
QUESTIONNAIRE

Questionnaire pour la contribution des associations d'usagers

Évaluation d'un médicament pour
une demande d'autorisation d'accès pré-
coce

Validé par la CEESP et la CT les 8 et 9 nov. 22

Mise à jour 12 juillet 2023

Sommaire

Introduction	3
NOTE IMPORTANTE	4
Informations administratives (contact, financement) destinées à la HAS.	5
Médicament sur lequel porte cette contribution	6
1. Questionnaire – Partie A	7
1.1. Impacts de la maladie sur la qualité de vie	7
1.1.1. Impacts de la maladie sur les patients	7
1.1.2. Impacts de la maladie sur les proches ou les aidants	8
1.2. Les traitements actuellement disponibles (en dehors du médicament évalué)	9
1.3. Le médicament évalué	11
1.3.1. Vos commentaires sur l'indication demandée par laboratoire	12
1.3.2. Si vous avez une expérience avec le médicament étudié (sinon passez à la rubrique suivante)	13
1.3.2.1. Avantages constatés lors de l'usage du médicament étudié par rapport aux autres traitements utilisés actuellement :	13
1.3.2.2. Inconvénients constatés du médicament étudié par rapport aux autres médicaments utilisés actuellement	13
1.3.3. Si vous n'avez pas d'expérience avec le médicament évalué : quelles sont vos attentes et vos craintes ?	14
1.3.3.1. Vos attentes pour le médicament étudié dans cette évaluation	14
1.3.3.2. Vos craintes concernant le médicament étudié dans cette évaluation	14
2. Questionnaire – Partie B (Dossiers accès précoces uniquement)	14
2.1. Votre position concernant les critères de l'autorisation d'accès précoce	15
2.2. Votre position sur les données à recueillir par les patients au cas où l'accès précoce au médicament serait accordé	18
2.2.1. Les données et informations qu'il est important de recueillir	18
2.2.2. Votre avis sur le protocole d'utilisation thérapeutique - Recueil de données	19
3. Questionnaire – Partie C : Demande d'audition	21
4. Questionnaire – Partie D : Synthèse	22
5. Questionnaire – Partie E : Vos autres remarques	22
6. Questionnaire – Partie F : Méthodes	25

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

La CT souligne l'intérêt de disposer d'informations spécifiques à toutes les tranches d'âges, en particulier les enfants et les adolescents.

Informations administratives (contact)

Identité de l'association ou du groupe

Nom complet (suivi du sigle si applicable) :

Association Maladies du Foie depuis l'Enfance (AMFE)

Site internet :

<https://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).

Nombre d'adhérents de l'association ou de participants au groupe :

Un peu plus de 800

Nombre de bénévoles :

26

Nombre de salariés :

1

Principales activités de votre association ou groupe d'utilisateurs :

L'AMFE a pour objet dans le domaine des maladies hépatiques à début pédiatrique :

- d'apporter un soutien moral, matériel et financier aux patients et à leurs accompagnants
- d'apporter tout soutien utile aux équipes soignantes hospitalières
- de sensibiliser, d'informer et de former le grand public et les soignants au dépistage des maladies hépatiques à début pédiatrique
- de favoriser et de financer la recherche scientifique sur ces maladies
- de défendre les intérêts et les droits des enfants malades
- d'œuvrer en faveur du don d'organes

Médicament sur lequel porte cette contribution

Nom commercial :

KAYFANDA

Dénomination commune internationale (DCI) :

odévixibat

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

KAYFANDA / odévixibat est indiqué dans le traitement du prurit cholestatique associé au syndrome d'Alagille (SAG) chez les patients âgés de 6 mois ou plus.

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 ?

La maladie a des conséquences majeures sur la vie quotidienne des enfants, adolescents et jeunes adultes, touchant leur santé, leur développement, et leur intégration sociale :

- **Prurit** : Sévère chez 80% des patients, il affecte le sommeil (90%), le comportement (60%), et la qualité de vie globale. Des mères témoignent :
« Les draps de notre fils étaient en sang tous les matins, il a vécu un véritable enfer. Nous, nous étions à ses côtés, impuissants à le soulager. »
- **Croissance et développement** : Retards de croissance (80%), retard psychomoteur (>25%), fractures osseuses (25%), troubles alimentaires (2/3 des cas), et hypersensibilité sensorielle.
- **Fatigue chronique** : Présente chez près de la moitié des enfants.
« Ma fille ne peut pas faire d'activité périscolaire, elle est bien trop fatiguée. Nous nous sommes même organisés pour qu'elle rentre le midi à la maison, sinon la journée est trop longue pour elle »
- **Vie sociale et estime de soi** : Impact important pour plus de la moitié des patients, en raison de la fatigue, de l'image corporelle (xanthomes, ictère, petite taille, coloration des dents, ...), des absences scolaires et d'un suivi médical contraignant.

