
QUESTIONNAIRE

Questionnaire pour la contribution des associations d'usagers

Évaluation d'un médicament pour
une demande d'autorisation
d'accès précoce

Sommaire

Introduction	3
NOTE IMPORTANTE	4
Informations administratives (contact, financement) destinées à la HAS.	5
Médicament sur lequel porte cette contribution	9
1. Questionnaire – Partie A	10
1.1. Impacts de la maladie sur la qualité de vie	10
1.1.1. Impacts de la maladie sur les patients	10
1.1.2. Impacts de la maladie sur les proches ou les aidants	11
1.2. Les traitements actuellement disponibles (en dehors du médicament évalué)	13
1.3. Le médicament évalué	15
1.3.1. Vos commentaires sur l'indication demandée par laboratoire	15
1.3.2. Si vous avez une expérience avec le médicament étudié (sinon passez à la rubrique suivante)	16
1.3.2.1. Avantages constatés lors de l'usage du médicament étudié par rapport aux autres traitements utilisés actuellement :	16
1.3.2.2. Inconvénients constatés du médicament étudié par rapport aux autres médicaments utilisés actuellement	18
1.3.3. Si vous n'avez pas d'expérience avec le médicament évalué : quelles sont vos attentes et vos craintes ?	18
1.3.3.1. Vos attentes pour le médicament étudié dans cette évaluation	18
1.3.3.2. Vos craintes concernant le médicament étudié dans cette évaluation	19
2. Questionnaire – Partie B (Dossiers accès précoces uniquement)	20
2.1. Votre position concernant les critères de l'autorisation d'accès précoce	20
2.2. Votre position sur les données à recueillir par les patients au cas où l'accès précoce au médicament serait accordé	22
2.2.1. Les données et informations qu'il est important de recueillir	22
2.2.2. Votre avis sur le protocole d'utilisation thérapeutique - Recueil de données	23
3. Questionnaire – Partie C : Demande d'audition	25
4. Questionnaire – Partie D : Synthèse	26
5. Questionnaire – Partie E : Vos autres remarques	28
6. Questionnaire – Partie F : Méthodes	29

Introduction

La Commission de la transparence de la HAS a notamment pour mission de rendre des avis :

- en vue du remboursement sur demande des fabricants de médicaments. Ces avis « en vue du remboursement », favorables ou défavorables, sont transmis au Ministère de la Santé qui devra en décider.
- au sujet des demandes d'autorisation d'accès précoce, également à la demande des industriels, pour une prise en charge immédiate et intégrale d'un produit qui n'est pas encore remboursé. C'est sur la base de cet avis que le Collège de la HAS émet la décision finale.

La HAS dispose de toutes les données médico-scientifiques, mais ne peut pas par elle-même donner les arguments de réflexion du point de vue des patients ou usagers concernés.

C'est pourquoi vous êtes invité(e)s à contribuer aux évaluations.

La Commission d'évaluation économique et de santé publique rend un avis économique sur certains de ces médicaments. La présente contribution lui sera transmise systématiquement.

L'équipe du « service engagement des usagers » se tient toujours à votre disposition pour toute question ou échange. Contact : contact.contribution@has-sante.fr / 01 55 93 71 18.



Toutes les associations ou groupes représentant les usagers du système de santé peuvent utiliser ce questionnaire.

Vous pouvez consulter les informations publiées destinées aux associations et de patients et d'usagers sur la page internet dédiée du site internet de la HAS.

Lors des premières fois, il peut être utile de recevoir des explications : il y a toujours un interlocuteur dédié pour vous répondre, vous orienter ou échanger avec vous par mail (contact.contribution@has-sante.fr) ou par téléphone (01 55 93 71 18). C'est le service Engagement des usagers qui vous répondra : il s'agit d'une équipe qui est à votre écoute.

Pour des informations détaillées sur les principes d'évaluation des médicaments par la Commission de la transparence, vous pouvez consulter les doctrines d'évaluation [en vue du remboursement](#) et [en vue d'une autorisation d'accès précoce](#). Cette lecture spécialisée n'est pas nécessaire pour remplir ce questionnaire.

NB : pour simplifier la lecture, le masculin est utilisé dans les phrases de ce questionnaire – ceci est simplement une convention de rédaction dans le présent document. [La HAS promeut l'inclusion et l'égalité sur tous les plans, y compris de genre et de sexe.](#)

Note importante

Les questions de ce formulaire ne sont pas contraignantes. Elles ont pour but de vous orienter si vous les trouvez pertinentes.

Si vous le souhaitez, vous pouvez n'utiliser que les cadres « Autres » qui peuvent être agrandis autant que nécessaire.

Seules les questions de la partie administrative tout au début de ce questionnaire sont obligatoires



Données personnelles collectées

Les données personnelles recueillies ci-dessus font l'objet d'un traitement de données par la HAS. Elles sont à destination des collaborateurs de la HAS. Elles servent uniquement à la gestion des contributions des associations aux travaux de la HAS.

Sauf opposition de votre part, vos coordonnées seront conservées pour pouvoir éventuellement vous solliciter pour d'autres travaux de la HAS. Conformément à la loi « Informatique et libertés », vous pouvez exercer votre droit d'accès, d'opposition, de rectification et de suppression des données vous concernant par mail à l'adresse suivante dpo@has-sante.fr

Informations sur le financement de votre structure

Souhaitez-vous que vos réponses à cette rubrique soient rendues publiques (mise en ligne sur le site internet de la HAS) ?

☒ Oui

☐ Non



Vous devez remplir cette rubrique même si vous avez coché 'non' à la question ci-dessus. Votre décision sera respectée.

