

**FICHE**

# Accès précoce aux médicaments

Questionnaire de recueil du point de vue des associations de patients et d'usagers du système de santé

8 juillet 2021

- Ce questionnaire est réservé aux associations et aux groupes d'usagers du système de santé. Les associations peuvent être agréées ou non.
- L'objectif de ce questionnaire est de recueillir le point de vue de ces associations et groupes concernant une demande d'autorisation d'accès précoce déposée par un laboratoire pour un médicament dans une indication spécifique. L'information du dépôt de cette dernière figure dans le tableau de la page « [Contribuer à l'évaluation d'un médicament](#) » sur le site de la HAS, ainsi que le motif du dépôt, l'indication précise et la date limite pour répondre.
- 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 appeler le service Engagement des usagers au 01 55 93 70 00.
- Ce questionnaire une fois rempli doit être adressé à la HAS : [contact.contribution@has-sante.fr](mailto:contact.contribution@has-sante.fr). Il est transmis aux membres de la Commission de la Transparence dans son intégralité et sera rendu public sur le site de la HAS (la partie « Informations complémentaires et liens d'intérêts » est publiée selon votre autorisation).
- Ce questionnaire est en cours d'expérimentation – Il pourra faire l'objet de modifications après une phase test de 10 dossiers.

## 1. Identité de l'association ou du groupe d'usagers du système de santé

**Nom complet suivi du sigle\*<sup>1</sup>** : AFM-Téléthon, AFM

**Adresse du siège\*** : 1 rue de l'Internationale, Evry – 91 000 EVRY Cedex - **Association de malades et de leurs familles reconnue d'utilité publique - Association de patients agréée au niveau national.** Agrément N2021RN0022 renouvelé par arrêté ministériel du 17 juin 2021 - L'AFM-Téléthon est dirigée par un Conseil d'administration constitué uniquement de malades ou parents de malades

<sup>1</sup> Les critères suivis d'un astérisque sont à remplir obligatoirement.

**Nature de la structure\*** : Association agréée au niveau national, association agréée au niveau régional, association non agréée ; groupe de patients ou usagers du système de santé ; autre dénomination de structure

**Nombre d'adhérents de l'association ou de participants au groupe :**

---

**Audition souhaitée:**

☐ Oui ☒ Non ;

Raison : \_\_\_\_\_

## 2. Médicament et indication en vue de l'accès précoce

**Nom commercial\*** : Ultomiris

**Dénomination commune internationale (DCI)\*** : Ravulizumab

**Indication pour la demande d'autorisation en accès précoce :**

Ultomiris : Myasthénie acquise généralisée (MAG) chez les patients adultes présentant des anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine (aRach) qui restent symptomatiques malgré au moins un traitement immunomodulateur

→ **Avez-vous un commentaire général à apporter sur la population ou l'indication demandée pour cet accès précoce ? Vous semble-t-elle pertinente ?**

La myasthénie est une maladie complexe et l'efficacité des traitements est très variable selon les malades mais aussi au fil du parcours de soins de chacun. L'efficacité de certains traitements peut nécessiter plusieurs mois avant d'être perceptible ou s'estomper de façon imprévisible. Chaque patient a sa propre histoire. Pour ceux pour lesquels l'efficacité des traitements existants est nulle ou très faible, les nouveaux traitements sont fortement attendus. Faute de consensus clairement établi sur les durées de traitement nécessaires avant de considérer que le malade est réfractaire, il semble préférable de retenir une définition large reposant sur la présence de symptômes malgré un traitement en cours ou passé.

## 3. Impact de la maladie sur la personne concernée et ses proches

*Il n'est pas utile de rappeler ce qu'est la maladie.*

*Décrivez ci-dessous les conséquences essentielles de la maladie sur la qualité de vie des personnes concernées ou de leurs proches et les traitements actuels lorsqu'ils existent.*

*Vous pouvez répondre partiellement aux rubriques concernées.*

→ **Quels sont les arguments majeurs qui vous permettraient de dire que la maladie pour laquelle ce médicament est évalué est rare, grave ou invalidante ?**

- **Argument 1 :** Les malades réfractaires ou intolérants aux traitements existants sont avant tout symptomatiques depuis des années. Ces malades expérimentent donc depuis longtemps les conséquences néfastes de la myasthénie. Leurs témoignages mettent tous en avant une forte dégradation de leur qualité de vie.
- **Argument 2 :** La gravité de la myasthénie réfractaire a été décrite dans quelques études qui se sont penchées sur les occurrences d'exacerbation de la maladie, les événements qui mettent en danger la survie, les crises qui se traduisent par des problèmes respiratoires, et les passages aux urgences. Dans une étude rétrospective sur le registre espagnol de la maladie, les malades réfractaires aux traitements connaissent plus souvent, sur la période de suivi, des événements mettant en danger la survie (28% contre 14%) comme les fausses routes, ou des crises myasthéniques (11% contre 7%) (NB : sur 990 patients, 84 étaient réfractaires aux traitements ; les patients étaient considérés comme réfractaires lorsque leur statut MGFA-PIS était inchangé ou aggravé après l'administration de corticostéroïdes et de deux autres immunosuppresseurs ; E Cortes Vicente et al, 2019). Dans leur revue, Schneider et al (2019) citent une étude rétrospective où 13 patients avec une myasthénie réfractaire ont connu 10 épisodes de passage aux urgences en un an contre 2 passages pour les 7 patients non réfractaires. Ils rappellent que dans l'essai de phase 3 de l'eculizumab dans la myasthénie réfractaire, 78% des patients avaient eu des exacerbations de la maladie et 18% avaient connu un épisode de crise myasthénique dans les deux ans avant l'étude.
- **Argument 3 :** ➔ Le caractère invalidant peut être étayé par la fréquence des types d'atteinte ou la propension plus faible à entrer en rémission. Dans le registre espagnol, les malades réfractaires présentent plus souvent une forme généralisée de la maladie, dans laquelle les muscles des bras et des jambes sont aussi affectés (92% contre 71%), des symptômes bulbaires touchant fortement la gorge, le visage (62% contre 48%). En fin de suivi, 42.9% des malades réfractaires et 79.8% des malades non réfractaires étaient en rémission ou avaient une expression minimale des symptômes.

