

# 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 : Reblozyl**

**Indication(s) du médicament concerné : Syndromes Myélodysplasiques**

Nom et adresse de l'association :

CCM

Association : Connaître et Combattre les Myélodysplasies

127 rue Amelot - 75011 PARIS.

Tel. 06 37 22 79 87

## 1. Méthode utilisée pour remplir le questionnaire

CCM est la seule association en France représentant les patients atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD) ainsi que leurs proches. Ces maladies ont pour origine des mutations dans les cellules souches de la moelle osseuse et conduisent à des déficits dans le nombre de cellules sanguines matures saines. L'anémie est la forme la plus courante de ces manifestations. Beaucoup de nos patients sont donc régulièrement transfusés.

Ce questionnaire a été rempli à l'aide d'une enquête effectuée en 2020 sur le poids de la transfusion, enquête financée par Celgène en collaboration avec CCM et réalisée par BVA. L'enquête a recueilli les points de vue respectifs de l'hématologue, de l'infirmière, du patient et des aidants. 41 de nos adhérents ont participé à cette enquête et leur ressenti est présentée dans le paragraphe 4.1 de la contribution. Cette enquête n'a pas encore été publiée.

Une deuxième source a été un questionnaire auprès de patients transfusés à l'hôpital Saint Louis et qui ont participé à l'essai thérapeutique Medalist et ont déjà bénéficié d'un traitement au Reblozyl (luspatercept); quatre ont répondu au questionnaire rédigé par notre association et que les médecins de l'hôpital St Louis leur ont remis entre janvier et février 2021. Leurs conclusions sont résumées dans le paragraphe 4.2.

Deux de nos membres ont participé à la rédaction de cette contribution. Un des membres rédacteur a travaillé 43 ans à l'Institut Pasteur (chimie et biochimie). Le vécu personnel de la maladie par l'une de nos adhérentes a été ajouté en appendice ainsi que l'étude sur le poids de la transfusion, financée par Celgène et à laquelle CCM a collaboré.

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

CCM a reçu des dons financiers des groupes suivants : Amgen, Astex, Celgene, Sanofi, Janssen, Novartis, Takeda, Roche, Abvie, Teva, Jazz Pharma, Pfizer, INCA.

### **2. Impact de la maladie / état de santé**

Les SMD (syndromes myélodysplasiques) sont des affections malignes et hétérogènes de la moelle osseuse qui produit les différentes cellules sanguines: globules rouges, globules blancs et plaquettes. Les principaux problèmes cliniques de ces maladies sont les troubles causés par la diminution du nombre des cellules circulant dans le sang et affectant une à trois lignées sanguines, le potentiel d'évolution des SMD en leucémie myéloïde aiguë (LAM) et l'inflammation. Dans la population générale, les SMD surviennent chez 5 personnes sur 100 000 par an. Cependant, chez les personnes de plus de 70 ans, l'incidence augmente entre 40 et 70 pour 100 000, croissant en fonction de l'âge. Il n'existe aucun traitement curatif des SMD à l'exception de la greffe de moelle réservée aux patients jeunes et en bonne forme. Différents critères (nombre de blastes dans la moelle, nombre et gravité des cytopénies, caryotype) permettent de distinguer les SMD de faible risque de celles de haut risque.

