

Questionnaire de recueil du point de vue des patients et usagers pour l'évaluation d'un médicament

Commission de la transparence - Commission de l'évaluation économique et de santé publique

Ré évaluation de : MYOZYME

Indication(s) du médicament concernées : traitement enzymatique substitutif (TES) à long terme chez les patients ayant un diagnostic confirmé de forme tardive de la maladie de Pompe

Nom et adresse des associations :

VML (Vaincre les Maladies Lysosomales) – 2T avenue de France – 91300 MASSY

AFG (Association Francophone - 21 rue de la mare de Trous – 78280 GUYANCOURT

1. Méthode utilisée pour remplir le questionnaire

Pour VML : Les informations reportées sur le présent document proviennent pour partie de l'accompagnement médico-scientifique, sur de nombreuses années, des personnes adhérentes et d'entretiens téléphoniques individuels effectués dans le cadre de suivis.

Pour l'AFG : Le référent pour la maladie de Pompe s'est essentiellement entretenu avec des malades par voie téléphonique. Il a contacté les adhérents de l'AFG, ainsi que les malades pris en charge dans le même CHU que lui.

Par ailleurs, les associations sont des partenaires auprès des cliniciens et des chercheurs, nous participons à des congrès nationaux et internationaux, VML est membre du CETP (Comité d'évaluation des traitements dans la maladie de Pompe), et entretient régulièrement une veille scientifique.

Les personnes qui ont joué un rôle significatif dans la production de la contribution sont

Pour VML : La responsable des affaires médicales et scientifique (D. Genevaz, PhD) et la chargée du soutien des familles (A. Coutinho, psychologue), toutes deux salariées de l'association VML

Pour l'AFG : Le référent pour la maladie de Pompe et administrateur, monsieur Olivier Cavallero

2. Impact de la maladie / état de santé

2.1 Comment la maladie (ou l'état de santé) pour laquelle le médicament est évalué affecte-t-elle la qualité de vie des patients (court terme, long terme) ? Quels aspects posent le plus de difficultés ?

La maladie de Pompe, ou glycogénose de type II, est une maladie génétique multisystémique et évolutive. On distingue deux grandes formes de la maladie selon l'âge d'apparition des symptômes.

Haute Autorité de Santé, mai 2021.

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

La forme infantile qui débute avant un an avec une espérance de vie d'un ou deux ans sans traitement. La forme tardive, ayant une expression clinique très polymorphe, débute après un an et avant 20 ans pour la forme juvénile et après 20 ans pour la forme adulte. Bien que d'évolution plus lente, il existe un impact important sur l'espérance de vies des patients. Nous n'évoquerons que la forme tardive.

Pour la forme tardive, deux atteintes majeures se manifestent, les atteintes respiratoires et musculo-squelettiques, l'une ou l'autre pouvant survenir indifféremment en premier dans la forme tardive de l'adulte. Les patients ont une évolution hétérogène de ces symptômes, plus ou moins lente, toujours progressive et imprévisible. **En l'absence de traitements spécifiques**, les malades voient apparaître une insuffisance respiratoire de plus en plus marquée avec des essoufflements importants à l'effort et dans le sommeil. Le fait de monter ne serait-ce qu'un étage devient insurmontable d'un point de vue **respiratoire**. Dans un premier temps la nuit, en position allongée, la respiration se complique, avec d'importantes apnées du sommeil. Lors de témoignages, des personnes indiquent ne trouver le sommeil et un peu de repos qu'en position semi-assise avec plusieurs gros coussins dans le dos. L'assistance respiratoire débute en générale avec la mise en place d'une machine pour aider les malades à respirer la nuit. Lorsque la maladie évolue cette assistance respiratoire devient également nécessaire le jour. Certains malades doivent également subir une trachéotomie.

