

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 :

RINVOQ

Indication(s) du médicament concerné

Spondylarthrite ankylosante active (réponse inadéquate aux traitements conventionnels), rhumatisme psoriasique actif (après réponse inadéquate ou intolérance aux traitements de fond DMARDs utilisation en association avec le méthotrexate ou en monothérapie)

Merci de lire le Guide pour les associations de patients et d'usagers avant de remplir le questionnaire. Une fois le questionnaire complété, nous vous conseillons de supprimer les encadrés d'aide (zones grisées) pour gagner de la place et améliorer la lisibilité.

Nom et adresse de l'association :

**AFLAR
Association Française de Lutte anti Rhumatismale
2 rue Bourgon 75013 PARIS**

Mail: contact@aflar.org - Site: www.aflar.org - tél: 01 45 80 30 00

**Allo rhumatismes : 0 810 42 02 42 – Allo ostéoporose : 0 810 43 03 43
Allo Mal de dos: 0 810 44 04 44 – Allo SAPHO: 0 810 42 02 42
(Service 0.06 € / min + prix d'un appel local)**

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

1. Méthode utilisée pour remplir le questionnaire

Indiquer la méthode utilisée pour remplir le questionnaire et notamment la nature des informations mobilisées

Nous avons interrogé les patients de notre Bureau et Conseil d'Administration de l'AFLAR et synthétisé les appels de notre ligne d'écoute allo Rhumatisme.

De plus nous avons également intégré les résultats de l'étude EMAS dont les patients Français de l'AFLAR ont fortement répondu ces dernières années, pour répondre aux premières questions de ce document. L'objectif de cette étude réalisée en 2017 est d'étudier l'impact de cette maladie sur la vie quotidienne en France de 638 patients.

Enquête avec le soutien institutionnel de Novartis PHARMA SFR 2018 Communications posters électroniques / Revue du Rhumatisme 85S (2018) A173-A335.

Quelles sont les personnes qui ont joué un rôle significatif dans la production de la contribution ?

Les patients du Bureau/Conseil d'Administration de l'AFLAR dans son ensemble dans le cadre d'un travail collaboratif.

L'association a-t-elle reçu des aides extérieures et quelle est leur nature ?

Aucune aide extérieure sur ce sujet.

2. Impact de la maladie / état de santé

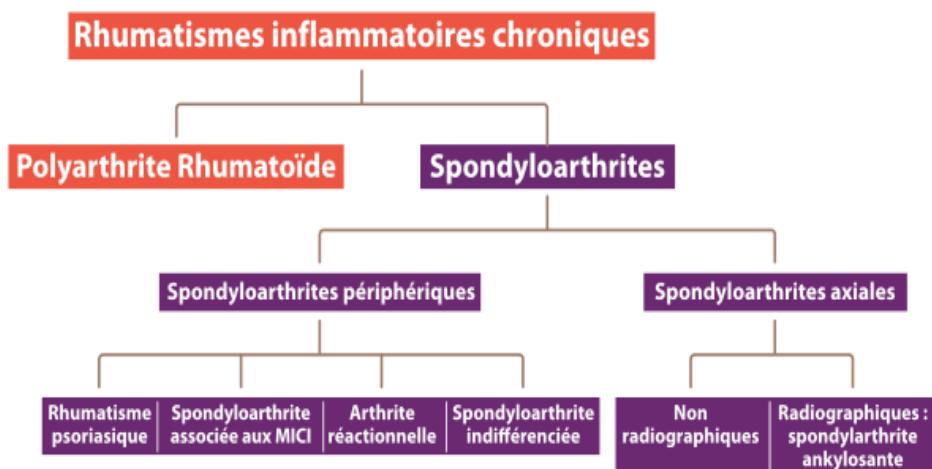
2.1 Comment la maladie (ou l'état de santé) pour laquelle le médicament est évalué affecte-t-elle la qualité de vie des patients (court terme, long terme) ? Quels aspects posent le plus de difficultés ?

Les rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC) concernent près d'un million de français.

La spondyloarthrite ankylosante est un des chefs de file de ces pathologies, les spondyloarthrites dont le rhumatisme psoriasique et le SAPHO (représentant à elles seules plus de 300 000 Français et Française).