#### **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 majorité des patients atteints de SMD souffrent de troubles causés par le manque de globules rouges: 80 % sont atteints d'anémie. L'anémie a des conséquences délétères sur la vie du patient au quotidien. C'est d'abord une fatigue tenace qui résiste au repos avec l'impossibilité de mener à bien des efforts physiques autrefois habituels. Aux premiers signes de la maladie, courir après un train devient une épreuve qui déclenche palpitations et essoufflement et l'impression que le cœur bat à tout rompre. En parallèle on ressent aussi des douleurs dans les muscles des jambes et des cuisses. Il faudra de longues minutes pour récupérer le rythme cardiaque et la respiration antérieure à l'effort. La fois prochaine, le patient ne tentera plus l'expérience et se contentera de voir le train partir sans lui. Avec la progression de l'anémie, il devient difficile de se baisser et on a le sentiment de mal respirer par manque d'oxygène. La moindre marche en pente ascendante se ressent au niveau des jambes et de la fréquence cardiaque avant même de l'avoir détectée visuellement. On se sent faible avec des sensations de vertiges qui donnent l'impression d'une chute probable. On essaie au maximum d'économiser ses gestes d'où une lenteur constatée par l'entourage. Elle s'accompagne d'un manque d'énergie certain. La léthargie s'installe et le malade a tendance à s'isoler: plus question de sortir le soir, de dîner avec des amis ou de participer à des activités collectives. Le patient avec une anémie sévère a toutes les chances de s'endormir dès les premières minutes en position de repos, assis ou couché: il lui devient impossible de visionner en entier un documentaire télévisé qui l'intéresse pourtant. Ses performances intellectuelles sont affectées, avec des oublis fréquents et des difficultés à maîtriser un raisonnement du début à la fin. Au fur et à mesure que la maladie progresse les symptômes s'amplifient. La majorité des patients atteints de myélodysplasies ont plus de 70 ans et à cause de la présence de fréquentes comorbidités (maladies cardiovasculaires, insuffisance rénale...) sont trop fragiles pour supporter une allogreffe de moelle, qui est le seul traitement curatif de la maladie. Rien d'étonnant que dans ces conditions le patient soit terrifié par son avenir, surtout quand il constate la progression des symptômes de la maladie, certains développent alors insomnies et dépressions. Le patient plus jeune à qui la greffe de moelle est proposée s'inquiète aussi car il sait que c'est un parcours du combattant à haut risque. De plus, il va avoir à faire face à des difficultés professionnelles s'il n'est plus capable d'assumer les déplacements, les horaires et la charge de travail.

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

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

L'état de fatigue chronique associée aux douleurs musculaires et à aux difficultés psychologiques rend le patient souvent incapable de mener à bien ses activités habituelles. Il a besoin d'un soutien dans sa vie quotidienne qui doit lui être apporté par son entourage immédiat ou par une personne extérieure...Le diagnostic d'une maladie grave chez un proche bouleverse le quotidien. Cette nouvelle est source d'angoisse pour toute la famille qui essaie de compenser par des attentions multiples les craintes du malade. La personne la plus proche, souvent le conjoint de la personne atteinte, est très importante par sa présence, son réconfort, son écoute et le fait d'essayer d'épargner au maximum la personne malade du stress de la vie de tous les jours. Ce peut être un rôle ingrat et certains couples se défont avec la maladie. Le rôle de l'aidant extérieur est sans doute plus facile, dans la mesure où il est recruté pour des tâches ponctuelles. La législation française reconnaît le rôle et les droits des aidants et accorde même des congés spéciaux aux aidants familiaux pour s'occuper des patients de leur famille.

### **3. Expérience avec les thérapeutiques actuelles autres que celles évaluées**

Nous allons nous concentrer sur les thérapeutiques des SMD de faible risque dont le but est d'améliorer la qualité de vie du malade et de réduire les symptômes de la maladie. Les SMD de haut risque sont traités par des médicaments cytotoxiques plus agressifs avec l'objectif de diminuer le nombre de blastes et d'éviter la transformation du SMD en LAM ainsi que de préparer à l'allogreffe dans certains cas.

