
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

Sommaire

Introduction	3
NOTE IMPORTANTE	4
Informations administratives (contact, financement) destinées à la HAS.	5
Médicament sur lequel porte cette contribution	10
1. Questionnaire – Partie A	11
1.1. Impacts de la maladie sur la qualité de vie	11
1.1.1. Impacts de la maladie sur les patients	11
1.1.2. Impacts de la maladie sur les proches ou les aidants	13
1.2. Les traitements actuellement disponibles (en dehors du médicament évalué)	15
1.3. Le médicament évalué	16
1.3.1. Vos commentaires sur l'indication demandée par laboratoire	17
1.3.2. Si vous avez une expérience avec le médicament étudié (sinon passez à la rubrique suivante)	17
1.3.2.1. Avantages constatés lors de l'usage du médicament étudié par rapport aux autres traitements utilisés actuellement :	17
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	21
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	24
4. Questionnaire – Partie D : Synthèse	25
5. Questionnaire – Partie E : Vos autres remarques	26
6. Questionnaire – Partie F : Méthodes	27

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

Informations administratives (contact) destinées à la HAS.

Identité de l'association ou du groupe

Nom complet (suivi du sigle si applicable) :

Association Maladie Foie Enfants (AMFE)

Site internet :

<http://www.amfe.fr>

Adresse postale (le cas échéant) :

13-15 rue de la Bûcherie (au Philanthrolab) 75005 Paris

Nature de la structure :

☒ Association agréée au niveau national

☐ Association agréée au niveau régional

☐ Association non agréée

☐ Autre (préciser) :

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir).

Le cas échéant, affiliation à une fédération ou un réseau :

Membre de l'Alliance Maladies Rares

Médicament sur lequel porte cette contribution

Nom commercial :

Bylvay

Dénomination commune internationale (DCI) :

odevixibat

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

Traitement de la cholestase et du prurit associés au syndrome d'Alagille pour les patients de la naissance à l'âge adulte.

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 ?

Impact sur la CROISSANCE ET LE DÉVELOPPEMENT PSYCHOMOTEUR DE L'ENFANT /

Retard de croissance : 79,5% des répondants

- Retard de développement : 24,1%
- Dysoralité sensorielle : 34,5%
- Hypersensibilité sensorielle : 34,5%
- Fractures osseuses : 24,1%

Impact sur LA VIE QUOTIDIENNE DE L'ENFANT :

- Fatigue physique
- Impact psychologique
- Impact sur la scolarité

- Impact sur la vie sociale

Impact sur LA MOBILITÉ / LES DÉPLACEMENTS :

- Difficultés majeures à se chauffer en cas de xanthomes au niveau des pieds.
- Activités extra-scolaire sportives limitées du fait de la fatigue, du prurit, des xanthomes.

Impact sur LA SCOLARITÉ DE L'ENFANT, notamment du fait :

- des **difficultés à écrire** en cas de xanthomes au niveau des mains
- de la **fatigue** et des **troubles de la concentration** (chez 77,8% des répondants à l'enquête)
- des **absences répétées** liées aux soins et aux hospitalisations (44,4% des répondants)
- des traits physiques stigmatisants et potentiellement sources de **harcèlement** dans le milieu scolaire (44,4% des répondants)
- de la **mauvaise compréhension de la maladie** par l'équipe enseignante (33,3% des répondants)

Impact sur LA VIE AFFECTIVE :

- Les adolescents et jeunes adultes décrivent des difficultés majeures à accepter leur image corporelle (fortes inhibitions).
- Les signes extérieurs de la maladie ne facilitent pas les relations amicales et amoureuses.

Impact sur LA VIE SOCIALE DE L'ENFANT OU DU JEUNE ADULTE :

53,6% des répondants déclarent que la maladie a un impact majeur sur la vie quotidienne de l'enfant ou du jeune adulte, du fait :

- d'une image corporelle et estime de soi dégradées (xanthomes, faciès typique, ictère chronique, dents colorées et émail abîmé, retard de croissance et de développement) + regard de l'autre difficile à accepter + mise à l'écart / harcèlement souvent évoqués.
- d'une fatigue physique qui limite les activités extra-scolaire et nécessite des adaptations (par exemple : limiter les repas à la cantine pour permettre un repos à la maison sur le temps du midi)
- d'absences scolaires fréquentes
- d'un suivi hospitalier régulier
- de troubles psychologiques : repli sur soi, isolement, idées suicidaires...

