

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

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 : **ROACTEMRA / tocilizumab**

Indication(s) du médicament concernées : **polyarthrite rhumatoïde**

- Réévaluation dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère

Nom et adresse de l'association :

Association Nationale de Défense contre l'Arthrite Rhumatoïde (ANDAR)

Siège social : 14 avenue du Maine 75014 PARIS

Adresse de correspondance : bâtiment A - Le Scribe - 160 avenue de Fès. 34080 MONTPELLIER

Type d'association :

Association de patients, reconnue d'utilité publique, agréée au niveau national pour représenter les usagers du système de santé.

Principales activités : Soutien et information des malades atteints de polyarthrite rhumatoïde et leurs proches. Développement de compétences utiles pour mieux faire face à la maladie, action pour améliorer la relation médecin-malade, soutien à la recherche.

Décrivez vos adhérents: 3 500 personnes sont adhérentes à l'ANDAR, 2 000 personnes suivent notre page FACEBOOK.

1. Méthode utilisée pour remplir le questionnaire

Indiquer la méthode utilisée pour remplir le questionnaire et notamment la nature des informations mobilisées (par exemple enquête, réseaux sociaux, groupe de travail, témoignages, ligne téléphonique, nombre de participants, ... avec les périodes concernées).

L'ANDAR a constitué un groupe de travail composé de la directrice, de bénévoles dont 3 sont patients-experts. Toutes ont une expérience avec des malades (Education thérapeutique, écoute téléphonique, forum, chat, réunions d'information).

Quelles sont les personnes qui ont joué un rôle significatif dans la production de la contribution ?

- Sonia Tropé, Directrice (rédaction de la contribution)
- Danielle Vacher, Présidente
- Damien Carnet, administrateur
- Gérard Thibaud, vice-président
- Cindy Lecoutre, Trésorière

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

L'association a-t-elle reçu des aides extérieures et quelle est leur nature ? NON

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 polyarthrite rhumatoïde est un rhumatisme inflammatoire chronique auto-immun. Le dérèglement du système immunitaire qui s'attaque principalement aux articulations entraîne une érosion articulaire source de douleur¹ et de déformations. Sans contrôle de la maladie, on assiste à une destruction articulaire, associée à une fatigue intense² qui ne s'améliore pas avec le repos. Une atteinte viscérale est possible et des comorbidités sont connues notamment le sur-risque cardio-vasculaire, les cancers, l'ostéoporose³ les infections.

Cette atteinte articulaire a un impact fonctionnel avec une incapacité ou à minima une difficulté à effectuer certaines activités, ce qui a un retentissement majeur sur l'autonomie et impose encore trop souvent un recours à la chirurgie⁴

En conséquence, la maladie devient un obstacle social et relationnel puisqu'elle affecte la capacité au travail⁵, entraîne une perte de confiance, des difficultés relationnelles, une image de soi dégradée⁶. L'impact financier est évident avec un parcours professionnel fragilisé directement menacé par la maladie.

Le recours à un aidant professionnel ou proche est également souvent crucial pour permettre de poursuivre une vie la plus normale possible⁷.

L'ensemble de ces facteurs engendre une perturbation de l'équilibre familial avec une incidence sur l'ensemble de la vie familiale⁸. Ces conséquences n'épargnent pas la santé sexuelle, inévitablement perturbée avec une réduction de l'activité sexuelle et de la satisfaction⁹.

Au final ce sont l'ensemble des santés qui composent la santé globale et le bien-être décrits par l'Organisation Mondiale de la Santé, qui sont grandement impactées par la polyarthrite rhumatoïde.