## ➔ Quel est l'impact de cette maladie sur la qualité de vie des patients ou de leurs proches ?

Les manifestations ci-après ont été recueillies auprès de patients concernés par un score de qualité de vie MGADL  $\geq 6$ .

### – **Fatigue intellectuelle ou physique :**

Troubles de concentration. Déficit de l'attention, difficultés à penser, trouver les mots, nécessité de faire des pauses (siestes). Fatigue des yeux. Incapacité à se projeter sur les activités d'une journée. Sentiment « d'être embrumé ».

### – **Chez l'enfant : impact sur la croissance et le développement psychomoteur**

---

### – **Activités de la vie quotidienne :**

Difficultés à s'occuper de soi (se laver, s'habiller, se raser...)

Difficultés pour manger/ les repas (incapacité à tenir des couverts ou porter le verre à la bouche, difficultés de la déglutition et de la mastication, régime spécifique dû aux corticoïdes ...)

Difficultés à préparer les repas (mains, bras, cou) et/ou à s'occuper de la maison

Difficultés / impossibilité à faire les courses : problèmes pour circuler dans les magasins (diplopie, ptosis), porter les courses (faiblesse des bras et des mains), se tenir debout (crainte de la foule qui peut bousculer et faire tomber), marcher

Difficultés des escaliers (descente / montée) ou des trottoirs

Difficultés à s'occuper de ses enfants (accompagnement à l'école ou autres activités, porter les enfants dans les bras, lire des histoires (perte du son de la voix, articulation, nasonnement)

Obligation de séquencer les tâches et de se reposer régulièrement

Comportements de « procrastination »

### **Verbatims**

« J'utilise des stratégies pour me laver les dents, je m'assois, je mets mon bras sur le lavabo. Mais mon brossage n'est pas très efficace, je dois souvent aller chez le dentiste. Pour travailler dans mon jardin, je m'assois aussi, par terre »

« Si je veux scier quelque chose, je ne peux le faire que trois minutes car mes bras, mes mains et ma respiration faiblissent vite »

« Pour faire le ménage, tenir le balai est difficile, je ne peux faire qu'une seule pièce à la fois »

« A cette époque, seuls des sons sortaient de la bouche, ma langue et les autres muscles n'étaient pas opérationnels, la solution était d'écrire... mais parfois mes mains ne le permettaient pas »

« Les difficultés peuvent se cumuler, par exemple on tombe, on a du mal à saisir son téléphone, et si on y arrive on a du mal à parler »

« Les repas durent longtemps ou sont abrégés, on se sous alimente, on peut beaucoup maigrir, j'ai perdu 15 kg »

« On n'arrive pas à avaler médicament, on est stressé de manger, le liquide peut ressortir par le nez »

« Nous connaissons l'exemple d'un patient qui a fait une fausse route à l'hôpital et qui en est mort »

### **– Mobilité/déplacement :**

Difficultés à se déplacer dans la rue ou à conduire (vision double, difficultés ou incapacité à ouvrir un œil ou les 2 yeux). Difficultés à la marche. La conséquence est par exemple qu'il ne peut pas se rendre seul à un rendez-vous médical.

Instabilité de la posture.

Difficultés à monter dans le bus

Conséquence : peur de circuler, appréhension de ce qui peut arriver, limitation des trajets

### **Verbatims**

« La diplopie peut arriver quand je roule en voiture, j'ai peur de prendre la voiture pour faire des trajets longs »

« Je ne vois pas bien le bord des marches »

« Quand la diplopie survient, je me cache un œil pour rétablir la bonne vision »

« Chez moi, les deux visions sont resserrées, ce n'est pas une vision double, mais une vision floue »

« Si mes paupières tombent, je m'assois, j'arrête de marcher »

« Je tiens mes paupières en haut avec mes mains, mais si je suis en train de conduire ce n'est pas possible »

« J'ai acheté une voiture avec boîte automatique. En cas de survenue des difficultés, je n'ai pas à utiliser la pédale d'embrayage et cela me libère une main pour tenir mes paupières si besoin »

#### – Vie professionnelle – Capacité de travail – Vie dans la scolarité :

Scolarité hachée (beaucoup d'absences). Reconversion professionnelle souvent nécessaire. Difficulté à avoir un poste à responsabilité (renoncement à progresser dans la vie professionnelle), ou qui génère du stress. Pour certains, renoncement à la vie professionnelle.

