

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

- è Ce questionnaire est réservé aux associations et aux groupes d'usagers du système de santé. Les associations peuvent être agréées ou non.
- è 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.
- è Si vous avez une question au sujet de ce questionnaire, merci de nous contacter à l'adresse contact.contribution@has-sante.fr ou appeler le service Engagement des usagers au 01 55 93 70 00.
- è Ce questionnaire une fois rempli doit être adressé à la HAS : 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).
- è 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*¹ : HPN France – APLASIE MEDULLAIRE (HPN-AM France)

Adresse du siège* : Hôpital Saint Louis – Trèfle 3 – 1 avenue Claude Vellefaux – 75475 PARIS CEDEX 10

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 :

¹ Les critères suivis d'un astérisque sont à remplir obligatoirement.

Association non agréée

Membres adhérents : 300 Abonnés Facebook : 1060

Audition souhaitée:

☐ Oui ☒ Non ;

Raison : _

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

Nom commercial* : ATGAM

Dénomination commune internationale (DCI)* : Sérum antilymphocytaire, sérum antithymocyte (équin)

Indication pour la demande d'autorisation en accès précoce :

Traitement des formes modérées à sévères d'aplasie médullaire acquise d'étiologie immunologique chez les adultes et les enfants de 2 ans et plus.

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

Oui l'indication et la population sont pertinents dans cette demande d'accès précoce.

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.

è **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 patients et proches ont tout à fait conscience du **risque vital** associé à la maladie. C'est le premier argument énoncé parmi nos répondants.

« la maladie impacte la vie quotidienne, des précautions sont à prendre pour éviter tout risque qui pourrait être fatal ». « Impossibilité de vivre sans une voire plusieurs lignées » « Si je n'avais pas eu accès à un traitement, je n'étais pas éligible à une greffe et mon aplasie menaçait directement ma survie car mes taux d'hémoglobine, de plaquettes et de polynucléaires étaient tous suffisamment bas pour générer à court terme des problèmes vitaux (hémorragie, infections dangereuses, etc.) »
- Argument 2 : Pour évoquer la rareté de la maladie, de nombreux patients mettent en avant le **petit nombre de personnes touchées** mais aussi le fait qu'elle soit

méconnue du public voire même des équipes médicales (difficulté du diagnostic). La rareté et la méconnaissance de la maladie entraînent un certain nombre de barrières dans la vie quotidienne, par exemple sur l'accès à l'emprunt.

« Elle est rare parce que je ne connais personne qui soit atteint, ou même qui la connaisse, et les médecins m'ont dit que ça touchait principalement les personnes adultes ou plus âgées, mais je l'ai eu à 10 ans »

L'une des mamans nous indique : *« Chez les enfants à l'époque en 2012, c'était 15 cas par an en France Ma fille était alors âgée de 6 ans a été diagnostiquée d'une aplasie idiopathique très sévère. Donc rare. »*

« Très peu de personne connaissent l'aplasie médullaire - les statistiques prouvent qu'il y a peu de patients souffrant de l'aplasie - il est compliqué de se faire soigner FACILEMENT, car lorsque je rencontre des médecins, ils découvrent la maladie. »

« Le fait d'être atteinte de cette maladie m'empêche de pouvoir prétendre à un prêt immobilier (toutes les compagnies d'assurance même spécialisées ont rejeté mon dossier) » « les assurances bancaires refusent d'assurer des crédits immobiliers même à de jeunes patients, et même lorsque la maladie est stabilisée depuis plusieurs années.... »

- Argument 3 : Le côté invalidant de la maladie est très souvent associé à la **fatigue engendrée**, à la nécessité de mettre en place un traitement impliquant des transfusions fréquentes.

« fatigue physique et morale quotidienne - se soigner prend beaucoup de temps en général, encore plus quand on est éloigné des grandes villes »

« Une profonde fatigue physiquement inéliminable et socialement invisible »

« invalidante car vivre sous 20k de plaquette nécessite une prise de conscience importante sur les activités de tous les jours à faire ou ne pas faire »

« Elle est principalement invalidante pour deux choses : la fatigue chronique (qui peut être profondément handicapante au quotidien) & la fragilité générale (on attrape tous les virus et on a du mal à les éliminer, un rhume peut durer trois mois) »

« L'aplasie des GB est ultra fatigante et donc handicapante. »

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

– Fatigue intellectuelle ou physique :

10% des répondants indiquent avoir retrouvé une qualité de vie normale sans fatigue ni essoufflement

Concernant les autres personnes : 26% déplorent une fatigue essentiellement physique impliquant un besoin de siestes régulières, une difficulté à faire des efforts (marche, sport ...) et un essoufflement rapide.