AUTRES ASPECTS : PRURIT (= démangeaisons +++):

Le prurit a *ou* a eu un impact très fort sur la qualité de vie de l'enfant pour 53,6% des répondants et un impact assez fort pour 25% des répondants = au total **78,6% des parents considèrent que le prurit a *ou* a eu un impact sur la qualité de vie de leur enfant**. Outre les lésions de grattage, on note :

- un impact très fort sur le sommeil (92%). Le prurit impacte également le sommeil des parents qui doivent reconforter l'enfant durant ses multiples réveils nocturnes
- une irritabilité (56%)
- un impact sur la sociabilité (24%)
- un impact sur l'apprentissage scolaire (20%)

FATIGUE PHYSIQUE :

48,3% des répondants à l'enquête signalent que leur enfant présente une fatigue physique qui limite les activités du quotidien. Les entretiens téléphoniques confirment cela : nécessité d'éviter la cantine pour permettre un temps de repos, impossibilité de suivre une activité sportive régulière, ...

SOUFFRANCE PSYCHOLOGIQUE :

Les 21 entretiens téléphoniques menés par l'AMFE (= 16 sur les 27 parents qui ont répondu à l'enquête + 5 parents qui n'ont pas participé à l'enquête) et les témoignages écrits recueillis lors de l'enquête montrent que de nombreux enfants présentent une **souffrance psychologique**, notamment les enfants plus âgés ou jeunes adultes :

Sont décrits : souffrance en lien avec un manque d'estime de soi, une image corporelle dégradée, un harcèlement subi. Sont ainsi signalés : des situation de harcèlement en lien avec l'aspect physique de l'enfant malade, un repli sur soi de certains enfants, des situations d'isolement, des fragilités psychologiques, des idées suicidaires chez des adolescents, ...

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 ?

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir).

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*

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.

- *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 résultats de l'enquête qui ont permis de répondre à cette question, sont confirmés par les entretiens téléphoniques réalisés et par les témoignages des pédiatres hépatologues hospitaliers qui suivent ces enfants malades.

Impact sur la VIE QUOTIDIENNE DE LA FAMILLE (75% des répondants) :

- Impact sur la vie familiale (75% des répondants)
- Suivi hospitalier régulier qui nécessite une organisation familiale : consultation à l'hôpital minimum 1 fois par an pour 96,6% des répondants et hospitalisations au moins 1 fois par an pour 34,5% de répondants. NB : 100% des répondants déclarent que leur enfant est suivi en centres hospitaliers experts, ces centres sont situés à plus de 100kms pour 62,1% des répondants.
- Impact majeur sur l'activité professionnelle de la mère (78,6% des mères)
- Impact financier qui engendre un stress supplémentaire (pour certaines familles : difficultés d'assumer les dépenses courantes et limitation des loisirs)
- Impact sur le couple (concerne 44,8% des répondants)
- Impact psychologique fort (enfants et accompagnants)

Impact PROFESSIONNEL DES PARENTS :

- impact majeur sur l'activité professionnelle de la **mère** (78,6% des mères), notamment : arrêt temporaire ou prolongé de l'emploi, réduction du temps de travail, arrêt définitif ou perte d'emploi. Les situations professionnelles des mères ne sont pas stables, elles sont tributaires de l'état de santé de l'enfant/des enfants atteints du SAG et de l'évolution de la maladie.
- impact moindre sur l'emploi des pères (pas d'impact majeur pour 80% des pères). Les situations professionnelles des pères sont stables, peu dépendantes de l'état de santé de l'enfant/des enfants atteints du SAG.