1. http://www.polyarthrite-andar.com/IMG/pdf/article_2.pdf
2. <http://www.polyarthrite-andar.com/Polyarthrite-Rhumatoide-Comprendre-et-prendre-en-charge-la-fatigue-de-vos>
3. http://www.polyarthrite-andar.com/IMG/pdf/ensemble_evitons_la_premiere_fracture.pdf
4. http://www.polyarthrite-andar.com/IMG/pdf/article_9.pdf
5. http://www.polyarthrite-andar.com/IMG/pdf/article_9.pdfhttp://www.polyarthrite-andar.com/IMG/pdf/brochure_pret_patients.pdf
6. http://www.polyarthrite-andar.com/IMG/pdf/article_5.pdf
7. http://www.polyarthrite-andar.com/IMG/pdf/article_6.pdf
8. http://www.polyarthrite-andar.com/IMG/pdf/article_3.pdf
9. <http://www.polyarthrite-andar.com/Polyarthrite-Rhumatoide-et-sexualite-un-tabou-pour-les-patients-une-gene-pour>

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...) ?

La difficulté pour l'entourage peut se porter sur des aspects très variés selon la phase de la maladie, si le malade est en poussée, si son autonomie est limitée ponctuellement ou durablement.

http://www.polyarthrite-andar.com/IMG/pdf/article_3.pdf

L'annonce diagnostic est en soi un élément traumatisant, comme la mise sous traitement, chaque poussée inflammatoire, chirurgie (arthrodèse ou prothèse) ou nouvelle séquelle. Devenir un aidant entraîne une évolution dans la relation pré-existante. La vie de chacun connaît des bouleversements, le quotidien est remis en question et il faut retrouver un équilibre et le positionnement propre à chaque famille, chaque personne. Trouver sa place dans ce nouvel environnement, avec des projections différentes, une renonciation possible aux projets d'avant, une déception sur la vie espérée, le droit de faire exister sa souffrance à côté de celle de l'autre, sont autant de défis auxquels les proches doivent faire face.

L'impact sur la qualité de vie sexuelle du malade engendre logiquement une perte de qualité de vie sexuelle pour le conjoint. L'angoisse possible d'une parentalité avec un partenaire malade, n'est pas à négliger.

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 ?

Actuellement, l'arsenal thérapeutique est important mais la pathologie est tellement complexe que certains patients restent sans solution de traitement efficace.

Les traitements ont aussi une durée d'efficacité variable qui nécessite au cours d'une vie de malade de multiples switches d'une spécialité à l'autre.

Les recommandations de prise en charge de la Société Française de Rhumatologie décrivent comment accompagner au mieux les personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde.

Le **méthotrexate**, traitement de référence, peut se prendre sous deux formes. Soit en comprimés à avaler (Imeth, Methotrexate Bellon, Novatrex) soit en injection (Metoject, Nordimeth). Ces médicaments font partie des traitements de fond. Ils peuvent être associés à des traitements symptomatiques et pour plus d'efficacité, être prescrits en association avec une biothérapie ou en associations avec d'autres traitements de fond (trithérapie).

La prise se fait en général, selon les formes, par 1 à 10 comprimés en une seule prise ou 1 injection, par semaine et sera associée pour une meilleure tolérance à une prise d'acide folique un autre jour de la semaine et nécessité de faire des bilans sanguins pour vérifier l'absence de toxicités hépatique et rénale

http://www.polyarthrite-andar.com/IMG/pdf/bi62_a4_notice_methotrexate03052017.pdf

Le **leflunomide** (Arava®) est un immuno-modulateur alternatif au méthotrexate qui a pour effet de lutter contre certaines substances impliquées dans le dérèglement des défenses immunitaires et l'inflammation chronique des articulations. Il peut prendre 2 à 3 mois pour une efficacité complète. Il se présente sous forme de comprimés à avaler tous les jours. Des prises de sang régulières sont nécessaires pour vérifier l'absence de toxicité sur le foie, les reins. Il faut aussi mesurer la tension

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

artérielle au moins une fois par mois ou en cas de maux de tête. http://www.polyarthrite-andar.com/IMG/pdf/a4_notice_leflunomide_2014.pdf

La **cortisone** peut aussi entrer dans la stratégie médicamenteuse. Les deux médicaments les plus prescrits en rhumatologie sont le Cortancyl® (prednisone) et le Solupred® (prednisolone) mais il en existe bien d'autres. Ils sont parfois pris en injections (dans les articulations ou dans les veines) pour éviter d'avoir à prendre de grosses doses au quotidien, ce qui limite le risque d'effets indésirables. En cas de traitement « oral », il s'agit de prendre 1 ou quelques comprimés à avaler ou à dissoudre dans de l'eau, en une ou deux prises par jour.

