

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 : Epidyolex (Cannabidiol) Indication(s) du médicament concernées : traitement adjuvant des crises d'épilepsies associées à une Sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) chez les patients de deux ans et plus.

Merci de lire le Guide pour les associations de patients et d'usagers avant de remplir le questionnaire. Une fois le questionnaire complété, nous vous conseillons de supprimer les encadrés d'aide (zones grisées) pour gagner de la place et améliorer la lisibilité.

Nom et adresse de l'association : Association sclérose Tubéreuse de Bourneville (ASTB) 21 rue de Beausoleil 33170 Gradignan

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).

Les malades atteints de STB ont une déficience génétique qui perturbe les mécanismes de la voie M-Tor régulant la croissance et le développement cellulaire. La formation du système nerveux est en conséquence significativement impactée dès l'embryogénèse et conduit à de multiples dysfonctionnements, notamment l'épilepsie sévère dès le plus jeune âge.

L'usage du CBD (Cannabidiol) dans le traitement des épilepsies suscite de nombreux échanges depuis plus de 5 ans dans la communauté des malades de la STB et de leurs aidants. L'association a été au cœur de ces échanges sur cette période.

L'information relative au Cannabidiol du point de vue des patients est collectée :

- Par témoignage direct de malades (ou d'aidants) ayant obtenu de l'Epidyolex en ATU depuis plus d'un an

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

- Sur les réseaux sociaux, principalement au travers d'un groupe facebook fermé dédié à la STB, animé par l'association et qui regroupe 1000 abonnés, tous en lien direct avec la maladie
- Au travers d'une enquête auprès de 390 malades ou aidants, réalisée en 2017, visant à faire émerger les besoins n'ayant pas nécessairement de solution dans la vie quotidienne avec la STB. Un volet sur les médicaments est inclus dans cette enquête.
- Au travers des échanges avec les autres associations de patients STB dans le monde. L'ASTB est membre actif de l'association STB européenne et de l'association STB internationale. Elle participe à de nombreux groupes de travail.

D'un point de vue scientifique et technique :

- l'ASTB a participé chaque année aux conférences scientifiques internationales sur la STB au cours desquels le sujet du Cannabidiol est très largement abordé.

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

Les membres du bureau et les administrateurs de l'association, soit une quinzaine de personnes actives et au fait de tous les aspects de la maladie.

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

L'association est financée exclusivement par des dons privés, principalement par les cotisations et les dons des malades et des familles ainsi que par des fonds collectés à l'occasion de manifestations sportives ou culturelles de charité.

Le laboratoire Novartis finance occasionnellement et au cas par cas certains projets de l'association :

- En 2017 Il a principalement financé 6 journées d'un consultant indépendant, choisi par l'association, pour aider à la structuration de l'enquête sur les besoins des malades ;
- en 2018 le Laboratoire Novartis a effectué un don de 10.000€ fléché sur le financement de la réalisation d'un annuaire en ligne regroupant les médecins et professionnels de santé ayant une compétence ou une expérience dans le traitement de patients STB ainsi que sur le reformatage du journal de liaison servant informer les adhérents de l'association sur l'actualité de la STB
- En 2019, le laboratoire Novartis a effectué un don de 10.000€ fléché sur la réalisation d'un carnet de santé électronique (application smartphone).
- En 2020 Novartis a annoncé l'arrêt du soutien aux associations dans le domaine de la STB.

L'association a été en contact à deux reprises avec le laboratoire GW qui produit l'Epidyolex. Ces échanges d'informations dans le cadre d'une prise de connaissance n'ont pas donné lieu à des financements ou à des aides. Aucun financement ou soutien n'est en projet à ce jour.

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 STB touche 8000 personnes en France.

La STB est la conséquence du dysfonctionnement d'un gène suppresseur de tumeur. Des croissances cellulaires anormales (tumeurs non cancéreuses) apparaissent dès la naissance dans tous les organes provoquant des dysfonctionnements majeurs notamment :

Haute Autorité de Santé, septembre 2017.

