
QUESTIONNAIRE

Questionnaire pour la contribution des associations d'usagers

Évaluation d'un médicament en vue
du remboursement et/ou pour
une demande d'autorisation d'accès
précoce

Informations administratives (contact, financement) destinées à la HAS.

Identité de l'association ou du groupe

Nom (sigle) : AFM-Téléthon, AFM. 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

Site internet : <https://www.afm-telethon.fr/>

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/fr/actualites/le-rapport-annuel-et-financier-2021-est-paru>

Adresse : 1 rue de l'Internationale, Evry – 91 000 EVRY Cedex -

Personne contact pour les contributions : Hervé Nabarette

Fonction: Dir adjoint Affaires Publiques

Informations sur le financement de votre structure

Souhaitez-vous que vos réponses à cette rubrique soient rendues publiques (mise en ligne sur le site internet de la HAS) ?

☐ Oui

☐ Non

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 [AFM RA2022 web.pdf \(afm-telethon.fr\)](https://www.afm-telethon.fr/web.pdf/afm-telethon.fr)

En 2022, les recettes ont été de 132,5 millions d'euros. 88 % provenait de la générosité du public, 8,2% de contributions publiques. (voir P19 du rapport annuel et financier cité ci-dessus)

Pour l'organisation par l'AFM-Téléthon du **Congrès scientifique international Myology 2022** qui a réuni plus de 800 personnes sur une semaine, sur un coût total de 707 000 euros, UCB dans le cadre d'un sponsoring a apporté un financement de 43 200 euros soit 6,1% du coût de ce congrès scientifique.

Médicament sur lequel porte cette contribution

Nom commercial :

Zilbrysq

Dénomination commune internationale (DCI) :

Zilucoplan

Indication pour l'évaluation d'un médicament en vue de remboursement ou d'autorisation d'accès précoce :

En addition au traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne, pour le traitement de la myasthénie auto-immune généralisée chez les patients adultes présentant des anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine (R-Ach).

Cette contribution porte sur une évaluation (cocher la case correspondante ou les deux cases le cas échéant) :

☐ En vue du remboursement de droit commun

☐ Pour une demande d'autorisation d'accès précoce

1. Questionnaire – Partie A

.1.1. Impacts de la maladie sur la qualité de vie

.1.1.1. Impacts de la maladie sur les patients

La myasthénie auto-immune est une maladie neuromusculaire rare due à une atteinte au niveau de la jonction neuromusculaire par des auto-anticorps, inhibant la transmission de l'influx nerveux responsable des contractions musculaires. Elle se manifeste par une faiblesse musculaire d'intensité et de durée variable pouvant toucher n'importe quel muscle volontaire et qui s'accroît généralement lors de la sollicitation. Les symptômes sont divers, et souvent invisibles (voir ci-dessous). La plupart du temps, le malade ne peut pas anticiper leur survenue, ni l'endroit ou les endroits du corps impactés, ni le moment de la journée ou la période, ni leur intensité et leur durée. Souvent les symptômes apparaissent ou s'exacerbent en fin de journée.

Des malades décrivent également des douleurs (tensions musculaires, courbatures). Selon une enquête de l'AFM-Téléthon, la douleur est retrouvée chez 50% des malades (« Journal of Pain and Symptom Management », Dr Christian Guy-Coichard, vol 35 No. January 2008).

Ils décrivent aussi une fatigue chronique en dehors de leurs symptômes musculaires.

Les manifestations ci-après ont été recueillies auprès de patients concernés par un score de qualité de vie MGADL ≥ 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 ».

– **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 dans les escaliers (descente / montée), les pentes ou avec les trottoirs

Difficultés à s'asseoir ou se relever d'un siège

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, 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 sur 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 perturbe 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.

- La prise des traitements qui exige des visites fréquentes à l'hôpital peut se révéler très fatigante et difficile à gérer sur le plan professionnel

– **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 aux relations sexuelles ou repoussement et 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 amoindrie 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). Il est difficile pour les patients de faire valoir leurs difficultés qui sont transitoires pour la plupart (quelques minutes, quelques jours, quelques mois), souvent invisibles, et pourtant handicapantes. 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 »).

Sur un autre plan, certains symptômes ne sont pas pris en compte dans les échelles (par exemple les difficultés de motricité fine ne sont jamais évaluées, la perte de volume de la voix).