Le traitement peut parfois commencer à des doses importantes (supérieures à 20 mg/jour). Dans tous les cas, après quelques semaines, on cherche à diminuer progressivement la dose quotidienne pour arrêter le traitement ou pour atteindre la dose la plus basse possible (le plus souvent moins de 8 mg/jour ou 0,1mg/kg). Le plus souvent, le corticoïde est pris en une seule fois, de préférence le matin (pour moins gêner le sommeil si le traitement le perturbe).

S'il est pris en deux fois, on tentera de prendre une dose plus importante le matin que le soir (par ex : 2/3 le matin et 1/3 le soir). A noter que la dose à prendre tous les jours est calculée en fonction du poids de la personne. Par exemple, une dose faible est une dose correspondant à 0,1 mg/kg (par jour) ou moins. En cas de doses élevées (c'est moins vrai pour les doses faibles), afin de réduire les effets indésirables des corticoïdes, certains médicaments comme du calcium, de la vitamine D, du potassium sont prescrits... Adopter un régime alimentaire avec de faibles apports en sel et en sucres mais riche en calcium et en protéines sera recommandé.

Le revers de l'efficacité des corticoïdes est le risque de survenue d'effets indésirables sérieux et assez nombreux. Certains peuvent être immédiats (prise de poids, hypertension artérielle, ostéoporose...) ou s'installer à bas bruit sur plusieurs années (fragilisation de la peau, diabète, cataracte, fractures osseuses, infarctus, accident vasculaire cérébral...). Avec l'alternative de traitements de fond efficaces, il est préférable d'éviter de prendre un traitement par corticoïdes en continu, et si ce n'est pas possible, de le prendre à la dose la plus faible possible. Une surveillance médicale régulière est nécessaire, ainsi que des modifications des habitudes de vie (notamment sur l'alimentation). Ce qui compte aussi en matière de risque de toxicité c'est la dose cumulée, c'est-à-dire la dose totale reçue au fil des mois ou des années. http://www.polyarthrite-andar.com/IMG/pdf/corticoides_ok_280x400mm.pdf

La **Salazopyrine®** (Sulfasalazine) est un traitement de fond et peut être associé aux traitements symptomatiques mais aussi à une biothérapie ou en trithérapie (avec deux autres traitements de fond). Son efficacité peut prendre entre 3 et 4 mois pour devenir complète. Le médicament se présente sous la forme de comprimés à avaler. Le traitement consiste à prendre tous les jours 4 à 6 comprimés de 500 mg. Il est préférable de les prendre après un repas ou une collation. Le démarrage du traitement est progressif, sur plusieurs semaines, avant d'arriver à la prise de 4 ou 6 comprimés chaque jour. La poursuite du traitement devra être évaluée tous les 3 à 6 mois par le médecin. Des prises de sang régulières sont nécessaires pour vérifier l'absence de toxicité du médicament sur le foie, les reins ou les cellules du sang. (http://www.polyarthrite-andar.com/IMG/pdf/a4_notice_salazopyrine_2014.pdf)

Les Biothérapies : elles ont pour effet d'agir de manière très ciblée contre certaines substances ou cellules impliquées dans le dérèglement des défenses immunitaires et dans l'inflammation chronique des articulations. Elles nécessitent une surveillance biologique régulière.