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

L'anémie est la principale manifestation des SMD de faible risque. Dans les formes avec délétion 5q, minoritaires, le Lénalidomide (Revlimid®) est le médicament le plus efficace. Dans toutes les autres formes sans délétion 5q, les EPO synthétiques (Eprex, Binocrit, Neorecormon, Retacrit, Aranesp...) restent la colonne vertébrale du traitement. Elles agissent sur les étapes précoces de l'érythropoïèse et présentent peu d'effets secondaires, même s'il faut veiller à ce que le taux d'hémoglobine ne dépasse pas 11g/dl sous peine d'un risque accru d'événements thromboemboliques. Le traitement consiste en des injections de petit volume en sous-cutané effectuées en général par des infirmières de ville ou parfois des patients experts, à une fréquence qui dépend des résultats d'hémoglobine du patient et de la nature de l'EPO (EPO à effet immédiat ou retardé). Ces EPO doivent être gardées entre 2 et 8 °C ce qui peut poser certains problèmes de conservation lors de période de vacances à l'étranger. Sous EPO le patient anémié récupère la plupart de ses capacités physiques et son tonus. Malheureusement, tous les patients ne répondent pas à ce traitement. Certains sont d'emblée réfractaires ; d'autres vont répondre temporairement mais en général après 18 mois à 2 ans, le traitement devient inefficace. Vient un moment où le seul remède pour traiter les anémies de faible risque est la **transfusion de globules rouges**.

La transfusion s'impose pour maintenir un taux d'hémoglobine supérieur à 8 g/dl. Ce seuil peut être augmenté, en cas de pathologie cardio-vasculaire associée ou de mauvaise tolérance clinique, sans dépasser toutefois 10 g/dl. Les transfusions de concentrés de globules rouges doivent être régulières. Ces transfusions nécessitent de venir à l'hôpital, et sont habituellement répétées dans le temps à une fréquence variable selon les patients : de quelques semaines à plusieurs mois.

Les transfusions ont un impact sur la santé du patient: lors de la transfusion, il peut se produire des poussées de tension et des accidents de surcharge volémique, en particulier en cas d'insuffisance cardiaque. Les risques allergiques, infectieux et d'incompatibilité due à la grande diversité des groupes sanguins sont aujourd'hui peu nombreux. Cependant, avec la répétition des

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

transfusions, on augmente le risque de développer des anticorps irréguliers contre des sous-groupes sanguins (autres que les systèmes ABO et rhésus), qu'il importe de rechercher pour en tenir compte dans le choix du produit transfusé. Ces allo-immunisations conduisent souvent à une augmentation de la fréquence transfusionnelle. Mais l'inconvénient le plus grave de ces transfusions multiples est la surcharge en fer. Chaque culot globulaire apporte 250 mg de fer que l'organisme ne sait pas éliminer. Le fer s'accumule dans le cœur, le foie et le pancréas, ce qui provoque défaillances cardiaques, cirrhoses et même diabète. Un traitement par chélateur de fer s'impose après transfusion de 20 culots globulaires ou lorsque la ferritinémie du patient atteint 1000 ng/ml: l'Exjade sous sa forme pelliculée est maintenant le médicament le plus prescrit mais certains patients ne tolèrent pas ses effets secondaires sur la digestion et la fonction rénale.

Les transfusions ont un impact très lourd sur la santé, mais aussi sur la qualité de vie du patient. C'est ce qu'a révélé l'enquête BVA effectuée à la demande de Celgene sur 41 patients transfusion dépendants. 78% des patients et même jusqu'à 95% dans le cas de patients transfusés depuis plus de 3 ans, sont déçus des résultats des transfusions car leurs bénéfices sont trop limités dans le temps. Avant la prochaine transfusion, les symptômes de l'anémie réapparaissent: fatigue (90%), essoufflement (> 90%) et baisse de mobilité (88%). Les patients sont constamment anxieux et stressés quant à l'évolution de leur maladie (88 à 95%). A l'annonce de la mise en place des transfusions, ils se montrent rassurés (85%), voire résignés (60%) qu'on leur propose un nouveau traitement, tout en s'inquiétant de l'organisation des séances de transfusion (67%) et des risques de surcharge en fer (35%). Après 6 mois de transfusion, c'est l'état de leur maladie avec la surcharge en fer qui est la cause majeure de leurs soucis. La séance de transfusion dure entre ½ et une journée et est vécue comme un événement fatigant par 41% des patients et même stressant par 24% d'entre eux. La logistique des transfusions est contraignante du fait qu'elles ont lieu à l'hôpital après examen sanguin en ville, attente pour la prise de rendez-vous et gestion des moyens de transport (taxi, VSL, ambulances): seulement 1 patient sur 3 utilise les transports en commun ou son propre véhicule. La fréquence des transfusions est l'événement qui a le maximum d'impact sur la vie du patient: parmi les patients interrogés, 44% reçoivent au moins 24 transfusions par an. Les modifications de planning de dernière minute sont cause d'anxiété et beaucoup développent de l'angoisse à l'idée du report d'une transfusion. Il y a donc un fardeau psychologique constant qui pèse sur le patient en plus des contraintes de la maladie.