Détaillez les sources de financement et les montants pour chaque organisation (laboratoires pharmaceutiques, entreprises, institutions, fondations, etc.) à l'origine de votre financement (dons, subventions, financements de projets, contrats, ...), sur les trois dernières années.

Vous pouvez utiliser le tableau ci-dessous.

- Budget total de l'association pour l'année N-3 : 11 946 000 €
- Budget total de l'association pour l'année N-2 : 10 731 000 €
- Budget total de l'association pour l'année passée (N-1) : 13 073 873 €
- Budget total de l'association pour l'année en cours (N) : La collecte de fonds relevant de la générosité du public (>90%), impossible de donner un montant à ce stade.

Tableau 1 : Sources de financement

Année 2022	Organisation	Montant (euros)	Pourcentage du budget pour l'année concernée
------------	--------------	-----------------	--

Cotisations	Sans contrepartie	152 194 €	1%
Dons des particuliers, legs et mécénats	Collecte directe ou lors des manifestations	8 493 445 €	66%
Autres produits appel à générosité publique	Associations et produits financiers GP	262 296 €	2%
Parrainage des entreprises	Partenariats	137 700 €	1%
Contributions financières sans contrepartie	Subventions d'associations	1 071 793 €	8%
Autres produits	y compris produits des manifestations (1 737 k€)	2 224 185 €	18%
<i>Dont laboratoires pharmaceutiques</i>	<i>Prestations vendues</i>	199 5756 €	1,6%
Subventions publiques	Siège, locales et en provenance DGOS	441 085 €	4%
TOTAL ACTIVITES 2022		12 782 699 €	100%
Reprises, fonds dédiés et reportés	Hors budget d'activités 291 174 €	291 174 €	-
TOTAL PRODUITS 2022		13 073 873 €	100 %

Médicament sur lequel porte cette contribution

Nom commercial :

Kaftrio® en association avec Kalydeco®

Dénomination commune internationale (DCI) :

elexacaftor, tézafactor, ivacaftor / ivacaftor

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

Traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 2 à 5 ans porteurs d'au moins d'une mutation F508del du gène CFTR.

Cette contribution porte sur une évaluation (cocher la case correspondante ou les deux cases le cas échéant) :

Pour mémoire, cette information figure en regard du nom du médicament sur la page dédiée aux contributions sur le site de la HAS.

- ☐ 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



Vous pouvez aborder les thèmes ci-dessous s'ils vous semblent pertinents, et ajouter autant d'aspects ou de paramètres qu'il faudrait prendre en considération

Vous pouvez hiérarchiser les thèmes, vous pouvez qualifier leur gravité en utilisant une échelle de 1 (moins grave) à 5 (le plus grave)

Vous pouvez détailler les impacts en séparant des 'groupes', par exemple homme/femme, enfant/adulte, etc. :

- Fatigue intellectuelle ou physique*
- Activités de la vie quotidienne*
- Mobilité/déplacement*
- Chez l'enfant : impact sur la croissance et le développement psychomoteur – Scolarité, activités sportives et ludiques, etc.*
- Vie professionnelle – Capacité de travail*
- Vie affective*
- Vie sexuelle*
- Vie sociale*
- Impacts psychologiques*
- Douleur*
- Aspects financiers*
- Autres aspects*

Quels sont les impacts de la maladie sur les patients ?

Les symptômes de la maladie sont divers et nombreux et impactent lourdement la qualité de vie des enfants et de la famille. Les principaux symptômes sont respiratoires (respiration difficile à l'effort et/ou au repos, essoufflement, toux fréquente, bronchorrhée, crachats épais...), digestifs (douleurs abdominales, troubles nutritionnels, difficultés alimentaires précoces, diarrhée graisseuse, constipation...) et nutritionnels (croissance staturo-pondérale ralentie, jusqu'à la dénutrition). Les infections respiratoires fréquentes, nécessitent des cures antibiotiques et parfois des hospitalisations, avec un impact sur la garde ou la scolarité des enfants.

Connaissez-vous des questionnaires de recueil de données de qualité de vie ou d'autres mesures rapportés par les patients¹ qui vous semblent adaptés pour cette maladie ?

☐ Non

☒ Oui, lesquels ?

Oui il existe un questionnaire pour le recueil des données de qualité de vie (CFQ-R) mais il n'est pas adapté aux patients de 2-5 ans.

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



Vous pouvez aborder les thèmes ci-dessous s'ils vous semblent pertinents, et ajouter autant d'aspects ou de paramètres qu'il faudrait prendre en considération

Vous pouvez hiérarchiser les thèmes, vous pouvez qualifier leur gravité en utilisant une échelle de 1 (moins grave) à 5 (le plus grave)

Vous pouvez détailler les impacts en séparant des « groupes », par exemple homme/femme, enfant/adulte, etc.

- *Fatigue intellectuelle ou physique*
- *Activités de la vie quotidienne*
- *Mobilité/déplacement*
- *Problématique spécifique aux maladies génétiques impactant d'autres membres de la famille*
- *Vie professionnelle – Capacité de travail*
- *Vie affective*
- *Vie sexuelle*
- *Vie sociale*
- *Impacts psychologiques*
- *Aspects financiers*
- *Autres aspects*

Quels sont les impacts de la maladie sur les proches ou les aidants ?