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

- Au cerveau via la formation de tumeurs (SEGA, tubers notamment) avec en conséquence des risques vitaux liés à des surpressions intracrâniennes, des épilepsies sévères très résistantes, un retard intellectuel, trouble du comportement, autisme
- Cœur
- Peau, notamment au visage avec une prolifération de tumeurs très disgracieuses
- Reins : tumeurs pouvant entraîner des graves hémorragies
- Poumons : principalement chez les femmes, des lésions entraînent une dégradation des poumons, une insuffisance respiratoire sévère
- Tumeurs sur la rétine
- Fragilité de l'émail dentaire : abondances de caries et de problèmes gingivaux
- Sexualité : risque de transmission de la maladie dans un projet de parentalité

Les conséquences sont donc lourdes pour le malade et son entourage. La principale difficulté réside dans la gestion de l'épilepsie, des troubles intellectuels et du comportement en lien direct avec les malformations cérébrales. Les difficultés d'apprentissages rendent la scolarisation et la vie professionnelle très difficile. 50% des malades de plus de 25 ans sont en situation de dépendance.

Le traitement des épilepsies, souvent pharmaco résistantes, est un enjeu majeur dans le traitement de la STB. L'épilepsie est une source très aggravante du handicap dans le cadre de cette maladie. L'épilepsie contribue dès le plus jeune âge à des dysfonctionnements neurologiques source de troubles neuropsychiatriques désormais bien décrits par la communauté de recherche internationale sous l'acronyme TAND. Un malade présente simultanément, à des degrés divers de gravité :

- Des troubles du comportement (relations sociales, violence sur soi et sur autrui)
- Des troubles du spectre autistique
- Des troubles du sommeil
- Des difficultés d'apprentissages (autonomie de la vie quotidienne, apprentissages académiques...)
- Des troubles psychiatriques, notamment dépression
- Des troubles de l'attention et de la concentration

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

Le recours à une personne aidante pour la vie quotidienne, scolarisation... est bien souvent nécessaire. Dans la très grande majorité ce sont les parents qui assument ce rôle. Ces situations sont sources de grande tension dans les familles :

- 73% des aidants déclarent un impact sur leurs couples, le nombre de séparations est important.
- 71% des fratries sont impactées, notamment en raison du temps passé par les parents pour s'occuper de l'enfant malade
- 17% des aidants ont été traités pour dépression, 64% déclarent ressentir de l'anxiété.
- 76% des aidants ont un impact sur leur vie professionnelle, avec dans le meilleur des cas une réduction du temps de travail.

L'impact de la maladie peut se résumer en 4 mots : isolement, complexité, imprévisibilité, sans fin. Les femmes sont particulièrement concernées car ce sont elles à 75% qui se consacrent à la prise en charge d'un proche atteint de STB.

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 ?

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

Un malade de la STB est atteint sur 10 organes à des degrés divers. Il consulte en moyenne 4 professionnels de santé en parallèle et jusqu'à 11 pour certains. Le malade ou l'aidant doit gérer un parcours de soins complexe, souvent mal coordonné, en faisant cohabiter une multiplicité de stratégies thérapeutiques liées à chaque spécialité (médicaments, chirurgie, psychologie...). 94% des médecins coordonnateurs du parcours sont des spécialistes (neurologue, néphrologue...) qui se dévouent par défaut pour pallier l'absence de coordination.

Les stratégies thérapeutiques sont multiples, on peut noter parmi les plus fréquentes :

- Votubia (Rapamycine) pour les indications des tumeurs aux reins et au cerveau, ainsi que pour le traitement de l'épilepsie.
- Antiépileptiques usuels,
- pose d'un stimulateur du nerf vague
- Chirurgie du cerveau (épilepsie et hydroséphalie)
- Chirurgie du cœur
- Traitement abrasif ou laser de la peau, utilisation d'évérolimus (inhibiteur de Mtor proche du Votubia) en pommade
- Chirurgie du rein, embolisation, greffe
- Traitement des pneumothorax, greffe du poumon
- Orthophonie, psychomotricité, suivi psychologique, rééducation neurologique

A l'exception du Votubia, chaque thérapeutique est ciblée sur un organe particulier. Elle ne traite qu'un seul dysfonctionnement, généralement en enlevant une tumeur. Le plus souvent ces stratégies n'apportent qu'une amélioration temporaire car la croissance cellulaire anormale des tumeurs reprend de plus belle. Elles sont très invasives et difficiles à administrer sur des personnes en déficit intellectuel.