Impact sur la VIE SOCIALE DES PARENTS :

- difficultés à faire garder l'enfant : il est nécessaire pour les parents de trouver une personne de confiance qui accepte la responsabilité de donner les médicaments à l'enfant (posologies et modes de prise à respecter) ; les contraintes diététiques peuvent être difficiles à respecter pour une personne non initiée ; certains enfants malades appréhendent la séparation ; le prurit peut perturber grandement le sommeil de l'adulte responsable ; etc.
- vie professionnelle de la mère est très impactée, ce qui limite sa vie sociale
- difficultés financières du fait de la maladie, ce qui réduit les possibilités de loisirs et de sorties

Impact FINANCIER :

À la question « Avez-vous rencontré des difficultés financières liées à la maladie de votre enfant ? », 45,7% des parents ont répondu oui, du fait :

- de la baisse des revenus du foyer (85%) → voir l'impact sur la vie professionnelle de la mère
- des frais inhérents aux périodes d'hospitalisation (55%) : notamment congés sans maintien de salaire du parent accompagnant, frais d'hébergement et de nourriture du parent accompagnant, frais de transport et d'hébergement de l'autre parent et de la fratrie qui visite l'enfant hospitalisé. 62,1% des familles habitent à plus de 100km de l'hôpital expert.
- des frais de santé non remboursés (45%) : psychomotricité, psychologue, crèmes, ...

Impact sur les FRERES ET SŒURS NON MALADES de l'enfant/des enfants atteints du SAG

L'impact est fort pour 55,2% des répondants

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.

- **La rifampicine** : antibiotique antibactérien de la famille des rifamycines. Ce traitement est prescrit en première intention dans le but de réduire le prurit. Il n'a pas d'effet sur les autres symptômes de la maladie (ictère, xanthomes, ...). Il ne semble pas présenter d'effets secondaires.
- **L'acide ursodésoxycholique (AUDC)** : est prescrit en première intention pour réduire la toxicité des acides biliaires et donc pour réduire les symptômes, notamment le prurit. L'effet secondaire principalement rapporté est la survenue de diarrhées, peu invalidantes.
- **Prise en charge, hors traitement médicamenteux** :
 - Diététicien.ne (concerne 69,6% des enfants de l'enquête)
 - Infirmière.er (43,5%)
 - Psymomotrien.ne (30,4%)
 - Kinésithérapeute (30,4%)
 - Psychologue (26,1%)

Quels sont les avantages des traitements actuellement disponibles ?

- Peu d'effets secondaires
- Une certaine efficacité sur le prurit chez certains enfants

Quels sont les inconvénients des traitements actuellement disponibles ?

- Manque d'efficacité sur le prurit chez de nombreux enfants
- Pas d'effet sur les xanthomes
- Pas d'effet sur la prise de poids

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

- Échec de la réduction du prurit
- Échec de la réduction de la taille des xanthomes
- Échec de la réduction des acides biliaires
- Échec de la prise de poids / taille

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.

- Réduction ou disparition du prurit => amélioration significative du sommeil et de la qualité de vie
- Diminution de la taille des xanthomes, voire disparition des xanthomes, et donc amélioration de la qualité de vie et de l'image corporelle

- Amélioration de la cholestase (diminution du taux d'acides biliaires) et donc des symptômes liés

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 ?

Le répondant ayant bénéficié de l'odevixibat n'a pas constaté d'effet secondaire gênant.

Les pédiatres hépatologues des centres de référence et de compétence interrogés (CHU Bicêtre, hôpital Femme Mère Enfant de Lyon, hôpital Necker, CHU de Toulouse, CHU de Lille) indiquent comme effet secondaire constaté une diarrhée transitoire en début de traitement, n'ayant jamais conduit à l'arrêt du traitement. Il est donc conseillé aux familles de commencer le traitement juste avant un week-end.

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 secondaires, 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 ?

- Réduction/disparition du prurit, symptôme très invalidant et qui a un impact majeur sur la qualité de vie des enfants et de leurs proches
- Réduction/disparition des xanthomes : symptôme stigmatisant (très visibles) et parfois invalidant (chaussage difficile si les xanthomes sont au niveau des pieds ; maintien du stylo difficile si les xanthomes sont au niveau des mains ; ...)
- Amélioration de la cholestase (diminution du taux d'acides biliaires sériques) avec un espoir de ralentir l'évolution de la maladie à moyen ou long terme
- Diminution/disparition de l'ictère
- Amélioration de la croissance et de la prise de poids

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 ?

- Les effets secondaires à moyen ou long terme (85,7% des répondants)
- Les effets secondaires immédiats (75% des répondants)
- Un excès de consommation médicamenteuse (50% des répondants)
- Les éventuelles interactions médicamenteuses (46,4% des répondants)

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 ?

