

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

Ré évaluation de : **ALDURAZYME**

Indication(s) du médicament concernées : traitement enzymatique substitutif (TES) à long terme chez les patients ayant un diagnostic confirmé de Mucopolysaccharidose de type I (MPS I) (déficit en alpha –L-iduronidase)

Nom et adresse de l'association : **VML (Vaincre les Maladies Lysosomales) – 2T avenue de France – 91300 MASSY**

1. Méthode utilisée pour remplir le questionnaire

La dernière contribution de VML pour la réévaluation d'Aldurazyme de 2017 reste d'actualité. Nous en avons repris les grandes lignes en apportant quelques compléments d'information. Nos informations proviennent des échanges qui ont lieu avec nos adhérents, de nos participations à des congrès internationaux et de la veille bibliographique, ainsi que de nos échanges avec les médecins experts dans la prise en charge des malades (notamment en tant que membre du CETMPS - Comité d'Évaluation des traitements pour les MPS – et du conseil scientifique de RaDiCo MPS).

Quelles sont les personnes qui ont joué un rôle significatif dans la production de la contribution ?
La responsable des affaires médicales et scientifique (D. Genevaz, PhD) et la chargée du soutien des familles (A. Coutinho, psychologue), toutes deux salariées de l'association VML.

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 maladie MPS I est extrêmement hétérogène dans son expression allant d'une forme très sévère (Hurler) caractérisée par une dégénérescence neurologique rapide et représentant plus de la moitié des patients (estimation autour de 60%) à des formes sans atteinte neurocognitive (Hurler/Scheie et Scheie).

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

En l'absence de traitements spécifiques, la forme Hurler évolue rapidement vers un arrêt suivi d'une perte des acquisitions et un décès le plus souvent avant l'adolescence. Dans la forme la plus modérée (Scheie), les adultes ont leur pronostic vital directement lié à l'atteinte cardiaque et respiratoire. Entre ces 2 extrêmes, la forme intermédiaire (Hurler/Scheie) est là encore très hétérogène avec des symptômes plus ou moins marquées. Elle peut comporter des atteintes cognitives permettant néanmoins la poursuite d'acquis mais de façon plus lente que la population générale, cet écart se creusant de plus en plus avec les années. L'espérance de vie pour cette forme intermédiaire se situe entre la deuxième et troisième décennie.

Pratiquement tous les aspects de la maladie posent des difficultés.

Pour tous, l'aspect physique est marqué avec une plus petite taille, des déformations osseuses impactant la démarche et les capacités motrices avec un vrai retentissement sur les actes de la vie quotidienne (se coiffer, s'habiller, cuisiner, écrire, marcher...).

La qualité de vie est affectée par une **dépendance progressive** pour tous les actes de la vie quotidienne. Pour les formes avec atteintes neurocognitives sévères entraînant des troubles du comportement important avec des réactions agressives voire violente contre l'entourage ou contre eux-mêmes, ces troubles peuvent être aggravés par la frustration due aux différentes pertes motrices. Les malades ont d'importantes douleurs osseuses, articulaires et neurologiques qu'il est difficile de soulager. Ces douleurs peuvent être extrêmement intenses et durer de long mois voire des années. Elles accompagnent le quotidien des malades qui en ont un niveau de perception modifié ne sachant plus ce qu'est d'être non douloureux.

Les autres handicaps affectant fortement la qualité de vie et l'insertion sociale sont la baisse de l'audition (port de prothèses auditives), la perte de la vision (impossibilité de conduire pour les adultes, de faire ses courses, ...), les problèmes respiratoires (apnée du sommeil, insuffisance respiratoire) et la fatigue/fatigabilité. Les infections ORL et pulmonaires à répétitions avec complications amènent les malades à être régulièrement hospitalisés en urgence.

La répercussion psychologique des pertes (autonomie, capacités), de la douleur et des « deuils » successifs de son devenir conduit régulièrement à des épisodes dépressifs.