Les soins débutent dès le diagnostic porté aux termes du dépistage, soit en moyenne entre 3 et 5 semaines de vie. Ils sont pluriquotidiens. Ils combinent une séance de kinésithérapie respiratoire 7 jours sur 7, des extraits pancréatiques au début de chacun des repas, y compris les repas lactés,

¹ Parfois appelés PROMs. Les 'Patient reported outcomes measures' sont des questionnaires remplis par les patients eux-mêmes ou leurs proches pour mesurer des résultats de soins. Les PROMs permettent de détecter des changements de l'état de santé du patient, quelle que soit sa pathologie. Les questionnaires utilisés peuvent être génériques, utilisables quelle que soit la pathologie, ou spécifiques d'une pathologie.

des vitamines liposolubles, un régime normolipidique hypercalorique, une supplémentation en chlorure de sodium, des antibiothérapies fréquentes à visée pulmonaire, par voie orale, nébulisée à domicile ou intra-veineuse à l'hôpital, des bronchodilatateurs nébulisés. La vaccination antigrippale annuelle, chaque automne, est accessible dès l'âge de 6 mois. Les soins, kinésithérapie et nébulisations tout particulièrement, mobilisent les parents, proches, aidants durant une à deux heures par jour environ, selon les enfants et les périodes pour un même enfant.

Au quotidien, la sensibilité aux infections broncho-pulmonaires impose de respecter certaines règles d'hygiène (lavage régulier des mains, nettoyage rigoureux des appareils pour les aérosols, éviction des eaux croupissantes et désinfection régulière des siphons dans l'environnement domestique du fait de la sensibilité à certaines bactéries hydrophiles comme *Pseudomonas aeruginosa*, etc.) et le maintien d'un environnement respiratoire sain (par exemple éviction du tabac). La prévention des infections respiratoires conduit à ne pas recommander la fréquentation des collectivités d'enfants pendant la première année de vie.

- **Fatigue intellectuelle ou physique :**

L'essoufflement et la fatigue chronique liés à la maladie peuvent rendre difficile la réalisation des activités du quotidien ou simplement de jouer pour les enfants. L'anxiété et la dépression touchent les jeunes et les adultes à des fréquences telles qu'elles nécessitent d'être dépistées systématiquement et régulièrement, non seulement chez les patients, mais aussi chez les parents. Elles ont un impact important sur la qualité de vie, mais également sur l'adhérence aux traitements et entraînent des coûts plus importants en termes de soins.

- **Chez l'enfant : impact sur la croissance et le développement psychomoteur**

La difficulté à digérer les graisses peut entraîner une dénutrition et un retard de croissance staturo-pondéral.

La mucoviscidose n'entrave pas le développement psychomoteur de l'enfant.

- **Activités de la vie quotidienne :**

Les symptômes de la maladie peuvent rendre difficile la réalisation de tâches du quotidien comme faire de courses, la cuisine, prendre une douche ou simplement jouer pour les enfants.

- **Mobilité/déplacement :**

Les symptômes liés à la maladie peuvent limiter les efforts physiques.

- **Vie professionnelle – Capacité de travail – Vie dans la scolarité :**

Les jeunes atteints de mucoviscidose suivent le plus souvent une scolarité en milieu ordinaire, mais avec des besoins spécifiques. Une prise en charge est à mettre en place en fonction de ces besoins avec des aménagements, des adaptations et des aides ciblées.

Se rendre à l'école et prendre part aux activités périscolaires peut parfois être difficile.

La maladie peut perturber l'activité professionnelle des parents compte tenu de la fatigue chronique présente chez la majorité des patients, de la lourdeur des soins quotidiens et des hospitalisations.

– **Vie sociale :**

La maladie perturbe souvent le champ relationnel. Il n'est pas rare que le caractère invisible du handicap participe de la marginalisation sociale. L'estime de soi est malmenée pour les patients : difficulté à parler de sa maladie, perturbation de l'image corporelle (cicatrices, gastrostomie, site veineux implantable sous la peau, maigreur...). A l'école les enfants doivent parfois faire face à la méconnaissance de la maladie et expliquer qu'elle n'est pas contagieuse

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



Les informations demandées ici sont importantes pour la Commission de la transparence car elle évalue les nouveaux produits comparativement aux options thérapeutiques déjà disponibles. Les avis en vue du remboursement comportent notamment une gradation du progrès thérapeutique apporté par un nouveau médicament au regard des traitements actuellement disponibles ou de la prise en charge habituelle. C'est ce que l'on appelle « l'Amélioration du Service Médical Rendu » (ASMR). L'ASMR comporte cinq niveaux allant de « absente » (ASMR V) à « majeure » (ASMR I).



Merci de décrire principalement les traitements qui ont la même indication que le produit évalué (même maladie, même âge, même objectif, traitement donné au même stade d'évolution, par exemple en première intention ou après échec d'un autre traitement, etc.).

Donner une brève description de ces traitements, de leurs avantages et inconvénients, et de leur impact sur la qualité de vie (effets bénéfiques ou indésirables, facilité ou difficulté d'usage) et sur le parcours de soins du patient (hospitalisation, déplacements hors du domicile, fréquence des bilans liés au suivi du traitement, etc...).

Quels sont les traitements actuels utilisés dans l'indication mentionnée pour ce dossier ? Par exemple, médicaments, dispositifs médicaux, rééducation, soins supports, soutien psychologique, etc.

Veuillez-vous référer au Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Mucoviscidose disponible sur le site internet de l'HAS.

Pour les troubles respiratoires : kinésithérapie respiratoire ; activité physique adaptée (APA) ; fluidifiant bronchodilatateurs ; corticoïdes ; antibiothérapie inhalée, orale ou intraveineuse ; vaccination (notamment contre pneumocoque ; tuberculose ; grippe chaque année).

Pour les troubles digestifs et nutritionnels : extraits pancréatiques, supplémentation vitaminique et calorique, apports hydro-sodés majorés, alimentation entérale.