Le SAPHO (Synovite Acné Pustulose Hyperostose Ostéite) est une pathologie chronique rare se rapprochant des spondyloarthrites.

Classification des rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC)



Spondylarthrite grave. Guide ALD. HAS décembre 2008: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/ald_27_gm_spondylarthrite_web.pdf

Polyarthrite rhumatoïde évolutive grave. Guide ALD. HAS avril 2008: <https://www.duh-clemontferrand.fr/Internet/Documents/Rhumatologie/SDA%20et%20CDA%20page%2030.pdf>

Les spondyloarthrites :

Elles sont aussi fréquentes que la PR (300 000 français et Française). Ces maladies atteignent l'homme ou la femme avant 50 ans, et parfois les enfants. C'est une maladie évoluant par poussées, et qui peut se manifester sous plusieurs formes, si elle atteint principalement la colonne vertébrale au niveau des ligaments, elle peut aussi toucher les articulations périphériques, provoquant des arthrites (inflammations douloureuses et destructrices au niveau de la membrane synoviale).

Cette maladie est aussi caractérisée par une atteinte des tendons au niveau des enthèses (point d'ancrage des tendons sur les os - on parle alors d'enthésiopathies) ce qui est le point commun permettant de classer les pathologies dans la grande famille des spondyloarthrites.

- **Généralités**

les Spondyloarthrites



Oligoarthrite asymétrique / atteinte pelvirachidienne / enthésopathie

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

Pour les spondyloarthrites (SpA) :

Entre le 15/12/2017 et le 26/02/2018, des personnes suivies pour SpA par leur rhumatologue ou affiliées à l'association de patients AFLAR, et s'auto-identifiant comme atteints de SpA, ont répondu à l'enquête européenne en ligne EMAS de façon transversale et anonyme.

Le retentissement de la SpA a été évalué par des questions sur les relations sociales, la fréquence des sorties et de la vie sociale, l'impact des poussées sur 10 aspects de la vie évalué de aucun/léger à modéré/sévère ainsi que par les craintes liées à la maladie, en utilisant des questions développées par le comité scientifique international. Il n'y a pas eu d'imputation des données manquantes et les analyses ont été descriptives.

Six cent trente-huit (638) personnes ont répondu en France, âge moyen $41,5 \pm 11,1$ ans, 77 % de femme, durée moyenne de la maladie $6,9 \pm 8,2$ ans.

La maladie était souvent active (score BASDAI moyen ; $5,9 \pm 1,7$). 60,8 % déclaraient avoir été traités par biothérapie et 21,3 % étaient toujours sous ce traitement au moment de l'enquête.

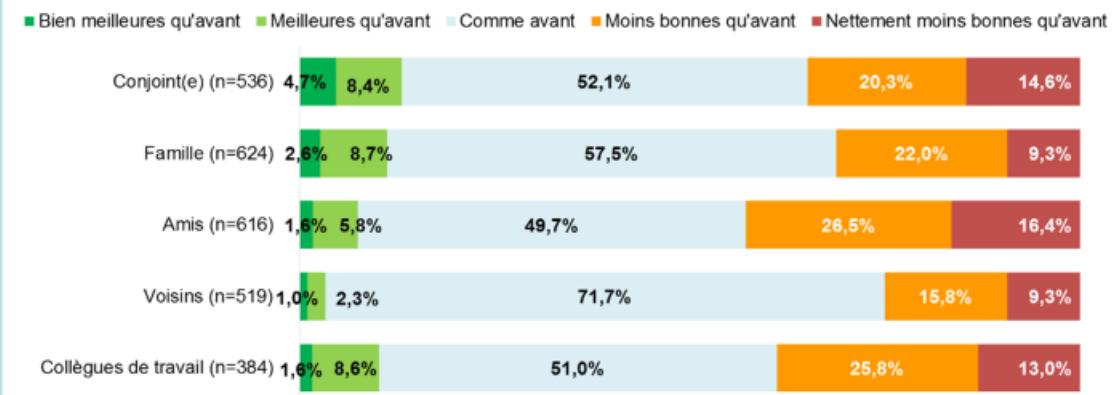
Les relations sociales étaient fréquemment rapportées comme moins bonnes ou nettement moins bonnes depuis la SpA : avec les amis (43%), les collègues de travail (39%), le conjoint (35%) et la famille (31 %).