Les malades subissent des chirurgies répétitives et multiples :

Pour les atteintes ORL (végétations, drains, amygdales, greffe de tympan...),

Pour les hernies récidivantes à tout âge,

Pour les déformations osseuses des genoux, des hanches (dont des prothèses totales pouvant être nécessaire dès l'adolescence), et de la colonne vertébrale,

Neurologique (hydrocéphalie, compressions médullaires),

Du canal carpien,

Des greffes de cornée.

La maladie rend difficile et à risque les anesthésies (intubation/extubation) pour ces interventions chirurgicales pourtant indispensables. Ce risque est une véritable source d'angoisse pour les malades et/ou leur famille. Il est nécessaire que les anesthésistes aient une expérience de ces difficultés, ce qui conduit souvent à effectuer ces opérations loin du domicile entraînant toutes une série de contraintes logistique, familiale et financière pour permettre une présence parentale ou du conjoint/aidant. Les opérations en urgence peuvent s'avérer catastrophiques dues au manque de connaissances de cette pathologie par les professionnels. L'association a malheureusement été à plusieurs reprises témoin du décès de patients lors de ce type d'évènement.

Dans tous les cas il s'agit d'une **maladie évolutive** ayant en commun des atteintes osseuses et articulaires, ophtalmologiques, auditives, cardio-respiratoires, ORL, de compression de la moelle épinière, des douleurs d'origines neurologiques.

Sur le plan social :

Pour les formes avec atteintes neurocognitive, en fonction de l'évolution et de la gravité de la maladie, une scolarité en milieu classique est ou non possible :

Haute Autorité de Santé, avril 2021.

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

- Lorsque la scolarité « classique » est encore envisagée, elle est souvent semée d'embûches (administratives, incompréhension, manque d'AVS et de matériel adapté). A court ou moyen terme (le plus souvent fin de maternelle pour la forme Hurler, primaire ou collège pour la forme Hurler/Scheie sévère), l'évolution de la maladie ne permettra plus la poursuite de cette scolarité en milieu classique.
- Lorsque la scolarité n'est plus envisageable, les enfants malades (et plus tardivement les adultes) rencontrent des difficultés importantes à intégrer des structures spécialisées ou médico-social par manque de place ou suite à l'évolution de la maladie conduisant à un arrêt de l'accueil, la structure n'étant plus adaptée. Dans l'attente (mois, parfois années), ils restent à domicile, avec parfois une « scolarité » à minima (une matinée par semaine dans une structure).

Pour les malades avec peu ou sans atteintes cognitives, une scolarité normale, un accès à l'emploi et à un logement indépendant restent difficile malgré des efforts législatifs pour favoriser l'insertion des malades dans la société. **L'évolutivité** de la maladie rend fragile et remet en cause cette insertion lorsqu'elle a pu se concrétiser.

Les personnes atteintes de MPS I se plaignent d'un visage et d'une allure disgracieux, les prises en charge multiples (kinésithérapie, orthophonie, psychomotricité,...) viennent alourdir le quotidien, tout ceci compliquant les liens sociaux.

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

L'annonce d'une maladie génétique impacte lourdement tous les aspects de la vie familiale, professionnelle et de couple.

Elle modifie l'équilibre familial. Elle contraint à repenser la vie autrement, à faire des choix difficiles et parfois douloureux. La maladie génétique pose toujours la question de la transmission de la maladie, la culpabilité d'avoir transmis.

Elle chamboule la vie professionnelle des parents car elle contraint souvent l'un des deux parents à réduire ou cesser son activité professionnelle (conséquence : isolement social et perte financière,...). Ces difficultés sont accentuées dans le cas de familles mono parentales.

Elle peut parfois mettre en grande difficultés les couples, la maladie étant trop difficile à supporter pour certains, des défenses sont mises en place comme la fuite dans le travail, des séparations, les dépressions (plus ou moins graves)... Ou au contraire la famille peut centrer tous ses choix autour de la personne malade.