La frustration de ne pas arriver à faire des actes courants, de « vivre à moitié » est rapportée.

–

Connaissez-vous des questionnaires de recueil de données de qualité de vie ou d'autres mesures rapportés par les patients qui vous semblent adaptés pour cette maladie ?

☐ Non

☐ Oui, lesquels ?

Dans la myasthénie, les PRO permettent dans une certaine mesure de prendre en compte les variations de la maladie, contrairement aux mesures réalisées par les cliniciens à un moment précis. Ils mesurent si l'effet des traitements se répercute dans des bénéfices cliniques qui impactent la vie des patients.

Même s'il est classiquement recueilli par un professionnel de santé, le score d'activité quotidienne MGADL est 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 souvent un critère d'inclusion de score ≥ 6 . Ils considèrent l'évolution du score moyen, ou un gain de deux/trois points. Dans l'avenir, l'atteinte d'une expression minimale des symptômes devrait être de plus en plus utilisée (Muppidi, 2022).

Le score de qualité de vie, 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 sur la vie quotidienne 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.

La couverture de l'éventail des symptômes et des impacts fonctionnels de ces outils n'est toutefois pas complète, par exemple la fatigabilité est peu abordée. En outre, ces instruments PRO ne répondent pas aux recommandations récentes en matière d'implication des patients dans leur élaboration.

Des travaux ont été menés pour construire un nouveau PRO dans la myasthénie à l'initiative du laboratoire UCB (Cleanthous 2021, Regnault 2023). Les patients ont été impliqués dans sa construction. 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. La fatigue physique et la faiblesse musculaire liée à la fatigabilité sont recueillies sur une échelle de fréquence, les autres dimensions sur une échelle de gravité, pour les 7 derniers jours.

.1.1.2. Impacts de la maladie sur les proches ou les aidants

La relation à l'entourage est fortement impactée du fait des caractéristiques de la maladie (incertitude, imprévisibilité, variabilité, invisibilité) et peut générer un éloignement de l'entourage (dans les deux sens).

L'organisation de la vie quotidienne est perturbée :

- La maladie remet en cause les positions, les rôles au sein de la famille, la répartition des tâches. Le besoin d'aide est très variable d'un jour à l'autre, d'une période à l'autre. La non-visibilité d'une partie des symptômes impacte particulièrement les proches (hyperprotection pour les uns, déni pour d'autres).
- Les événements sont difficiles à planifier (maternité/paternité, vacances, événements sociaux et familiaux).
- Les traitements et la prise en charge peuvent être contraignants en imposant par exemple dans le cas des corticoïdes un régime alimentaire, des troubles du sommeil et de l'humeur, de la prise de poids, des changements dans l'apparence physique.
- Les épisodes aigus entraînent des passages aux urgences souvent récurrents au début de la maladie. Certains traitements nécessitent une hospitalisation fréquente à certaines périodes, perturbant la vie familiale (notamment les cures d'immunoglobulines, de Rituximab, les échanges plasmatiques).
-

La maladie impacte les proches dans leur vie professionnelle et sociale. Certains parents d'enfants malades ont mis de côté leur vie professionnelle et ont renoncé à travailler parfois pendant plusieurs années. Des conjoints ont renoncé à des évolutions professionnelles qui les auraient obligés à être moins présents aux côtés du malade. Des conjoints doivent prendre des jours de congés pour accompagner le malade dans ses déplacements médicaux, les démarches administratives, faire des courses.

La maladie impacte les proches émotionnellement et psychologiquement, surtout lorsqu'ils ont vu leur proche malade traverser des périodes où le corps ne fonctionne plus, lorsque les symptômes sont visibles et qu'ils sont parfois très impressionnants. Même après un retour à la normale, certains proches restent inquiets, voire traumatisés.

Les proches relatent souvent leur incapacité à identifier et comprendre les besoins du malade et les gestes ou actions à mener surtout quand les symptômes sont invisibles.

.1.2. Les traitements actuellement disponibles (en dehors du médicament évalué)

Il y a les traitements au long cours (des symptômes et de fond), et les traitements de poussée et de crise ou lorsque la maladie n'est pas stabilisée.

La prise en charge médicale est complexifiée du fait de la limitation de signes objectifs au moment de la consultation. (Ce phénomène explique aussi le retard au diagnostic souvent constaté dans cette pathologie).

