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

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, Alexion dans le cadre d'un sponsoring a apporté un financement de 8316 euros soit 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. Alexion apporte un financement de 50 000 euros, soit 8% du coût de ce congrès scientifique.

Médicament sur lequel porte cette contribution

Nom commercial :

Soliris

Dénomination commune internationale (DCI) :

Eculizumab

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

Myasthénie acquise généralisée réfractaire chez les patients âgés de 6 ans et plus présentant des anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine (aRach).

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 dans le temps et d'une personne à l'autre, pouvant toucher n'importe quel muscle volontaire et qui s'accroît généralement lors de la sollicitation. Les symptômes sont divers, et souvent invisibles. 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.

Il n'existe pas de biomarqueur ou d'imagerie permettant de suivre l'activité de la maladie ; d'autre part les scores d'évaluation utilisés sont des mesures ponctuelles des principaux symptômes, ils ne permettent pas d'avoir une vision des événements de la maladie au fil du temps (fréquence et intensité des fluctuations) et de leur retentissement. Ainsi dans cette pathologie, plus que dans d'autres, la parole du patient et le dialogue avec le médecin a une importance particulière.

La myasthénie auto-immune juvénile (JMG) est beaucoup plus rare que la forme adulte, et elle est moins connue.

Le PNDS de 2015 évalue l'incidence de 1 à 5 par 1 000 000 d'enfants (3 à 15 % de tous les cas de MG) en Europe et environ 50% des enfants concernés ont des anticorps anti-Rach. Comme pour les adultes, les enfants peuvent avoir des anticorps antiMusk ou bien être sans anticorps identifiés.

En 2023, une méta-analyse (Yangtao Lin et al, 2023) sur la myasthénie juvénile portant sur l'analyse de 1109 cas (dans des études rétrospectives), dont 56% en Asie, établit que dans les deux tiers des cas, la maladie a commencé avant la puberté. Les filles apparaissent plus nombreuses (60%), contrairement aux formes débutées chez l'adulte (47%). La JMG est plus fréquentes dans les populations noires et asiatiques.

La JMG peut être généralisée d'emblée (fatigue ou faiblesse des membres, du cou et du tronc, faiblesse des muscles bulbaires entraînant une dysphagie ou une dysphonie, et faiblesse des muscles respiratoires) ou peut devenir secondairement généralisée. La JMG peut suivre un cours imprévisible avec des exacerbations récurrentes (y compris une détresse respiratoire dans le cadre d'une crise myasthénique) et des rémissions périodiques sans traitement pendant plusieurs années.

La maladie est probablement sous-diagnostiquée en raison de son début insidieux, avec une faiblesse oculaire fluctuante (ptosis, diplopie) qui s'améliore lorsque l'enfant est au repos.

Les parents avec qui l'association est en contact témoignent souvent que des signes antérieurs n'ont pas été identifiés comme liés à la maladie, et mis sur le compte de caprices ou de la "fainéantise" de l'enfant qui refusait par moment de marcher ou manger.

En 2017, une étude française a décrit de façon rétrospective 40 patients atteints de myasthénie juvénile dans 2 services de neurologie pédiatrique français, de 2004 à 2014 (Barraud, 2017). Parmi les patients, 70 % avaient une myasthénie généralisée, 52 % avaient des anticorps positifs contre les récepteurs de l'acétylcholine (anti-Rach), 8 % avaient des anticorps contre la kinase

spécifique du muscle (anti-MuSK), et 40 % étaient séronégatifs, ce qui était cohérent avec d'autres études selon les auteurs. Il y avait autant d'enfants à début de la maladie pré-pubères que pubères ou post pubères.

63% étaient des filles. 48% étaient d'ascendance africaine. Tous les enfants avaient un développement psychomoteur et cognitif normal.

Concernant les aspects diagnostiques, l'âge moyen au moment du diagnostic était de 8,3 ans, avec un délai moyen de diagnostic de 6,5 mois à partir des premiers signes de la maladie.

Les symptômes les plus fréquents étaient un ptosis d'un œil ou des deux yeux, fluctuant (78%).

Au début de la maladie, 45% des enfants avaient une forme généralisée. 25% des enfants qui avaient une forme oculaire avaient en fin de suivi une forme généralisée. A la fin du suivi, 30% avaient une forme oculaire, 70% une forme généralisée (primaire ou secondaire).