- Maladie grave : le syndrome d'Alagille est une maladie rare multi-systémique sans traitement curatif et potentiellement mortelle.
- Maladie invalidante : les symptômes du syndrome d'Alagille rendent très difficile le quotidien des patients et de leurs aidants : le prurit est extrêmement invalidant et peut conduire à la greffe hépatique ; les signes extérieurs de la maladie sont très visibles, stigmatisants, et pour certains

invalidants (xanthomes, ictère, retard de croissance et de développement) ; la fatigue chronique et la fatigue psychologique ont un impact fort sur la qualité de vie et la scolarité.

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

Les traitements actuels ont une efficacité limitée sur le prurit (ce qui a un impact majeur sur la qualité de vie et qui conduit de nombreux enfants à devoir subir une greffe hépatique). Les traitements actuels n'ont pas d'effet favorable sur la réduction des xanthomes et n'ont peu ou pas d'effet sur la croissance et la prise de poids.

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).*
-
- La diminution des acides biliaires sériques constatée par l'ensemble des pédiatres hépatologues spécialistes
 - La diminution/disparition du prurit
 - La réduction/disparition des xanthomes
 - La prise de poids et l'amélioration de la croissance
 - La diminution/disparition de l'ictère

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 ».

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

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 ?

- Les effets secondaires : court, moyen et long termes
- L'amélioration des symptômes : prurit et par effet ricochet sommeil, irritabilité, concentration / évolution des xanthomes / poids et taille du malade / évolution de l'ictère / fatigue physique (capacité à participer à des activités sportives régulières, ...) / état psychologique (échelle d'évaluation)

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. ?)

Il faudrait plusieurs modalités de recueil possible en fonction des cas (capacité à lire et écrire ; distance domicile-hôpital ; âge du malade ; état psychologique du malade ou des aidants ; ...)

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 de 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.

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 ?

Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.

³ Également appelées « variables d'intérêt »

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 ?

Si la Commission de la transparence considère que certains points nécessitent des compléments d'informations ou des éclaircissements sur la méthodologie employée, l'AMFE est tout à fait disposée à apporter des réponses lors d'une audition.

L'audition de l'AMFE peut également permettre de mettre synthétiser cette contribution : impact de la maladie sur la vie quotidienne, intérêt du nouveau traitement par rapport aux traitements actuels.

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.

- **Le prurit** est extrêmement invalidant et perturbe de façon très significative le sommeil des enfants (et de leurs accompagnants). Cela a des conséquences très fortes sur les apprentissages scolaires (trouble de la concentration), sur la capacité de ces enfants à participer à des activités extra-scolaires (fatigue++) et sur le comportement de ces enfants (irritabilité+++). Les lésions de grattages peuvent être extrêmement sévères : le prurit peut nécessiter une surveillance accrue de certains enfants pour éviter qu'ils ne se blessent (des parents décrivent que leur enfant ont saisi des couteaux pour se « gratter » ou des instruments pointus comme des fourchettes, tellement le prurit est insupportable)
- **L'ictère chronique**, le faciès typique, les **xanthomes**, les **traces de grattage** et les **troubles de la croissance** sont des signes cliniques très visibles, souvent décrits comme stigmatisants. Ils impactent fortement la vie quotidienne de ces enfants (moqueries, harcèlement, mise à l'écart) et sont à l'origine de troubles psychologiques chez ces enfants, adolescents ou jeunes adultes (isolement, mésestimes de soi, dépressions, ...). Les xanthomes peuvent par ailleurs être physiquement invalidants, compromettant certaines activités comme l'écriture ou empêchant le chaussage.
- **L'impact financier** de la maladie est source de stress supplémentaire pour les parents d'enfants malades. Plusieurs familles décrivent des difficultés pour payer les factures du quotidien, du fait de baisse de salaire en lien avec la maladie de leur enfant, d'autres disent ne plus pouvoir rembourser leurs prêts bancaires ou d'autre encore ne plus avoir les moyens de financer des loisirs de la familles (activités sportives, vacances, ...)

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.

L'AMFE, à l'issue du travail préparatoire à ce questionnaire, considère que ce nouveau traitement est d'un intérêt majeur pour les patients atteints du syndrome d'Alagille : il est apparu qu'il permet d'améliorer la qualité de vie de façon très significative et pourrait permettre de diminuer le nombre de greffes hépatiques. La greffe hépatique chez un enfant atteint du syndrome d'Alagille peut être compliquée par l'atteinte cardiaque et les traitements immunosuppresseurs peuvent, tout particulièrement chez ces patients, avoir un impact délétère sur les reins.