« Mon fils est le plus petit de sa classe et les autres se moquent de lui ... s'il n'était pas jaune et qu'il n'avait pas de xanthome, peut-être que ce serait plus facile, peut-être qu'il serait moins moqué. »

- **Psychologie** : Isolement, faible estime de soi, troubles psychologiques et idées suicidaires chez certains adolescents.
- **Scolarité** : Difficultés d'écriture (xanthomes aux mains) et de chaussage (xanthomes aux pieds), fatigue et problèmes de concentration (80%), absences fréquentes (45%), harcèlement scolaire, troubles auditifs, et manque de compréhension de la part des enseignants (1/3 des cas).
- **Vie affective** : Difficultés, particulièrement chez les adolescents et les jeunes adultes, à accepter leur image corporelle et à construire des relations amicales ou amoureuses.
« Notre fille a honte de ses dents, c'est vrai qu'elles sont très abîmées, elles sont presque vertes. Elle ne sourit pas souvent, elle met une main devant la bouche quand elle parle... C'est très dur pour une adolescente, elle pleure souvent, encore plus depuis que ses deux amies ont des petits copains. Elle est a été suivie par deux psychologues différentes, mais elle dit que ça ne sert à rien, que ce n'est pas de parler à quelqu'un qui lui permettra d'être comme ses copines. »

Connaissez-vous des questionnaires de recueil de données de qualité de vie ou d'autres mesures rapportées 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*
- *Vie affective*
- *Vie sexuelle*
- *Vie sociale*

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.

- Impacts psychologiques
- Aspects financiers
- Autres aspects

La maladie affecte considérablement les proches, avec des répercussions sur leur vie quotidienne, professionnelle, sociale et financière :

- **Vie familiale :** La dynamique familiale est fortement perturbée pour 3/4 des familles.
 - Les suivis médicaux réguliers nécessitent des réorganisations importantes, avec des consultations annuelles pour tous et des hospitalisations fréquentes (75%).
 - Plus de 60% des familles vivent à plus de 100 km des centres spécialisés, compliquant les déplacements.
 - Les fratries sont souvent affectées émotionnellement et socialement.
- **Vie professionnelle :**
 - Près de 80% des mères voient leur emploi impacté : arrêts prolongés, réductions de temps de travail, voire perte d'emploi.
 - L'emploi des pères est généralement moins touché mais n'est pas négligeable (20%).
- **Vie sociale et fatigue :**
 - La difficulté à trouver des personnes compétentes pour garder l'enfant limite la vie sociale des parents.
 - Les contraintes financières, la fatigue chronique et le stress lié à la gestion de la maladie affectent les relations sociales et les loisirs familiaux.
- **Difficultés financières :**
 - Plus de la moitié des familles subissent une diminution de revenus, combinée à des dépenses importantes non remboursées (soins spécifiques comme la psychomotricité ou l'ergothérapie, frais de déplacement et d'hébergement lors des hospitalisations, etc.).

En résumé, la maladie pèse lourdement sur les aidants, tant sur leur équilibre familial que sur leur santé psychologique et leur stabilité financière.

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.

- Les médicaments :

- La **rifampicine** : antibiotique antibactérien de la famille des rifamycines. Ce traitement est prescrit en première intention dans le but de réduire le prurit.
- 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.
- Le **Livmarli (maralixibat)** : il fait partie de la classe des IBATs (Inhibiteurs du Transporteur Apical Biliaire Iléal) et a pour objectif de réduire la réabsorption des acides biliaires dans l'intestin.
- La **sertraline** : antidépresseur, inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine. Ce traitement peut diminuer la perception du prurit. Il n'est jamais prescrit en première ligne mais est parfois prescrit dans des cas de prurit chronique fortement invalidant.

- Les soignants qui contribuent à la prise en charge :

- Diététicien.ne (concerne 69,6% des enfants d'après notre enquête)
- Infirmière.er (43,5%)
- Psychomotricien.ne (30,4%)
- Kinésithérapeute (30,4%)
- Ergothérapeute (11%)
- Psychologue (26,1%)
- Orthophoniste (22%)
- Cardiologue
- Néphrologue
- ORL
- Radiologue

Quels sont les avantages des traitements actuellement disponibles ?

- La Rifampicine : elle ne semble pas présenter d'effets secondaires observables par les familles.
- L'acide ursodésoxycholique : peu d'effets secondaires constatés (diarrhées transitoires).
- Le Livmarli (maralixibat) : il montre des résultats encourageants sur la prise en charge du prurit cholestatique dans le syndrome d'Alagille et agit également sur les xanthomes et l'ictère.
- La sertraline : peut réduire la perception du prurit pour ce traitement qui doit être ajusté progressivement et qui nécessite une surveillance experte (rapport bénéfice/risque à discuter avec le médecin prescripteur)

Quels sont les inconvénients des traitements actuellement disponibles ?

