
QUESTIONNAIRE

Questionnaire pour la contribution des associations d'usagers

Évaluation d'un médicament 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

Email: hnabarette@afm-telethon.fr

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 \(afm-telethon.fr\)](#)

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 :

Rystiggo

Dénomination commune internationale (DCI) :

Rozanolixizumab

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

Traitement de la myasthénie auto-immune chez des patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie généralisée réfractaire généralisée présentant des anticorps anti-AchR+ ou anti-musk, c'est-à-dire ne répondant pas, inéligibles ou intolérants aux thérapies actuellement disponibles et présentant une phase d'aggravation des symptômes de la myasthénie généralisée

La prise en charge doit être validée par une RCP d'un centre de référence ou de compétence appartenant au réseau FILNEMUS En cas d'indication non évidente l'avis pourra être conditionné à un avis de la commission thérapie innovante de la filière FILNEMUS.

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 (Myasthenia Gravis) 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, articulation, nasonnement)

Obligation de séquencer les tâches et de se reposer régulièrement

Comportements de « procrastination »

Verbatims

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

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

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

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

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

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

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

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

– Mobilité/déplacement :

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

Instabilité de la posture.

Difficultés à monter dans le bus

Conséquence : peur de circuler, appréhension 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 patients¹ 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 MGADL, score d'activité quotidienne 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

¹ Parfois appelés PROMs. Les '*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.

deux/trois points. Dans l'avenir, l'atteinte d'une expression minimale des symptômes devrait être de plus en plus utilisée (Muppidi, 2022).

Le MG QOL 15, score de qualité de vie 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)

Les patients dont la maladie est réfractaire sont dans deux situations possibles : soit ils continuent de prendre un traitement immunosuppresseur (corticoïdes, Imurel, Cellcept rituximab ...), soit ils l'ont abandonné du fait du manque d'efficacité ou des effets secondaires. Les traitements immunosuppresseurs ont souvent un délai d'action très long (plusieurs mois).

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

Certains traitements de poussée ou de crise peuvent avoir une efficacité rapide (immunoglobulines).

Dans les nouveaux traitements acceptés récemment en accès précoce (Vyvgart, Ultomiris, Zilbrysq), aucun ne concerne les patients présentant des anticorps anti-musk.

.1.3. Le médicament évalué

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

L'indication nous semble cohérente avec la nature des accès précoces, les autres médicaments déjà acceptés pour la myasthénie auto-immune, et les caractéristiques de l'essai Mycaring qui incluait des patients présentant des anticorps anti-AchR+ ou anti-musk et pour lesquels les médecins envisageaient des traitements comme les Ig ou les échanges plasmatiques.

.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 patients concernés par le nouveau traitement sont les patients présentant une myasthénie généralisée (dans laquelle d'autres zones du corps que les yeux sont touchées : muscles des bras, des jambes et/ou muscles respiratoires et/ou muscles de la gorge), dont la maladie est réfractaire aux autres traitements (notamment immunosuppresseurs) ou qui ne peuvent pas les prendre (contre-indication, intolérance), ayant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (anti-Rach) ou anti-musk. Le nouveau traitement est donc susceptible d'apporter une réponse pour des malades sans réelle alternative thérapeutique. La principale attente est qu'il ait un délai d'action de quelques jours ou quelques semaines plutôt que quelques mois, permettant d'éviter les crises, de restaurer la force musculaire de façon durable et d'améliorer la qualité de vie.

Nous avons connaissance de résultats favorables de l'étude de phase 3 Mycaring. Les résultats sont positifs au regard du critère MGADL (amélioration de plus de 2 points), et de la tolérance, à J 43 (Bril et al, 2023). L'amélioration est plus forte pour le sous-groupe des patients anti-musk. A noter que le laboratoire a utilisé les nouveaux PRO qu'il a développés : l'échelle MG Symptoms PRO a servi à évaluer une série de mesures de la qualité de vie, y compris la faiblesse musculaire liée à la fatigabilité, la fatigue physique et la faiblesse musculaire bulbaire, tout au long des périodes de traitement et d'observation. Les trois échelles ou sous-domaines du PRO des symptômes de la myasthénie ont montré une amélioration significative par rapport aux valeurs initiales, ce qui indique que le traitement améliore les symptômes des patients et leur capacité à entreprendre des activités quotidiennes.