La fratrie est souvent démunie face aux frères et sœurs malades et face à la souffrance des parents. Elle est aussi confrontée au manque de disponibilité des parents. La fratrie est sollicitée ou se sent en devoir de s'impliquer dans la prise en charge de l'enfant malade, par exemple en le surveillant durant les siestes, en lui lisant des histoires, en l'aidant dans les gestes du quotidien pour s'habiller, se coiffer... souvent elle ne sait pas ou ne peut refuser les demandes d'aides des parents, soucieuse de pouvoir les soulager un peu.

La maladie MPS 1 est très hétérogène dans son expression, nous sommes confrontés à des situations extrêmement différentes en fonction de la gravité et de l'évolution de la maladie. Cette maladie est évolutive, mais l'aggravation est imprévisible, elle contraint le malade et son entourage à vivre dans une anticipation permanente de l'évolution de la maladie. De plus chaque perte demande un réaménagement du quotidien et engendre souffrance psychologique pour l'ensemble de la famille.

Pour les malades sans atteinte cognitive, il est encore difficile malgré des efforts importants de la société, de trouver un emploi, de se loger, ... le soutien des aidants reste indispensable dans le quotidien et pour pallier certaines difficultés telles que le manque de transport adapté, pour essayer de fluidifier le parcours social (les rdv avec les missions handicaps des universités). Ces situations posent la question du vieillissement des aidants familiaux.

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

Dans les formes les plus graves avec des symptômes neurologiques des troubles du comportement peuvent être importants, les parents et parfois les professionnels se sentent impuissants.

De nombreuses structures médico-sociales mettent fin à l'accueil à cause de ces troubles du comportement mais aussi du fait de l'évolutivité de la maladie (dépendance physique, passage au polyhandicap). Certains enfants et adultes se retrouvent à domicile sans solution et à nouveau un parcours administratif long et difficile doit être mené par les parents pour trouver une place au sein d'un nouvel établissement. De plus, il existe peu de structure d'accueil temporaire adaptée pour permettre aux parents de souffler, ce qui engendre un épuisement total avec un risque de burn out.

La MPS I est une maladie évolutive, progressivement la personne malade va devenir de plus en plus dépendant de son entourage. Les aidants, souvent les parents parfois des conjoints ou la fratrie adulte, se transforment en soignants, en auxiliaire de vie... les parents s'occupent fréquemment de leur enfant malade (mineur et majeur) à temps plein. Dans certaines situations, les aidants s'oublient par manque de temps et de disponibilité.

Dans ces pathologies, la question des douleurs chroniques et/ou aiguës sont importantes, les aidants, les parents se sentent impuissants, ils recherchent des solutions médicales ou autres techniques par leurs propres moyens. La douleur de la personne malade envahit complètement l'entourage familial, qui vit et s'adapte au rythme et aux douleurs de la personne malade. De plus, certaines prises en charge (psychologique, hypnose...) ne sont pas remboursées ce qui empêche les familles les plus démunies d'en bénéficier.

Pour l'ensemble des familles touchées par la MPS1, le quotidien est rythmé par les nombreuses prises en charge médicales, paramédicales, ... par les lourdeurs administratives.

Les démarches administratives auprès des différentes institutions (MDPH, CAF, Education nationale...) sont nombreuses et doivent être renouvelées régulièrement. Ces renouvellements inquiètent beaucoup les parents car ils craignent de perdre des droits ou que leur situation ne soit pas comprise... et cela rajoute de l'anxiété à un quotidien déjà très complexe.

La maladie modifie les rôles au sein d'une famille, en fonction de l'évolution et de la gravité des symptômes, elle va affecter chaque famille différemment. La souffrance psychique est renforcée par le manque de solution adaptée aux besoins des enfants ou adultes MPS I, le regard des autres, l'isolement, les difficultés administratives (expliquer, justifier sans cesse), les délais administratifs qui diffèrent du temps de la maladie et le manque de reconnaissance des aidants par la société.