Depuis 2012, de nouveaux traitements modulateurs de la protéine CFTR ont été mis sur le marché :

- **Kalydeco®** (laboratoire Vertex pharmaceuticals) est indiqué pour les patients à partir de 4 mois porteurs d'une mutation gating du gène CFTR. Une partie des patients concernée par l'indication mentionnée pour ce dossier (ceux avec une mutation F508del+ mutation gating) bénéficient ou peuvent avoir bénéficié d'un traitement par Kalydeco®.
- **L'Orkambi®** (laboratoire Vertex pharmaceuticals) a obtenu une AMM européenne en novembre 2015 pour des patients âgés de 12 ans et plus porteurs de 2 mutations F508del. Des extensions d'AMM ont été obtenues pour les enfants de 2 à 11 ans. L'extension d'AMM pour les patients de 1 à 2 ans vient d'être délivrée par la commission européenne. **Orkambi®** est indiqué pour les patients dès l'âge de 2 ans porteurs de 2 mutations F508del. Une partie des patients concernée par l'indication mentionnée pour ce dossier bénéficient ou peuvent avoir bénéficié d'un traitement par Orkambi®. Ce dernier bénéficie d'une ASMR de niveau 4 délivrée par la Commission de Transparence pour les patients homozygotes pour la mutation F508del.

Quels sont les avantages des traitements actuellement disponibles ?

Kalydeco® a obtenu une AMM européenne en juillet 2012 pour des patients âgés de 12 ans et plus, porteurs d'une mutation G551D. Depuis, l'AMM a été étendue pour l'ensemble des mutations dites « gating » et aujourd'hui Kalydeco® peut être prescrit en France chez :

- les patients à partir de 4 mois porteurs de l'une des mutations suivantes : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R
- les patients âgés de 18 ans et plus porteurs d'une mutation R117H.

Les résultats obtenus ont été tels sur le plan respiratoire, digestif, nutritionnel avec un profil de tolérance tout à fait acceptable que Kalydeco® s'est vu délivrer par la HAS un SMR important et une ASMR de niveau 2. La molécule intervenant au plus près du mécanisme intime de la maladie, ce médicament s'est vu en capacité, pour la première fois, de corriger ou normaliser le test de la sueur, le dosage du chlore sudoral permettant le diagnostic de la mucoviscidose.

Quels sont les inconvénients des traitements actuellement disponibles ?

Avec les extensions d'AMM le nombre de patients traités par Orkambi® a très sensiblement augmenté (près de 40%), mais les effets secondaires sont relativement nombreux (18% d'arrêt de traitement en vraie vie) et une efficacité bien moindre que le Kalydeco®. C'est une ASMR de niveau 4 qui lui a été délivrée par la Commission de Transparence pour les patients homozygotes pour la mutation F508del.

Kalydeco® s'adresse à une population très restreinte ce qui limite l'accès à ce traitement pour beaucoup de patients. Le nombre de patients français génétiquement éligibles (mutations gating) est très restreint : entre 2 et 3% de la population (registre national).

La prise de tous ces traitements nécessite un temps considérable, jusqu'à 2 heures par jour pour certains patients.

De plus, l'usage à long terme des traitements symptomatiques existants entraîne des conséquences iatrogéniques telles que surdité, insuffisance rénale, allergie, résistance aux antibiotiques, thromboses vasculaires.

Quels sont les arguments qui vous permettraient de dire que les traitements actuellement proposés dans cette indication ne couvrent pas tous vos besoins ?

Pour les patients âgés de 2 à 5 ans porteurs d'une mutation F508del et d'une seconde mutation non F508del ou non gating, aucun traitement n'a la même indication que le traitement pour lequel un accès précoce est demandé. Les seuls traitements disponibles pour cette partie de la population d'enfants ayant la mucoviscidose sont des traitements symptomatiques. Ils ne ciblent pas les causes de la maladie comme Kaftrio®/Kalydeco®.

Réponse point 1.3.1 :

Le libellé de l'indication est correct par rapport à la demande d'extension de l'AMM, cependant, il n'inclut pas un autre groupe de patients : ceux qui ne sont pas porteurs d'une mutation F508del. En France, depuis mai 2022, grâce au Cadre de prescription compassionnelle (CPC) des patients sans mutation F508del sont traités par Kaftrio®/Kalydeco® avec un bénéfice réel sur leur état de santé. Comme en témoigne, l'article publié par le Pr Pierre-Régis Burgel (Eur Respir J. 2023 Feb 16;2202437. doi: 10.1183/13993003.02437-2022. Online ahead of print.). Fort de ces résultats l'association a demandé l'extension de ce CPC aux patients de 6 ans et plus non porteurs de mutations F508del afin que le traitement bénéficie à un nombre plus important de patients. L'ANSM a accepté et depuis le 1^{er} juin, 300 patients de plus peuvent bénéficier de Kaftrio® via le CPC.