Cependant la plupart des patients retraités se montrent fatalistes et se contentent de souhaiter réaliser leurs transfusions près de leurs lieux de vacances. En revanche, Pour les patients qui travaillent, les transfusions sont particulièrement chronophages et impactent fortement leur vie professionnelle, les contraignant à prendre des RTT ou des congés sans solde pour se rendre à l'hôpital. Tous les patients, en activité professionnelle ou non, désireraient des transfusions plus espacées qui leur permettraient de rompre avec le cycle habituel et de se sentir mieux plus longtemps. Tous veulent être mieux informés sur la maladie, en particulier de la part de leur hématologue, et bénéficier d'un traitement de leur anémie sans les effets secondaires habituels (comme la surcharge en fer ou la chute des globules blancs). Certains ont même mentionné le luspatercept (*i.e.* Reblozyl).

Devant le manque de thérapies alternatives à la transfusion de globules rouges, certains hématologues choisissent de traiter leurs malades anémiés de faible risque comme des patients de haut risque. En général, ils tentent d'abord un traitement au lénalidomide (Revlimid) accompagné d'EPO. Environ 30% des patients répondent à cette thérapeutique qui leur confère l'indépendance transfusionnelle, mais finissent par échapper au traitement avant un an. En dernier recours un traitement à l'azacitidine (Vidaza) à dose un peu plus faible que celle utilisée pour les SMD de haut risque (cure de 5 jours au lieu de 7) peut être initié: 20% des patients sont répondeurs pour une durée d'environ 6 mois à 1 an. Notons que le Revlimid comme le Vidaza sont des molécules cytotoxiques et que les débuts de traitement nécessitent des transfusions plus fréquentes pendant des durées atteignant quelques mois pour le Vidaza. D'autre part, ces traitements font baisser les polynucléaires et les plaquettes. Le patient est donc constamment immunodéprimé sans compter les autres inconvénients de ces cures (effets gastro-intestinaux et lésions de la peau au site d'injection pour le Vidaza).

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

Le patient espère toujours la guérison totale de sa maladie, et si la médecine actuelle est incapable de la lui procurer, au moins d'atténuer ses symptômes et de vivre le mieux possible, ou plutôt avec le moins de contraintes possibles. Dans le cas des SMD, il n'y a pas de traitement curatif à l'exception de l'allogreffe de moelle, qui même pour les personnes jeunes et en forme, n'est pas sans risque avec un TRM à un an (Transplant Related Toxic Mortality) de 15 à 20%. D'autre part, les SMD, comme les cancers solides, sont des maladies très hétérogènes avec des mutations potentielles dans plus d'une centaine de gènes et des phénotypes variables, donc difficiles à traiter par un médicament unique. Il se pourrait que dans le futur on puisse mettre au point des thérapies personnalisées capables de guérir complètement un individu en prenant pour cible des marqueurs exprimés par les cellules myéloïdes malades.