A cette fatigue physique s'ajoute pour 25% une fatigue intellectuelle marquée par la difficulté à se concentrer sur un écran ou à lire, cette difficulté est combinée à une anxiété et une nervosité permanentes.

Ce ressenti peut être résumé par la réponse suivante : *« Oui, j'ai une fatigue générale quotidienne : à la fois physique (j'ai du mal à tenir une journée si je me lève avant 8h ou si je me couche après 22h) mais aussi des difficultés dans la concentration (mes journées au travail sont compliquées, j'ai besoin de dormir, je n'arrive*

plus à me concentrer, à lire ou écrire). Ensuite, par phases de quelques semaines ou quelques mois, cette fatigue peut s'aggraver : j'ai besoin de faire des siestes sinon je ne peux plus supporter le poids de mon corps, je n'arrive plus à monter les marches, **je suis essoufflée quand je parle**, je dois me coucher avant 21h et me réveiller après 10h, je fais des petits malaises dans des situations qui demandent trop d'énergie (groupes de personnes, foules, discussions fortes). »

Les aidants eux décrivent une fatigue principalement physique à laquelle s'ajoute certaines fois une fatigue psychique :

« Une fatigue physique due à la perte d'appétit, à tomber malade en permanence. Apparition de l'énurésie. Essoufflement, pâleur, aphtes, gingivites. A l'âge de 6 ans on peut occuper un enfant assez facilement même enfermé dans une bulle, je dirais même qu'elle a développé un bon mental. »

« Oui. Fatigue chronique, difficile à mesurer mais bien présente, avec laquelle il faut apprendre à vivre, s'adapter. Après une journée de travail chargée, besoin d'aller se coucher très tôt et d'avoir une bonne durée de sommeil. Une semaine entière de travail est difficile à tenir donc temps partiel recherché. Migraines régulières le matin. Le sport est bénéfique mais doit être adapté, fatigue et essoufflement rapide. »

« Une fatigue morale surtout, face à la maladie, le plus dur était de garder espoirs deux fois par semaine pour que les résultats sanguins soient meilleurs... »

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

45% des patients indiquent avoir développé la maladie à l'âge adulte, 1 personne ne pense pas que la maladie ait impacté sa croissance ou son développement, 3 disent ne pas savoir et une dernière craint que la maladie et la prise d'hormones associée ait perturbé le développement de son corps.

En ce qui concerne les aidants 50% estiment que l'AM a eu un impact sur la vie de leur proche durant l'enfance ou l'adolescence :

« Oui, cela eu un impact pendant les 9 mois de chambre stérile. Elle a également été greffée de la M.O en 2013 ce qui a impacté également son développement pendant un certain temps. »

« Des années à se méfier de tout (bactéries, chute, coupure, etc.) ne permettent pas une vie normale. »

– **Activités de la vie quotidienne :**

Plusieurs impacts de la maladie ont été exprimés par les patients et aidants répondant.

1 seule personne (sur 35) indique l'absence de nécessité d'adapter sa vie après la maladie.

33% expriment avoir dû adapter leurs activités quotidiennes à leur nouvelle condition physique du fait de la fatigue constante ressentie.

20% mettent en avant l'impact de la maladie sur leurs pratiques sportives (réduction, arrêt ou changement de sport pratiqué). 20% également ont redéfini leur vie sociale en limitant les contacts afin d'éviter la transmission des virus (surtout avec la récente pandémie). Et enfin 10% de malades ont réduit voire même arrêté leur activité professionnelle.

Ci joint certaines réponses : « J'ai dû arrêter toute activité sportive, raté beaucoup de cours, limiter mes activités sociales. Aujourd'hui j'ai repris le sport, mais j'ai du mal à avoir un rythme "normal", une journée au travail ou une soirée entre amis vont me demander beaucoup d'énergie. ». « Arrêt de travail pendant 6 mois (reprise du travail en étant encore épuisée). Les activités de la vie quotidienne étaient possibles (m'occuper de mon fils, gérer le quotidien) mais très fatigantes. La fatigue engendrait de grosses migraines. »

L'impact de la maladie sur les activités de la vie quotidienne est également ressenti par les aidants qui indiquent :

« L'impact a réduit (voire fait disparaître) la vie sociale. D'un coup isolé avec risques +++ car maladie découverte en période de Covid. Et idem chaque geste du quotidien devenait dangereux : se cogner, se couper en cuisinant, inhaler de la poussière en changeant des draps etc... de passer d'une personne malade qui s'ignorait à une très très grande vulnérabilité. »

« Vigilance sur toutes les activités quotidiennes qui pourraient représenter un risque (de se couper), faire la cuisine par exemple. Fatigue rapide sur des choses telles que le ménage. Donc le soutien d'un proche est bénéfique pour faire certaines tâches. Après je considère qu'on est vigilant, qu'on s'adapte, mais qu'on s'interdit peu de choses. Mon épouse a gardé une qualité de vie assez bonne malgré des niveaux bas dans ses lignées, donc impact relativement faible sur la vie quotidienne. »

– Mobilité/déplacement :

Une part importante des répondants (plus de 80%), patients et aidants, ont indiqué ressentir un impact sur la mobilité et les déplacements. La mobilité peut être réduite du fait de la maladie ou des effets des traitements associés (corticothérapie en particulier).