1.3. Le médicament évalué



Les catégories ci-dessous sont proposées à titre indicatif, elles peuvent être utilisées dans certaines questions. Il n'est pas nécessaire de les remplir toutes. L'important est de nous signaler les 3 améliorations ou inconvénients principaux qui peuvent porter sur l'une ou l'autre de ces catégories, par exemple sur :

- l'état de santé de la personne concernée, sa guérison, sa durée de vie si maladie grave ;*
- la qualité de vie (notamment impact sur la fatigue intellectuelle ou physique, les activités de la vie quotidienne, la mobilité et les déplacements, la vie professionnelle ou les capacités de travail, la vie affective, la vie sexuelle, la vie sociale ou d'autres aspects à préciser. Dans le cadre de la pédiatrie, il pourrait s'agir notamment de la croissance, la scolarité, des activités ludiques et sportives ;*
- la qualité de vie de ses proches ;*
- l'usage de ce traitement ;*
- le parcours de santé et de vie du patient ;*
- autres : n'hésitez pas à ajouter tout autre élément que vous souhaitez.*

1.3.1. Vos commentaires sur l'indication demandée par laboratoire

Le libellé de l'indication demandée (ce qui désigne les patients concernés) par le laboratoire vous semble-t-il adéquat ? Toute la population des patients concernés est-elle bien incluse dans ce libellé ? D'autres groupes de patients devraient-ils figurer ? Merci de justifier votre réponse.

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir).



Si votre avis s'appuie sur l'expérience de personnes ayant utilisé ce traitement remplir la rubrique « Si vous avez une expérience... » ci-dessous (§ 1.3.2).

Si vous ne connaissez pas de patients ayant utilisé ce traitement, ne remplir que la rubrique « Si vous n'avez pas d'expérience... » (§ 1.3.3).

Vous pouvez laisser vide l'une ou l'autre de ces rubriques.

1.3.2. Si vous avez une expérience avec le médicament étudié (sinon passez à la rubrique suivante)

1.3.2.1. Avantages constatés lors de l'usage du médicament étudié par rapport aux autres traitements utilisés actuellement :

Quelles sont les principales améliorations constatées par rapport aux traitements actuels ?



Exemples d'amélioration (cette liste ne donne que quelques exemples possibles) : moins d'effets secondaire, plus d'efficacité sur un aspect de la maladie, fréquence ou mode d'administration plus confortable, etc.

Pour compléter le présent formulaire, Vaincre la Mucoviscidose s'est basée sur sa connaissance de la maladie du fait de son expérience dans les domaines du soin, de la recherche et de la qualité de vie des patients. Concernant plus particulièrement l'expérience du traitement de Kafrio® un appel à témoignages a été lancé (juin-juillet 2023) auprès de parents de patients par l'intermédiaire des soignants des Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) et auprès des administrateurs d'un groupe privé Facebook « Mon expérience Kafrio® (Trikafta®) ». Des questionnaires ad hoc ont été élaborés pour recueillir les témoignages et adressés par mail, par l'intermédiaire des soignants des CRCM et des administrateurs du groupe Facebook, aux parents qui se sont manifestés à la suite de l'appel à témoignages. Aucun protocole de recherche clinique n'a été ouvert en France pour les patients âgés de 2 à 5 ans avec le médicament étudié. A notre connaissance, seulement une dizaine de patients de cette tranche d'âge sont traités par Kafrio®/Kalydeco®

Nous avons obtenu 3 témoignages (anonymes, via un formulaire en ligne) de parents dont l'enfant a débuté le traitement entre l'âge de 2 et 5 ans. Les trois enfants ont chacun au moins une mutation

F508del (deux sont homozygotes) et ils ont bénéficié du traitement dans le cadre d'un accès compassionnel. La moyenne d'âge de ces patients, au moment du témoignage, est de 4 ans. La durée moyenne de traitement est de 15 mois. La durée de traitement varie entre 8 et 25 mois.

Les raisons individuelles de mise sous traitements des patients sont les suivantes :

- mucocèles importantes dans le sinus avec écrasement du nerf optique gauche
- atteinte pulmonaire très sévère avec une lobectomie envisagée pour un autre.
- absence de prise de poids et gêne au niveau pulmonaire.

Une des améliorations majeures notées est **celle des symptômes respiratoires**.

Tous les parents indiquent que l'état de santé de leur enfant s'est amélioré depuis la prise de Kaftrio®/ Kalydeco®.

Verbatims :

- « Toux moins productive et il moins vite essoufflé avec la séance kiné en semaine »
- « Fibroscopie avant /après avec une nette amélioration, beaucoup moins d'exacerbations »
- « Ma fille avait une toux assez importante le matin pendant plus d'une heure, et depuis quelque temps plus rien du tout, pas de toux pendant la journée »

Une baisse des hospitalisations, des épisodes d'exacerbation et des cures d'antibiotiques en IV est aussi exprimée par les parents :

- « Il a été moins encombré, une ou deux fois depuis le début de la prise de Kaftrio® »
- « Ses rhumes partent plus facilement, il n'y a plus besoin de faire de cure en IV »

Tous les parents indiquent que le recours aux traitements symptomatiques diminue de façon significative.

Verbatims :

- « Nous sommes passés de 5 à 4 séances de kiné par semaine »

Autres améliorations significatives rapportées par les parents :

1. Une amélioration des symptômes digestifs :

Verbatims :

- « Gonflement abdominal moins conséquent après le repas »
- « Régulation du nombre de selles (environ 2/jour contre 5-6 avant le traitement) »
- « Elle a plus d'appétit »

2. Une amélioration de l'apparence physique :

Verbatims :

- « Dégonflement quasi-total de son œil gauche même en cas d'encombrement également moins pale »
- « Moins cerné »

3. Augmentation des activités physiques des patients :

Verbatims :

- « Il a beaucoup plus d'énergie il court plus facilement lors des sorties et marche plus facilement »
- « C'est une pile électrique »

- « Peut-être un peu moins essoufflée mais elle est encore petite pour vraiment s'en rendre compte ... »

4. A la question « Comment vous et/ou votre enfant décrieriez l'impact de Kaftrio®/Kalydeco® sur votre qualité de vie et celle de votre enfant ? »

Les réponses sont les suivantes :