Après échec de l'EPO, il n'existe donc à l'heure actuelle aucun traitement approprié sur le marché pour les patients anémiés de faible risque et la plupart reçoivent les transfusions nécessaires à leur survie. Il existe quelques pistes (par exemple la technologie Hemanext) qui permettent par une meilleure conservation des globules rouges à l'abri de l'oxygène d'augmenter leur temps de vie et d'allonger d'environ 20% la durée entre deux transfusions. On peut aussi rêver au temps où des globules rouges synthétiques permettront de se substituer au matériel humain.

Il est évident qu'un traitement efficace qui permettrait aux patients d'interrompre les transfusions ou de les espacer, répond à un besoin médical non couvert. En plus de son efficacité, le médicament doit répondre à des critères stricts:

- Présenter toutes les garanties de sécurité
- Etre bien toléré avec le minimum d'effets indésirables
- Améliorer la qualité de vie du patient
- Etre facile à administrer

Le Reblozyl répond à tous ces critères et est un médicament innovant pour tous les patients régulièrement transfusés, qu'ils soient atteints de SMD de faible risque ou de bêta-thalassémies. Ces maladies sont toutes deux des maladies au long cours.

## **4. Expériences avec le médicament évalué**

Les patients qui ont pu évaluer ce médicament ont fait partie du bras Reblozyl dans l'essai clinique Medalist, un essai international en double aveugle randomisé qui testait le Reblozyl contre un placebo chez les patients atteints d'anémie sidéroblastique (cf. paragraphe 4.2).

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

Voici l'expérience personnelle de l'une de nos patientes traitée par Reblozyl :

“Je souffre d'une anémie réfractaire à dysplasie multilignée avec sidérobastes en couronne, diagnostiquée en 2012. Après une période asymptomatique, puis un traitement par EPO qui a échoué au bout de 20 mois, a commencé le temps des transfusions qui m'apportait un mieux indéniable, mais de trop courte durée. J'étais alors transfusée à la fréquence de 2 concentrés de culots globulaires (CGR) toutes les 4 semaines.

Fin octobre 2016, j'ai intégré l'essai clinique MEDALIST qui testait l'effet du Reblozyl versus un placebo sur les anémies sidéroblastiques (1 injection de moins de 1 ml en SC toutes les 3 semaines) et j'ai eu la chance d'être dans le bras Reblozyl: aucune transfusion pendant 3 mois, aucun effet secondaire, j'avais retrouvé la forme. Le protocole prévoyait que si le patient avait

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

besoin d'une transfusion, il fallait augmenter la dose de Reblozyl d'un palier de 1 à 1,33 mg/kg, puis de 1,33 à 1,75 mg/kg. Je suis restée à la dose maximale pendant près de 2 ans sans noter aucun effet secondaire. Durant plus de 2 ans, j'ai bénéficié de 2 périodes de plus de 3 mois et de 5 périodes de plus de 2 mois sans aucune transfusion. Je n'ai observé aucune chute de mes globules blancs (polynucléaires et lymphocytes), ni de mes plaquettes. En février 2019, j'étais transfusée à la même fréquence qu'à l'été 2016 et j'ai été sortie de l'essai clinique. Malheureusement, peu après, le rythme des transfusions s'est accéléré pour atteindre 2 CGR tous les 18 jours. Dans mon cas et jusqu'à présent, le Reblozyl n'a eu que des conséquences positives et je regrette amèrement de ne plus pouvoir en bénéficier maintenant que je suis transfusée tous les 14 jours."