Pendant l'étude, des crises myasthéniques sont survenues chez 25 % des enfants, tous avaient une JMG généralisée (8 % ont eu plus d'une crise). Parmi eux, 90 % ont dû être admis en soins intensifs et 80 % ont été intubés. 50% des enfants ont eu au moins une exacerbation (68 % de ceux atteints de JMG généralisée, 8 % des JMG oculaires). Un tiers des patients ont été hospitalisés en soins intensifs (46% de ceux ayant une forme généralisée) au moins une fois (pour crise myasthénique, diagnostic, ou thymectomie), et 70% ont nécessité une intubation et ventilation mécanique.

En fin de suivi, malgré les traitements, 45% des enfants avaient une forme de la maladie instable, 37% étaient stables et 18% étaient en rémission. 59% avaient des symptômes persistants.

Expliquer le ressenti de la myasthénie est difficile pour les adultes, il l'est encore plus pour les enfants qui parlent de « poussière dans l'œil » quand ils ont un ptosis ou une diplopie ou de « douleurs dans les jambes » quand ils ont des difficultés à marcher. Le refus de manger certains aliments est parfois considéré comme un caprice de l'enfant qui en réalité a des difficultés de mastication et/ou de déglutition.

Le père d'une enfant diagnostiquée à l'âge de 10 ans nous parle d'une enfant dont les symptômes avaient probablement commencé 3 ans avant : parmi ses 3 enfants, elle semblait être la plus « fainéante » pour marcher, la plus maladroite, elle tombait souvent, parfois elle marchait « en crabe », elle disait ne « pas voir à gauche ». Lorsqu'elle promenait le chien, il lui arrivait de se heurter aux poteaux. Parfois elle « parlait bizarrement ». Une fois la maladie diagnostiquée, la famille a identifié plus facilement les moments où les symptômes se manifestent : l'enfant devient alors agressive avec son entourage ou s'isole dans sa chambre.

Les discussions avec les parents témoignent d'une qualité de vie diminuée pour les enfants du fait des hospitalisations, de symptômes persistants malgré les traitements, des effets indésirables des corticoïdes, d'une fatigue persistante, parfois des problèmes respiratoires.

La maladie impacte fortement la scolarité des enfants : absentéisme important à cause des fréquentes hospitalisations pour des poussées ou des crises ou encore pour des cures d'immunoglobulines régulières. Des parents nous parlent de 5 jours d'hospitalisation toutes les 6 semaines pour ces cures.

La vie à l'école est marquée par la maladie. Par exemple :

- Difficultés ponctuelles ou régulières à voir le tableau dans la classe, à écrire, à se déplacer dans l'établissement, à participer à des activités sportives (ou alors difficultés ensuite pour marcher par exemple)
- Enfants qui essaient de cacher leurs difficultés
- Enfants réprimandés à tort (une élève punie au collège car l'enseignant a cru qu'elle mangeait un chewing gum, alors qu'elle avait des difficultés à parler et prenait le médicament

à visée symptomatique, un élève à qui on reproche de dormir en classe et qui n'ose pas expliquer que ses yeux refusent de s'ouvrir à cause de la maladie, ...)

- Incompréhension des camarades (selon une lycéenne, certains camarades se demandent si elle est réellement malade puisqu'elle n'utilise pas de fauteuil roulant pour se déplacer ; selon les enfants, les camarades oublient souvent qu'ils ont des difficultés)
- Adaptation parfois insuffisante de l'établissement à la maladie (lycéenne qui constate que presque aucun de ses professeurs ne lit le mail informant en début d'année sur sa maladie ; son kinésithérapeute a suggéré que tous ses cours aient lieu au rez-de-chaussée pour éviter les déplacements, mais la demande a été rejetée par l'établissement)

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

La relation avec la famille est fortement impactée du fait des caractéristiques de la maladie (incertitude, imprévisibilité, variabilité, invisibilité). L'organisation de la vie quotidienne est perturbée :

- Le besoin d'aide est très variable d'un jour à l'autre, d'une période à l'autre. La maladie perturbe la relation à la fratrie.
- Les événements sont difficiles à planifier (vacances, événements sociaux et familiaux).
- Les traitements et la prise en charge peuvent être contraignants ou avoir des effets négatifs : régime alimentaire dans le cas des corticoïdes, troubles du sommeil et de l'humeur, prise de poids
- Les épisodes aigus entraînent des passages aux urgences souvent récurrents. 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.

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

Une grand-mère explique que sa petite fille de 15 ans ne parle pas de ses difficultés, ce qui l'amène à l'« épier » en permanence à la recherche de signes de dégradation, et cause une anxiété importante.

Une mère dit culpabiliser par rapport à ses autres enfants, car elle consacre un temps très conséquent pour véhiculer sa fille malade (accompagnement dans les hospitalisations et autres rendez-vous médicaux), elle se sent plus soignante que mère.

