Les Corticoïdes (Solupred® ou Cortancyl®) constituent généralement le premier traitement de fond initié. La durée d'utilisation est très variable, selon les formes de la maladie, mais aussi selon les pratiques de prescription (quelques mois à plusieurs dizaines d'années). L'efficacité arrive en moyenne au bout de 3 semaines / 1 mois. Les malades décrivent des effets secondaires assez difficiles à supporter pour eux et leur entourage : prise de poids, perte du sommeil, trouble de l'humeur, diabète, ostéoporose, hypertension, perte musculaire, glaucome. Pour certains malades inquiets des effets indésirables possibles à long terme, l'observance est difficile. Le suivi médical des effets secondaires potentiels est encore très inégal sur le territoire, et les malades ne sont pas toujours bien informés des bonnes pratiques à adopter.
- L'Imurel® et le Cellcept® sont des immunosuppresseurs (de 1<sup>ère</sup> intention) qui ont des délais d'action très longs (plusieurs mois, voire plus d'1 an) et la durée d'utilisation dépasse souvent une dizaine à plusieurs dizaines d'années. Un suivi médical rigoureux est nécessaire et notamment des contrôles sanguins, contrôles de la peau, contrôles gynécologiques. La grossesse est possible avec l'Imurel®, pas avec le Cellcept®. Pourtant il n'est pas rare de rencontrer des femmes très jeunes qui reçoivent en première intention du Cellcept®. D'après les témoignages, le traitement est généralement efficace, bien qu'il faille beaucoup de patience avant d'en mesurer les effets. Certains malades se découragent

et par peur des effets potentiels l'arrêtent prématurément. Certains effets secondaires peuvent imposer de l'arrêter (hépatite aigüe, baisse dangereuse des éléments sanguins, risque de cancer à long terme).

- Le Rituximab (immunosuppresseur de 2<sup>ème</sup> intention) a un délai d'action plus ou moins long (plusieurs mois) mais, d'après les témoignages de patients, semble efficace jusqu'à plusieurs années après arrêt des injections. Les malades ne se plaignent pas d'effets secondaires importants. La plus grosse contrainte est la nécessité d'être hospitalisé et d'être dans une condition physique acceptable. Les effets potentiellement dangereux (infections graves) existent mais sont bien identifiés. Les modalités d'injection et les précautions varient selon les pratiques médicales.

#### Les traitements pour les malades réfractaires

- La Ciclosporine : une minorité de malades est traitée souvent en complément d'autres médicaments jugés pas assez efficaces. Il est dangereux à long terme (risque de tumeurs et d'infection grave).
- Eculizumab : il est encore très peu utilisé.

#### Les traitements en cas de poussée de crise ou de maladie réfractaire :

- En cas de crise ou de forte poussée, les malades sont admis en réanimation pour une durée qui peut être très variable, de quelques jours à plusieurs mois. Certains patients nécessitent d'être intubés, une sonde gastrique ou une gastrostomie peut être nécessaire.
- Les échanges plasmatiques ne fonctionnent pas pour tous les malades, et pas à chaque fois chez un même malade. L'orientation vers des hôpitaux équipés est obligatoire. Beaucoup de séances doivent souvent être répétées et mobilisent du temps. Les effets secondaires remontés concernent une importante fatigue, de la fièvre, un risque d'infection.
- Les immunoglobulines : voir plus bas

#### Autres traitements

- Thymectomie / thymomectomie : aujourd'hui, le plus souvent par endoscopie. Il existe des complications chirurgicales : temps d'immobilisation, douleurs post opératoires plus ou moins longues, lésions définitives. En cas de thymome, un scanner périodique de contrôle est indispensable, mais pas toujours prescrit.
- Suivi psychologique : il y a une demande importante de soutien de la part des malades surtout en début de maladie, dans le décours d'une chirurgie, ou après une crise (angoisse de la mort, traumatisme), mais les psychologues spécialisés sont peu nombreux, l'accès est très inégal.
- Suivi kinésithérapie : il y a une fréquente demande de la part des malades, mais l'accès est très inégal. Très souvent les professionnels ne savent pas comment prendre en charge ces malades.
- Activité physique adaptée : elle est très rare.
- Suivi nutrition / diététique pour les malades sous corticoïdes, pour les malades ayant des difficultés à s'alimenter (mastication, déglutition). Ce suivi est rare, l'accès très inégal.
- Centres de rééducation après une longue hospitalisation : l'accès est rare et très inégal.
- Education thérapeutique du patient : quelques expériences mais l'offre est très insuffisante.

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

Concernant une nouvelle thérapeutique, elle devrait assurer une stabilité dans la journée et dans la durée, posséder un délai d'action rapide sur l'ensemble des symptômes.

Les modalités de prise doivent impacter le moins possible la vie quotidienne.

Les effets secondaires devraient être limités et contrôlables.

En amont, il faudrait des critères de personnalisation du traitement (quel médicament en fonction du type de myasthénie, et de ses caractéristiques, l'âge, le sexe etc), afin d'éviter tous les tâtonnements avec des traitements essayés parfois sur plusieurs mois ou années.

Le traitement devrait permettre d'aborder et d'envisager l'avenir plus sereinement sur le long terme (sans crainte de poussée et de crise).

## 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 ?

Les immunoglobulines IV peuvent être très efficaces sur la totalité des symptômes (en une semaine à 15 jours). La durée d'effet est variable (entre 1 et 3 mois en moyenne).

Les effets secondaires sont parfois gênants (importants maux de tête, trouble du transit, veinite, miction difficile et nausées après le retour au domicile). Ils sont transitoires.