Pour les 3 autres patients de l'essai Medalist de notre association qui ont été traités par Reblozyl, le médicament a conduit à un vrai soulagement. Les transfusions se sont faites rares et ils ont bénéficié de plusieurs périodes d'indépendance transfusionnelle (définies comme 8 semaines sans transfusion). A la suite du traitement leur taux d'hémoglobine est remonté d'environ 2,5 g/dl. Leur qualité de vie s'est améliorée car ils n'ont eu aucun effet indésirable. Ils n'ont vu aucune diminution du nombre de leurs globules blancs ou de leurs plaquettes. Le traitement est facile à réaliser puisqu'il s'agit d'une injection inférieure à 1ml en sous-cutanée tous les 21 jours. Comme pour tous les essais cliniques, l'injection s'effectuait à l'hôpital mais elle pourrait facilement être confiée à une infirmière de ville ou réalisée par le patient lui-même, quand le médicament sera commercialisé en France. Il y a eu peu d'effets négatifs sur la vie sociale et professionnelle. Ni la famille, ni l'entourage n'ont été mis à contribution pour assurer la sécurité 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 ?**

Le Reblozyl a été développé par les compagnies Celgene et Acceleron Pharma. Celgene s'intéresse depuis longtemps au traitement des SMD et a breveté les premiers médicaments phares contre les SMD (Vidaza, Revlimid); elle a noué de multiples partenariats avec des centres académiques. La compagnie a été rachetée par BMS qui est à l'origine de beaucoup d'anticorps monoclonaux utilisés dans le traitement des cancers.

Le Reblozyl a été le premier médicament depuis 14 ans à recevoir l'autorisation de mise sur le marché de la FDA pour les SMD. Il appartient à une nouvelle classe de médicaments capable de stimuler les étapes tardives de l'érythropoïèse en inhibant les effets du TGF-beta et donc en stimulant la synthèse de globules rouges. Sa structure est originale ; c'est une protéine recombinante composée d'une partie constante d'une immunoglobuline fusionnée à un domaine qui piège les ligands responsables de l'activation de TGFbeta. A ce jour, le Reblozyl a fait l'objet de 63 publications.

La plus marquante est celle des résultats de l'essai Medalist randomisé et en double aveugle, faisant intervenir 65 sites dans 11 pays différents, et publié dans le NEJM de janvier 2020 par Fenaux et al... L'essai MEDALIST s'est concentré sur les patients atteints de syndromes myélodysplasiques à faible risque avec des sidéroblastes en couronne, car il s'agit du plus grand sous-groupe de patients atteints de syndromes myélodysplasiques qui présentent un faible risque d'évolution vers une leucémie myéloïde aiguë ainsi qu'une survie prolongée; le traitement de l'anémie est donc particulièrement important chez ces patients. Les patients ont été randomisés en 2 groupes, l'un recevant le Reblozyl 1 fois toutes les 3 semaines à raison d'1 ml en sous-cutané (153 patients), et l'autre recevant un placebo dans les mêmes conditions (73 patients). Après 12 semaines de traitement, près de 40% des patients du groupe Reblozyl ont atteint l'indépendance transfusionnelle pendant 8 semaines ou plus, cela par rapport à 13% de ceux du groupe placebo. Pour une période d'évaluation plus longue de 48 semaines, 33% des patients traités au Reblozyl ont bénéficié d'une indépendance transfusionnelle d'au moins 12 semaines, la durée médiane la plus longue étant de 31 semaines. Les répondeurs au traitement ont vu leur taux d'hémoglobine monter en moyenne de 2,55 g/dl par rapport à leur niveau de base. A la différence des traitements

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

par EPO, la réponse au Reblozyl s'est manifestée indépendamment du taux intrinsèque d'EPO chez les patients, mais aussi du nombre de mutations somatiques dans les gènes de la moelle. L'effet positif survient rapidement. Il y a eu assez peu d'effets secondaires (fatigue, diarrhée, nausée, vertiges) qui se sont atténués au fil du temps. Contrairement à de nombreux traitements des SMD, il n'a été observé aucune majoration des cytopénies sanguines avec le Reblozyl: plaquettes et neutrophiles sont restés stables avec parfois même des améliorations.