- « Le kaftrio® nous rend la vie plus facile et moins contraignante au quotidien nous pouvons profiter de plus de choses dans la vie et faire plus de sorties en famille Nous avons moins peur qu'il soit malade après une sortie au bois ou au parc La prise du médicament est plus facile pour lui et pour moi également car il y a beaucoup moins de préparation. Il se sent plus grand du fait qu'il peut les prendre tout seul. Personnellement ici nous appelons le kaftrio "Le Graal" et nous remercions toutes les personnes qui ont fait que mon fils ait eu droit d'en profiter avant l'heure »
- « Traitement magique pour notre enfant, il a vraiment changé la donne, nous regardons le futur avec beaucoup plus de sérénité désormais. »
- « Pour le moment ce n'est que positif, on avait une vraie contrainte sur sa toux qui été compliquée à gérer maintenant ça va beaucoup mieux de ce côté-là, par contre niveau prise de poids cela reste très compliquer pour le moment. »
- "J'aime bien le médicament" (Témoignage enfant 4 ans et demi)

1.3.2.2. Inconvénients constatés du médicament étudié par rapport aux autres médicaments utilisés actuellement

Quels sont les principaux inconvénients constatés avec le médicament étudié, notamment par rapport à ceux des traitements actuels ?

Pas d'inconvénient constatés. Aucun effet indésirable n'a été déclaré par les parents des patients.

1.3.3. Si vous n'avez pas d'expérience avec le médicament évalué : quelles sont vos attentes et vos craintes ?

1.3.3.1. Vos attentes pour le médicament étudié dans cette évaluation



Exemples d'attentes (cette liste ne donne que quelques exemples possibles) : moins d'effets secondaire, plus d'efficacité sur un aspect de la maladie, fréquence ou mode d'administration plus confortable, etc.

Quelles sont les principales améliorations attendues par rapport aux traitements actuels ?

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir)

1.3.3.2. Vos craintes concernant le médicament étudié dans cette évaluation

Quelles sont les principales craintes concernant ce médicament, notamment par rapport aux traitements actuels ?

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir)

2. Questionnaire – Partie B (Dossiers accès précoces uniquement)



Cette partie concerne uniquement les demandes d'autorisation d'accès précoce

Si votre contribution concerne un avis en vue du remboursement, merci de passer directement à la partie C « Synthèse ».



La décision d'autoriser ou non l'accès précoce prise par la HAS repose réglementairement sur quatre critères :

- 1. le caractère rare, grave ou invalidant de la maladie traitée par le médicament pour lequel la demande d'autorisation précoce est faite.*
- 2. l'absence de traitement approprié disponible.*
- 3. le caractère présumé innovant du médicament, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent.*
- 4. l'impossibilité de différer le traitement.*

C'est pourquoi nous vous invitons dans cette rubrique à vous positionner sur ces questions.



Vous pouvez utiliser les champs « autres » d'une manière libre pour vous exprimer.

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 ?

- Argument 1 : Maladie rare qui est inscrite dans le PLAN NATIONAL MALADIES RARES, il s'agit aussi d'une maladie mortelle. En France, près de 7 500 patients, dont l'âge médian est de 38 ans, sont atteints de cette maladie.
- Argument 2 : Les symptômes de la maladie sont divers et nombreux et impactent lourdement la qualité de vie des enfants et de la famille. Les principaux

symptômes sont respiratoires (respiration difficile à l'effort et/ou au repos, essoufflement, toux fréquente, bronchorrhée, crachats épais...), digestifs (douleurs abdominales, troubles nutritionnels, difficultés alimentaires précoces, diarrhée graisseuse, constipation...) et nutritionnels (croissance staturo-pondérale ralentie, jusqu'à la dénutrition). Les infections respiratoires fréquentes, nécessitent des cures antibiotiques et parfois des hospitalisations, avec un impact sur la scolarisation des enfants.

- Argument 3 : La dégradation de la fonction respiratoire en lien notamment avec les multiples surinfections bronchiques peut conduire à une insuffisance respiratoire. Alors qu'environ 12% des patients sont transplantés (poumons essentiellement, mais aussi foie et reins parfois), la greffe pulmonaire est rare pour la tranche d'âges ciblée mais c'est une réalité.

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

A l'exception du Kalydeco® qui n'est à destination que d'un faible nombre de patients, les autres traitements n'apportent pas de bénéfices comparables à celui de la combinaison Kaftrio®/Kalydeco®. La prise de tous ces traitements nécessite un temps considérable, jusqu'à 2 heures par jour pour certains patients.

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



Cette question porte sur le caractère innovant de l'usage du produit pour lequel la demande d'autorisation d'accès précoce est demandée.

Le caractère innovant du produit dans l'indication demandée repose notamment² sur deux points :

- *l'apport d'un changement substantiel en matière d'efficacité y compris sur la qualité de vie, de tolérance, de praticité ou de commodité d'emploi ou de parcours de soins ;*
- *la couverture d'un besoin médical non ou insuffisamment couvert (ex. : usage adapté pour les enfants).*

Les thérapeutiques actuelles sont pour la majorité des patients de cette tranche d'âge uniquement symptomatiques et n'empêchent pas la survenue d'épisodes d'exacerbations respiratoires, du déclin de la fonction respiratoire et de comorbidités.

² Pour plus de détails, consulter le § 2.4.2 du document : [Autorisation d'accès précoce aux médicaments : doctrine d'évaluation de la HAS](#)

Kaftrio®/Kalydeco® répond aux besoins et aux attentes des patients et de leurs parents en améliorant très nettement, non seulement les marqueurs biologiques et cliniques mais aussi la perception par les patients mêmes de leur état de santé et de leur qualité de vie.