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

EMAS : Impact de la SpAax sur les relations personnelles

- ✓ Plus d'un tiers de répondants estimaient que leurs relations s'étaient dégradées avec leur entourage et leurs collègues de travail depuis l'apparition de la SpAax (Fig.3)

Fig.3 : Evaluation des relations depuis l'apparition de la SpAax



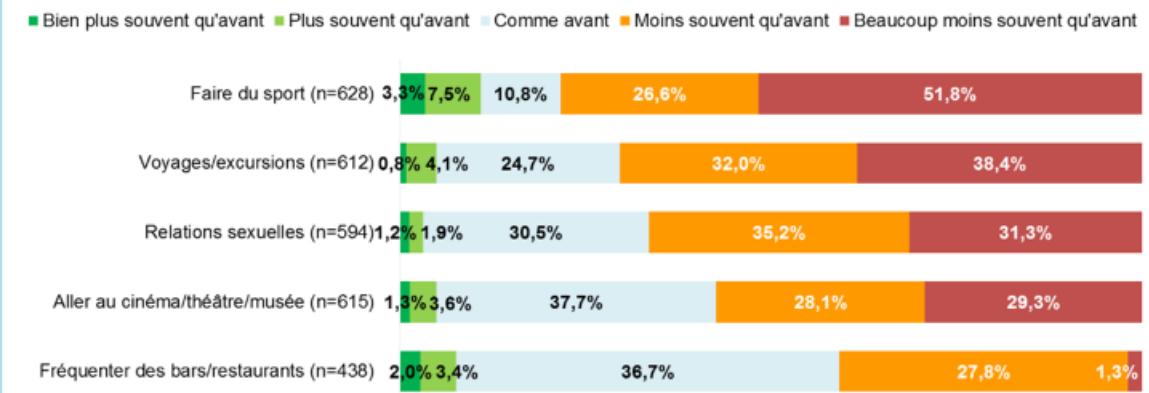
D37 [S] Veuillez évaluer vos relations depuis que vous êtes affecté(e) par la spondylarthrite.

La SpA avait aussi des répercussions sur la fréquence des activités sociales ou sportives qui étaient « bien moins fréquentes qu'avant » pour le sport (52%), les voyages (38%), les relations sexuelles (31%) et les sorties culturelles (29%)

EMAS: Impact de la SpAax sur la fréquence de réalisation des activités

- ✓ La majorité des répondants ont réduit la pratique de leurs activités de loisir en raison de leur SpAax et plus particulièrement la pratique de l'activité physique pour 78% d'entre-eux.(Fig.4)
- ✓ La fréquence des rapports sexuels était aussi impactée par la maladie chez plus de 60% des répondants.

Fig.4 : Fréquence des activités depuis l'apparition de la SpAax



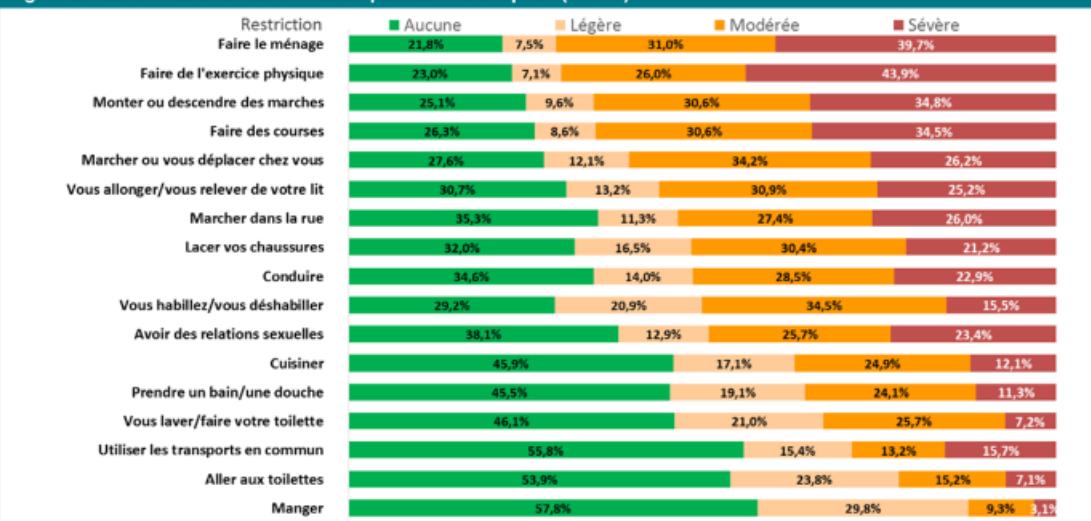
D38 [S] Veuillez indiquer à quelle fréquence vous réalisez les activités suivantes depuis que vous êtes affecté(e) par la spondylarthrite?