Un certain nombre de patients se mettent à leur compte pour travailler à leur rythme.

Pour certains patients, la fatigue intellectuelle et oculaire perturbent beaucoup la vie professionnelle. Pour d'autres, même si c'est fluctuant, la fatigabilité du cou, la difficulté à manipuler avec ses mains, rester debout ou parler perturbent aussi leur vie professionnelle.

Une étude sur la vie professionnelle a été menée à partir du registre de la Myasthenia Gravis Foundation of America Registry analysis (L Harris et al , 2019). Dans l'étude, 76 patients (9.2%) avaient une myasthénie réfractaire (essai de deux immunosuppresseurs ou un immunosuppresseur + usage répété des immunoglobulines ou de la plasmaphérèse) et 749 (90.8%) une forme non réfractaire. Les variables démographiques ne différaient pas. Les patients réfractaires travaillaient moins que les non réfractaires : travail à temps plein, 23,7% chez les réfractaires contre 44,5% chez les autres ; travail à temps partiel, 7,9% contre 11,4% ; sans emploi : 68,4% contre 44,1%. Ceci a nécessairement des conséquences sur le revenu et la qualité de vie des personnes.

–

#### – Vie affective :

Séparations / ruptures conjugales fréquentes pour les patients jeunes dans les premières années de la maladie. Difficulté à créer de nouveaux liens

Renoncement à la parentalité.

Dans une revue sur le fardeau de la maladie, l'auteur note que « un tiers des patients atteints de la maladie ont besoin de leur conjoint ou partenaire pour s'occuper d'eux car ils ne sont plus en mesure de s'occuper d'eux-mêmes, ce qui entraîne aussi des charges financières » (S Jacob, 2018).

#### – Vie sexuelle :

Renoncement ou repoussement en conséquence frustration, incompréhension, culpabilité

#### – Vie sociale :

Les incertitudes quant à la capacité d'honorer des engagements conduisent à renoncer, conduisant par exemple à annuler au dernier moment la participation à des événements. Participation non active à des événements sociaux (fatigue ; visage figé ; difficultés à parler ; difficulté à manger du fait de problèmes pour mâcher ou déglutir.)

Les symptômes peuvent être trompeurs et ainsi nuire à la vie sociale : donnent l'impression d'une personne ivre (jambes qui chancellent, troubles de l'élocution), d'une personne qui dort (ptosis), d'une personne mécontente (visage figé, personne qui ne fait pas « honneur » au repas servi ...) ou qui ne participe pas (reste dans son coin).

– **Autres aspects :**

- Le handicap et les difficultés vécues sont souvent sous-estimés aussi bien par les professionnels de santé, que par les administrations (MDPH). Un grand nombre de patients indique ne pas se sentir entendu, ni compris (les patients disent souvent qu'ils « ne rentrent pas dans les cases »). Le patient ne se sent souvent pas légitime du fait de l'alternance entre moments d'aptitude et moments d'incapacité physique à faire, parfois à quelques minutes d'écart et aussi de l'invisibilité de la plupart des symptômes. Il est leur difficile de faire valoir leurs difficultés qui sont transitoires pour la plupart (quelques minutes, quelques jours, quelques mois) mais très handicapantes. Sur un autre plan, certains symptômes ne sont pas pris en compte dans les échelles (par exemple les difficultés de motricité fines ne sont jamais évaluées, la perte de volume de la voix)
- Impression de vivre à moitié, frustration de ne pas arriver à faire des actes courants
- 
- 

## 4. Les traitements actuellement disponibles

L'autorisation pour la demande d'accès précoce prendra en compte l'existence ou non de traitements dûment autorisés et dont les objectifs et effets sont équivalents au médicament proposé en accès précoce (disponibilité ou non d'un traitement approprié).

➔ **Quels sont les traitements actuels (curatifs ou palliatifs) utilisés par les personnes concernées dans l'indication mentionnée pour ce dossier ?**

*Par exemple, autres médicaments, dispositifs médicaux, rééducation, soins supports, soutien psychologique, etc.*

*Il convient de décrire principalement les traitements qui ont la même indication que le traitement pour lequel un accès précoce est demandé (même maladie, même âge, même objectif, traitement donné au même stade d'évolution, par exemple en première intention ou après échec d'un autre traitement, etc.)*

*Donner une brève description de ces traitements, de leurs avantages et inconvénients, et de leur impact sur la qualité de vie (effets bénéfiques ou indésirables, facilité ou difficulté d'usage) et sur le parcours de soins du patient (hospitalisation, déplacements hors du domicile, fréquence des bilans liés au suivi du traitement, etc...).*

Votre réponse :

Les patients dont la maladie est réfractaire sont dans deux situations possibles : soit ils continuent de prendre un traitement immunosuppresseur (cortocoides, Imurel, Cellcept ...), soit ils l'ont abandonné du fait du

manque d'efficacité ou des effets secondaires. Les traitements immunosuppresseurs ont souvent un délai d'action très long (plusieurs mois).