Impact sur la marche : l'état de fatigue et le fait d'être rapidement essoufflé.e influent sur la capacité à faire de longues distances à pied ou à aborder des zones avec de fortes pentes. Le patient est obligé de modifier ses habitudes. Avec la maladie, il va réduire ses ambitions (en distance parcourue, en vitesse de marche), emprunter des parcours adaptés (comportant des escalators, ascenseurs, ou des bancs pour pouvoir se reposer), sera éventuellement amené à demander de l'aide. « Essoufflement après quelques mètres parcourus, besoin de bancs ou chaises disponibles pour me reposer à intervalle ». « Etat globalement comparable à celui d'une femme dans son dernier mois de grossesse ». « Avant le traitement, je ne pouvais plus trop me déplacer sur des distances moyennes, le maximum était d'aller à l'école (15mn à pied), mais parfois mes parents devaient venir me chercher en voiture. »

Impact sur les déplacements en voiture : pour diverses raisons, les déplacements en voiture sont aussi impactés. La conduite est dans certains cas réduite à cause d'un excès de fatigue ou à cause des effets secondaires de certains traitements (risque de somnolence). La peur de l'accident est aussi plus présente qu'avant l'apparition de la maladie.

Impact sur les transports en commun : la peur du risque infectieux amène les patients à limiter leurs déplacements en transports collectifs voire pour certains à les bannir.

Impact sur les déplacements lointains : en cas de transfusions fréquentes ou en période de traitement, les patients ayant besoin d'être régulièrement suivis à l'hôpital peuvent difficilement planifier des déplacements lointains. En outre, à cause du risque infectieux ou des besoins de transfusion en cas d'urgence, les patients sont hésitants à voyager vers des pays où l'infrastructure hospitalière est jugée insuffisante. « Oui impact sur la mobilité, car quand elle était dépendante des transfusions, on ne partait plus à + de 10km de la maison et de l'hôpital. Et le risque d'infection lié aux autres a aussi réduit à néant les sorties en lieu public (transports en communs) » « Oui, car en plus de l'aplasie je suis atteinte d'hpn et avec le Soliris, je ne peux partir en vacances notamment plus de 13 jrs consécutifs... » « Je voyage autant que je le peux, même dans des endroits avec une infrastructure limitée. Je m'arrange pour avoir eu une consultation et un bilan avant de partir.(ce qui rassure). J'ai toujours avec moi un kit de soin minimum. »

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

54% des répondants (patients et aidants) font état d'un impact fort, 35% d'un impact plus modéré, et 11% jugent qu'il n'y a pas eu d'impact.

Les réponses distinguent généralement deux périodes. D'une part les périodes de traitement (SAL en particulier), où tous les témoignages convergent pour évoquer **un arrêt brutal, une mise entre parenthèses de sa vie professionnelle ou étudiante** pendant une durée allant de 6 mois à 2 ans. D'autre part la période après le diagnostic ou après un traitement, où l'impact est parfois moins lourd mais souvent assez long avant

d'éventuellement retrouver une capacité de travail normale. *« Mon fils a dû arrêter sa dernière année d'étude, ainsi que l'année suivante de rétablissement. Donc deux ans perdus avant de pouvoir reprendre et finir le cursus. »*

De nombreux témoignages indiquent la **nécessité de modifier son plan de carrière après le diagnostic ou après un traitement lourd**, soit en occupant un emploi adapté (présentant moins de risque, accidentogène ou infectieux), soit en réduisant son temps ou rythme de travail pour faire face à la fatigue (physique et/ou intellectuelle, difficultés de concentration, etc.). L'aplasie médullaire est incompatible avec de nombreux métiers. *« J'étais infirmière avant, ultra sportive, très investie dans la vie associative...aujourd'hui je n'ai plus la capacité, je ne fais plus rien. » « Etant agricultrice, éleveuse de bovin; d'ovin et de porc.... cette maladie à un impact direct sur mon travail car les risques sont élevés pour moi vu la situation.... à ce jour je ne suis pas capable de reprendre mon activité niveau physique et niveau santé on me le déconseille par rapport aux bactéries présentes. » « Elle est en arrêt ne pouvant travailler car elle travaille dans un lieu qui brasse du monde, un théâtre. »*