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

EMAS: Impact des poussées de SpAax sur les activités personnelles

- ✓ En cas de poussées, la majorité des répondants étaient impactés dans leurs activités du quotidien, principalement pour ce qui avait trait au déplacement et à l'exercice physique (Fig.5).

Fig.5 : Limitation des activités en cas de poussée de la SpAax (N=638).



D36 [M] En cas de poussée (crise), veuillez indiquer si votre spondylarthrite vous limite et si vous avez besoin d'aide pour réaliser les activités suivantes.

Un impact sur la capacité à se déplacer dans la rue (53%), sur la vie intime (49%), et sur l'hygiène corporelle (33%).

Concernant les craintes liées à la maladie, 71 % des répondants indiquaient qu'ils redoutaient l'incapacité à réaliser les tâches du quotidien et la perte d'autonomie, et 42% l'isolement social.

EMAS: Principales craintes et espoir par rapport à la SpAax

- ✓ Les principales craintes des répondants par rapport à leur maladie étaient liées à la progression de la maladie, la douleur, l'impact dans la vie du quotidien et la perte d'autonomie (Fig.6).
✓ Les principaux espoirs portaient sur la douleur et la qualité de vie (Fig.7).

Fig.6 : Principales craintes exprimées par les participants quant à leur SpAax (N=638).



Fig.7 : Principaux espoirs exprimés par les participants quant à leur SpAax (N=638).



M107 [O] Veuillez décrire vos craintes par rapport à votre spondylarthrite.

M108 [O] Veuillez décrire vos espoirs par rapport à votre spondylarthrite.

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

Conclusion :

Plus de la moitié des patients atteints de SpA en France voient leurs relations familiales et sociales affectées par la maladie, dans un contexte de craintes pour le futur.

Discussion et Conclusion	
Discussion	
Intérêt	<ul style="list-style-type: none">✓ Cette enquête a inclus en France plus de 600 personnes se déclarant comme atteintes de SpAax.✓ Les questions posées portaient sur le relationnel, les activités, les craintes et les espoirs.✓ Cette enquête originale explore des aspects personnels peu étudiés jusqu'à présent.
Limitation	<ul style="list-style-type: none">✓ La population des répondants est très féminine et un faible nombre de personnes rapportaient un HLAB27 positif pour une population de SpAax.✓ Une large proportion de patients se déclaraient comme non traités au moment de l'enquête alors que le BASDAI était élevé.✓ Les questionnaires utilisés dans cette enquête étaient en grande majorité développés par le comité scientifique et non validés.
Conclusion	<ul style="list-style-type: none">✓ Cette large enquête met en évidence en France en 2017 un impact personnel et social important de la SpAax, chez des répondants ayant majoritairement une maladie active (BASDAI\geq4).✓ Plus de la moitié des répondants se décrivaient comme anxieux et rapportaient une diminution de leur activités de loisir, plus d'un tiers voyaient leur relation familiale et sociale affectée par la maladie et dans un contexte de craintes pour le futur.✓ Ces données sont importantes à prendre en compte dans la décision médicale partagée.

Enquête avec le soutien institutionnel de Novartis PHARMA SFR 2018 Communications posters électroniques / Revue du Rhumatisme 85s (2018) A173-A335.

Conclusions :

Les spondyloarthrites notamment la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique ont un impact fort sur la qualité de vie des patients.

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 ?