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

L'**infiximab** (remicade® et biosimilaires) est une biothérapie qui peut être administrée seule ou en association avec un traitement de fond conventionnel. Son action est ciblée sur le TNF alpha. Le traitement se fait par perfusions qui ont lieu à l'hôpital et dure entre une et deux heures. La seconde perfusion aura lieu deux semaines après la première et la troisième perfusion, quatre semaines après la seconde. Par la suite elles seront espacées de 6 à 8 semaines en fonction de l'activité de la maladie.
http://www.polyarthrite-andar.com/IMG/pdf/a4_notice_remicade_15.09.11-2-2.pdf

L'**adalimumab** (Humira® et biosimilaires) est une biothérapie dont l'action est ciblée contre le TNF alpha. Il se présente sous la forme d'une seringue ou d'un stylo injecteur pré-rempli et s'administre en injection sous-cutanée. En général l'injection se fait toutes les deux semaines.
http://www.polyarthrite-andar.com/IMG/pdf/a4_notice_humira_ok-2-2.pdf

L'**etanercept** (Enbrel® et biosimilaires) est une biothérapie ciblée contre le TNF alpha, elle se présente en seringue ou stylo injecteur pré-rempli et la prise est hebdomadaire.
http://www.polyarthrite-andar.com/IMG/pdf/a4_notice_enbrel_ok-2-2.pdf

Le **golimumab** (simponi®) est une biothérapie dirigée contre le TNF alpha. Il se présente sous la forme d'une seringue ou d'un stylo auto-injecteur. Les injections se font une fois par mois.
http://www.polyarthrite-andar.com/IMG/pdf/a4_notice_simponi_2014.pdf

Le **certolizumab** (Cimzia®) est une biothérapie dirigée contre le TNF alpha. Elle se présente sous la forme de seringues pré-remplies. Les injections sous-cutanées ont lieu tous les 15 jours
http://www.polyarthrite-andar.com/IMG/pdf/a4_notice_cimzia_ok-2.pdf

L'**abatacept** (Orencia®) est une biothérapie dont l'action est ciblée sur les lymphocytes T. Le traitement se fait par perfusions de 30 minutes à l'hôpital toutes les 4 semaines. Une prise de sang régulière permet de surveiller les effets du médicament sur le foie et les globules blancs.
http://www.polyarthrite-andar.com/IMG/pdf/a4_notice_orencia-2.pdf

Le **Rituximab** (Mabthera® et biosimilaires) est une biothérapie qui cible les lymphocytes B. Sa durée d'action est très longue et permet de proposer une perfusion tous les 6 mois. Elle est accompagnée de cortisone, paracétamol et d'un médicament anti-allergique. http://www.polyarthrite-andar.com/IMG/pdf/a4_notice_mabthera_3_04_2011-2.pdf

Le **Ro-actemra**® est une biothérapie dont l'action est ciblée sur une protéine (la cytokine « IL-6 ») particulièrement suractivée dans la PR. Le traitement se fait par perfusion qui ont lieu à l'hôpital et durent une heure. Les perfusions sont espacées de 4 semaines. Il peut aussi être proposé en injection sous-cutanée. Une prise de sang est nécessaire pour surveiller les effets du médicament sur le foie, les globules blancs et plus ponctuellement le cholestérol. http://www.polyarthrite-andar.com/IMG/pdf/a4_notice_roactemra-2.pdf

Le **sarilumab** (Kevzara®) appartient à la classe des anticorps monoclonaux inhibiteurs de l'interleukine 6 (IL-6). La posologie recommandée de Kevzara est de 200 mg toutes les 2 semaines, administrée en injection sous-cutanée.

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

Les traitements ciblés oraux :

Le **baricitinib** (Olumiant®) inhibe des enzymes appartenant à la famille des Janus kinases, qui sont impliquées dans les processus inflammatoires. La posologie est de 1 comprimé par jour.

Le **tofacitinib** (Xeljanz®) inhibe des enzymes appartenant à la famille des Janus kinases. La posologie est de 2 comprimés par jour (restriction d'utilisation en cas de risque élevé d'embolie pulmonaire), la posologie doit être particulièrement respectée dans la polyarthrite rhumatoïde (pharmacovigilance)

L'**upadacitinib** (Rinvoq®) inhibe des enzymes appartenant à la famille des Janus kinases (JAK1). La posologie est 15 mg 1 fois par jour, par voie orale (1 comprimé). Il peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate ou d'autres ARMM non biologiques.