Le second symptôme important est la **perte motrice** avec des chutes de plus en plus fréquentes notamment dans les escaliers lors des descentes de marches. Ces chutes sont la conséquence d'une perte soudaine de la force dans les muscles des cuisses et non pas d'un trébuchement, les muscles « lâchent » sans prévenir. Les malades témoignent que « lorsqu'il poussent un peu trop la mécanique » ils ressentent d'un coup une incapacité à se maintenir debout et s'effondre. Chez les malades cela peut engendrer une inquiétude, du stress, une perte de confiance en son corps, des crises de panique lorsqu'ils se trouvent dans une situation où ils pressentent que plus rien ne va. Ils réduisent leur périmètre de marche par crainte de se retrouver dans cette situation, perdent de l'autonomie même s'ils possèdent toujours des capacités car ils n'osent plus faire certaines choses. L'évolution de la maladie conduit à terme à la perte de la marche. Cette perte motrice n'est pas uniquement localisée aux membres inférieurs, elle s'exprime sur l'ensemble du corps. Les malades ne peuvent plus courir, se baisser et se relever, marcher vite, porter de lourdes charges, notamment. Souvent ils deviennent paraplégiques. Il n'est pas rare qu'ils soient tétraplégiques. Très souvent, une assistance extérieure est nécessaire pour les actes essentiels de la vie courante (se laver, s'habiller, prendre ses repas, se déplacer). Ces pertes motrices demandent des aménagements du domicile, du véhicule, du poste de travail...mais elles ont aussi des conséquences psychologiques importantes comme perte de confiance en soi, peur du regard des autres, repli sur soi. Elles augmentent la dépendance à une tierce personne pour tous les déplacements. Puis progressivement pour tous les actes de la vie quotidienne.

En parallèle de la perte de la force musculaire, les patients ressentent **d'importantes douleurs** dues à l'inflammation des muscles, localisées principalement dans les jambes et le bas du dos (lombaires). Ces douleurs sont intenses, lancinantes et au long court, difficile à gérer et, combinées aux difficultés respiratoires, engendrent une **fatigue extrême** ayant une **vraie interférence sur la capacité à mener normalement ses activités quotidiennes et sa vie professionnelle.**

D'autres symptômes peuvent également s'exprimer telle qu'une perte de l'audition nécessitant un appareillage. Certains patients sont sujets à une macroglossie avec comme répercussion des troubles de la déglutition et du langage. Nombre de patients sont incontinents et sont atteints de troubles majeurs du transit intestinal. L'anxiété est omniprésente chez la majorité des malades contactés. Les retentissements sur la vie quotidienne en sont extrêmement importants.

La fatigabilité et les douleurs sont des symptômes invisibles, ils ont pour conséquence l'installation parfois définitive d'une incompréhension de l'entourage familial et professionnel. Elle peut freiner les projets et les souhaits du patient.

Elle entraîne parfois des situations de grande souffrance psychologique avec des phases dépressives plus ou moins longues, renforce le sentiment de solitude et de culpabilité. Ces situations

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

de rupture conduisent à la perte de confiance en soi dans ses capacités professionnelles, personnelles.... et un repli sur soi.

La fatigabilité et l'évolution de la maladie font que les malades réduisent progressivement leurs activités professionnelles avec un arrêt pour près de la moitié des patients. provoquant une perte financière et une diminution des liens sociaux. Ils se sentent donc exclus de la société. L'estime de soi n'existe plus.

La maladie vient complexifier le quotidien (lourdeurs des soins, lourdeur administrative...), elle le bouleverse en entraînant un questionnement sur l'avenir, sur les priorités de chacun....

Pour les femmes, la grossesse peut avoir des conséquences importantes sur la dégradation de la fonction motrice et/ou respiratoires.

L'équilibre familial est fortement perturbé, notamment la vie de couple. La maladie a des conséquences importantes sur la vie intime, qui est très amoindrie. Plus de la moitié des hommes ont des troubles d'ordre sexuel.

La prise en charge des enfants est également très difficile physiquement pour les malades, et les activités s'en trouvent limitées.

A long terme, se pose la question de la dépendance pour les gestes de la vie quotidienne, c'est-à-dire l'acceptation de l'aide d'un tiers.

L'évolution lente avec parfois comme signes premiers de la fatigue à l'exercice, de mauvaise performance sportive, des crampes et douleurs fréquentes font que le diagnostic prend plusieurs années avant d'être posé.

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

L'annonce d'une maladie génétique a un effet dévastateur pour l'entourage, elle impacte lourdement tous les aspects de la vie familiale, professionnelle et de couple. Elle modifie l'équilibre familial, elle bouleverse la vie de chacun, les certitudes sur lesquelles les individus se sont construits.

Les parents des malades, en plus de l'inquiétude quant à la réduction de la durée de l'espérance de vie de leur enfant (même adulte), éprouvent souvent un sentiment de culpabilité car la maladie est génétique et transmise par un allèle défectueux de chacun des deux parents. C'est aussi un sentiment d'impuissance. C'est fréquemment une cause de dépression chez au moins l'un des deux parents.