Dans un contexte où les patients et les proches ont accès à une information globalisée, qui véhicule énormément d'espoirs avec la perspective de nouveaux médicaments innovants, car elle représente la perspective de retarder la maladie.

2.2. Votre position sur les données à recueillir par les patients au cas où l'accès précoce au médicament serait accordé



Il est essentiel pendant l'accès précoce d'observer avec attention l'utilisation et les effets du médicament pour mieux le connaître et évaluer son efficacité et ses effets indésirables en « vie réelle ».

Les données relatives à l'utilisation et aux effets du médicament sont collectées auprès des patients de deux façons :

- *par le médecin durant les consultations : le médecin prescripteur de ce médicament posera des questions aux patients sur l'état dans lequel ils se sentent avec le traitement ;*
- *par les patients eux-mêmes entre les consultations : les patients (et/ou leurs proches dans certains cas) recevront un ou plusieurs questionnaires en ligne ou sous format papier afin de recueillir eux-mêmes des données de santé et plus particulièrement de qualité de vie. Ces questionnaires de qualité de vie doivent être remplis par les patients eux-mêmes, sans interprétation du médecin ou de tierces personnes.*

La façon dont cette surveillance et cette collecte de données sont organisées est décrite en détail dans un document spécifique nommé « Protocole d'utilisation thérapeutique – Recueil de données », ou : PUT-RD.

Nous vous invitons à nous donner votre avis sur les données ou informations qu'il serait pertinent de recueillir du point de vue des patients et/ou des aidants.



Dans cette rubrique, nous vous demandons d'exprimer les types de données ainsi que la façon de les recueillir qui sont les plus pertinentes de votre point de vue. Il n'est pas utile de mentionner les données purement médicales telles que les paramètres biologiques.

2.2.1. Les données et informations qu'il est important de recueillir

Quels sont les informations essentielles que les patients pourraient recueillir eux-mêmes pour aider à mieux connaître (qualitativement et/ou quantitativement) l'efficacité et la sécurité du traitement évalué ?

- **Type d'information 1 :** La qualité de leur sommeil
- **Type d'information 2 :** Nombre d'exacerbations respiratoires et de cures antibiotiques en IV
- **Type d'information 3 :** Interruption du traitement pour effets secondaires

Quelles sont les conditions à réunir pour que les patients collectent au mieux les informations demandées (recueil au domicile, avec l'aide d'un soignant à l'hôpital, recueil par les proches, recueil avec l'aide d'un patient expert, combinaison de plusieurs modalités de recueil, etc. ?)

Un recueil par les parents à domicile qui est revu en consultation au CRCM. Une information de qualité et éclairée sur la nécessité/l'importance de collecter des informations afin d'en savoir plus sur un nouveau traitement, en complément des études en vraie vie menées dans les centres de soins. Disposer d'outils (connectés) simples d'utilisation et ludiques pour les patients/parents. Valoriser les informations recueillies (les patients/familles doivent avoir le sentiment que ces données servent et sont prises en compte).

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



La soumission d'un « protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données » (PUT-RD) est une obligation légale pour le laboratoire pharmaceutique qui soumet une demande d'accès précoce. Ces données d'utilisation vont renforcer les connaissances sur le médicament en pratique clinique habituelle.

Le PUT-RD a notamment pour vocation la collecte de données et la surveillance des patients ; il doit mentionner ce qui sera collecté à cette fin³.



Le PUT-RD n'est pas publié sur notre site. La HAS peut décider de le transmettre tel qu'il a été rédigé par l'industriel lors du son dépôt de dossier aux associations de patients constitués en personne morale.

Si vous souhaitez consulter ce document pour le commenter dans cette rubrique, merci de nous adresser un mail de demande à contact.contribution@has-sante.fr. La consultation du document est soumise à la signature d'un engagement de confidentialité, et ne sera approuvée que pour les associations constituées en entité morale. La transmission du document se fait en général sous 72h.

³ Également appelées « variables d'intérêt »

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

☐ Oui

☒ Non

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

NA

3. Questionnaire – Partie C : Demande d'audition



La Commission de la transparence peut décider d'auditionner une ou des associations ou groupes d'utilisateurs lors de l'examen de la demande.

Vous pouvez ici manifester votre intérêt pour une telle audition (en plus de cette contribution écrite).

ATTENTION : Les auditions devant la commission de la transparence sont ordinairement accordées dans le cadre des autorisations d'accès précoce ; elles sont exceptionnelles dans le cadre du remboursement.

Souhaitez-vous être auditionné ?

☒ Oui

☐ Non

Pour quelles raisons ?

Sous réserve d'identification d'un parent et de sa disponibilité, un représentant de l'association accompagné d'un parent de patient pourrait être motivés à saisir cette opportunité d'être entendus par des représentants de la HAS dans le cadre de cette évaluation de demande d'accès précoce afin de leur faire part de vive voix des attentes des patients et des familles.

4. Questionnaire – Partie D : Synthèse



Listez les points les plus importants de votre contribution. Par exemple :

- Les plus grandes difficultés du vécu avec la maladie sont ...
- Les thérapeutiques actuellement disponibles sont (in) adéquates parce que ...
- Le médicament étudié répond (peu) aux besoins et attentes des patients parce que ...
- Les besoins thérapeutiques non couverts les plus importants sont ...

Cette liste n'est bien entendue pas limitative.