Selon les personnes, l'adaptation du poste ou du rythme est plus ou moins facile à vivre. Certains peuvent vivre positivement cette adaptation, pour d'autres elle crée une période d'incertitude sur l'avenir et peut impacter les relations sociales dans le milieu professionnel ou étudiant. *« Sa vie professionnelle s'est déroulée normalement jusqu'à maintenant, pas d'impact sur ses évolutions et l'apport qu'elle peut avoir dans son équipe de travail. Depuis quelques années malgré tout, passage à temps partiel et plus de télétravail, qui ont permis une meilleure qualité de vie, moins de fatigue. » « Travail à temps partiel pour tenir le coup, pour pouvoir se reposer. Du coup, situation très mal comprise par les collègues et reproches parfois. » « Sur ma vie scolaire j'ai raté énormément de cours, au collège, lycée, prépa puis à la fac, j'ai souvent dû rater des journées (parfois des semaines) de cours. Au travail cette année (stage de six mois) j'ai dû prendre un arrêt maladie d'un mois à cause de la fatigue. Je ne sais pas trop encore comment je vais m'arranger quand je devrai trouver un travail. »*

– Vie affective :

L'impact sur la vie affective est plus mesuré dans les réponses. Près de 50% des répondants considèrent un faible impact ou pas d'impact. Ces personnes relèvent même quelques notions positives : *« cela m'a permis de confirmer (s'il en était besoin) l'affection et le soutien de mon conjoint et de mes amis » « cela donne envie de vivre pleinement les choses au jour le jour avec son entourage ».*

Mais cette résilience psychologique n'est pas accessible à tous, et l'autre moitié des répondants a vécu un impact fort sur la vie affective. **La peur de l'infection freine les contacts affectifs ou amicaux**, en particulier depuis la crise sanitaire. Il est **difficile d'expliquer la maladie à son entourage, de gérer l'inquiétude des proches** et l'appréhension d'une rechute, de partager le poids psychologique de la maladie avec un conjoint, ou même de faire comprendre la fatigue ressentie. Dans ces situations-là, l'isolement et la dépression guettent. *« Il est très compliqué de faire comprendre à son compagnon qu'on a l'air d'aller bien mais que ce n'est pas toujours le cas ».* *« Oui un impact important : angoisse, dépression, attente insupportable de diagnostic et ensuite de traitement et cela a beaucoup impacté mes proches également ».*

L'impact affectif sur les enfants est aussi mis en avant, en tant que patients ou proches : *« Diagnostiqué à l'âge de 12 ans, cela a créé un décalage énorme avec les autres du fait de la différence entre la réalité de la maladie et la "futilité" de la vie quotidienne ».* *« Dans le service où l'on était j'étais couverte des pieds à la tête avec les gants, masque. Le toucher pour un enfant et son parent est capital. La première fois que j'ai pu retoucher ma fille, elle a pleuré. » « Un impact forcément qu'il y en a un on a failli perdre notre fille d'une maladie qui nous était inconnu, donc oui on cède plus à ses demandes on veut la rendre heureuse. »*

– Vie sexuelle :

L'impact est aussi plus mesuré sur la vie sexuelle. Un tiers des répondants considèrent qu'il n'y a pas d'impact, mais près de la moitié des répondants font état d'une **baisse de la libido**. Plusieurs éléments sont avancés

pour expliquer cet impact sur la libido, principalement **la fatigue, le stress, la peur de l'infection**, mais aussi des **raisons physiologiques** (troubles érectiles, assèchement des muqueuses, saignements).

Pour une patiente, l'aplasie a eu des **conséquences indirectes lourdes** : « Être atteinte d'aplasie médullaire m'a malheureusement fait vivre un accident transfusionnel grave et j'ai contracté une Hépatite C post transfusionnelle. Ne pouvant bénéficier de traitement avant 2014, j'ai toujours fait attention à le faire savoir à mes partenaires. Il m'a fallu attendre plus de 20 ans avant de bénéficier du nouveau traitement qui m'a guérie. Le défaut de plaquettes m'a aussi valu une hystérectomie à 36 ans car fibromes et de plus en plus d'hémorragique chaque mois. Arrivée en pré ménopause, l'assèchement des muqueuses + le défaut de plaquettes lié à l'Aplasia impacte grandement ma vie sexuelle et le risque infectieux des traitements locaux ne m'encourage pas. »

Une réponse interpelle sur **l'accompagnement des patients sur ce type de question** : « honnêtement je ne sais pas, je me suis interrogée sur ce point mais pas de réponse et les docteurs qui me suivent n'en parlent pas...du moins les docteurs qui me suivent s'arrêtent aux analyses après le reste on ne s'y intéresse pas (sexualité, fatigue, activité....) ».