L'hospitalisation est nécessaire, de durée variable, entre 2 et 5 jours.

Lorsqu'elles fonctionnent, les immunoglobulines peuvent apporter une bonne qualité de vie entre les séances. Beaucoup de malades estiment que les avantages sont supérieurs aux inconvénients et certains parlent d'un « traitement miracle ».

Depuis près de 3 ans, les immunoglobulines sont exposées à des tensions d'approvisionnements. En 2018, des traitements de patients myasthéniques ont été arrêtés ou différés. Ceci a été source d'anxiété pour les malades.

Des traitements arrêtés ont été remplacés par d'autres traitements, notamment démarrage de la cortisone pour certains et pour d'autres une augmentation des doses de ce médicament. Le tout sans obtenir une efficacité équivalente.

Des patients rapportent que les changements d'immunoglobulines d'une marque à l'autre ont pu s'accompagner pour eux d'une efficacité et d'une tolérance variables.

En 2018 et 2019, un comité scientifique spécialisé temporaire auprès de l'ANSM a révisé les usages prioritaires des Ig.

Pour la myasthénie auto-immune y compris séronégative chez l'enfant, et chez l'adulte, les Ig doivent être utilisées en cas de décompensation aiguë (si impossibilité dans les 6h de recourir à des échanges plasmatiques ou en cas d'échec ou de contre-indication), en cas de maladie non contrôlée par une corticothérapie et/ou des immunosuppresseurs, et dans la prévention d'une exacerbation avant geste chirurgical.

Ce travail de hiérarchisation qui doit être salué se heurte à des limites :

- (i) L'absence de contrôle par une corticothérapie et/ou des immunosuppresseurs est difficile à juger en l'absence d'une évaluation objective des symptômes (symptômes souvent non visibles). La décision repose sur une appréciation subjective et une bonne communication entre médecin et patient. La notion de poussée n'est pas identiquement caractérisée partout.
- (ii) Un avis d'un centre de la filière FILNEMUS est requis, excepté pour les cas de décompensations aiguës. Toutefois, il semble que tous les prescripteurs ne se tournent pas vers un centre expert pour demander cet avis.
- (iii) Lorsque le déséquilibre entre l'offre et la demande d'Ig s'accroît (demande mondiale d'Ig en croissance, période COVID peu favorable à la collecte de plasma), les décisions de prescription peuvent évoluer pour des raisons non pas médicales mais de disponibilité de traitement.
- (iv) Début 2019, des patients ont rapporté que leur établissement ne désirait ou ne pouvait plus administrer d'Ig et les orientait vers un autre centre (moins proche), et il est apparu que c'est le durcissement des règles de codage et de remboursement des médicaments pour les établissements qui avaient amené à cette situation.

### 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 ?

La spécialité évaluée a fait l'objet d'une publication : Karelis et al. 2019. Eur Neurol 2019;81:223–230. DOI: 10.1159/000502818.

Elle montre que cette spécialité est efficace et bien tolérée chez les patients myasthéniques qui connaissent une poussée aigue.

## 6. Synthèse de votre contribution

La myasthénie qui se caractérise principalement par une fatigabilité des muscles à la sollicitation a des manifestations variables selon les patients et les moments. Les symptômes peuvent être jugés mineurs par l'entourage ou le corps médical, mais en dehors des crises ou des fortes poussées, ils sont en grande partie invisibles et responsables de nombreuses limitations dans la vie quotidienne.

Les thérapeutiques disponibles permettent de limiter la mortalité mais sont insuffisantes pour contrôler les symptômes et comportent de nombreux effets secondaires.

La prise en charge de la maladie sur le territoire national est inégale : la maladie est assez bien identifiée mais les choix dans les modalités de prescription et de gestion des traitements restent variables selon les lieux malgré l'existence d'un PNDS.

D'autre part, la prise en charge plus globale du malade qui permettrait d'améliorer sa qualité de vie est également très insuffisante par exemple pour le suivi psychologique, l'accès aux soins de kinésithérapie, à la rééducation après hospitalisation longue, au suivi nutritionnel pour les malades sous corticoïdes ou ayant des difficultés à s'alimenter, ...

Les immunoglobulines peuvent être efficaces sur la totalité des symptômes et rapidement. La durée d'effet est variable. Les effets secondaires sont fréquents et parfois gênants, mais transitoires.

Depuis près de 3 ans, les immunoglobulines sont exposées à des tensions d'approvisionnements.

Les indications ont été hiérarchisées afin de définir des usages prioritaires, réservant les Ig aux situations de décompensation aiguë, de maladie non contrôlée par une corticothérapie et/ou des immunosuppresseurs.

Toutefois, les difficultés d'approvisionnement fragilisent la portée de cette hiérarchisation pour les patients dont la maladie est mal contrôlée par un autre traitement, et dont certains se retrouvent privés ou limités dans leur accès à un traitement qui leur est bénéfique. La politique en matière de plasma devrait garantir un approvisionnement suffisant en France, ainsi qu'une rémunération des établissements en rapport avec le prix du produit.

Dans ce contexte de tensions d'approvisionnement, l'AMM et l'attribution d'un SMR suffisant pour une deuxième immunoglobuline, après Tegeline®, sont importantes. Les données apportées sur l'efficacité et la tolérance de Gamunex® confortent la place des immunoglobulines dans la prise en charge de la myasthénie, et permettent d'augmenter la part des prescriptions qui ont une AMM et une évaluation favorable de la HAS dans cette maladie.