L'efficacité et la tolérance des traitements varie dans le temps et en fonction des malades. Des mois, voire des années de tâtonnements peuvent être nécessaires pour trouver un équilibre avec un traitement suffisamment efficace.

Le choix des traitements, leurs modalités d'administration (doses, durée, introduction, sevrage) varient et ne semblent pas toujours homogènes sur le territoire : par exemple, des traitements à la cortisone peuvent être arrêtés sans suffisamment de précautions (reprises de la maladie), les traitements peuvent changer de façon rapide, parfois s'accumuler.

Les traitements au long cours les plus courants :

- Les anticholinestérasiques (Mestinon® 60mg, Mestinon LP® et Mytélase®) qui sont les traitements de première intention, ont un effet rapide mais éphémère. Il est difficile d'adapter les doses afin de limiter les effets indésirables. Les anticholinestérasiques peuvent entraîner des complications graves par surdosage (crise cholinergique) qui nécessitent alors une hospitalisation en urgence dans un service de réanimation.
- Ces molécules ne sont pas efficaces pour tous les malades et le sont par périodes pour certains autres. Certains malades ont beaucoup d'effets secondaires (pannes motrices, diarrhées, troubles intestinaux, crampes, fasciculations, hypersalivation) qui perturbent la vie sociale et professionnelle.
- Les corticoïdes (Solupred® ou Cortancyl®) constituent généralement le premier traitement de fond initié. La durée d'utilisation est très variable, selon les formes de la maladie, mais aussi selon les pratiques de prescription (quelques mois à plusieurs dizaines d'années). L'efficacité arrive en moyenne au bout de 3 semaines / 1 mois. Les malades décrivent des effets secondaires assez difficiles à supporter pour eux et l'entourage : prise de poids, perte du sommeil, trouble de l'humeur. Ces traitements peuvent entraîner du diabète, de l'ostéoporose, de l'hypertension, de la perte musculaire, un glaucome. Pour certains malades inquiets des effets indésirables possibles à long terme, l'observance est difficile. Le suivi médical des effets secondaires est encore très inégal.

- L'Imurel® et le Cellcept® sont des immunosuppresseurs (de première intention) qui ont des délais d'action très longs (plusieurs mois, voire 1 an) et la durée d'utilisation dépasse souvent une dizaine à plusieurs dizaines d'années. Un suivi médical rigoureux est nécessaire et notamment des contrôles sanguins, contrôles de la peau, contrôles gynécologiques. La grossesse est possible avec l'Imurel®, pas avec le Cellcept®. Pourtant il arrive que des femmes très jeunes se voient prescrire en première intention du Cellcept®. D'après les témoignages, le traitement est généralement efficace, bien qu'il faille beaucoup de patience avant d'en mesurer les effets. Certains malades se découragent et par peur des effets potentiels l'arrêtent prématurément. Certains effets secondaires peuvent imposer de l'arrêter (hépatite aigüe, baisse dangereuse des éléments sanguins, risque de cancer à long terme).
- Le Rituximab (immunosuppresseur de 2^{ème} intention) a un délai d'action plus ou moins long (plusieurs mois) mais, d'après les témoignages de patients, peut être efficace jusqu'à plusieurs années après arrêt des injections. Les malades ne se plaignent pas d'effets secondaires importants. La plus grosse contrainte est la nécessité d'être hospitalisé et de présenter une condition physique suffisante. Les effets potentiellement dangereux (infections graves) existent mais sont bien identifiés. Les modalités d'injection et les précautions varient selon les pratiques médicales.

D'autres traitements immunosuppresseurs sont parfois utilisés :

- La ciclosporine : une minorité de malades est traitée, souvent en complément d'autres médicaments jugés insuffisamment efficaces. Il est dangereux à long terme (risque de tumeurs et d'infection grave).
- Le méthotrexate, utilisé quand les autres traitements ne fonctionnent pas ou lorsque d'autres maladies auto-immunes sont associées à la myasthénie. Il nécessite une surveillance clinique et biologique régulière
- Eculizumab : à notre connaissance, ce traitement n'est aujourd'hui pas utilisé en France malgré une AMM pour la myasthénie, le laboratoire n'ayant pas demandé de remboursement pour cette indication

Les traitements acceptés dans le cadre de l'accès précoce pour les malades réfractaires :

ULTOMIRIS (ravulizumab), VYVGART (efgartigimod alfa), ZILBRYSQ (zilucoplan) ont obtenu une décision positive d'accès précoce, en association au traitement standard chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach) restant symptomatiques, et qui sont non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux alternatives actuellement disponibles.