En augmentant le taux d'hémoglobine, le Reblozyl a montré son efficacité dans le traitement de l'anémie, non seulement chez les patients atteints de SMD à sidéroblastes en couronne, mais aussi pour d'autres formes de SMD dont la myélofibrose, ainsi que dans d'autres formes d'anémies, comme les bêta-thalassémies. Contrairement aux EPO qui stimulent les étapes précoces de l'érythropoïèse, le Reblozyl agit en permettant une meilleure maturation des cellules érythroïdes dans les étapes tardives de leur différenciation. On peut donc espérer obtenir un effet synergistique en combinant les 2 drogues. Le Reblozyl est à notre connaissance le seul médicament avec les EPO agréé par la FDA et l'EMA capable de combattre l'anémie sans entraîner de diminution des défenses immunitaires du patient, un avantage exceptionnel en temps de pandémie.

### **5. Information supplémentaire**

Voici le témoignage d'une patiente qui a fait partie de l'essai Medalist.

#### **Histoire de ma maladie**

Ma myélodysplasie a été diagnostiquée à l'automne 2012 à la suite d'une hospitalisation pour des problèmes cardiaques : il s'agit d'une cytopénie réfractaire avec sidéroblastes en couronne et dysplasie multilignée. C'est une maladie grave dont les soins sont pris en charge à 100% par notre sécurité sociale (quelle chance de vivre en France !). Je suis restée asymptomatique pendant près de 2 ans. Puis mon hémoglobine a commencé à chuter. J'ai été traitée par EPO (Eprex) à des doses croissantes pendant 18 mois, qui a fini par ne m'apporter plus aucun bénéfice.

A l'été 2016, j'étais devenue résistante au traitement par EPO et on a dû commencer les transfusions à raison de 2 culots globulaires (CGR) toutes les 4 semaines. A la première transfusion ma fille pleurait en regardant les gouttes couler dans mes veines. Moi-même je me sentais en partie coupable ; bien que ma maladie ait été reconnue comme maladie professionnelle, je me faisais l'effet d'un vampire qui profite du sang des autres. Par la suite ce sentiment m'a complètement abandonné car j'ai compris que les transfusions m'étaient devenues indispensables. Néanmoins elles nuisent profondément à la qualité de vie. Elles rythment votre quotidien avec les rendez vous à prévoir au labo, pour les hémogrammes et/ou les RAI (Recherche d'Agglutinines Irrégulières), l'appel de l'hôpital pour fixer la date et l'heure de transfusion. Le trajet est long jusqu'à l'hôpital : la transfusion dure 4 h et est pour moi physiquement fatigante. On se sent au maximum de sa forme seulement 1 à 2 jours après la transfusion, puis à mesure que le temps passe, on devient essoufflé avec les douleurs musculaires qui reprennent, des gonflements, une grande fatigue qui s'installe. C'est le moment où il faut avoir recours à une nouvelle transfusion et le cycle recommence.

Fin octobre 2016, j'ai intégré l'essai clinique MEDALIST qui testait l'effet du Reblozyl versus un placebo sur les anémies sidéroblastiques (1 injection de moins de 1 ml en SC toutes les 3 semaines) et j'ai eu la chance d'être dans le bras Reblozyl : aucune transfusion pendant 3 mois, aucun effet secondaire, j'avais retrouvé la forme. Le protocole prévoyait que si le patient avait besoin d'une transfusion, il fallait augmenter la dose de Reblozyl d'un palier de 1 à 1,33 mg/kg, puis de 1,33 à 1,75 mg/kg. Je suis restée à la dose maximale pendant près de 2 ans sans noter aucun effet secondaire. Durant plus de 2 ans, j'ai bénéficié de 2 périodes de plus de 3 mois et de 5 périodes de plus de 2 mois sans aucune transfusion. En février 2019, j'étais transfusée à la

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

même fréquence qu'à l'été 2016 et j'ai été sortie de l'essai clinique. Malheureusement, peu après, le rythme des transfusions s'est accéléré pour atteindre 2 CGR tous les 18 jours.