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

Nous avons présenté une étude au Congrès Américain de Rhumatologie en 2018, (Tropé S et coll. Quality of Life of rheumatoid arthritis patients treated with biologics. 2018 ACR ; MON1555 <https://acrabstracts.org/abstract/quality-of-life-of-rheumatoid-arthritis-patients-treated-with-biologics/>) conduite sur plus de 500 patients recevant un biomédicament pour contrôler leur polyarthrite rhumatoïde. 40% étaient en première ligne de traitement, 31% en seconde ligne et 29% en 3ème ligne ou plus.

Quand la maladie est mal contrôlée par une première ligne, les patients ont changé de traitement chaque 3 ans en moyenne (dans 60% des cas le changement était dû à un manque d'efficacité et dans 31% des cas pour un problème de tolérance). En première ligne de traitement, 22% des répondants déclaraient avoir subi une hospitalisation dans les 12 derniers mois, et 32% pour les secondes lignes et plus.

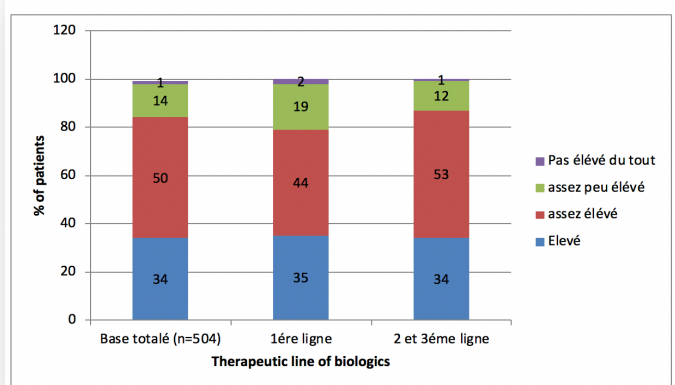
La gêne fonctionnelle, qui affecte particulièrement les activités de la main dans la vie quotidienne, augmente avec le nombre de traitements.

Plus de 50% des participants en activité professionnelle ont été dans l'obligation de changer leur activité professionnelle à cause de leur état de santé.

Concernant la perception de santé, seulement 14% des patients étaient satisfaits de leur amélioration sur les symptômes. Plus globalement, seulement 1/3 des patients étaient satisfaits de leur condition.

Ainsi, si les patients reconnaissent la contribution majeure des biomédicaments, **ils sont plus de 80% à espérer l'arrivée de nouveaux traitements** pour améliorer leur qualité de vie.

Figure : Overall expectation level on future treatments



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

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?

L'efficacité du tocilizumab est démontrée sur l'activité de la maladie et son évolution, mais aussi sur la qualité de vie et la vie professionnelle.

Cette molécule montre un intérêt par ses deux modes d'administration qui permettent une adaptation aux préférences et réalités du patient. Si le prix de la forme sous-cutanée est plus avantageux pour la communauté, la forme IV peut s'avérer une option utile (réticences face à l'auto-injection, besoin d'un environnement rassurant, difficulté d'adhésion).

Le tocilizumab a également l'avantage de pouvoir être utilisé avec efficacité en association au methotrexate mais aussi en monothérapie, ce qui représente une opportunité pour les malades qui ne peuvent pas poursuivre l'utilisation du methotrexate.

La perception des patients est globalement favorable avec un médicament qualifié de « puissant ».

Les effets secondaires pourraient être mieux accompagnés notamment sur la formule sanguine souvent perturbée et une possible prise de poids. Pourtant les patients ayant reçu ce traitement et ayant dû arrêter pour perte d'efficacité ou effet indésirable, déclarent qu'ils le reprendraient si

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 ?

X

5. Information supplémentaire

6. Synthèse de votre contribution
--

- L'efficacité du tocilizumab est démontrée et rapportée par les patients en sous-cutané et en IV
- La molécule peut être utilisée en combinaison au methotrexate mais aussi en monothérapie
- La perception des patients sur le traitement est favorable