

---

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 -

## 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)

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.

En avril **2024**, aura lieu de nouveau le **Congrès scientifique international Myology**. Le budget estimé est 628 000 euros. UCB apporte un financement de 40 000 euros, soit 6,4% 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 :**

AMM : En addition au traitement standard pour le traitement de la myasthénie auto-immune généralisée chez les patients adultes présentant des anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine (anti R-Ach+) ou des anticorps anti-tyrosine kinase spécifique du muscle (anti MuSK+).

Remboursement revendiqué : 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 (anti R-Ach+) ou des anticorps anti-tyrosine kinase spécifique du muscle (anti MuSK+).

Indication accès précoce : En association au traitement standard chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaires, c'est-à-dire non répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles et présentant des auto-anticorps anti-RACH ou anti-MuSK.

**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  $\geq 6$ .

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

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

#### – **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 généralement pas 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  $\geq 6$ . 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. La fatigue non plus. 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 ou en période de poussée intense. 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. Parfois l'équilibre n'est pas atteint.

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. Les anticholinestérasiques ne fonctionnent pas ou peu pour les myasthéniques avec des anticorps anti MuSK.
- 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<sup>ème</sup> 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, de devoir être à jour de certaines vaccinations au préalable et de présenter une condition physique générale 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 utilisé qu'exceptionnellement en France malgré une AMM pour la myasthénie, le laboratoire n'ayant pas demandé de remboursement pour cette indication chez les adultes

#### 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, ULTOMIRIS et ZILBRYSQ 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.
- Suivi orthophonique en cas de difficulté à parler ou à manger : un suivi très inégal
- 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 (anti R-Ach+) ou des anticorps anti-tyrosine kinase spécifique du muscle (anti MuSK+).

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 patients concernés par le médicament sont les patients présentant une myasthénie généralisée (dans laquelle d'autres zones du corps que les yeux sont touchées : muscles des membres supérieurs, inférieurs et/ou muscles respiratoires et/ou muscles de la gorge, et/ou du cou, et/ou du visage), mal soignés par les traitements standards (incluant les immunosuppresseurs de première ligne) ou qui ne peuvent pas les prendre (contre-indication, intolérance), ayant des anticorps anti R-ACh ou anti MuSK, ces derniers ne bénéficiant pas des nouveaux traitements arrivés récemment. 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.

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.

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. Des patients sont toutefois rassurés par l'administration du médicament à l'hôpital.

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

Nous connaissons les résultats favorables de l'étude de phase 3 Mycaring. Ils 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. Elle est rapide et croissante (premiers effets au bout d'une semaine, essentiel de l'effet au bout de quatre semaines). A noter que le laboratoire a aussi 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.

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'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**

### **.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). 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, ...) et connaissent une forte dégradation de leur qualité de vie.

Les patients concernés par le médicament sont les patients présentant une myasthénie généralisée, mal soignés par les traitements standards ou qui ne peuvent pas les prendre. 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 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) ces derniers ne bénéficiant pas des nouveaux traitements arrivés récemment. L'essai clinique Mycaring a des résultats positifs et rapides (premiers effets au bout d'une semaine, essentiel de l'effet au bout de quatre semaines). Dans l'essai, 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. La tolérance du médicament dans l'essai est bonne.

Concernant spécifiquement l'accès précoce, à notre connaissance, via les études de suivi d'essai et les accès compassionnels, quelques patients (une dizaine ou légèrement plus) prennent ce traitement en France. 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. Le traitement peut être particulièrement utile pour les patients anti-MuSK.

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.

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).

## **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.