– Vie sociale :

60% des réponses font état d'un impact fort de la maladie sur la vie sociale, à cause du **risque infectieux** essentiellement, et dans une moindre mesure de la **fatigue** ou d'une humeur devenue plus irritable. La prudence l'emporte et peut amener le patient à un certain **isolement**, encore plus prononcé depuis la crise sanitaire. « Très difficile de retrouver une vie sociale avec cette maladie. Peur d'attraper quelque chose si on voit trop de monde ». « Je n'embrasse ni ne sert dans mes bras personne. Exceptionnellement ma mère et mon frère lors de grandes occasions. Sur les 5 dernières années, 3 et demi je les ai passées en réa ou soins intensifs.... la vie sociale n'existe plus. » « Surtout dans cette période de covid, je me suis limitée davantage dans les sorties (soirées amicales, restaurants...) pour éviter les virus que je ne l'aurais fait si je n'étais pas malade. Ma famille (conjoint et enfants) a également restreint sa vie sociale à cause de moi pendant cette période de pandémie, plus que nous ne l'aurions fait si je n'avais pas été malade. »

Les lieux de grands rassemblements publics sont évités (transports publics, réunions où il y a beaucoup de monde, restaurant, ainsi que les grands événements familiaux, mariages, anniversaires). Si pour beaucoup de répondants la vie sociale ne disparaît pas totalement, elle va par contre être modifiée : tendance à se recentrer sur un cercle plus restreint de proches, soirées plus calmes à la maison plutôt que « grosses soirées », évolution de la nature des activités pratiquées (moins sportives en particulier) et donc cercle de relations qui change.

– Autres aspects :

Trois dimensions supplémentaires sont évoquées dans les réponses à cette question : l'impact psychologique, l'impact financier, et les conséquences sur le rapport à son propre corps.

L'impact psychologique est mis en avant dans beaucoup de réponses. Si deux patients font état d'un effet psychologique positif sur leur vie, les autres majoritairement regrettent le manque d'accompagnement sur cette question, tant pour les patients que pour les aidants. « Le fait de se retrouver confrontée à une maladie potentiellement mortelle à un âge assez jeune (39 ans) permet de réévaluer ses priorités dans la vie, mais ce n'est pas forcément une mauvaise chose. Je considère cela plus comme un effet positif ». « Troubles psychologiques pour toute la famille ». « Absence d'accompagnement psychologique de la part des médecins hématologues ». « L'aidant pour un enfant reste dans l'ombre, et se retrouve bien souvent seul. Un accompagnement pour "le pendant et l'après" éviterait des dégâts collatéraux. »

Avec la maladie et les effets des médicaments, **la relation à son propre corps** évolue et fait l'objet de plusieurs remarques dans les réponses obtenues. La prise de poids et la pilosité (en lien avec la ciclosporine) sont pointées du doigt, mais aussi des éléments de nature plus psychologiques : « Conséquences sur le

rapport à son propre corps qu'on développe lorsqu'on est un corps malade traité dans un hôpital comme un ensemble mécanique dysfonctionnant. »

Enfin, au-delà des impacts déjà évoqués sur la vie professionnelle, une réponse met en avant **l'impact financier** suite à une perte d'emploi et l'incapacité à en trouver un autre à cause de la maladie. Une baisse de revenus drastique a obligé ce patient à complètement revoir son mode de vie.

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).

è 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 :

Cette question est difficile à appréhender pour les patients en aplasie médullaire. Plusieurs médicaments sont spontanément évoqués par les répondants mais ne sont pas forcément des traitements donnés au même stade que le médicament pour lequel l'accès précoce est demandé. Ils sont parfois associés au protocole du SAL, parfois pris indépendamment. Le traitement de l'aplasie médullaire est un chemin long et difficile pour la plupart des patients, plusieurs traitements peuvent être tentés tout au long de la vie, avec des réponses très variables de la moelle selon les personnes. Comme le précise le Centre de référence, le choix du traitement se fait au cas par cas. Fréquemment plusieurs médicaments sont associés, ce qui rend difficile l'identification des effets bénéfiques ou indésirables de l'un ou de l'autre.

Exemples de réponses reçues des patients :

« SAL en chambre stérile accompagné de cortisone puis de ciclosporine pendant plusieurs années, transfusions plusieurs fois par semaine (de plaquettes et de sang) en hôpital de jour. Arrêt des traitements plusieurs années après. Actuellement, plus de traitement ni aucun suivi spécifique. Pas de commentaires spécifiques, j'ai réussi à guérir alors pour moi ils sont très bien. »

