

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

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

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

**Evaluation de : Esperoct®**

**Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients âgés de 12 ans et plus présentant une hémophilie A**

Association française des hémophiles (AFH)  
6 rue Alexandre Cabanel  
7539 PARIS Cedex 15

Haute Autorité de Santé, septembre 2020

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

## 1. Méthode utilisée pour remplir le questionnaire

Cette contribution fait suite au débat sur l'utilisation des technologies de pegylation ayant lieu dans le monde des maladies hémorragiques rares depuis 2015.

Ainsi, la construction de notre avis se pose sur la consultation répétée et régulières d'experts sur le sujet.

Rédacteur de la contribution : Gaetan Duport, Groupe Médicament de l'AFH

Relecteurs : Fabrice Pilorgé, directeur de l'AFH et Nicolas Giraud, président.

## 2. Impact de la maladie / état de santé

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

**Deux contraintes importantes sont présentes pour les hémophiles A sévères :**

- La courte durée d'action des traitements par substitution de Facteur VIII (entre 8 et 12h de demi-vie) nécessitant des répétitions de traitements.
- L'apparition à long terme d'arthropathies, dégradations articulaires liées aux saignements et micro-saignements répétés durant la période de croissance.

L'impact sur la qualité de vie des patients varie selon l'âge. Il existe une grande variabilité phénotypique en hémophilie sévère.

#### 2.1.1 Enfance et adolescence : un impact social fort

##### Diagnostic et traitements

Le diagnostic d'hémophilie A sévère se fait souvent avant l'âge d'un 1 an. Dans un cas sur trois il n'existe pas d'antécédents connus dans la famille.

Entre 1 et 3 ans est mis en place un traitement préventif visant à éviter les saignements nommé prophylaxie. Les accidents hémorragiques (saignement articulaire : hémarthroses et hématomes) sont présents malgré les traitements. La prophylaxie est recommandée pour toute la population pédiatrique. Elle est suivie par 90% de la population pédiatrique [1].

Les schémas de traitement vont de 1 à 4 injections intraveineuses par semaine.

L'accès veineux pour les jeunes enfants pose problème. La répétition dans le temps rend l'abord difficile pour les enfants. Les oppositions des enfants aux injections sont considérées comme un enjeu majeur pour l'AFH et des professionnels de santé.

##### Enjeux psychosociaux

L'intégration scolaire est, en principe, normale si elle est préparée. Certains enfants rencontrent des difficultés, notamment des refus de prise en charge liées aux représentations de l'hémophilie par les

Haute Autorité de Santé, septembre 2020

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

encadrants : enfants non acceptés en cantine scolaire, en voyage scolaire, aux enseignements d'éducation physique, en club de sport.

Au moment de l'adolescence, la lourdeur du traitement, la remise en question / le déni de la maladie chronique et le regard des autres mènent les adolescents à des relations conflictuelles et à une construction de soi perturbée. C'est à ce moment que certains refusent le suivi médical et la prise de traitements conduisant à un risque pour la santé important.

### **2.1.2 Adultes : une bataille permanente contre les aléas de santé**

La répétition des accidents hémorragiques articulaires ainsi que des micro-saignements invisibles mène à des troubles fonctionnels majeurs dits arthropathies. Vers 30 ans plus de la moitié des patients présentent au moins une atteinte articulaire. Cela se traduit par des douleurs chroniques, des difficultés de marche, une forte consommation d'antalgiques et d'anti-inflammatoires. La pose de prothèse de genou ou de cheville est répandue dans la population hémophile A avant l'âge de 40 ans. Une des raisons de ces atteintes est lié à la mise en place tardive de la prophylaxie lorsqu'ils étaient enfants.

De nombreux patients qui n'ont pas connu d'accidents hémorragiques au cours de l'enfance mais présentent des atteintes articulaires adultes liés à des micro-saignements. Le défi de demain sera de contrôler ces micro-saignements.