3. Expérience avec les thérapies actuelles autres que celles évaluées

3.1 Selon vous, quelles sont actuellement les thérapies les plus adaptées ? Leurs avantages et inconvénients ?

De nombreuses thérapies sont nécessaires et complémentaires pour aider les malades selon le stade d'évolution de la maladie.

En **traitement spécifique** il est possible d'effectuer des **greffes de cellules souches hématopoïétiques** (moelle et cordon). Ce traitement est préconisé principalement pour la forme sévère avant que les atteintes cognitives soient trop importantes (généralement avant 2,5 ans). Les premières greffes ont eu lieu dans les années 80. Le suivi à long terme de ces patients montre un vrai impact sur la préservation des atteintes neurocognitives (plus marqué si la greffe est faite très précocement), sur l'évolution de plusieurs atteintes d'organes périphériques (obstruction des voies aériennes, fonction respiratoire, hépatosplénomégalias...) ainsi que sur la survie des patients. Le changement de l'histoire naturelle de la maladie est indéniable. Cependant, malgré la correction du déficit enzymatique, il persiste une maladie résiduelle. Les enfants MPS I forme sévère greffés

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

depuis plusieurs années et devenus adolescents ou adultes aujourd'hui ont toujours des atteintes ostéoarticulaires sévères nécessitant de la chirurgie, des problèmes ophtalmologiques, une petite taille et des difficultés d'insertion dues à des atteintes cognitives limitantes. Le ressenti est que l'on passe d'une forme Hurler à une forme Hurler/Scheie sévère (atteintes neurocognitives permettant des acquis mais de façon plus lente que la population générale, avec un écart se creusant de plus en plus avec les années jusqu'à atteindre un quasi pallier). Il n'est pas rare que ces patients en fin d'adolescence ou à l'âge adulte fassent des périodes de dépression en grande partie dues à la difficulté d'insertion et au deuil d'accéder à une vie autonome/indépendante.

Les inconvénients de cette thérapie spécifique sont :

La longue période d'hospitalisation en chambre stérile,

La prise d'antirejet,

Le risque vital immédiat

Un échec de la prise de greffe, un chimérisme partiel, une perte de chimérisme au cours du temps

Les complications à long terme de la chimiothérapie nécessaire pour la greffe,

Les **traitements symptomatiques** sont indispensables aussi bien chirurgicaux, médicamenteux (antidouleurs, antibiotiques, antiépileptiques, neuroleptiques, antidépresseurs...), que non médicamenteux (kinésithérapie respiratoire et/ou motrice, psychomotricité, balnéothérapie, orthophonie, psychologue, sophrologie, aides techniques tel que fauteuils roulants, appareillage auditif, visuel, VNI...)

Pour les médicaments le risque réside dans les effets indésirables. Pour les neuroleptiques, trouver la bonne molécule, le bon dosage est difficile, le patient bénéficie souvent d'un cocktail qu'il faut régulièrement ajuster et où parfois on obtient l'effet inverse de celui qu'on espérait.

La médecine alternative ou complémentaire n'est généralement pas prise en charge et les aides techniques le sont insuffisamment, l'accès est donc très inégal et fonction des moyens du malade.

La chirurgie reste un acte à risque de complications notamment vital avec les problèmes d'intubation/extubation.

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

Idéalement, l'attente est celle d'un traitement curatif qui permettra au patient de vivre une vie normale. Cependant, confronté à la réalité d'une maladie génétique évolutive, tout ralentissement de cette évolution qui permet de garder le plus longtemps possible des capacités nécessaires au quotidien (se déplacer même sur courte distance, se brosser les dents, jouer, manger seul...), y compris le maintien d'interactions entre le malade (atteint de la forme sévère) et les autres membres de la famille, est déjà un gain important. Lorsqu'une stabilisation, voire une amélioration de certains symptômes peuvent être obtenues sur plusieurs années, les parents parlent de victoires.

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 conséquences du traitement par l'Adulrazyme dépendent du moment où le traitement est débuté par rapport aux signes cliniques. Les personnes qui sont traitées le plus précocement dans l'évolution de leur maladie ont un bénéfice plus marqué.