→ **Quels sont les arguments majeurs qui vous permettraient de dire que les traitements actuellement proposés dans cette indication ne sont pas appropriés ?**

- Argument 1 :  
Pour les malades réfractaires, les traitements ne sont pas appropriés car ils n'ont pas ou très peu d'effet sur des symptômes qui sont invalidants, dégradent fortement la qualité de vie et n'empêchent pas les crises pouvant engager un pronostic vital !
- Argument 2 :
- Argument 3 :

## **5. Le médicament étudié en vue d'un remboursement dérogatoire dans le cadre d'une autorisation en accès précoce**

*Si votre avis s'appuie sur l'expérience de personnes ayant utilisé ce traitement (par exemple, au cours d'essais cliniques ou d'un accès compassionnel antérieur), remplir la rubrique « 5.1. L'expérience avec le médicament étudié » et expliquer la méthode avec laquelle vous avez recueilli cette expérience dans la rubrique « 8. Méthodes. »*

*Si vous ne connaissez pas de patients ayant utilisé ce traitement, remplir la rubrique « 5.2 Vos attentes et vos craintes vis-à-vis du médicament étudié ».*

*La Haute Autorité de santé évaluera le caractère innovant, notamment au regard des changements substantiels que cette nouvelle modalité de prise en charge apporte aux patients. Il est important d'identifier ce qui peut constituer du point de vue des personnes un changement substantiel au regard de l'impact de la maladie sur la qualité de vie.*

*Les catégories suivantes sont proposées à titre indicatif. Il n'est pas nécessaire de les remplir toutes. L'important est de nous signaler les 3 améliorations ou inconvénients majeurs qui peuvent porter sur l'une ou l'autre de ces catégories, par exemple sur :*

- *l'état de santé du patient, sa guérison, sa durée de vie si maladie grave*
- *la qualité de vie du patient (notamment impact sur la fatigue intellectuelle ou physique, les activités de la vie quotidienne, la mobilité et les déplacements, la vie professionnelle ou les capacités de travail, la vie affective, la vie sexuelle, la vie sociale ou d'autres aspects à préciser. Dans le cadre de la pédiatrie, il pourrait s'agir notamment de la croissance, la scolarité, des activités ludiques et sportives),*
- *la qualité de vie de ses proches,*
- *l'usage de ce traitement,*
- *le parcours de santé et de vie du patient*
- *autres.*

## 5.1 L'expérience avec le médicament étudié

### Avantages constatés lors de l'usage du médicament étudié par rapport aux autres traitements utilisés actuellement

*Ne remplir cette partie que si vous avez pu recueillir l'expérience de patients, sinon remplir la rubrique 5.2. Vous pouvez vous appuyer sur les catégories précisées plus haut.*

→ Quelles sont les 3 améliorations majeures qui vous permettent de dire que le médicament étudié vous semble **innovant** par rapport aux traitements actuels ?

- Amélioration majeure 1 :

- Amélioration majeure 2 :

- Amélioration majeure 3 :

- Autres améliorations :

### Inconvénients constatés du médicament étudié par rapport aux autres médicaments utilisés actuellement

*Ne remplir que si vous avez pu recueillir l'expérience de patients, sinon remplir la rubrique 5.2. Vous pouvez vous appuyer sur les catégories précisées plus haut.*

→ Quels sont les 3 principaux inconvénients constatés avec le médicament étudié identifiés par les patients, notamment par rapport à ceux des traitements actuels ?

- Inconvénient principal 1 :

- Inconvénient principal 2 :

- Inconvénient principal 3 :

- Autres inconvénients :

---

## 5.2 Vos attentes et vos craintes vis-à-vis du médicament étudié

Vous n'avez pas pu recueillir l'expérience de patients ayant utilisé le médicament étudié, mais souhaitez donner votre point de vue sur ce médicament.

### 5.2.1 Vos attentes pour le médicament étudié

*Ne remplir que si vous n'avez pas pu recueillir l'expérience de patients, sinon remplir la rubrique 5.1. Vous pouvez vous appuyer sur les catégories précisées plus haut.*

→ **Quelles seraient les 3 améliorations majeures qui vous permettraient de dire que le médicament étudié vous semblerait innovant par rapport aux traitements actuels ?**

- Attente majeure 1 :

Les patients concernés par le nouveau traitement sont ceux qui sont réfractaires à tous les autres. Il apporte donc une réponse pour des malades sans réelle alternative thérapeutique permettant d'éviter les crises.

La principale attente est qu'il ait un délai d'action de quelques jours ou quelques semaines plutôt que quelques mois, permettant d'éviter les crises, de restaurer la force musculaire et d'améliorer la qualité de vie.

- Attente majeure 2 :

Les effets secondaires devraient être moindres que ceux expérimentés avec les immunothérapies actuelles.

- Attente majeure 3:

Les administrations autorisant la prise à domicile et l'auto-administration sont préférées. Pour l'administration à l'hôpital, des durées courtes et des fréquences peu élevées sont préférées, elles ont un moindre impact sur la vie courante. Quelques patients sont toutefois rassurés par l'administration du médicament à l'hôpital.