« Actuellement, Neoral (immunosuppresseur) en cours de décroissance. Au début de la maladie, j'avais une très grosse dose de Neoral, ainsi que beaucoup de traitements antiviraux, antifongiques etc. J'ai également été dans l'étude sur l'eltrombopag, traitement arrêté depuis. Le Neoral a pour avantage de pouvoir être pris au domicile. A forte dose, il amenait une fatigue, des maux de tête et

une importante pilosité. L'eltrombopag a l'inconvénient de devoir être pris à grande distance des repas, mais ne m'a pas provoqué d'autres inconvénients. La cortisone, prise avec le SAL, m'a provoqué beaucoup d'effets secondaires : insomnies totales, et gonflement du visage. Suite à l'hospitalisation, le suivi à l'hôpital était au départ de deux fois par semaine, puis une fois par semaine, puis une fois par mois. Actuellement, je me rends à l'hôpital tous les trois mois. Je n'ai pas eu besoin de rééducation. J'ai été hospitalisée une seconde fois pour une grosse infection pulmonaire. J'ai été suivie par la psychologue du service d'hospitalisation, durant l'hospitalisation et quelques fois ensuite. »

La **ciclosporine** (Neoral), immunosuppresseur, est le traitement le plus fréquemment cité. Elle est fréquemment associée au SAL (traitement de référence pour l'aplasie médullaire idiopathique) pour améliorer l'efficacité du traitement, mais aussi prise après le traitement, parfois pendant plusieurs années, parfois associée à des traitements de support type antiviraux (Valaciclovir) et antibiotiques. La ciclosporine a pour avantage de pouvoir être prise à domicile, sans hospitalisation. Les patients indiquent qu'elle peut parfois amener de la fatigue, des maux de tête, vertiges, besoin de beaucoup boire, une importante pilosité, et peut entraîner une insuffisance rénale. Les gélules sont très grosses et le traitement est à prendre à heures fixes. Un suivi avec prise de sang régulières est demandé. « *Traitement : Neoral 50 mg deux fois par jour et valaciclovir deux fois par jour. Consultation 2 à 3 fois par an en Hématologie pour suivi de baisse du traitement. Prise de sang tous les 15 jours. La contrainte bien que minime réside essentiellement dans l'organisation des bilans sanguins au milieu d'un quotidien parfois chargé. La prise du traitement n'est aujourd'hui plus une contrainte il est intégré aux activités quotidiennes : il faut juste être vigilant à ne pas l'oublier. » « Le traitement par Neoral et Revolade m'a épuisé. Maux de tête violent ne cédant pas au paracétamol. Asthénie +++++ faiblesse musculaire. Transfusion de plaquettes tous les 10 jours en moyenne. Traitement pdt 10 mois. Échec. »*

La **cortisone**, prise avec le SAL, peut provoquer des effets secondaires importants : insomnies et gonflement du visage. A long terme elle peut être la source d'ostéonécroses et infarctus osseux, qui peuvent être invalidants.

L'**alemtuzumab** (Campath), autre traitement immunosuppresseur parfois utilisé en France, a été cité dans une réponse des patients. « *Après 2 réponses très partielles au SAL (la dernière en 2015) j'ai eu des injections de CAMPATH qui est aussi un immunosuppresseur comme le SAL. L'avantage c'est que contrairement au SAL il n'a pas nécessité d'hospitalisation. Les injections sont en sous cutanées en hôpital de jour pendant 5 jours à faire des aller-retour. Pas d'effet secondaire particulier à part baisse de tension. Malheureusement cet immunosuppresseur n'a pas donné de résultat non plus. »*

L'**eltrombopag** (Revolade), traitement stimulant de la moelle, est de plus en plus fréquemment associé à la ciclosporine et au SAL. Il a l'inconvénient de devoir être pris à grande distance des repas et les produits laitiers doivent être évités 4h avant et après la prise. Il s'est avéré efficace pour certains répondants, sans résultats pour d'autres. Généralement on signale peu d'effets secondaires mais un suivi important (hôpital de jour 2 fois par semaine par exemple), avec des examens douloureux (biopsie et myélogramme). Cependant, certaines personnes indiquent des effets indésirables comme un teint jaune cireux, et « des effets secondaires douloureux, invalidants et angoissants car non répertoriés ».

L'**allogreffe** de moelle peut, dans certains cas, être proposée en première intention. C'est un traitement lourd, avec une longue hospitalisation. « *Grefe de moelle osseuse. Hospitalisation de 6 semaines puis HDJ une fois par semaine. » « Longue hospitalisation 9 mois avec interdiction de contact avec son grand frère avant et pendant 2 mois après sa greffe, SAL, antibiothérapie*

préventive et pendant les épisodes infectieux, transfusions sang et plaquettes, chimio et radiothérapie, ensuite HDJ pour les traitements, les soins de cathéter, les bilans plusieurs fois par semaine puis tous les mois, les saignées... Irm et écho de contrôles (âge osseux, cœur, rein, foie, thyroïde, poumons), et suivi dermato, ophtalmo, hématologue, pneumologue, hormones...orthophoniste, psychologue. » « Ma fille a fait 9 mois de chambre stérile puis a été greffée. Cette greffe qui a été un parcours du combattant jusqu'à aujourd'hui. »