Le Votubia donne des résultats incontestables dans la STB. Sa propriété inhibitrice de Mtor influe sur tous les systèmes cellulaires du corps et améliore significativement les conditions de vie des malades. La diminution des tumeurs évite la chirurgie à répétition dans bien des cas. La prise de Votubia le plus tôt possible stoppe l'apparition des tumeurs ou limite significativement leur croissance, il n'est pas rare qu'une régression soit constatée. L'usage en pommade dermatologique évite les interventions laser douloureuses. D'un point de vue de la cognition, les familles rapportent un meilleur développement des malades, notamment des enfants. L'arrêt d'une prise quotidienne de Votubia entraîne une reprise de symptômes de la STB.

Concernant l'épilepsie, Le Votubia est également actif, sans toutefois apporter une solution thérapeutique à lui seul. L'emploi simultané de plusieurs antiépileptiques (jusqu'à 5 ou 6 molécules dans certains cas) est fréquent. Dans ce domaine le Sabril est un médicament efficace chez beaucoup de malades. Les effets de ces diverses molécules sur l'épilepsie sont très variables d'un malade à l'autre. Beaucoup de ces traitements ne sont que partiellement efficaces. Par ailleurs, du point de vue de la cognition, problème majeur dans la STB, Il est souvent difficile de déterminer si c'est l'épilepsie ou les effets secondaires de ces molécules qui perturbent le comportement des malades et freinent encore plus leur développement.

Les mesures objectives de type EEG sont des outils précieux pour déterminer l'efficacité d'une stratégie thérapeutique contre l'épilepsie, cependant ils s'avèrent insuffisants. L'observation comportementale fine du malade permet des ajustements médicamenteux plus précis, source de progrès considérables en termes de comportement et d'autonomie.

La stabilisation d'une épilepsie sévère est un processus complexe. Il passe nécessairement par un dialogue étroit entre le médecin neurologue et le patient, ou ses aidants, qui sont les seuls à l'observer au quotidien et à pouvoir restituer au médecin l'impact d'un traitement sur les habiletés dans la vie quotidienne. Cette perception peut être qualifiée de subjective, néanmoins les aidants développent une expertise pointue dans ce domaine, et cette approche est de notre point de vue à voir comme une méthode très efficace.

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

Haute Autorité de Santé, septembre 2017.

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

A la question « si vous deviez choisir un seul sujet de recherche dans la STB sur les 5 prochaines années », la priorité est d'éliminer l'épilepsie pour 25% des malades et des aidants suivi d'empêcher la transmission à ses enfants (23%) puis d'éliminer et prévenir les troubles neuropsychiatriques (20%). L'épilepsie et ses conséquences, les troubles neuropsychiatriques, constituent donc de loin la première priorité pour les malades et les aidants.

Les attentes vis-à-vis du Cannabidiol sont fortes. Son action sur l'épilepsie est connue depuis l'antiquité. Le CBD est déjà en usage dans d'autres pays. Une masse importante d'informations est disponible via les réseaux sociaux et Internet. Cette littérature abondante est d'une fiabilité très variable. La molécule est par ailleurs disponible par voies légale ou illégale, dans des formulations et des concentrations très diverses (pouvant contenir également du THC), dont la fiabilité reste à démontrer. Il en résulte que de nombreux malades ont recours par tous les moyens disponibles au cannabis, au motif incontestable qu'il procure dans bien des cas :

- Une amélioration de l'épilepsie
- Une amélioration des capacités cognitives

Cette situation assez anarchique relevant du phénomène de « l'apprenti sorcier » n'est pas sans danger pour les malades. Elle pèse aussi financièrement sur les budgets, car les huiles utilisées, achetées à l'étranger sont souvent à des prix exorbitants. Les familles et les aidant sont très demandeurs de pouvoir accéder à une formulation de CBD fiable, légale et normalisée.

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 malades et les aidants ayant accès à l'Epidyolex en ATU depuis plus d'un an observent dans leur vie quotidienne que l'Epidyolex a un effet positif dans le traitement de la STB :

- sur l'épilepsie : diminution de la fréquence et de l'intensité des crises, le plus souvent en complément d'autres anti-épileptiques
- Sur la cognition : améliore les capacités de concentration et d'attention et contribue à une meilleure autonomie au quotidien

L'amélioration de la cognition est un point clé dans la STB. Les aidants rapportent que les malades sont plus « présents », plus « disponibles », plus « attentifs » dans les actes de la vie quotidienne. Dans un contexte de STB, chaque progrès en la matière a un impact direct et important sur la qualité de vie du malade et de son entourage. L'Epidyolex apporte une solution à la plus grosse difficulté quotidienne des familles

La prise du médicament sous forme de pipette est pratique et ne pose pas de difficulté.