- Autres attentes :

Certains malades réfractaires reçoivent en cas de crise des cures d'immunoglobulines. Or ces traitements sont régulièrement en pénurie. L'arrivée de nouveaux traitements doit aussi sécuriser l'accès à des médicaments efficaces pour les malades réfractaires.

### 5.2.2. Vos craintes concernant le médicament étudié

*Ne remplir que si vous n'avez pas pu recueillir l'expérience de patients, sinon remplir la rubrique 5.1. Vous pouvez vous appuyer sur les catégories précisées plus haut.*

→ **Quelles sont les principales craintes que soulignent les patients concernant ce médicament, notamment par rapport aux traitements actuels ?**

- **Crainte principale 1 :**

De nouveaux traitements arrivent sur le marché, avec des revendications d'indication en accès précoce qui sont parfois différentes. De façon plus générale, la notion de patient « réfractaire » ou « non répondeur » n'est pas toujours définie de façon uniforme. Dans ce contexte, tant les recommandations des professionnels, des pouvoirs publics, que les évaluations issues des accès précoces devront éclairer la place des nouveaux traitements dans la stratégie thérapeutique et tout particulièrement les avantages et inconvénients comparatifs des traitements concurrents.

- **Crainte principale 2 :**

- L'accès aux prescripteurs compétents pour le traitement de ces situations thérapeutiques complexes fait déjà l'objet de délais d'attentes très significatifs. Les patients concernés craignent que malgré l'autorisation d'accès précoce à ces nouveaux traitements, ceux-ci ne soient pas rapidement effectifs pour eux, faute de moyens humains spécialisés suffisants. Ils attendent que les conditions d'accès et de suivi en phase précoce ne retardent pas les mises sous traitement de tous ceux qui sont sans alternative.

–

- **Crainte principale 3 :**

---

- **Autres craintes :**

---

## 6. Votre position sur les données à recueillir par les patients au cas où l'accès précoce au médicament serait accordé

*La HAS peut décider de transmettre le projet de Protocole d'utilisation thérapeutique (**sous engagement de confidentialité**) – Recueil de données (PUT-RD) tel qu'il a été rédigé par l'industriel lors de son dépôt de dossier aux associations **ou groupes d'usagers du système de santé**. Le PUT-RD comprend notamment un questionnaire relatif à la qualité de vie du patient recevant le médicament et qu'il remplit lui-même. Ainsi, pour remplir cette partie, vous pouvez soit donner directement votre point de vue, soit commenter ce qui est proposé.*

→ **Quels sont les 3 types d'informations essentielles que les patients pourraient recueillir eux-mêmes pour aider à mieux connaître (qualitativement et/ou quantitativement) l'efficacité et la sécurité du traitement ?**

- **Type d'information 1 :** Suivi de la fatigue
- **Type d'information 2 :** Suivi de la faiblesse musculaire et des symptômes ressentis
- **Type d'information 3 :**

➔ **Connaissez-vous des questionnaires de recueil de données de santé par les patients ou leurs proches (parfois appelés PROMs<sup>2</sup>) qui vous semblent adaptés pour cette indication ?**

- ☐ Non
- ☒ Oui : Lesquels ? Lequel vous semble le plus adapté ? Pourquoi ?

Le MG QOL 15 est un questionnaire PRO assez pertinent pour la myasthénie. Il est très simple et peut se remplir rapidement. Chaque élément est noté de 0 à 4. Les fonctions principales sont abordées pour les 15 derniers jours: voir, manger, parler, marcher se déplacer dans les lieux publics, conduire, certaines activités quotidiennes (se laver, s'habiller, se coiffer etc). L'impact de la maladie est abordé : remplir ses obligations familiales, vie sociale, professionnelle, loisirs, obligation de planifier ses activités. Les aspects psychologiques aussi : ressenti sur le poids de la maladie, dépression, sentiment de se sentir dépassé. Il apparaît utile pour accompagner la prise en charge et comme critère dans les essais cliniques.

Des travaux ont été menés récemment pour construire un nouveau PRO dans la myasthénie à l'initiative du laboratoire UCB (Cleanthous, 2021). Les patients ont été associés à toutes les étapes. Le « MG Symptom patient-reported outcome » doit évaluer les aspects clés de la sévérité de la maladie du point de vue du patient. Il contient un ensemble de 42 items répartis sur cinq échelles (faiblesse musculaire oculaire, bulbaire, respiratoire, fatigue physique et faiblesse musculaire liée à la fatigabilité). Il semble offrir des évaluations plus détaillées de la faiblesse musculaire, de la fatigue, de la faiblesse musculaire croissante liée à la fatigabilité des muscles, qui sont importantes pour les malades. Il requiert d'autres validations que celles déjà effectuées.

Même s'il est classiquement recueilli par un professionnel de santé, le MGADL est lui aussi un PRO. Il est composé d'une échelle de huit items rapportés par le patient qui évalue la gravité des symptômes de la maladie pour les 7 derniers jours: fonction oculaire, oropharyngée, respiratoire, et des extrémités, et leurs effets sur certaines activités quotidiennes. Chaque item est noté de 0 à 3, les scores les plus élevés indiquant des limitations plus importantes. Une différence de 2 points est considérée comme cliniquement pertinente. Les essais sur la myasthénie réfractaire ont un critère d'inclusion de score  $\geq 6$ . Ils considèrent souvent l'évolution du score moyen, ou un gain de trois points. Dans l'avenir, l'atteinte d'une expression minimale des symptômes devrait être de plus en plus utilisée (Muppidi, 2022).