[.1.3.2.2. Vos craintes concernant le médicament étudié dans cette évaluation](#)

La notion de patient « réfractaire » ou « non répondeur » n'est pas toujours définie de façon uniforme. L'administration du traitement requiert une perfusion sous-cutanée (dizaine de minutes) hebdomadaire à l'hôpital, pendant 6 semaines pour un cycle de traitement. En général, les patients préfèrent la prise à domicile et l'auto-administration. Un cycle de traitement reprend, après quelques semaines, en fonction de l'état et de la demande du patient. Il faudra donc que le patient puisse obtenir un rendez-vous assez rapidement lorsque son état se détériore.

De façon générale, l'accès aux prescripteurs compétents pour le traitement de ces malades en situation thérapeutique complexe fait l'objet de délais d'attente significatifs. Les conditions de l'accès précoce ne doivent pas retarder 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

Quels sont les arguments qui vous permettraient de dire que la maladie pour laquelle ce médicament est évalué est invalidante et/ou grave ?

Les malades réfractaires ou intolérants aux traitements existants sont avant tout symptomatiques depuis des années. Ces malades, surtout lorsque la myasthénie est généralisée, expérimentent donc depuis longtemps les conséquences néfastes de la myasthénie sur leur vie personnelle, familiale, sociale et professionnelle. Leurs témoignages mettent tous en avant une forte dégradation de leur qualité de vie. On considère que la non-réponse aux traitements concerne 10-20% des patients myasthéniques.

La gravité de la myasthénie réfractaire a été décrite dans quelques études qui se sont penchées sur les occurrences d'exacerbation de la maladie, les événements qui mettent en danger la survie, les crises qui se traduisent par des difficultés respiratoires, et les passages aux urgences. Dans une étude rétrospective sur le registre espagnol de la maladie, les malades réfractaires aux traitements connaissent plus souvent, sur la période de suivi, des événements mettant en danger la survie (28% contre 14%) comme les fausses routes, ou des crises myasthéniques (11% contre 7%) (NB : sur 990 patients, 84 étaient réfractaires aux traitements ; les patients étaient considérés comme réfractaires lorsque leur statut MGFA-PIS était inchangé ou aggravé après l'administration de corticostéroïdes et de deux autres immunosuppresseurs ; E Cortes Vicente et al, 2019). Dans leur revue, Schneider et al (2019) citent une étude rétrospective où 13 patients avec une myasthénie réfractaire ont connu 10 épisodes de passage aux urgences en un an contre 2 passages pour les 7 patients non réfractaires. Ils rappellent que dans l'essai de phase 3 de l'eculizumab dans la myasthénie réfractaire, 78% des patients avaient eu des exacerbations de la maladie et 18% avaient connu un épisode de crise myasthénique dans les deux ans avant l'étude.

Le caractère invalidant peut être étayé par la fréquence des types d'atteinte ou la propension plus faible à entrer en rémission. Dans le registre espagnol, les malades réfractaires présentent plus souvent une forme généralisée de la maladie, dans laquelle les muscles des bras et des jambes sont aussi affectés (92% contre 71%), des symptômes bulbaires touchant fortement la gorge, le visage (62% contre 48%). En fin de suivi, 42.9% des malades réfractaires et 79.8% des malades non réfractaires étaient en rémission ou avaient une expression minimale des symptômes

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

Les patients dont la maladie est réfractaire sont dans deux situations possibles : soit ils continuent de prendre un traitement immunosuppresseur (corticoïdes, Imurel, Cellcept rituximab ...), soit ils l'ont abandonné du fait du manque d'efficacité ou des effets secondaires. Les traitements immunosuppresseurs ont souvent un délai d'action très long (plusieurs mois).

Pour les malades réfractaires, les traitements ne sont pas appropriés car ils n'ont pas ou très peu d'effet sur des symptômes qui sont invalidants, dégradent (parfois fortement) la qualité de vie et n'empêchent pas les crises pouvant engager un pronostic vital.

Certains traitements susceptibles d'être efficace assez rapidement ne sont pas toujours accessibles/disponibles (immunoglobulines).

Quelles sont les arguments principaux qui vous permettent de dire que le médicament étudié vous semble innovant par rapport aux traitements actuels ?

Trois médicaments sont aujourd'hui disponibles en accès précoce, pour les malades dont la myasthénie est réfractaire, mais aucun ne couvre les patients avec des anticorps anti-musk.

Impossibilité de différer le traitement

Voir plus haut pour la fréquence des événements indésirables graves, la dégradation de la qualité de vie en phase d'aggravation des symptômes, la situation des patients avec des anticorps anti-musk.

.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

Quels sont les 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 évalué ?