Pour la forme sévère, l'Aldurazyme est peu efficace sur le plan neurocognitif, même si le sentiment d'un léger ralentissement des pertes ressort en comparaison des histoires vécues et rapportées par Haute Autorité de Santé, avril 2021.

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

les familles présentes à l'association avant l'arrivée du traitement. Par contre, c'est une vraie alternative pour les malades qui ne sont pas éligibles à la greffe (et donc plus avancés dans l'atteinte neurocognitif). Son utilisation permet pour un certain nombre, et ce de façon assez rapide suite à son initiation, de réduire plus ou moins fortement la fatigue, les douleurs ostéo-articulaires, les affections ORL et d'améliorer la capacité respiratoire. L'amélioration des affections ORL et pulmonaires permet ainsi de réduire le nombre de passage aux urgences et de traitement répétitif au long court d'antibiothérapie. Il permet également aux malades d'être dans un meilleur état général et de réduire les risques lors des interventions chirurgicales même s'ils restent importants. Bien que, l'évolution de la maladie ne soit pas stoppée, l'impact du traitement par Aldurazyme sur la qualité de vie en est indéniable selon le témoignage de nombreux parents. En fonction de la gravité de la maladie, le ralentissement de la dégradation permet d'envisager une scolarité plus longue, des loisirs, une autonomie au quotidien et pour les formes les plus sévères de maintenir plus longtemps des capacités de communication (verbale et/ou non verbale) et de partage.

Le traitement par Aldurazyme induit chez certains une production d'anticorps contre l'enzyme. Parfois ces anticorps peuvent être « neutralisants » et diminuer sensiblement le bénéfice attendu. Ces situations viennent pénaliser le ressenti d'un bénéfice apporté par le traitement dans les formes sévères.

Pour les formes plus modérées, la greffe de moelle n'est généralement pas préconisée car estimée trop risquée. L'Aldurazyme est donc la seule possibilité d'un traitement spécifique. Initié suffisamment tôt, ce traitement a un impact sur les atteintes cardiaques, respiratoires et les douleurs. Les malades sont plus actifs, ils vivent plus âgés (les décès ne sont généralement plus dus aux atteintes cardiaques et respiratoires comme avant), avec une meilleure respiration. Il y a une préservation partielle plus longue d'une certaine autonomie permettant une meilleure insertion sociale et ayant un impact positif important sur la qualité de vie (par exemple, une préservation dans l'amplitude de mouvement de l'épaule permet de conserver ses capacités à se brosser les cheveux ou de se laver en pouvant élever ses bras).

Chez les enfants, le traitement permet une scolarité moins décousue due à la réduction des infections ORL et pulmonaire (moins d'hospitalisation et de soins à domicile).

L'administration du traitement qui consiste en une perfusion toutes les semaines, est une vraie difficulté en termes de temps (1/2 journée d'hospitalisation), d'organisation de vie scolaire, professionnelle pour les parents ou les adultes malades, et de fatigue pour tous. Les possibilités de HAD sont limitées, non disponible sur de nombreux endroits du territoire français. Suite aux remontés de l'association et de médecins experts, le laboratoire effectue actuellement des démarches auprès des agences réglementaires pour modifier les conditions d'administration (rétrocession). En cas d'avis positif, l'administration à domicile pour les patients dont la situation le permet permettrait une amélioration de leur qualité de vie.

5. Information supplémentaire

L'observance, par les patients est particulièrement élevée. Cette adhérence, sur de très longues années, malgré sa contrainte d'administration, témoigne du ressenti par les parents/patients d'un apport positif concernant ce traitement.

6. Synthèse de votre contribution

Les patients atteints d'une MPS I ont une expression clinique extrêmement hétérogène. Il s'agit d'une maladie polyhandicapante et évolutive dans le temps limitant l'espérance de vie. La prise en charge médicale et sociale est complexe et lourde, impactant fortement le quotidien et la qualité de vie non seulement du malade mais de l'ensemble de la famille. Le caractère évolutif avec ses pertes successives conduisant à une dépendance de plus en plus importante, fait partie des grandes difficultés de cette maladie, contraignant à des réadaptations perpétuelles et un recommencement régulier des démarches qui en découlent. La vie sociale et professionnelle est fortement impactée par les nombreux rendez-vous médicaux, les hospitalisations et chirurgies fréquentes et à risque.