Les accidents hémorragiques articulaires sont moins nombreux à l'âge adulte. Ainsi environ 60% des adultes passent en traitement à la demande et abandonne la prophylaxie [1]. Le modèle de soin devient curatif.

Bien que la Reconnaissance en Qualité de Travailleur Handicapé (RQTH) permette le maintien en emploi, la multiplication des arrêts de travail peut mener à une précarisation de l'emploi et des reconversions professionnelles pour une partie des personnes concernées.

Néanmoins, la qualité de vie sous les traitements actuels permet à ces personnes de construire une famille et d'avoir des enfants.

### **2.1.3 Seniors : des pathologies du vieillissement difficile à prendre en charge**

Une grande partie des hémophiles A sévères plus de cinquante ans vivent avec des comorbidités associées : VIH et / ou VHC qui est le plus souvent guéri mais qui laisse des séquelles importantes.

Les atteintes articulaires mènent à des troubles de sédentarité : surpoids, diabète et troubles cardio-vasculaires.

Les troubles cardio-vasculaires nécessitant des interventions chirurgicales lourdes. Elles posent un défi pour la régulation de la coagulation durant le temps opératoire et post-opératoire.

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

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

#### **2.2.1 Parents : la difficulté de tout gérer**

L'arrivée d'un enfant hémophile dans une fratrie bouleverse les familles. Elle augmente les divorces et entraîne des situations d'échec professionnel des parents. Certains parents préfèrent arrêter leur activité professionnelle pour élever leurs enfants. L'annonce du diagnostic reste un choc malgré la qualité de vie nettement supérieure aujourd'hui des enfants à naître comparativement à il y a 10 ans ou plus.

Une maman d'hémophile A sévère, 5 ans dit : *« Lorsque j'ai appris le diagnostic de mon enfant, le monde autour de moi s'est écroulé. J'ai rapidement compris que nous allions devoir nous battre autant pour ses soins que pour faire reconnaître qu'il peut vivre comme les autres ».*

#### **2.2.2 Adulte : une résilience de l'entourage nécessaire**

L'âge adulte s'accompagne, pour un hémophile, de douleurs chroniques articulaires et de périodes inflammatoires exacerbées. La fatigue, les syndromes dépressifs et les divorces sont nombreux.

Un hémophile adulte de 32 ans dit : *« L'hémophilie est une double maladie : enfant, il faut gérer les saignements puis adulte, il faut vivre dans l'intermittence des crises inflammatoires, c'est un long combat »*

#### **2.2.3 Seniors : prendre sur soi les pathologies multiples**

Le vieillissement de la population hémophile est récent. Beaucoup doivent découvrir avec leur entourage, une vie hyper-médicalisée. La prise en compte du VIH et du VHC entraîne une multiplication des acteurs de soins.

Un hémophile adulte de 60 ans dit : *« Ma génération a tout traversé. A chaque fois, nous avons essuyé les plâtres. Ma femme est restée, mais c'est au prix de nombreux sacrifices pour nous deux. »*

[1] Réseau FranceCoag : la prise en charge des patients atteints d'une maladie hémorragique héréditaire, le point en 2014 – InVS, p.6, 2015.

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

## 3. Expérience avec les thérapeutiques actuelles autres que celles évaluées

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

Les hémophiles A sont à distinguer entre populations présentant un inhibiteur ou non au Facteur VIII.

Pour les personnes vivant sans inhibiteurs, deux formes de traitements existent

1 / La substitution en protéine de facteur VIII par voie intraveineuse

- par produit plasmatique (médicament dérivé du sang) ;

par produit recombinant, dit standard depuis 1993, à longue durée d'action depuis 2016.

Un seul médicament longue durée d'action est actuellement autorisé sur le marché français. [2]

Deux autres Longues durées d'action ont été introduit à la CT et ont obtenus un SMRi compte tenu de l'utilisation de la technologie PEG [3, 4]. L'évaluation d'Esperoct entre dans cette catégorie

2 / La substitution par anticorps monoclonal bispécifique par voie sous-cutanée

Un seul traitement existe dans cette catégorie évaluée en octobre 2019 [5] par la Commission de Transparence. Ce médicament est actuellement autorisé et de nombreux switchs ont lieu depuis le printemps 2020.