Sur les conseils de mon hématologue, j'ai ensuite essayé le protocole GFM-Len-Epo-08 qui m'a procuré une indépendance transfusionnelle de 5 mois, mais avec des effets secondaires (purpura, problèmes vasculaires), puis qui a ensuite échoué, même en augmentant la dose. Après 3 cycles à 10 mg/ jour pendant 21 jours sur 28 de Revlimid, une chute des polynucléaires et des plaquettes s'est produite sans pour autant avoir d'effet sur l'anémie. J'ai refusé de recourir à un traitement au Vidaza, parfois utilisé pour le traitement des anémies de faible risque, mais avec seulement 20% de chance de succès pour une durée moyenne de 6 mois. La covid était là... J'ai compris que mis à part les EPO (et le Reblozyl), tous les autres médicaments utilisés dans le traitement des SMD avaient des effets immunosuppresseurs (chute des polynucléaires et aussi des plaquettes), qui me semblaient peu recommandables en temps de pandémie, surtout pour des anémies de faible risque. J'espérais pouvoir reprendre rapidement un traitement au Reblozyl qui venait de recevoir en avril 2020 l'autorisation de mise sur le marché de la FDA et après le feu vert de l'EMA en septembre, je m'imaginais qu'une ATU serait possible en France.

Malgré tous les inconvénients que je connaissais déjà, j'ai donc continué les transfusions avec la surcharge en fer qui va de pair, le cœur qui se dégrade, les gonflements dus à l'anémie et tous les symptômes qui l'accompagnent (fatigue, essoufflements, crampes...). Ma ferritine était montée à 2400 ng/ml et j'ai débuté un traitement chélateur du fer avec l'Exjade pelliculé que j'ai la chance de bien supporter. Cependant mon état s'est dégradé ; je dois prendre des diurétiques pour compenser la surcharge volémique due aux transfusions qui engendrent une insuffisance cardiaque droite. De manière inquiétante, j'ai développé des anticorps contre certains types de globules rouges qui me font craindre une perte d'efficacité des transfusions. La recherche d'agglutinines irrégulières faite en laboratoire de ville n'est pas assez rapide pour les identifier. Je viens donc à l'hôpital une première fois dans les 72h avant de procéder à la transfusion pour permettre à l'établissement français du sang d'analyser ces anticorps et de rechercher des CGR phénotypés parfaitement compatibles, et une seconde fois pour la transfusion, avec des trajets de 1 h chaque fois. Mon état nécessite maintenant une transfusion tous les 14 jours et mon seul espoir est de pouvoir bénéficier au plus vite d'un traitement au Reblozyl qui, s'il ne procure pas une indépendance transfusionnelle complète, va au moins pouvoir me permettre d'espacer les transfusions. C'est pourquoi je désire ardemment que le Reblozyl reçoive très rapidement l'agrément de mise sur le marché en France, alors qu'il a déjà reçu celui de l'agence européenne en septembre 2020.

## 6. Synthèse de votre contribution

Les plus grandes difficultés du vécu avec la maladie sont :

- Fatigue physique intense
- Baisse de mobilité
- Gestion des comorbidités
- Anxiété, stress, dépression
- Transfusions fréquentes et problèmes liés à la chélation
- Qualité de vie très affectée

Les thérapeutiques actuelles sont (in) adéquates parce que :

- Absence de traitement curatif

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

- Greffe réservée aux patients SMD de haut risque
- EPO non réponse sur la moitié des patients et effet limité dans le temps
- Effets immunosuppresseurs des traitements utilisés après échec des transfusions
- 

Le médicament répond aux besoins et attentes des patients parce que :

- Indépendance transfusionnelle, pas complète mais espace les transfusions
- Amélioration QoI
- Facilité d'emploi
- Effets secondaires minimales

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.