Par ailleurs, des avis de la HAS recommandent un remboursement de VYVGART et ULTOMIRIS avec l'indication en addition au traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne, chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques.

Les traitements en cas de poussée ou de crise :

- En cas de crise ou de forte poussée, les malades sont admis en réanimation pour une durée qui peut être très variable, de quelques jours à plusieurs mois. Certains patients nécessitent d'être intubés, une sonde gastrique ou une gastrostomie peut être nécessaire.

- Les échanges plasmatiques sont le traitement de première intention des poussées si l'environnement hospitalier (équipement dédié, heures d'ouverture...) le permet. Les séances doivent souvent être répétées et mobilisent du temps. Les effets secondaires remontés consistent en fatigue, fièvre, infection, des hématomes possiblement importants aux points d'injection. Le traitement ne fonctionne pas chez tous les malades, et pas systématiquement pour un malade donné.
- Les immunoglobulines intraveineuses sont prescrites en cas de décompensation aiguë (si impossibilité dans les 6h de recourir à des échanges plasmatiques ou en cas d'échec ou de contre-indication), ou en cas de maladie non contrôlée par une corticothérapie et/ou des immunosuppresseurs, ou de prévention d'une exacerbation avant geste chirurgical ou pendant la grossesse. L'hospitalisation est nécessaire, de durée variable, entre 2 et 5 jours. Les immunoglobulines IV peuvent être très efficaces sur la totalité des symptômes (en une semaine à 15 jours). La durée d'effet est variable (entre 1 et 3 mois en moyenne). Lorsqu'elles fonctionnent, les immunoglobulines peuvent apporter une bonne qualité de vie entre les séances. Les effets secondaires sont parfois gênants (maux de tête, trouble du transit, veinite, miction difficile et nausées après le retour au domicile). Ils sont transitoires. Beaucoup de malades estiment que les avantages sont supérieurs aux inconvénients et certains parlent d'un « traitement miracle ». Ces dernières années, les immunoglobulines sont exposées à de fortes tensions d'approvisionnement. Pour les prescrire dans la myasthénie, un avis d'un centre de la filière FILNEMUS est requis, excepté pour les cas de décompensations aiguës. Lorsque le déséquilibre entre l'offre et la demande d'Ig s'accroît (demande mondiale d'Ig en croissance, période COVID peu favorable à la collecte de plasma), les décisions de prescription peuvent évoluer pour des raisons non pas médicales mais de disponibilité de traitement.
- Les immunoglobulines sous cutanées sont parfois utilisées en cas de poussée en complément des traitements classiques.

Autres traitements

- Thymectomie / thymomectomie : aujourd'hui, le plus souvent par endoscopie. Des complications sont possibles, surtout en cas de sternotomie : douleurs post opératoires plus ou moins longues, lésions définitives. En cas de thymome, un scanner périodique de contrôle est indispensable, mais pas toujours prescrit.
- Suivi psychologique : il y a une demande importante de soutien de la part des malades surtout en début de maladie, au décours d'une chirurgie, ou après une crise (angoisse de mort, traumatisme), mais les psychologues connaissant la maladie sont peu nombreux, l'accès est très inégal.
- Suivi kinésithérapie : la demande des malades est forte, mais l'accès reste inégal. Très souvent les professionnels ne savent pas comment prendre en charge ces malades.
- Activité physique adaptée : elle est très peu prescrite.
- Suivi nutrition / diététique pour les malades sous corticoïdes, pour les malades ayant des difficultés à s'alimenter (mastication, déglutition). Ce suivi est rare, l'accès très inégal.
- Centres de rééducation après une longue hospitalisation : l'accès est rare et très inégal.
- Education thérapeutique du patient : quelques expériences existent.

.1.3. Le médicament évalué

.1.3.1. Vos commentaires sur l'indication demandée par laboratoire

En addition au traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne, pour le traitement de la myasthénie auto-immune généralisée chez les patients adultes présentant des anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine (R-Ach).

L'indication nous semble cohérente avec les conditions de l'essai clinique, et les évaluations précédentes d'Ultomiris et Vyvgart.

.1.3.2. Si vous n'avez pas d'expérience avec le médicament évalué : quelles sont vos attentes et vos craintes ?