Souvent, les enfants n'arrivent pas à décrire leurs symptômes à leurs proches.

La plupart des symptômes sont invisibles et ils fluctuent dans le temps. Plusieurs parents témoignent de la difficulté à accompagner leur enfant au quotidien et notamment de leur incapacité à identifier et comprendre ses besoins, les gestes ou actions à mener.

Ils indiquent que dans les premiers temps, ils ont pu soupçonner leur enfant d'affabuler ou de simuler. Ensuite ils peuvent devenir surprotecteurs et très anxieux, du fait de leur incapacité à voir et prévoir les symptômes, et leur intensité.

Ils se demandent s'il faut pousser leur enfant ou au contraire le limiter. Plusieurs parents témoignent que leur enfant, dès qu'il le peut, agit comme les autres enfants, voire est hyperactif, et que généralement il le paie après.

Les parents apprennent à identifier par certains signes les moments où leur enfant a dépassé ses limites : par exemple agressivité avec les autres ou isolement.

Une mère indique qu'en terme de gestion de la maladie, elle a appris à repérer les signaux d'alerte chez sa fille, comme l'étouffement, l'essoufflement, la pâleur, les difficultés de déglutition.

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

Dans l'étude française de 2017, les traitements suivants étaient pris par les patients :

- Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase comme traitement de première intention chez 95 % des enfants (chez 47% des patients, ce traitement s'est avéré efficace et suffisant, notamment pour la prise en charge des troubles oculaires)
- Corticoïdes pour 38%
- Immunoglobulines intraveineuses pour 55% des enfants, notamment en cas d'exacerbation
- Plasmaphérèse pour 23%
- Autres immunosupresseurs chez 20% des patients (rituximab, aziathropine, ...). Les 6 patients atteints de myasthénie généralisée et traités par rituximab et/ou l'immunoadsorption ont montré une amélioration.
- Thymectomie chez 20% des patients

Les enfants pour lesquels les symptômes n'étaient qu'oculaires ne recevaient que des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.

.1.3. Le médicament évalué

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

Ce traitement va concerner les enfants myasthéniques avec anticorps anti Rach.

En 2023, une méta-analyse (Yangtao Lin et al, 2023) sur la myasthénie juvénile portant sur l'analyse de 1109 cas (dans des études rétrospectives) fait état de 80% des cas présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (anti-Rach). En France le PNDS de 2015 indique que « la présence d'anticorps anti-RACH est retrouvée chez environ 50% des enfants »

Le traitement s'adresse aux JMG réfractaires. Le caractère réfractaire a été défini dans l'essai de référence impliquant 11 enfants comme un échec du traitement avec un immunosupresseur ou plusieurs pendant 1 an, la nécessité d'un entretien par échange plasmatique ou cures d'immunoglobulines pour contrôler les symptômes. La JMG est également jugée réfractaire dans l'étude si les symptômes et

leurs conséquences fonctionnelles étaient importantes malgré le traitement, selon l'avis de l'investigateur.

Les patients inclus avaient été diagnostiqués depuis une durée moyenne de 3,99 (2,91) ans.

A l'image de l'essai, il importe que la notion de réfractaire ne soit pas définie de façon trop limitative de façon à pouvoir prescrire le médicament chez des enfants dont les symptômes restent forts malgré leur traitement de fond.

.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. Les modalités d'administration ne devraient pas être trop contraignantes.

Nous avons pris connaissance des résultats de l'essai testant Soliris chez les enfants myasthéniques réfractaires.

Le score QMG a fortement baissé à la semaine 12, et cette baisse était conservée à la semaine 26.

Le score QMG permet de mesurer la sévérité des symptômes en termes d'endurance et de faiblesse musculaire. Il aborde notamment le ptosis, la diplopie, la déglutition d'une tasse d'eau, l'élocution, la capacité vitale forcée, la force de préhension, l'endurance des bras, l'endurance des jambes, la flexion du cou.

Les critères d'évaluation secondaires connaissent aussi un changement significatif, par exemple le MG-ADL, le EQ-5D-Y, le Neuro-QoL Pediatric Fatigue.

Les résultats montrent aussi qu'une part importante de l'amélioration des résultats est acquise dès la première semaine.

Dans l'essai, Sur 11 patients, 10 patients ont finalement été améliorés, 7 ont atteint une expression minimale des symptômes (score MGFA PIS).