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

- Argument 1 :

manque de **soutien psychologique** spécifique, ou de suivi par du personnel formé à cette maladie et ses effets. C'est la principale raison, citée dans deux tiers des réponses à cette question. « *Aucun accompagnement psychologique ni de la patiente enfant que j'étais, ni de mes parents.* » « *Manque d'interaction sociale pour une si jeune enfant, avec pour seul contact des adultes.* » « *Au début de la maladie j'étais plus accompagnée.* » « *Aucun soutien psychologique.* » « *Manque d'explications détaillées du traitement avec des termes compréhensibles.* » « *Personnel soignant mal formé à cette maladie, souvent confondu avec une leucémie.* » « *Le suivi après greffe et après hospitalisation, le suivi en hôpital de jour effectué par d'autres médecins et surtout des internes pas toujours très professionnels.* » « *Le suivi psychologique n'était pas tout à fait adapté à ma situation. Il s'agissait d'une psychologue plutôt formée à accompagner des patients en oncologie. Son discours n'était pas adapté et était plutôt orienté dans l'acceptation de la maladie (souvent soudaine) alors que ma situation c'était un cas chronique de plusieurs années où une solution de guérison (greffe) avait été stoppée au dernier moment.* »

- Argument 2 :

effets secondaires indésirables de certains traitements (activité rénale, pilosité pour la ciclosporine, fatigue, etc.), qui sont détaillés dans les réponses à la question précédente. Deux réponses mettent en outre en balance les effets indésirables de ces différents traitements par rapport au taux de réussite et recommandent, lorsque c'est possible, une greffe en première intention.

- Argument 3 :

dans certains cas, risques de l'hospitalisation et **manque de traitements à domicile** « Grande fragilité et risque infectieux mais obligé de passer son temps à faire des allers retours à l'hôpital plutôt que d'avoir des soins à domiciles qui seraient plus sécurisant et moins fatigants. » « Peu de respect de l'intimité de la personne à l'hôpital, encore moins pour une enfant qu'on n'écoute pas. »

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 :

L'amélioration majeure évoquée par les répondants est, pour presque $\frac{3}{4}$ d'entre eux, le succès du traitement qui se traduit par une remontée plus ou moins rapide de tout ou partie des lignées sanguines et donc une reprise d'activité de la moelle osseuse. « Avec le SAL cheval = remontée des lignées progressif. Rouge puis plaquettes. Sur 6 mois. Les lignées qui remontent ». « Il a semble-t-il permis de "remettre à zéro" les défenses immunitaires, afin de relancer la production de globules. » « Il semble d'après les résultats des biopsies médullaires et sanguins que ma moelle se soit remise à fabriquer des globules et plaquettes, même si ça été long. »

Cette remontée des lignées a pour conséquence directe une baisse ou un arrêt des transfusions

- Amélioration majeure 2 :

Le succès constaté du traitement par SAL a permis une baisse de la fatigue pour plusieurs répondants, une reprise des activités personnelles et professionnelles et un retour à une qualité de vie quasi normale, surtout au niveau effort physique... « Je peux à nouveau presque tout faire, sauf courir. »

- Amélioration majeure 3 :

Le fait d'éviter la greffe de moelle osseuse est souligné dans quelques réponses

- Autres améliorations :

1 personne signale le coté indolore du traitement

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 :

Toutes les personnes répondant à cette question s'accordent à dire que le traitement est lourd et violent : « Suivis très lourd et stressant pendant les 4 jours du traitement. ». « Protocole assez lourd (hospitalisation, arrêt de travail, fatigue, effets secondaires,) qui peut être considéré "utile" lorsque les résultats sont là, ce qui

n'a pas été notre cas ». L'isolement en chambre stérile est difficile à supporter, il est difficile de s'y préparer psychologiquement. Le picc-line (voie centrale posé pour l'administration du SAL) est aussi considéré par certaines personnes comme handicapant dans la vie quotidienne dans les semaines qui suivent le protocole SAL

- Inconvénient principal 2 :

Une réaction allergique au SAL ou aux médicaments associés : « J'ai été hospitalisée en chambre stérile pour bénéficier de ce traitement. Je devais recevoir 4 doses mais au bout de la 1ère j'ai eu de la fièvre et une importante réaction allergique (urticaire sur tout le corps qui a duré 5 jours) donc le traitement a été arrêté. »
« Les réactions indésirables impressionnantes. Lèvres qui gonflent, étouffement, température, un peu comme une très grosse grippe. »

Aux effets indésirables signalés précédemment s'ajoutent ceux dus à l'adjonction de Corticoïdes au SAL : « Gros cushing de la corticothérapie associée + effets à long terme de la corticothérapie (PTH bilatérale)

- Inconvénient principal 3 :

Une fatigue importante qui persiste après le SAL est signalée par plusieurs personnes.