Globalement la prise en charge des SPA peut se synthétiser en 5 axes de prise en charge :

axe 1 : Traitement symptomatiques antalgiques anti inflammatoire non stéroïdien.

axe 2 : Les traitements de fond chimique DMARD (pour les formes périphériques) ou les biomédicaments.

axe 3 : Geste locaux infiltration.

axe 4 : Traitement physique de la fonction articulaire : kinésithérapie activité physique APA, ergothérapie.

axe 5 : prise en charge social et éducation thérapeutique (ETP).

Schéma thérapeutique : 5 axes

- **axe 1 : ttt symptomatiques**
- **axe 2 : ttt de fond**
- **axe 3 : ttt locaux**
- **axe 4 : ttt de la fonction articulaire**
- **axe 5 : ttt social et information, prévention**

Dans le cadre des rhumatismes inflammatoires (ou maladie auto immune) on distingue 4 types de traitements de fond* :

Les traitements chimiques classiques :

Ce sont des traitements de fond qui limitent la multiplication des cellules de l'immunité et limitent ainsi les mécanismes inflammatoires qui conduisent à l'apparition d'une polyarthrite.

Les traitements chimiques ciblés :

Ces traitements de fond ont la caractéristique de cibler, de façon spécifique, certaines cellules de l'immunité et de limiter la production par ces cellules de médiateurs de l'inflammation, comme certaines cytokines.

Les traitements de fond biologiques :

Ces traitements de fond sont des protéines fabriquées par des cellules, et qui vont cibler de façon très spécifique des agents de l'inflammation, soit cellulaire (comme les lymphocytes) soit des médiateurs de l'inflammation, comme le TNF ou certaines interleukines.

Les biosimilaires :

Ces traitements de fond sont également des protéines fabriquées par des cellules, mais dans des conditions de production différente de la protéine initiale, donc moins chère, mais avec un contrôle très rigoureux des conditions de fabrication.

* <https://public.larhumatologie.fr/les-traitements-de-fond-des-rhumatismes-inflammatoires>

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

Les traitements de fond chimique :

A) Le méthotrexate :

Le méthotrexate est le traitement de fond le plus utilisé dans les rhumatismes inflammatoires périphériques depuis plus de 30 ans. Initialement développé comme anticancéreux, il est utilisé avec succès dans les rhumatismes inflammatoires à petites doses hebdomadaires d'environ 0.3 mg/kg administrées en comprimés ou en piqûres (sous-cutanées le plus souvent).

Trois semaines sont nécessaires pour que le méthotrexate commence à agir. Au bout de 3 mois, on a une idée précise de son efficacité.

Le méthotrexate peut être associé à d'autres traitements de fond, et en particulier, les biothérapies. La prise d'acide folique hebdomadaire est conseillée avec le méthotrexate, mais les deux traitements ne doivent pas être pris le même jour, 48h est l'intervalle conseillée.

La surveillance du traitement comporte des prises de sang régulières et une recherche de signes d'atteinte pulmonaire. Dans un couple, que l'homme ou la femme soit atteint, une contraception efficace est nécessaire. En cas de désir de grossesse, il faut en parler à son médecin.

Le méthotrexate doit être arrêté avant la conception (avant l'arrêt de la contraception), 3 mois pour un homme, un mois pour une femme

B) La sulfasalazine :

C'est un médicament qui se prend en comprimés, deux à trois fois par jour. Les doses sont les plus souvent introduites progressivement, en raison du risque rare d'allergie. La posologie est de 2 ou 3 g/j. L'efficacité apparaît en 6 à 12 semaines et une surveillance biologique régulière est nécessaire.

La prise chez la femme enceinte est possible. Uniquement pour les formes périphériques !

C) Le léflunomide :

Le léflunomide est un traitement de fond chimique qui se prend en comprimé (20mg ou 10mg), une fois par jour. Une surveillance biologique est également nécessaire. Des troubles digestifs sont possibles.

La contraception est obligatoire.

En cas de désir de grossesse, la femme devra arrêter le léflunomide 4 mois avant l'arrêt de la contraception. Il n'y a cependant pas besoin de l'arrêter chez l'homme. cf. CRAT.
Essentiellement pour le rhumatisme périphérique type RP rhumatisme psoriasique

D) Les AINS :

Les AINS sont les traitements de référence dans les formes axiales pures (SA par exemple) et suffisent dans 70% des cas en mono thérapie !