Par ailleurs, l'intérêt de ce traitement provient de certaines limites des autres traitements disponibles :

- Certains enfants reçoivent des cures d'immunoglobulines, dans le cadre de crises, ou plus régulièrement comme traitement d'entretien. 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'étude française sur les enfants touchés par la JMG a montré un taux très élevé de dépendance aux corticoïdes (73%). Or cette dépendance a été associée à de nombreux effets

secondaires dans la JMG dont un retard de croissance. Le nouveau traitement peut constituer un espoir de substitution aux corticoïdes.

.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. Il est à craindre que malgré l'autorisation de ce nouveau traitement, celui-ci ne soit pas rapidement accessible pour les enfants atteints, faute de moyens humains spécialisés suffisants. Ils attendent que les conditions d'accès ne retardent pas les mises sous traitement.

Le traitement est assez contraignant : 1 injection toutes les 2 semaines à l'hôpital, d'environ 30 minutes, ce qui représente souvent une demi-journée perdue, et peut contrarier la scolarité et l'organisation de la famille.

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 auto-immune juvénile (JMG) est beaucoup plus rare que la forme adulte, et elle est moins connue. Elle peut être généralisée d'emblée (fatigue ou faiblesse des membres, du cou et du tronc, faiblesse des muscles bulbaires entraînant une difficulté de déglutition ou une altération de la voix, et faiblesse des muscles respiratoires) ou peut devenir secondairement généralisée. La JMG peut suivre un cours imprévisible avec des exacerbations récurrentes (y compris une détresse respiratoire dans le cadre d'une crise myasthénique) et des rémissions périodiques sans traitement pendant plusieurs années.

Une étude française renseigne bien sur la maladie. Après 10 ans de suivi, malgré les traitements, 45% des enfants avaient une forme de la maladie instable, 37% étaient stables et 18% étaient en rémission. 59% avaient des symptômes persistants. Au début de la maladie, 45% des enfants avaient une forme généralisée, 55% une forme oculaire. A la fin du suivi, 70% avaient une forme généralisée (primaire ou secondaire), 30% une forme oculaire. Pendant l'étude, des crises myasthéniques sont survenues chez 25 % des enfants qui ont dû le plus souvent être admis en soins intensifs et intubés. 50% des enfants ont eu au moins une exacerbation.

Expliquer le ressenti de la myasthénie est difficile pour les adultes, il l'est encore plus pour les enfants qui parlent de « poussière dans l'œil » quand ils ont un ptosis ou une diplopie ou de « douleurs dans les jambes » quand ils ont des difficultés à marcher. Les parents témoignent des difficultés vécues par les enfants, notamment dans les activités physiques et à l'école (absentéisme du fait des hospitalisations, lors des crises et des cures d'immunoglobulines ; incompréhension de l'environnement face au caractère invisible et fluctuant de la maladie). La qualité de vie est diminuée du fait des hospitalisations, de symptômes persistants malgré les traitements, des effets indésirables des corticoïdes, d'une fatigue persistante, parfois des problèmes respiratoires.

Des parents indiquent que dans les premiers temps, ils ont pu s'interroger sur de possibles affabulations ou simulations venant de leur enfant, sur sa « fénéantise » ou maladresse. Ensuite ils peuvent devenir surprotecteurs et très anxieux, du fait de leur incapacité à voir et prévoir les symptômes, et leur intensité. Ils se demandent s'il faut pousser leur enfant ou au contraire le limiter. Des parents ont mis de côté leur vie professionnelle, parfois renoncé à travailler pendant plusieurs années.

L'évolution symptomatique objectivée par l'étude française montre que la panoplie existante des traitements reste insuffisante pour réguler la maladie. Le nouveau traitement a un mode d'action proche des traitements déjà acceptés ces dernières années pour les adultes (action sur le complément dans le système immunitaire). Il a des résultats positifs et rapides, et a souvent permis d'atteindre une expression minimale des symptômes dans l'essai. Il donne l'espoir d'une stabilisation de la maladie, avec un moindre degré des symptômes. Son intérêt provient aussi de certaines limites des autres traitements disponibles : pénuries régulières des immunoglobulines que prennent certains enfants ; effets secondaires des corticoïdes, dont le retard de croissance, dans un contexte de forte dépendance chez les enfants qui prennent ces traitements.

A l'image de l'essai, il importe que la notion de réfractaire ne soit pas définie de façon trop limitative de façon à pouvoir prescrire le médicament chez des enfants dont les symptômes restent forts malgré leur traitement de fond.

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, et 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.

Les verbatims sont issus de discussions téléphoniques récentes entre le groupe national de patients experts et des parents d'enfants atteints.