Pour les personnes vivant avec un inhibiteur, deux formes de traitements existent

1/ L'administration d'agents by-passant par voie intraveineuse.

2 / La substitution par anticorps monoclonal bispécifique par voie sous-cutanée (évalué par la CT en juillet 2018 [6]).

[2] [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14817\\_ELOCTA\\_PIC\\_INS\\_Avis2\\_CT14817.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14817_ELOCTA_PIC_INS_Avis2_CT14817.pdf)

[3] [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16988\\_ADYNOVI\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT16988.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16988_ADYNOVI_PIC_INS_Avis3_CT16988.pdf)

[4] [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17559\\_JIVI\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT17559.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17559_JIVI_PIC_INS_Avis3_CT17559.pdf)

[5] [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17765\\_HEMLIBRA\\_PIC\\_EI\\_Avis2\\_CT17765\\_EPI653.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17765_HEMLIBRA_PIC_EI_Avis2_CT17765_EPI653.pdf)

[6] [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16921\\_HEMLIBRA\\_PIC\\_Ins\\_Avis2\\_CT16921.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16921_HEMLIBRA_PIC_Ins_Avis2_CT16921.pdf)

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

L'arrivée de nouvelles thérapeutiques longues durées d'action en hémophilie A représentent une amélioration en termes de réduction de la fréquence d'injection. L'expérience rapportée par les cliniciens ne montrent pas une réelle différence sur la qualité de vie.

En toute occasion, pour l'AFH, l'arrivée d'autres longues durées d'action est un gage de sécurité sur l'approvisionnement en cas de mise en tension ou de rupture du seul médicament disponible dans cette gamme actuellement sur le marché français.

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

## 4. Expériences avec le médicament évalué

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

La Haute Autorité de Santé a évalué par deux fois en hémophilie A et une fois en hémophilie B que cette technologie présentait une incertitude sur les conséquences à long terme de l'accumulation de PEG dans les tissus.

Compte tenu du débat depuis plusieurs années sur la technologie pegylée et les avis répétés de la HAS sur les produits utilisant cette technologie l'AFH et le Centre de Référence de l'Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation (CRH) ce sont étonnés auprès de l'ANSM à l'automne 2019 de la continuité d'essais cliniques portant sur des traitements de l'hémophilie utilisant cette technologie dont Esperoct® notamment en population pédiatrique.

L'ANSM s'est appuyée sur une évaluation du risque jugée théorique et donc ne justifiant pas un arrêt des essais en cours à l'époque.

### 4.2 Si vous n'avez pas d'expérience de ce médicament, et que vous avez connaissance de la littérature, de résultats d'essais, ou de communications, quelles sont selon vous les attentes ou les limites ?

## 5. Synthèse de votre contribution

Le débat sur l'utilisation des pegylés en hémophilie revient pour la 4<sup>e</sup> fois à la commission de la Transparence.

Le défaut de concordance entre les messages de la HAS et de l'ANSM sur l'usage de cette technologie en hémophilie crée une incompréhension des patients ayant reçu ces médicaments au cours des essais cliniques.

L'AFH n'a pas d'expertise sur le risque lié à cette technologie. Elle ne se prononce pas sur la balance bénéfice risque. Cependant, elle rappelle que seul un produit est présent à ce jour sur le marché de l'hémophilie A en tant que longue durée d'action. Ainsi, en cas de tension de ce médicament, ce serait un retour en arrière vers des produits standards.

L'AFH note que la France est un des rares pays en Europe où les médicaments utilisant la technologie des pegylés dans le domaine de l'hémophilie ne sont pas pris en charge par la collectivité.

Si vous avez une question au sujet de ce questionnaire, merci de nous contacter à l'adresse [contact.contribution@has-sante.fr](mailto:contact.contribution@has-sante.fr) ou de nous appeler au 01 55 93 71 18.