Si résistante ou intolérance à cette classe il faut très vite s'orienter vers les biothérapies ou on l'espère les anti JAK très prochainement.

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

Les traitements de fond biologiques ou biothérapies :

Les biothérapies, ou biomédicaments sont des molécules produites par des cellules. Ces molécules permettent de réparer ou diminuer certaines perturbations immunologiques observées dans les rhumatismes inflammatoires. Cette réparation est efficace chez 60 à 80 % des malades, mais elle n'est pas adaptée dans tous les cas, et peut entraîner une augmentation du risque d'infection.

Les biothérapies sont utilisées dans certains rhumatismes inflammatoires, (polyarthrite rhumatoïde, spondyloarthrite, arthrite juvénile idiopathique) en cas d'inefficacité des traitements de fonds chimiques classiques et en l'absence de contre-indications à leur utilisation. Ils sont souvent utilisés en associations avec les traitements de fond chimiques.

Les biothérapies ont une efficacité remarquable sur l'inflammation articulaire. Ils peuvent conduire à une rémission, mais ils ne guérissent pas les rhumatismes inflammatoires.

Leur effet est suspensif, c'est-à-dire que la maladie réapparaît habituellement à l'arrêt du traitement.

Leur principal inconvénient est de favoriser les infections d'où la nécessité d'une prévention (vaccinations, suivi dentaire et gynécologiques...).

Les biothérapies ont actuellement plusieurs cibles : des protéines de système immunitaire, comme le Tumor Necrosis Factor alpha (TNF alpha) ou des interleukines IL12 IL23 ou IL17. Le mode de fabrication rend compte en partie du coût très élevé de ces traitements.

A) Les anti-TNF alpha :

Au cours des rhumatismes inflammatoires, le TNF-alpha est trop élevé dans le sang, et dans les articulations ; il est aussi en partie responsable des lésions articulaires dans la polyarthrite rhumatoïde. On a donc réussi à fabriquer des anti-TNF alpha qui s'opposent à son action. Aujourd'hui sont commercialisés 5 produits dirigés contre le TNF-alpha. Ils sont prescrits dans le cadre de la Polyarthrite Rhumatoïde (PR), de la spondyloarthrite, du rhumatisme psoriasique et des arthrites juvéniles :

L'infliximab, uniquement en perfusion.

L'adalimumab, uniquement en sous cutanée.

L'étanercept, uniquement en sous cutanée.

Le certolizumab, uniquement en sous cutanée.

Le golimumab, uniquement en sous cutanée.

Selon le produit choisi, l'administration se fait soit en perfusion intraveineuse à l'hôpital en hospitalisation de jour toutes les 6 à 8 semaines, soit par voie injection sous-cutanée une fois par semaine, tous les 14 jours ou tous les mois. On peut juger de l'efficacité de ces produits au bout de 12 semaines. Néanmoins, les 5 médicaments anti-TNF-alpha ont un délai d'action courte. Ils peuvent commencer à agir dans les 15 jours après la première injection.

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

Leur prescription initiale appartient aujourd'hui aux rhumatologues hospitaliers.

Le suivi est ensuite souvent assuré en ville par des rhumatologues libéraux.

L'utilisation d'un anti-TNF nécessite de faire un bilan attentif pour éliminer les risques d'infections et en particulier de tuberculose, les risques de cancer avec une attention particulière sur les cancers cutanés, et d'autres pathologies qui pourraient s'aggraver sous traitement comme la sclérose en plaques et d'autres maladies auto-immunes ou l'insuffisance cardiaque.

La surveillance médicale régulière est obligatoire.

Le patient est informé de toutes les circonstances qui doivent faire évoquer un effet indésirable, et faire consulter au plus vite. Par exemple, toute fièvre doit conduire à suspendre temporairement l'anti-TNF alpha et à consulter rapidement le médecin traitant. De même, si une intervention chirurgicale est envisagée, elle doit être programmée de façon à pouvoir arrêter le traitement comme il convient.

B) anti-IL17 (secukinumab ou Cosentyx®, ixekizumab ou Taltz®) :

Le consentyx ou taltz disponible sous forme sous cutanée uniquement est une molécule dirigée contre l'action de l'interleukine 17, protéine qui joue un rôle très important dans l'inflammation.