La greffe de cellules souches hématopoïétiques est un traitement non éligible pour tous, comportant un risque de mortalité immédiat non négligeable, susceptible d'échec ou de chimérisme partiel. Le traitement par Aldurazyme est actuellement la seule alternative de traitement spécifique disponible. Son administration, malgré ses contraintes, sont compensées par la chance que les patients estiment avoir de bénéficier d'une thérapeutique qui les soulage même partiellement. Malgré des réponses variables, dues en partie à l'hétérogénéité clinique des patients, Aldurazyme permet une modification de l'histoire naturelle de la maladie en ralentissant l'évolution d'un certain nombre de signes cliniques.

Il doit pouvoir continuer à être un médicament dans la stratégie de prise en charge de la maladie avec un niveau d'ASMR permettant son accès de façon équitable sur l'ensemble du territoire national.

Volet administratif

1. Informations générales sur l'association
--

Nom de l'association : VML (Vaincre les Maladies Lysosomales)

Adresse postale: 2T avenue de France – 91300 MASSY

Objet social : Promouvoir la recherche médicale sur les maladies lysosomales, apporter une aide matérielle, morale, technique aux malades et à leur famille.

Principales activités :

- Aide et soutien aux malades et leur famille : assistance psychologique, assistance sociale
- Information scientifique et médicale : collecte et évaluation des informations, rédaction de documents spécialisés, diffusion de l'information vers les malades et les professionnels de santé. Organisation d'événements informatifs.
- Financement de la recherche : lancement annuel d'un appel d'offres à projets.
- Sensibilisation des professionnels de santé et du public aux maladies lysosomales.

Décrivez vos adhérents: nombre, autres éléments de description ...

1000 adhérents. Les 2/3 sont des parents d'enfants malades, des adultes malades et des membres du cercle familial. Le dernier tiers est composé de sympathisants.

Type d'association :

Association Reconnue d'Utilité Publique (décret 06/12/2006), agréée pour la représentation des usagers du système de santé dans les instances hospitalières ou de santé publique (Agrément N2016RN0099 par arrêté du 02/12/2011 renouvelé par arrêté du 18/11/2016).

Personne contact pour les contributions : Stéphane ANTOLIN

Fonction: Président de VML

Email: president@vml-asso.org

Téléphone : 06 52 78 10 00

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

2. Informations sur le financement et les autres liens d'intérêt

Détaillez les sources de financement et les montants pour chaque organisation (entreprises, institutions, fondations, ...) à l'origine d'un financement (dons, subventions, financements de projets, contrats, ...), pour l'année en cours et l'année passée.

Vous pouvez utiliser le tableau ci-dessous.

Année	Organisation	Montant	Pourcentage du budget pour l'année concernée
2020	SANOFI	45000 €	2,5%
2020	AMICUS THERAPEUTICS	8000 €	0,4%
2020	ORCHARD THERAPEUTICS	10000 €	0,6%

Budget total de l'association pour l'année passée (2020) : 1,8 million €

Budget total de l'association pour l'année en cours: 1 million €

Pensez-vous nécessaire de porter à la connaissance de la HAS d'autres liens qui pourraient constituer un conflit d'intérêt ?

Le financement de Vaincre les Maladies Lysosomales est privé à hauteur de 99,9%. Il est constitué très largement de dons de personnes physiques. Hors les trois entreprises citées dans le tableau ci-avant, aucune autre personne morale intervenant dans le financement de l'association ne possède de lien avec le secteur scientifique et médical.

Pour 2021, à la date de ce document, aucun engagement financier n'est à l'étude avec une entreprise du secteur de la santé.

Date : 12 avril 2021