La maladie contraint les malades et leur famille à repenser la vie autrement, les confronte à la solitude et à des choix difficiles.

De plus, la maladie de Pompe étant évolutive, elle oblige la personne malade et son entourage à s'adapter à toutes les pertes progressives. A chaque perte, la place de chacun se modifie, le conjoint devient aidant.

L'évolutivité de la maladie oblige les malades et leurs familles à se demander sans cesse : quelles pertes ? Quand ? Comment vais-je gérer tout cela ? Est-ce que je vais y arriver ? Mon entourage va-t-il le supporter ?

Pour l'ensemble des familles touchées par la maladie de Pompe, le quotidien est rythmé :

i) Par les nombreuses prises en charge médicales, paramédicales.

L'enzymothérapie substitutive est réalisée à l'hôpital, généralement toutes les 2 semaines.

Des traitements symptomatiques sont progressivement mis en place :

- Des séances rééducations (la kinésithérapie, l'ergothérapie, la psychomotricité etc ...)
- Une prise en charge de l'atteinte cardiaque
- Une assistance respiratoire

ii) Par des lourdeurs administratives.

Les démarches administratives auprès des différentes institutions (MDPH, Conseil général, Éducation nationale...) sont nombreuses et doivent être renouvelées régulièrement.

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

Ces renouvellements inquiètent beaucoup les patients car ils craignent de perdre des droits ou que leur situation ne soit pas comprise... et cela rajoute de l'angoisse à un quotidien déjà très complexe.

L'impact de la maladie sur les proches, conjoints, parents est très important. La situation de handicap, la dépendance progressant, ils deviennent progressivement des aidants. Leur situation professionnelle (réduction du temps de travail, incompréhension de leur rôle d'aidant) et personnelle (isolement) est fortement impacté. De plus, l'entourage amical se réduit au fur et à mesure des difficultés.

Pour la personne qui partage la vie du malade, voir son conjoint ou sa conjointe se dégrader et devenir une toute autre personne est un drame que certains ne réussissent pas à surmonter. Il existe plusieurs exemples de séparation en raison de la dégradation des fonctions essentielles des malades atteints par la glycogénose de type II. Pour ceux qui restent en couple, rien n'est plus comme avant et beaucoup de projets s'effondrent. Le partenaire doit supporter une charge mentale très lourde et vit avec douleur aux côtés du malade.

Mais la plus grande terreur des malades concerne ceux qui ont des enfants. Mourir est une chose, l'idée de laisser ses enfants sans son père ou sa mère et se demander ce qu'ils vont devenir, est une angoisse permanente chez les malades.

3. Expérience avec les thérapeutiques actuelles autres que celles évaluées

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

De nombreuses thérapeutiques sont nécessaires et complémentaires pour aider les malades selon le stade d'évolution de la maladie. Une équipe multidisciplinaire, coordonnée par un médecin hospitalier intervient dans les différents aspects de la prise en charge. Comme pour la plupart des myopathies, la kinésithérapie est extrêmement importante dans l'arsenal thérapeutique afin de conserver le plus longtemps possible des capacités musculaires pour la motricité et la respiration. Selon l'évolution de la maladie, elle peut être fréquente jusqu'à plusieurs fois par semaine.

Pour les médicaments le risque réside dans les effets secondaires parfois importants et les interactions médicamenteuses, leur inefficacité après une utilisation trop prolongée.

Les patients recourent souvent à des médecines alternatives ou complémentaires afin de gérer le stress et trouver des alternatives pour soulager les douleurs. Elles ne sont généralement pas prise en charge et leur accès est donc très inégal et fonction des moyens du malade.

Quelques exemples de thérapeutiques fréquentes:

- > Les antidouleurs et anti-inflammatoires.
- > Des traitements psychotropes pour les phases dépressives
- > Supplémentation calcique et en vitamine D
- > Une ventilation mécanique invasive ou non pour les problèmes respiratoires.
- > La sophrologie pour laquelle des témoignages indiquent l'aide importante apportée dans la gestion des peurs paniques paralysantes lors des pertes musculaires soudaines.
- > La cryothérapie pour soulager les douleurs et l'anxiété

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

Dans un ordre croissant, les patients sont en attente d'une :
Haute Autorité de Santé, mai 2021.

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

- stabilisation de leur état de santé,
- amélioration de leur état de santé général ou de certaines facultés diminuées par la maladie,
- guérison partielle ou totale.