Toutefois, par rapport au vécu avec la maladie, c'est un outil qui n'envisage pas certains symptômes très handicapants (cou, sphincters par exemple), n'aborde pas toutes les fonctions, ni l'impact de la maladie (famille, vie sociale, professionnelle...). Remarquons que les items ne sont pas pondérés.

➔ **Quelles sont les conditions à réunir pour que les patients collectent au mieux les informations demandées (recueil au domicile, avec l'aide d'un soignant à l'hôpital, recueil par les proches, combinaison de plusieurs modalités de recueil, etc. ?)**

Actuellement, deux dossiers de médicament pour la myasthénie réfractaire (Ultomiris, Vyvgart) sont examinés par la HAS : les deux reposent sur le MGADL (saisi par le médecin) comme critère d'évaluation. Le dossier de Vyvgart fait en plus appel à un PRO saisi par le patient, le MGQOL (mensuellement, sur une application ou ordinateur). D'autres produits doivent arriver sur le marché et les industriels proposeront peut-être d'autres choix.

<sup>2</sup> Les PROMs : *Patient reported outcomes measures* sont des questionnaires remplis par les patients eux-mêmes ou leurs proches pour mesurer des résultats de soins. Les PROMs permettent de détecter des changements de l'état de santé du patient, quelle que soit sa pathologie. Les questionnaires utilisés peuvent être génériques, utilisables quelle que soit la pathologie, ou spécifiques d'une pathologie.

Le MGADL a été utilisé comme critère primaire d'évaluation dans le cadre des essais cliniques des deux dossiers en cours d'examen. Il est déjà réalisé en pratique clinique courante. Il est cohérent de l'inclure dans le PUT-RD.

La saisie du MGQOL dans le cadre du PUT RD proposé par argenx représente une opportunité réelle pour gagner en expérience sur ce recueil.

Il semblerait cependant peu cohérent que la HAS n'ait pas une approche unifiée en termes de demandes auprès des différents laboratoires concurrents. Soit le MGQOL est demandé auprès de tous les laboratoires ce qui pourrait permettre d'acquérir des données comparatives, soit il n'est demandé à aucun.

- Avez-vous un avis sur les mesures de gestion des risques qui vous semblent nécessaires et acceptables à prendre pour les patients qui recevront ce médicament ?

## 7. Protocole d'utilisation thérapeutique - Recueil de données

*La HAS peut décider de transmettre le projet de protocole d'utilisation thérapeutique – Recueil de données (PUT-RD) tel qu'il a été rédigé par l'industriel lors du son dépôt de dossier aux associations de patients ou groupes d'usagers. Dans ce cas, et si vous l'avez consulté, merci de bien vouloir renseigner la rubrique suivante.*

- **Compte-tenu des informations que vous avez renseignées ci-dessus, avez-vous des commentaires complémentaires relatifs au protocole d'utilisation thérapeutique – Recueil de données ?** (NB : le PUT-RD ne peut être communiqué qu'à des membres d'associations uniquement s'ils sont habilités à représenter l'association en tant que personne morale)

Concernant l'information des patients sur l'accès précoce.

Le document actuel présente des informations génériques venant de la HAS et des informations spécifiques venant de l'industriel. Les informations spécifiques semblent parfois suffisantes (par exemple, rubrique « comment allez-vous recevoir ce médicament ? »). D'autant que les deux niveaux peuvent se contredire (« chez vous entre les consultations vous devrez remplir un questionnaire » versus « le score est complété lors de l'entretien avec votre médecin »). Un travail de fusion/ réduction reste à mener pour plus de clarté.

Il est fait référence à au plan de gestion de risque / rubrique « Guide d'information patient ». Sauf erreur il ne figure pas dans le document PUT RD, ce qui explique peut-être l'absence d'information de mise en garde et précautions d'emploi.

Concernant les données recueillies :

Il convient de recueillir les épisodes de crise, lors de la première administration et au-delà ;

Dans les traitements à l'inclusion, il convient de noter les nouveaux médicaments, car ils pourront se succéder dans les mois à venir.

Concernant la stratégie globale de recueil de données pour les nouveaux traitements

L'accès précoce pour ce médicament fait l'objet d'un recueil dans un système d'information particulier. Actuellement, deux industriels et bientôt un troisième déposent des dossiers d'accès précoce. Les médecins devront bientôt utiliser au moins trois systèmes différents, en plus du dossier médical. Si une nouvelle prescription fait l'essai d'un deuxième médicament dans la période d'accès précoce, il y aura une rupture dans l'historique.

Il existe un besoin important d'un système d'information unique pour enregistrer au mieux l'historique des traitements et de leurs résultats (les nouveaux traitements vont peut-être se succéder voire un jour se combiner). Ceci permettrait de faciliter les suivis en vie réelle, y compris les évaluations comparatives. Ce système pourrait permettre de mieux comprendre les parcours de soins et de vie avec la maladie.