Le cosentyx est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) et spondylarthrite ankylosante (SA) ou la spondyloarthrite non radiologique (SpAxx-nr)

Le taltz est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) et spondylarthrite ankylosante (SA)

C) anti-IL12/23 (ustekinumab ou Stelara®) :

Le stelara forme sous cutanée est indiqué dans le rhumatisme psoriasique en réponse insuffisante à un DMARDs

Les biosimilaires :

La fabrication de ces molécules de biothérapie tombe, après un certain temps, dans le domaine public, et n'est plus réservée uniquement à un seul laboratoire pharmaceutique.

D'autres peuvent produire ces molécules.

Ils doivent respecter des règles très strictes de fabrication, pour que le produit soit similaire aux autres molécules. Des études doivent également montrer que le biosimilaire a une efficacité identique à celle de la molécule initiale ; en raison de ces conditions très réglementées de fabrication, le biosimilaire ne peut pas être considéré comme un « générique ».

Les traitements de fond synthétiques ciblés :

Trois médicaments de cette classe thérapeutique, les anti JAK, existent actuellement, le baricitinib et le tofacitinib et le upadacitinib. De nombreux produits sont actuellement à l'étude.

Il s'agit de médicament chimique qui vont agir à l'intérieur de la cellule pour empêcher l'action des molécules de l'inflammation, et en particulier les cytokines inflammatoires. Selon leurs cibles

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

cellulaires, les anti JAK vont interagir avec différentes cytokines et les différentes molécules qui existent ont des actions complémentaires.

Les biomédicaments et les nouvelles classes thérapeutiques ont bouleversé la prise en charge des RIC permettant pour la première fois l'obtention d'une rémission et l'arrêt de la destruction articulaire dans les rhumatismes.

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

Le besoin de venir régulièrement en hôpital de jour est considéré comme un plus et souhaitent garder cette modalité d'administration mais pour d'autres cependant la nécessité de venir à l'hôpital est parfois une contrainte forte.

Pour certains patients les injections régulières sont des contraintes également et ils aspirent à de nouvelles formes galéniques.

Ils souhaitent de plus des médicaments efficaces, avec le moins de risque possible et vivre sans contrainte ni limitation (cf. fig. 7 EMAS).

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 ?

L'intérêt de ces traitements sont leur efficacité qui semble être réelle dans les SA et RP et leur forme galénique qui permettent aux patients phobiques aux injections d'avoir accès à des nouvelles thérapeutiques, et surtout un profil de tolérance très intéressants dans les études et dans l'expérience patients pour les PR bénéficiant déjà ce traitement !

De plus d'avoir à disposition d'une nouvelle cible thérapeutiques (anti JAK) permettent de redonner espoir aux patients ayant résisté à toutes les thérapeutiques existantes.

Nos lignes d'écoutes font remonter que de nombreux patients porteurs de Rhumatismes Psoriasique ou Spondylarthrite souhaitent bénéficier de ce traitement.

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 ?

Manifestement les résultats montrent une efficacité très intéressante pour ces patients avec un profil de tolérance très favorable également ; nos collègues européens bénéficiant de cette forme galénique et cette voie d'administration semblent satisfaits d'après nos informations.

Pour certains les patients encore une fois, la possibilité d'avoir des traitements aussi efficaces que les biothérapies mais en comprimés est un plus indéniables.

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

5. Information supplémentaire

Communiquer toute information supplémentaire pouvant aider les membres de la commission dans leur évaluation.

6. Synthèse de votre contribution

En tant qu'association de malades, il nous semble fondamental de pouvoir donner le choix aux patients sur la voie d'administration de leur traitement.

Le comprimé est un nouveau mode de prise avec une efficacité comparable aux biothérapies en injection sous cutanés ou en perfusion.

Le RINVOQ a montré son efficacité et un rapport bénéfice/ risque très en sa faveur selon les études. Il permet d'avoir un nouveau mode d'action sur nos maladies inflammatoires.

Nous soutenons la mise à disposition de ce traitement pour nous les patients souffrant de rhumatisme psoriasique et spondylarthrite.

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