.1.3.2.1. Vos attentes pour le médicament étudié dans cette évaluation

Les malades les plus en demande sont ceux pour lesquels l'efficacité des traitements disponibles est nulle ou faible. Des prescriptions sont successivement essayées, avec des durées variables en l'absence de consensus sur la façon de s'assurer d'une absence d'efficacité.

Pour ces malades, une nouvelle thérapeutique devrait posséder un délai d'action rapide sur un ensemble le plus large possible de symptômes. Son efficacité devrait être durable, pour permettre aux malades d'envisager l'avenir plus sereinement, sur le long terme. Les effets secondaires devraient être limités et contrôlables.

Dans leur ensemble, les malades souhaiteraient que des données scientifiques puissent permettre d'identifier clairement le traitement le mieux adapté à chaque situation individuelle (quel médicament en fonction du type de myasthénie, et de ses caractéristiques, l'âge, le sexe etc), afin d'éviter les tâtonnements et des échecs de traitements essayés parfois sur plusieurs mois ou années.

Les modalités de prise doivent impacter le moins possible la vie quotidienne. Les administrations autorisant la prise à domicile et l'auto-administration sont préférées. Quelques patients sont toutefois rassurés par l'administration du médicament à l'hôpital.

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

L'efficacité et la sécurité du zilucoplan (un peptide macrocyclique inhibiteur du complément C5) chez les patients adultes atteints de myasthénie généralisée ont été évaluées dans une étude (RAISE) de phase III multicentrique, randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo (12 semaines) (Howard, 2023). Les résultats sont positifs au regard du critère MGADL (amélioration de plus de 2 points), et de la bonne tolérance. La différence sur le score de fatigue Neuro-QOL fatigue et sur le score MGQOL 15 est aussi significative.

Les patients qui passent du placebo au traitement dans la phase d'extension (Vu, 2023) rejoignent rapidement (une semaine) le score MGADL des patients qui prenaient déjà le traitement. Le score moyen continue de s'améliorer jusqu'à la semaine 24 puis est stable jusqu'à la semaine 60. A ce moment, 35% des patients sont au niveau de l'expression minimale des symptômes (MGADL avec un score de 0 ou 1), et plus de 85% des patients étaient répondeurs au traitement 5 (3 points d'amélioration du score MGADL). La tolérance reste bonne.

Certains patients connaissent une baisse de leurs autres traitements qui semble s'expliquer du fait de l'efficacité du médicament et de sa prise facile (sous cutanée, prise quotidienne).

Nous avons cherché à objectiver de façon simple quelques éléments du point de vue patient pour se faire une idée de la pertinence d'un changement de deux points sur l'échelle MG-ADL.

Des patients du groupe national d'intérêt AFM sur la myasthénie devaient identifier s'ils connaissaient ou avaient connu la modalité 2 ou 3 sur certains items de l'échelle, pour en illustrer l'impact dans la vie quotidienne, et ce que pouvait donc représenter une amélioration de deux points sur cet item (situation plus simple qu'un patient dans un essai qui peut enregistrer une amélioration de 1 point sur un item+ 1 point sur un autre item).

Elocution

Des patients connaissaient la position 3 (« difficultés majeures empêchant d'être compris ») : « seuls des sons sortent de la bouche », « la langue et les autres muscles ne sont pas opérationnels », « la solution est d'écrire, mais parfois on ne peut pas si les mains ne peuvent se mouvoir », « les difficultés peuvent se cumuler, par exemple je tombe, j'ai du mal à atteindre/ saisir mon téléphone, et si j'y arrive je peux avoir du mal à parler ».

NB : la position 1 sur cet item est celle de la « voix nasonnée (fait de parler du nez) ou difficultés d'articulation par moment ».

Mastication

Des patients connaissaient la position 2 (« fatigue avec les aliments mous ») : « les repas durent longtemps ou sont abrégés », « on se sous alimente, on peut beaucoup maigrir, par exemple jusqu'à 15 kg »

NB : la position 0 est « normale ».

Déglutition

Des patients connaissaient la position 2 (« troubles fréquents imposant une modification du régime alimentaire ») : « on n'arrive pas à avaler le médicament », « on stresse de manger, le liquide ressort par le nez ».

NB : la position 0 est « normale ».