De grands espoirs sont apportés dans la thérapie génique qui pour de nombreux patients sera la solution à une guérison pour les futurs malades.

4. Expériences avec le médicament évalué

4.1 D'après votre expérience du médicament et celle des autres malades, quelles sont les conséquences positives ou négatives de son utilisation?

La très forte hétérogénéité des malades et l'état clinique du patient à l'initiation du traitement par Myozyme induit une grande variabilité dans la réponse thérapeutique. D'une manière générale, les premières années de traitement permettent pour un certain nombre de malades, et ce de façon assez rapide de réduire plus ou moins fortement la fatigue, réduire les douleurs musculaires, améliorer ou stabiliser la capacité respiratoire, redonner du tonus musculaire. Après 3 à 5 ans de traitement, la dégradation due à la maladie reprend (mais là encore variable et parfois plus tardivement pour certains patients) avec cependant une vitesse de déclin qui semble être ralentie par rapport à l'histoire naturelle de la maladie.

La qualité de vie est naturellement grandement améliorée, puisque pour beaucoup le traitement rime avec la reprise d'une autonomie dans de nombreux gestes du quotidien et, dans les meilleures situations d'une activité professionnelle adaptée.

Aujourd'hui, selon le témoignage de nombreux malades c'est le seul espoir, mais aussi le seul moyen, de repousser le moment du décès ainsi que la perte des fonctions motrices est respiratoires en l'associant à une activité physique modérée mais quotidienne, notamment avec une prise en charge par un kinésithérapeute, de la marche, des exercices respiratoires.

D'après le retour des patients, le Myozyme est à l'heure actuelle le seul produit qui ralentisse les effets ravageurs de la maladie de Pompe, permettant aux malades de conserver leur autonomie ainsi que leur dignité aussi longtemps que possible.

A contrario l'administration du traitement et son suivi médical sont particulièrement lourds en termes de temps (1 journée d'hospitalisation toutes les deux semaines), d'organisation de vie professionnelle et de fatigue psychologique (lourdeurs des nombreux examens de suivi et d'évaluation du traitement). Il est à souligner que tous les malades sous traitement en lien avec l'association ont adhéré sans réserve malgré ces contraintes. Nous avons eu connaissance d'une demande d'arrêt de traitement par un patient pour qui l'évolution de la maladie ayant repris ne percevait plus l'intérêt par rapport aux contraintes. Suite à l'arrêt, il y a eu une accélération de la dégradation qui l'a incité à demander une reprise du traitement.

La variabilité de la réponse thérapeutique peut également être associée à une production d'anticorps parfois neutralisant qui diminue l'efficacité de la réponse thérapeutique.

Il arrive que des malades développent des allergies, principalement cutanées, lors de l'administration du Myozyme. La plupart du temps, une prémédication antihistaminique permet de

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

régler ces effets indésirables. On déplore très peu d'arrêts dans la prise du Myozyme consécutivement aux effets indésirables.

5. Information supplémentaire

Plusieurs thérapeutiques font actuellement l'objet d'essais cliniques dans la maladie de Pompe, enzymothérapie de seconde génération, thérapie génique, molécules chaperons, qui pourront potentiellement être plus efficaces à terme que le traitement par Myozyme. Pour l'instant il n'existe pas d'alternative, le traitement par Myozyme en stabilisant/ralentissant les symptômes de la maladie donne aussi l'espoir aux patients d'être dans un meilleur état de santé et éligibles à ces futurs traitements lorsqu'ils seront disponibles.

6. Synthèse de votre contribution

- > Un certain nombre de patients ont vu leur état de santé se stabiliser, voire s'améliorer à court ou à moyen terme. Une stabilisation de la maladie dans le contexte d'une maladie évolutive comme la maladie de Pompe est un bénéfice important pour les personnes malades ;
- > L'administration de ce traitement entraîne de lourdes adaptations dans la vie personnelle et professionnelle mais ces contraintes sont compensées par la chance que les patients estiment avoir de bénéficier d'une thérapeutique qui les soulage ;
- > Le traitement redonne une énergie et le temps nécessaire à repartir de l'avant à reconstruire une nouvelle vie et à composer avec ses handicaps, il a permis pour certaines des femmes malades d'avoir des enfants.
- > De nouvelles thérapies sont en cours d'évaluation avec l'espoir d'une efficacité plus importante que le Myozyme. Dans cette attente, le traitement actuel permet de limiter l'évolution des atteintes et repousser de plusieurs années des étapes clés de la perte de l'autonomie.