- Autres inconvénients :

Enfin un petit nombre signale : « absence d'informations claires sur les conséquences physiques du traitement. » Et un patient nous signale : « Les remboursements des transports qui sont très en retard. Il est difficile d'avancer tous les frais, surtout quand on vient de loin. »

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 :

- Attente majeure 2 :

- Attente majeure 3:

- Autres attentes :

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.

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

- Crainte principale 1 :

- Crainte principale 2 :

- 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 du 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.*

è **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 :** Le mode d'administration par voie centrale
- **Type d'information 2 :** Les effets secondaires liés à la corticothérapie associée

– **Type d'information 3 :**

Les effets secondaires de type maladie sérique

è **Connaissez-vous des questionnaires de recueil de données de santé par les patients ou leurs proches (parfois appelés PROMs²) qui vous semblent adaptés pour cette indication ?**

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

è **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. ?)**

La combinaison de plusieurs modalités de recueil serait préférable. En complément du recueil que peut réaliser une association de patients, il serait pertinent d'y associer le recueil avec l'aide d'un soignant à l'hôpital, notamment lors des nombreux passages en Hôpital de Jour (pour les transfusions) ou lors des consultations périodiques.

Le passage dans un service d'urgence également est une opportunité pour le patient ou le proche de s'exprimer sur la prise en charge d'une maladie rare et de ses traitements.

è **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 ?**

L'association incontournable avec la corticothérapie et les effets à prendre en compte au long terme (prothèse, infarctus osseux...)

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.

è **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)

PTU RD demandé mais non réceptionné au moment de l'envoi de notre contribution

² 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.

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).

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

Par un formulaire rédigé par l'association, distribué par email à nos membres adhérents et mis à disposition sur nos réseaux sociaux. Ce formulaire a été rédigé sur la base des éléments souhaités dans cette évaluation. Contribution de 35 personnes (25 patients et 10 proches aidants) du 27 mars au 18 avril 2022

Ce formulaire est également complété de l'expérience de l'association qui a 18 ans d'expérience.

è 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 ?

Par un formulaire rédigé par l'association, distribué par email à nos membres adhérents et mis à disposition sur nos réseaux sociaux. Ce formulaire a été rédigé sur la base des éléments souhaités dans cette évaluation. Le recueil a été réalisé à 100% par l'association.

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

- ☐ Oui
- ☒ Non

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

Mme ZAFRA Valérie (Vice-Présidente) – M TARTEAUT Stéphane (Trésorier) - Mme FLAGEUL Isabelle (Secrétaire)

è 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 :

Les plus grandes difficultés exprimées par les patients vis-à-vis de l'Aplasie Médullaires sont en majorité le critère de **risque vital** associé à la maladie qui entraîne **des risques infectieux et hémorragique extrêmes**. La **fatigue engendrée et ses conséquences sur la qualité de vie** est aussi indéniable **avec des impacts lourds** sur la vie scolaire et professionnelle, les relations sociales et les activités du quotidien en priorité.

Les thérapeutiques actuelles jouent un rôle majeur dans l'espérance de vie de ces patients. Malgré des effets secondaires importants au long court, **l'amélioration majeure partagée par ¾ des patients ou proches ayant répondu se traduit par le succès du traitement (dans son ensemble) illustré par une remontée plus ou moins rapide de toute ou partie des lignées sanguines complété de l'appréciation d'un retour à une vie quasi normale**. Cependant dans certains cas cette thérapeutique a donné des résultats partiels ou des échecs. Le peu ou l'absence totale de soutien psychologique adapté est également un argument majeur remonté par une grande majorité des patients et proches. Le soutien psychologique ou autre accompagnement individuel fait partie des gros besoins exprimés par les patients et proches en complément des protocoles médicamenteux.

Le médicament étudié dans le cadre de cette évaluation ; le Serum Anti Lymphocytaire répond donc au besoin des patients car il agit sur la maladie et même s'il n'est pas curatif au même titre qu'une greffe de CSH (moelle osseuse), il permet aux patients répondeurs de retrouver **une qualité de vie déclarée quasi normale** (même si la corticothérapie associée a impliqué pour certains des douleurs articulaires voire la pose de prothèses de hanches) , **d'effacer la dépendance aux transfusions et de ce fait permet d'écarter le risque vital de l'Aplasie Médullaire** vécu comme annonce brutale au moment du diagnostic.

Ainsi le médicament étudié permet 1. **De pallier au manque de donneurs de moelle osseuse et à la non compatibilité HLA dans une fratrie** et 2- **d'éviter un protocole bien plus lourd et risqué que celui de l'allogreffe selon le profil du patient**.

³ 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.

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.