Respiration

Des patients connaissaient la position 2 (« Dyspnée (essoufflement) au repos ») : « on n'arrive pas à inspirer jusqu'au bout », « on peut passer de dyspnée à arrêt respiratoire soudain »

NB : la position 0 est « normale ».

Difficulté à se brosser les dents ou à se peigner/brosser les cheveux

Des patients connaissaient la position 2 (« Repos/pauses nécessaires ») : « j'ai des stratégies pour y arriver, je m'assois, je mets mon bras sur le lavabo, mais mon brossage n'est pas très efficace et je dois aller souvent chez le dentiste », [par extension concernant les bras] « 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 ».

NB : la position 0 est « normale ».

Diplopie (vision double)

Des patients connaissaient la position 2 (« Tous les jours mais pas permanente ») : « 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 »

NB : la position 0 est « normale ».

Ptôsis (paupière(s) tombante(s)/chute de la ou des paupières).

Des patients connaissaient la position 2 (« Tous les jours mais pas tout le temps (pas permanent) ») : « 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 ».

NB : la position 0 est « normale ».

.1.3.2.2. Vos craintes concernant le médicament étudié dans cette évaluation

L'accès aux prescripteurs compétents pour le traitement de ces malades en situation thérapeutique complexe fait l'objet de délais d'attente significatifs. Les patients concernés craignent que malgré l'autorisation de nouveaux traitements, ceux-ci ne soient pas rapidement effectifs pour eux, faute de moyens humains spécialisés suffisants. Ils attendent que les conditions d'accès ne retardent pas les mises sous traitement.

2. Questionnaire – Partie B (Dossiers accès précoces uniquement)

.2.1. Votre position concernant les critères de l'autorisation d'accès précoce

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

.2.2.1. Les données et informations qu'il est important de recueillir

.2.2.2. Votre avis sur le protocole d'utilisation thérapeutique - Recueil de données

3. Questionnaire – Partie C : Demande d'audition

Souhaitez-vous être auditionné ?

☐ Oui

☐ Non

4. Questionnaire – Partie D : Synthèse

La myasthénie est une maladie complexe, caractérisée par son imprévisibilité, sa variabilité, son invisibilité, son caractère possiblement invalidant, des événements graves (fausses routes, crises myasthéniques). Chaque patient a sa propre histoire. 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. Les patients chez qui l'efficacité des traitements existants est nulle ou faible peuvent être confrontés à des symptômes ayant un caractère de dangerosité important (trouble respiratoire, trouble de la déglutition avec fausse route, chutes, troubles de la vision en cas de conduite automobile, apnées du sommeil...) et connaissent une forte dégradation de leur qualité de vie. La relation à l'entourage est fortement impactée.

Concernant le médicament évalué, les malades sont intéressés par son délai d'action rapide (une semaine). Nous avons noté les résultats positifs au regard des échelles MGADL, Neuro-QOL fatigue et MGQOL 15, et l'absence de problème significatif de tolérance connu à ce jour. Le maintien des résultats à plus d'un an est encourageant, d'autant que plus d'un tiers des patients sont au niveau de l'expression minimale des symptômes (MGADL avec un score de 0 ou 1), et plus de 85% des patients sont répondeurs au traitement (3 points d'amélioration du score MGADL). Les témoignages de patients que nous avons recueillis concernant des améliorations de 2 points sur les items de cette échelle montrent l'impact très important de telles améliorations en matière d'élocution, mastication, déglutition, respiration, diplopie, ptôsis... L'injection quotidienne d'une seringue préremplie évite les déplacements à l'hôpital.

L'arrivée de ce nouveau médicament doit aussi être vue positivement au regard des limites qui pèsent sur l'accès aux traitements de crise (échanges plasmatiques, immunoglobulines). Le nouveau traitement peut se combiner aux traitements existants. En fonction de la réponse du patient, les nouveaux traitements vont peut-être aussi se succéder dans les années à venir. Les patients attendent fortement que des évaluations réalisées après les essais, en accès précoce ou par la suite, les recommandations des professionnels et des pouvoirs publics, puissent rapidement éclairer la place des nouveaux traitements dans la stratégie thérapeutique, leur lien avec les différents types de patients, leurs avantages et inconvénients comparatifs.

5. Questionnaire – Partie E : Vos autres remarques

6. Questionnaire – Partie F : Méthodes

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 dans le paragraphe « impacts de la maladie » ont été collectés dans le cadre d'une interview d'un petit groupe de malades.