Afin d'éviter les écueils et effets pervers de collectes de données multiples et non coordonnées nous demandons que la HAS incite fortement les industriels à collaborer avec la filière FILNEMUS et les associations de patients afin de mettre en place une base de données unique dédiée à la myasthénie. Il s'agit d'une maladie rare pour laquelle une telle approche est de très loin la meilleure solution.

## 8. Méthodes utilisées pour renseigner ce questionnaire

*Indiquer la méthode utilisée pour renseigner les différentes parties de ce questionnaire (par exemple analyse du projet de protocole d'utilisation thérapeutique-recueil de données, enquête, réseaux sociaux, groupe de travail, témoignages, entretiens qualitatifs de patients ou de proches ayant eu accès aux traitements lors d'essais cliniques, ligne téléphonique, nombre de participants, échanges internationaux avec des associations de pays où le traitement est déjà commercialisé, avec les périodes concernées).*

### → Selon quelle méthode avez-vous renseigné les chapitres sur l'impact de la maladie et les traitements actuellement disponibles (§4) ?

Depuis plusieurs décennies, l'AFM-Téléthon, accompagne des malades concernés par la myasthénie à travers : un réseau d'une centaine de Référents Parcours de Santé, professionnels de l'accompagnement à l'autonomie en santé ; un groupe national de patients experts concernés par cette maladie qui assure notamment une écoute et un accompagnement personnalisé des malades qui le souhaitent (1500 malades suivis actuellement).

C'est sur la base de cette expertise collective de l'association qu'a été renseignée cette contribution.

De plus, les verbatims reproduits au §5 ont été collectés dans le cadre d'une interview d'un petit groupe de malades.

### → Selon quelle méthode avez-vous recueilli l'expérience des patients avec ce traitement (§5.1) ? Le recueil a-t-il été réalisé par l'association, par le laboratoire ou par les deux ?

### → Avez-vous consulté le projet de protocole d'utilisation thérapeutique – Recueil de données ?

- ☒ Oui
- ☐ Non

➔ **Quelles sont les personnes qui ont contribué significativement à la rédaction de la contribution ?**

Ce document a fait l'objet d'une rédaction collective sur la base de l'expertise collective de l'association.

➔ **L'association a-t-elle reçu des aides extérieures pour soutenir sa contribution ? Si oui, lesquelles ?**

Non

---

## 9. Synthèse

Listez les points les plus importants de votre contribution. Par exemple :

- Les plus grandes difficultés du vécu avec la maladie sont ...
- Les thérapeutiques actuelles sont (in) adéquates parce que ...
- Le médicament étudié répond (peu) aux besoins et attentes des patients parce que...

Votre réponse :

### Concernant la maladie et l'arrivée des nouveaux traitements

La myasthénie est une maladie rare. La forme réfractaire concerne environ 10% des patients myasthéniques. Ils ne répondent pas, ou plus aux traitements, ou sont intolérants. La gravité de la myasthénie réfractaire est incontestable.

En plus du risque de crise pouvant mettre en jeu le pronostic vital, les patients atteints de myasthénie réfractaire ont une qualité de vie gravement compromise : diplopie qui interfère avec la plupart des activités de la vie quotidienne, faiblesse des muscles faciaux et bulbaires qui peut entraîner une incapacité à parler, à mâcher et à avaler, ou une difficulté à tenir la tête en raison de la faiblesse des muscles du cou, difficultés à effectuer les activités quotidiennes en raison de la faiblesse des muscles (en particulier des membres), difficulté transitoire à conduire du fait des déficiences visuelles et/ou en raison de l'incapacité à appuyer longtemps sur la pédale d'embrayage et/ou en raison de l'incapacité à tenir le volant avec les bras trop faibles, difficulté à monter les escaliers, à effectuer les tâches ménagères quotidiennes. Les patients réfractaires ont besoin d'une aide pour s'occuper d'eux.

Les patients dont la maladie est réfractaire sont dans deux situations possibles : soit ils continuent de prendre un traitement immunosuppresseur dont l'efficacité est faible, soit ils l'ont abandonné du fait de l'absence d'efficacité ou des effets secondaires. Ces patients sont dans une situation où ils n'ont plus d'alternative thérapeutique.

Vis-à-vis des nouveaux traitements, la principale attente est que les malades puissent enfin répondre à un traitement, pour limiter les symptômes, éviter les crises, et améliorer la qualité de vie. Un délai d'action de quelques jours ou quelques semaines plutôt que quelques mois constituerait une importante amélioration au regard de traitements déjà essayés par ces patients.

L'arrivée simultanée de plusieurs traitements concurrents est accueillie positivement par les patients mais ils craignent que l'absence de données comparatives et de consensus clairement formalisé ne rende opaque le choix éclairé des meilleures alternatives. Dans un contexte de fortes tensions dues à l'insuffisance de moyens

humains experts dans le traitement de ces maladies, ils craignent que l'accès effectif à ces traitements autorisés précocement ne soit que théorique dans l'attente de rendez-vous et d'un suivi hospitaliers.