Les effets indésirables de l'Epidyolex constatés par les familles sont bénins et très rarement rapportés par les malades. Il s'agit de cas de légères diarrhées, très probablement dues à l'huile de sésame utilisée dans la composition du médicament.

Concernant l'aspect financier, en France, 42% des aidants estiment que la complexité du parcours de soins implique un coût non remboursés par le système de santé de 500 à 5000€ par an et de 5000 à 10000€ pour 13% d'entre eux. Toute solution qui permet de limiter la complexité de la maladie a donc un impact important de ce point de vue.

Par ailleurs les familles peuvent se procurer des huiles de cannabidiol accessibles légalement sur internet, un traitement équivalent à l'Epidyolex aurait un coût d'environ 45€/jour pour un jeune de 15 ans soit un budget de 1350€ par mois, totalement inaccessible pour la grande majorité des malades.

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

Des travaux de recherche récents, de premier plan, suggèrent sur la souris que le CBD a une action Inhibiteur de MTOR, (comme le Votubia mais dans une moindre efficacité). C'est peut être une des raisons de son efficacité particulière dans la STB. Ce point reste à approfondir mais il est probable que le CBD ait une action plus large que la seule épilepsie et contribue plus globalement à la régulation des dysfonctionnements cellulaires chez les malades de STB.

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 ?

5. Information supplémentaire

Vous trouverez ci-joint la synthèse de l'enquête sur l'impact de la STB sur les malades et les aidants réalisée par l'association en 2017. Elle apporte en chiffre et en images très synthétiques des réponses à la plupart des chapitres de ce questionnaire.

6. Synthèse de votre contribution

- La principale difficulté dans la STB est le contrôle de l'épilepsie et des troubles neuropsychiatriques associés. C'est la première priorité en termes de recherche exprimée par les malades et leurs aidants.
- 50% des malades de plus de 25 ans sont en situation de dépendance en raison des troubles neuropsychiatriques (comportement, spectre autistique, attention, concentration).
- Les familles et les aidants sont lourdement impactés dans leur vie de couple, professionnelle et familiale
- Les multi-thérapies anti épileptiques sont fréquentes et souvent insuffisamment efficaces, de nouvelles molécules actives sur l'épilepsie dans la STB sont nécessaires
- Le réglage d'une multi-thérapie est un travail permanent car l'épilepsie évolue dans le temps, il repose sur les observations fines des aidants au quotidien et une étroite collaboration avec le neurologue.
- Des progrès cognitifs, même petits et imparfaits, peuvent significativement faciliter la vie des aidants et des familles. Chaque pas est un allègement du fardeau.
- L'usage du Cannabis dans le traitement de l'épilepsie est connu depuis l'antiquité. Son efficacité est avérée. Les malades ont accès à de nombreuses sources documentaires et d'approvisionnement dont la fiabilité est à démontrer. Cependant cette pratique est une réalité.
- Un traitement à base d'huile de CBD commercialisée sur internet reviendrait à la famille à environ 1350€ / mois pour un jeune de 15 ans. En raison des faibles concentrations la quantité quotidienne à ingérer est trop importante.
- Les familles et les aidants sont très demandeurs de pouvoir accéder à une formulation de CBD fiable, légale et normalisée
- Les malades ayant testé l'Epidyolex en ATU rapportent :
 - sur l'épilepsie : diminution de la fréquence et de l'intensité des crises, le plus souvent en complément d'autres anti-épileptiques
 - Sur la cognition : améliore les capacités de concentration et d'attention et contribue à une meilleure autonomie au quotidien

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

- Une facilité d'utilisation en pipettes
- Des effets secondaires quasi inexistantes

L'association ASTB est donc très favorable à la mise à disposition des malades l'Epidyolex qui contribue significativement à la prise en charge de la maladie, notamment dans ses aspects de la gestion des troubles neuropsychiatriques liés à l'épilepsie.

Si vous avez une question au sujet de ce questionnaire, merci de nous contacter à l'adresse contact.contribution@has-sante.fr ou de nous appeler au 01 55 93 71 18.