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 téléphonique, 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 ?

⇒ REALISATION D'UNE ENQUÊTE AUPRES DE PARENTS D'ENFANTS ATTEINTS DU SYNDROME D'ALAGILLE (SAG) :

Un questionnaire destiné aux parents d'enfant atteints du SAG a été créé. Il comporte 63 questions, réparties en 5 rubriques :

1. Dépistage, orientation, prise en charge (questions 5 à 19)
2. Impact sur la vie quotidienne de l'enfant / traitements médicaux (questions 20 à 38)
3. Impact sur la scolarité de l'enfant (questions 39 à 44)
4. Impact sur la vie familiale (questions 45 à 49)
5. Impact financier et social (questions 50 à 61) à parents

Cette enquête a été proposée en ligne (via un lien) entre le 9 et le 24 mars 2022.

Le lien vers cette enquête a été diffusée par l'AMFE aux adhérents et sympathisants de l'association concernés par le SAG et par l'intermédiaire des médecins des centres de références et de compétence du réseau AVB-CG à leurs patients.

=> 27 parents d'enfants atteints du SAG ont répondu à cette enquête au nom de 29 enfants vivants atteints du SAG.

Parmi ces 29 enfants :

- on compte 16 filles et 13 garçons
- âgé.e.s de 9 mois à 19 ans : 2 jeunes adultes (19 ans et bientôt 20 ans), 4 adolescents (deux jumelles de 15 ans, une ado de 16 ans et un ado de 17 ans), 23 enfants âgés de 9 mois à 12 ans (dont 11 sont âgés de 4 ans ou moins).
- 28 enfants présentent une atteinte hépatique (dont 8 greffés du foie et 2 en attente de greffe du foie)
- 11 qui ont bénéficié d'un inhibiteur du transporteur apical des acides biliaires dépendant du sodium dans le cadre d'un essai clinique (étude ASSERT pour l'odevixibat ou étude ICONIC pour le maralixibat) ou hors essai clinique → sur ces 11 enfants, **1 a bénéficié de l'odevixibat** et 10 ont bénéficié du maralixibat.

⇒ ENTRETIENS TELEPHONIQUES

21 entretiens téléphoniques de 30 minutes à 1h30 chacun, avec des parents d'enfants atteints du SAG (16 entretiens avec des parents qui ont répondu à l'enquête et 5 entretiens plus tardifs avec des parents qui n'ont pas eu la possibilité de répondre à l'enquête.)

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

L'expérience des patients avec ce traitement a été recueillie via :

- l'enquête précitée menée exclusivement par l'association (sans aucune intervention d'aucun laboratoire). Cette enquête a permis de recueillir l'avis d'un parent d'enfant à qui l'odevixibat a été prescrit dans le cadre de l'étude ASSERT
- 3 entretiens téléphoniques avec des parents d'enfants atteints du SAG qui ont bénéficié de l'odevixibat dans le cadre de l'étude ASSERT
- plusieurs échanges avec les pédiatres hépatologues des centres de références et de compétences des maladies du foie de l'enfants (CRMR Atrésie des Voies Biliaires et Cholestases Génétiques) à l'occasion de RDV téléphoniques dédiés ou lors des réunions de Codir.

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

Laure Dorey, déléguée générale de l'AMFE.

La rédaction de cette contribution s'est faite sur la base de l'enquête précitée, des entretiens téléphoniques avec des parents d'enfants atteints du SAG et des échanges avec les pédiatres hépatologues spécialistes.

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

non

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

4h30 (hors temps de préparation)

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

- La première difficulté a été de réussir à intégrer les réponses sur le document vierge téléchargeable en ligne (il a été nécessaire de le dupliquer puis de le renommer, faute de quoi il n'était pas modifiable.)

- La deuxième difficulté concerne la question 1_3_1 « 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 ? ». Il n'est pas possible d'y répondre car l'encadré est non modifiable.

Voici donc ici la réponse : Le libellé nous semble parfaitement adéquat. Ce traitement concerne également les patients atteints de PFIC et pourra peut-être bénéficier un jour aux patients atteint d'AVB.

—

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'usagers 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