Les plus grandes difficultés du vécu avec la maladie chez le jeune enfant et sa famille sont les contraintes liées aux traitements quotidiens qui impactent fortement la qualité de vie, la vie familiale, et la vie professionnelle des parents. Quand l'état de santé se dégrade, le pronostic vital est en jeu et dans certains cas, la seule alternative thérapeutique est la transplantation pulmonaire. Les thérapeutiques actuelles sont pour la majorité des patients uniquement symptomatiques et n'empêchent pas la survenue d'épisodes d'exacerbations respiratoires, du déclin de la fonction respiratoire et de comorbidités. Kafrio®/Kalydeco® répond aux besoins et aux attentes des patients en améliorant très nettement, non seulement les marqueurs biologiques et cliniques mais aussi la perception par les patients mêmes de leur état de santé et de leur qualité de vie. Ces derniers aspects sont difficilement rapportés par les essais cliniques.

Le retour d'expérience des trois parents de patients ayant pu bénéficier du traitement Kafrio®/Kalydeco® est très positif en termes de bénéfices sur l'état de santé et la qualité de vie. Le traitement est bien toléré.

Dans le ressenti des parents, l'ensemble des paramètres de la santé connaissent une évolution significative. Pour ce qui concerne les aspects symptomatiques de la maladie (capacité respiratoire, troubles digestifs, épisodes infectieux...etc.), ce n'est pas uniquement la stabilisation, mais une amélioration qui est rapportée. Les parents trouvent que leur enfant est moins fatigué et a un regain d'énergie.

Ces améliorations ont pour conséquence une diminution pour la plupart des hospitalisations, des cures d'antibiotiques.

Dans un contexte où les patients et les proches ont accès à une information globalisée, qui véhicule énormément d'espoirs avec la perspective de nouveaux médicaments innovants, l'arrivée de Kafrio®/Kalydeco® est attendue aussi avec une impatience tout à fait compréhensible, car elle représente un gain de chances. Le traitement empêcherait les enfants d'avoir des atteintes respiratoires irréversibles et pour certains il représente la seule chance d'éviter une transplantation pulmonaire (la transplantation peut être nécessaire pour certains enfants de plus de 5 ans). Une publication canadienne montre que l'accès retardé aurait un impact négatif sur la santé pulmonaire et sur la survie des patients (J Cyst Fibros. 2021 Mar;20(2):243-249. doi: 10.1016/j.jcf.2020.07.017. Epub 2020 Aug 24.). **L'initiation du traitement chez des enfants de plus en plus jeunes permet**

d'espérer ne connaîtront pas la même évolution de la maladie que les patients qui sont adultes aujourd'hui. L'âge médian au décès est aujourd'hui de 34 ans (registre français de la mucoviscidose, données 2021).

5. Questionnaire – Partie E : Vos autres remarques



Si vous souhaitez compléter les informations que vous jugez utiles pour la Commission de la transparence, merci d'utiliser cette partie de façon libre.

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir)

6. Questionnaire – Partie F : Méthodes

Méthodes utilisées pour renseigner ce questionnaire



Indiquer la méthode utilisée pour renseigner les différentes parties de ce questionnaire (par exemple enquête, réseaux sociaux, groupe de travail, témoignages, entretiens qualitatifs de patients ou de proches ayant eu accès aux traitements lors d'essais cliniques, appels téléphoniques, nombre de participants, échanges internationaux avec des associations de pays où le traitement est déjà commercialisé, avec les périodes concernées).

Selon quelles méthodes avez-vous renseigné les chapitres sur l'impact de la maladie et les traitements actuellement disponibles ?

Pour compléter le présent formulaire, Vaincre la Mucoviscidose s'est basée sur sa connaissance de la maladie du fait de son expérience dans les domaines du soin, de la recherche et de la qualité de vie des patients.

Selon quelles méthodes avez-vous recueilli l'expérience des patients avec ce traitement ?

Concernant l'expérience du traitement de Kaftrio®/Kalydeco® un appel à témoignages a été lancé (juillet 2023) auprès de parents de patients concernés par l'intermédiaire des soignants des Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM). Un questionnaire ad hoc (en ligne) a été élaboré pour recueillir les témoignages et leur a été adressé par mail.)

Quelles sont les personnes qui ont contribué significativement à la rédaction de la contribution ?

Des salariés de l'association.

L'association a-t-elle reçu des aides extérieures pour soutenir sa contribution ? Si oui, lesquelles ?

Vaincre la Mucoviscidose a reçu une aide extérieure par l'intermédiaire des parents/patients qui ont accepté de témoigner de leur expérience et des soignants qui ont relayé auprès des patients/familles notre appel à témoignages. Aucune autre aide extérieure.

Pouvez-vous nous donner une estimation du temps qui a été nécessaire pour rédiger cette contribution ?

7 jours (préparations des appels à témoignages, diffusion des appels, analyses des résultats, rédaction/correction/relecture de la contribution).

Avez-vous rencontré des difficultés pour remplir ce questionnaire, et si oui, lesquelles ?

Nous avons eu des difficultés à récolter les témoignages en pleine la période estivale. Les soignants et patients sont moins réactifs. De plus la population concernée est assez réduite.

Remerciements

Nous vous remercions vivement pour votre apport et votre temps passé. Nous les savons importants. Votre contribution sera prise en compte par la Commission de la transparence. Elle sera distribuée à tous les membres de cette dernière au même titre que les autres pièces du dossier, et fera l'objet d'une présentation orale par les membres des commissions nommés en qualité de membres adhérents d'une association d'utilisateurs avant les délibérations.

Conception du questionnaire

Ce questionnaire a été construit en collaboration avec des représentants associatifs via un groupe de travail dédié. Pour plus d'information, [cliquez ici](#).

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