### **Concernant les données recueillies et les systèmes d'information**

Actuellement, deux dossiers de médicament pour la myasthénie réfractaire (Ultomiris, Vyvgart) sont examinés par la HAS : les deux reposent sur le MGADL (saisi par le médecin) comme critère d'évaluation. Le dossier de Vyvgart fait en plus appel à un PRO saisi par le patient, le MGQOL (mensuellement, sur une application ou ordinateur). D'autres produits doivent arriver sur le marché et les industriels proposeront peut-être d'autres choix.

Il semblerait peu cohérent que la HAS n'ait pas une approche unifiée en termes de demandes auprès des différents laboratoires concurrents. Soit le MGQOL est demandé auprès de tous les laboratoires, ce qui pourrait permettre d'acquérir des données comparatives, soit il n'est demandé à aucun.

Il convient aussi de recueillir les épisodes de crise, lors de la première administration et au-delà. Dans les traitements à l'inclusion, il convient de noter aussi les nouveaux médicaments, car ils pourront se succéder dans les mois à venir.

L'accès précoce pour ce médicament fait l'objet d'un recueil dans un système d'information particulier. Actuellement, deux industriels et bientôt un troisième déposent des dossiers d'accès précoce. Les médecins devront bientôt utiliser au moins trois systèmes différents, en plus du dossier médical.

Il existe un besoin important d'un système d'information unique pour enregistrer au mieux l'historique des traitements et de leurs résultats. Ceci permettrait de faciliter les suivis en vie réelle, y compris les évaluations comparatives. Ce système pourrait permettre de mieux comprendre les parcours de soins et de vie avec la maladie.

Afin d'éviter les écueils et effets pervers de collectes de données multiples et non coordonnées nous demandons que la HAS incite fortement les industriels à collaborer avec la filière FILNEMUS et les associations de patients afin de mettre en place une base de données unique dédiée à la myasthénie. Il s'agit d'une maladie rare pour laquelle une telle approche est de très loin la meilleure solution.

### **Concernant l'information des patients sur l'accès précoce**

Le document actuel présente des informations génériques venant de la HAS et des informations spécifiques venant de l'industriel. Les informations spécifiques semblent parfois suffisantes d'autant que les deux niveaux peuvent se contredire (voir recueil d'un PRO par le patient). Il est fait référence au plan de gestion de risque / rubrique « Guide d'information patient ». Sauf erreur il ne figure pas dans le document PUT RD, ce qui explique peut-être l'absence d'information de mise en garde et précautions d'emploi.

---

## **10. Informations complémentaires et liens d'intérêts (il est obligatoire de renseigner toutes les parties de cette rubrique)**

➔ Souhaitez-vous que cette rubrique soit rendue publique ?

- ☒ Oui
- ☐ Non

## 10.1 Complément d'information sur votre association ou groupe d'utilisateurs<sup>3</sup>

### → Personne contact pour les contributions :

- Nom prénom : Nabarette Hervé
- Fonction : \_\_\_\_\_
- Adresse électronique : hnabarette@afm-telethon.fr
- Téléphone : \_\_\_\_\_

### → Principales activités de votre association ou groupe d'utilisateurs :

**Principales activités** : Vaincre les maladies neuromusculaires grâce à la recherche et au développement de nouvelles thérapeutiques. Accompagner les malades au quotidien Voir rapport annuel accessible sur le site internet de l'AFM-Téléthon : [https://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/afm\\_telethon\\_ra2020\\_md.pdf](https://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/afm_telethon_ra2020_md.pdf)

### → Composition des associations non agréées et nature des groupes d'utilisateurs

Décrivez la composition des instances (conseil d'administration et bureau) : noms des personnes, titres.

## 10.2 Informations sur le financement de votre structure et autres liens d'intérêts

*Détaillez les sources de financement et les montants pour chaque organisation (laboratoires pharmaceutiques, entreprises, institutions, fondations, etc.) 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.

→ **Budget total de l'association pour l'année passée** : L'intégralité des comptes de l'AFM-Téléthon et du rapport du commissaire aux comptes sont publiés sur le site internet de l'association : [https://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/afm\\_telethon\\_ra2020\\_md.pdf](https://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/afm_telethon_ra2020_md.pdf) . En 2020, les produits ont été de 111 millions d'euros. 76 % provenait de la générosité du public, 10 % de contributions publiques et 10% de reprises sur provisions. L'AFM-Téléthon n'a reçu aucun financement de laboratoires pharmaceutiques commercialisant ou développant des traitements contre la myasthénie.

→ **Budget total de l'association pour l'année en cours** : \_\_\_\_\_

Tableau 1 : Sources de financement

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

<sup>3</sup> Les données personnelles collectées dans le cadre de ce questionnaire (nom, prénom, adresse e-mail, n° de téléphone professionnel, fonction) servent uniquement à la gestion de votre contribution et ne sont transmises qu'à la HAS.

Elles seront conservées pendant 10 ans.

Conformément à la loi « Informatique et libertés », vous pouvez exercer votre droit d'accès, d'opposition, de rectification et de suppression des données vous concernant par courriel à l'adresse suivante : [dpo@has-sante.fr](mailto:dpo@has-sante.fr).

## Remerciements

Nous vous remercions beaucoup pour votre apport et votre temps passé. Ils sont importants. Votre contribution, notamment la synthèse ci-dessus, sera notamment mentionnée oralement lors de la séance de la commission.