Les patients peuvent recueillir des informations sur la faiblesse musculaire et les symptômes ressentis en termes de localisation, d'importance (ampleur), de durée et de moment (dans la journée ou dans la semaine), la qualité de vie, les tâches qu'ils peuvent assumer. Ils peuvent aussi suivre leur fatigue.

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, recueil avec l'aide d'un patient expert, combinaison de plusieurs modalités de recueil, etc. ?)

Le recueil par les patients eux-mêmes et aussi par leurs proches, à domicile, est très pertinent compte tenu du caractère fluctuant, variable et imprévisible des symptômes.

Trois dossiers de médicament pour la myasthénie réfractaire (Ultomiris, Vyvgart, Zilucoplan) ont été examinés par la HAS : ils reposent sur le MGADL (saisi par le médecin) comme critère d'évaluation. Et ils font appel à un PRO saisi par le patient, le MGQOL (mensuellement, sur une application ou ordinateur).

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

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

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

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

☐ Oui

☐ Non

Avez-vous des commentaires ou des compléments relatifs au protocole d'utilisation thérapeutique – Recueil de données ?

Le recueil du score MGADL, du score de Garches et du score MGQOL 15 est cohérent avec les trois autres médicaments acceptés en accès précoce. Les formats identiques de données devront permettre de réunir a posteriori les informations pour en tirer des enseignements.

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

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

3. Questionnaire – Partie C : Demande d'audition

Souhaitez-vous être auditionné ?

☐ Oui

☐ Non

4. Questionnaire – Partie D : Synthèse

La myasthénie est une maladie rare. La forme réfractaire concerne entre 10% et 20% des patients myasthéniques. Ils ne répondent pas, ou plus aux traitements, ou sont intolérants. La gravité de la myasthénie réfractaire est incontestable. En plus du risque de crise pouvant mettre en jeu le pronostic vital, les patients atteints ont une qualité de vie gravement compromise : diplopie qui interfère avec la plupart des activités de la vie quotidienne, faiblesse des muscles faciaux et bulbaires qui peut entraîner une incapacité à parler, à mâcher et à avaler, ou une difficulté à tenir la tête en raison de la faiblesse des muscles du cou, difficultés à effectuer les activités quotidiennes en raison de la faiblesse des muscles, par exemple la conduite automobile, difficulté à monter les escaliers, à effectuer les tâches ménagères quotidiennes. Les patients réfractaires ont besoin d'une aide au quotidien.

Ils continuent de prendre un traitement immunosuppresseur dont l'efficacité est faible, ou ils l'ont abandonné du fait de l'absence d'efficacité ou des effets secondaires. Ils n'ont plus d'alternative thérapeutique.

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

Nous avons noté avec un très grand intérêt que Rystiggo inclut dans l'indication les patients présentant des anticorps anti-musk (environ 10% des patients atteints de la maladie). L'essai clinique Mycaring a des résultats positifs (amélioration de plus de 2 points du score MGADL par rapport au placebo) et rapides (premiers effets au bout d'une semaine, essentiel de l'effet au bout de quatre semaines). La tolérance est bonne. L'amélioration est même plus forte pour le sous-groupe des patients anti-musk. A noter que le laboratoire a utilisé l'échelle MG Symptoms PRO qu'il a développée avec des patients. Ce PRO permet notamment de mesurer la faiblesse musculaire liée à la fatigabilité, la fatigue physique et la faiblesse musculaire bulbaire. Ces sous-domaines ont montré une amélioration significative, ce qui indique que le traitement améliore les symptômes des patients et leur capacité à entreprendre des activités quotidiennes.

Via les études de suivi d'essai et les accès compassionnels, à notre connaissance 18 patients prennent ce traitement en France. L'administration hebdomadaire par perfusion sous cutanée (dizaine de minutes), à l'hôpital, est un point faible du médicament, elle doit être répétée chaque semaine pendant 6 semaines pour un cycle de traitement. Il faut compter dans les années à venir sur une administration à domicile, et un changement de forme/ voie d'administration du médicament.

Du fait des caractéristiques complexes de la maladie et des concomitances de développement avec les autres médicaments récemment acceptés en accès précoce, il est nécessaire que Rystiggo puisse être rapidement disponible avec le même champ d'indication que ces médicaments, ceci autorisant des substitutions de traitements et les poursuites de traitements déjà initiés.

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.

La nouvelle version du questionnaire n'est pas évidente à gérer du fait de la place occupée par les textes de consigne et de boîtes de réponse dans lesquelles il faut écrire.