- La Rifampicine : Son effet sur le prurit est très inconstant, voire nul, pour un grand nombre d'enfants atteints du SAG. Par ailleurs, il n'a aucun effet sur les autres symptômes hépatiques : il ne réduit pas le taux d'acides biliaires, ne réduit pas l'ictère, ne réduit pas la taille des xanthomes.
- L'acide ursodésoxycholique : L'effet sur le prurit est limité. Il n'a pas d'effet sur les autres symptômes.
- Le Livmarli : Tous les patients ne répondent pas au Livmarli, laissant une partie d'entre eux sans solution efficace. Certains enfants peuvent présenter des effets secondaires en début de traitement (diarrhées ; maux de ventre).
- La sertraline : Ce médicament peut être prescrit par des médecins dans des cas de prurit sévère et réfractaire, mais son utilisation dans ce contexte reste hors AMM. Cela signifie que son efficacité et ses effets indésirables spécifiques n'ont pas été étudiés de manière exhaustive pour cette indication, en particulier chez les enfants atteints de SAG. Sa prescription peut soulever des inquiétudes, surtout pour les plus jeunes, car la sertraline est principalement indiquée pour traiter la dépression, les troubles anxieux et les TOC chez les adultes et les adolescents. Bien qu'elle puisse, dans certains cas, moduler la perception du prurit, elle n'a pas d'effet sur les autres symptômes du SAG. De plus, ce médicament nécessite une surveillance stricte en raison des risques potentiels d'effets secondaires.

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

- La rifampicine, l'acide ursodésoxycholique et la sertraline sont insuffisamment efficace contre le prurit, laissant de nombreux enfants continuer à en souffrir. Aucun de ces traitements n'a d'effet sur l'ictère ni sur la réduction de la taille des xanthomes, qui engendrent des difficultés fonctionnelles et aggravent la stigmatisation sociale.
- Le Livmarli (maralixibat) : tous les patients ne répondent pas au Livmarli, laissant une partie d'entre eux sans solution efficace.
- La sertraline : Son efficacité sur le prurit est inconstante. Son utilisation nécessite un suivi attentif et certains effets secondaires sont décrits : troubles du sommeil, troubles du comportement, nausées, perte d'appétit, irritabilité. La sertraline ne traite pas les causes sous-jacentes du prurit cholestatique et n'a aucun effet sur les autres symptômes hépatiques (xanthomes, ictère, acides biliaires).

La persistance du prurit impacte gravement des aspects essentiels comme le sommeil, la fatigue, l'appétit, les relations sociales et la scolarité, détériorant le bien-être général des enfants et de leur famille.

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.

Le KAYFANDA / odévixibat est indiqué dans le traitement du prurit cholestatique associé au syndrome d'Alagille pour les patients âgés de 6 mois ou plus.

- **Adéquation du libellé :** Le libellé spécifie clairement que le traitement est indiqué pour le prurit cholestatique associé au syndrome d'Alagille chez les patients âgés de 6 mois ou plus. Cette formulation est pertinente, car elle cible un symptôme majeur et invalidant qui affecte la grande majorité des personnes atteintes de cette maladie. Il répond donc à un besoin clinique bien identifié.
- **Inclusion de toute la population des patients concernés :** L'indication couvre presque tous les patients concernés, y compris les nourrissons, les enfants et les adultes. Toutefois, l'âge minimal fixé à 6 mois pourrait être discuté. En effet, bien que les nouveau-nés ne manifestent pas encore le prurit par le grattage, des signes de gêne et d'irritabilité liés au prurit peuvent apparaître dès 3 à 4 mois.
- **Inclusion d'autres groupes de patients :** L'odévixibat est déjà utilisé pour traiter d'autres formes de cholestase, notamment la cholestase intrahépatique progressive familiale (PFIC) de type 1 et 2 (hors sous-type BSEP3) chez les patients âgés de 6 mois et plus. Les résultats observés dans ce contexte sont très encourageants, montrant une amélioration significative du prurit et une meilleure qualité de vie. Par ailleurs, un essai clinique est en cours dans l'atrésie des voies biliaires (AVB) ; cela représente un espoir pour une population qui dispose de peu d'options thérapeutiques actuellement.



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 ?

- Témoignages de 2 familles :

Nous avons recueilli les témoignages de deux familles dont les enfants ont bénéficié du traitement (un enfant de 9 ans et un autre de 3 ans). Pour ces deux patients, une diminution significative du prurit a été observée, accompagnée d'une amélioration notable de la qualité de vie : meilleur sommeil, réduction de l'irritabilité, disparition des lésions de grattage et diminution de la fatigue. Une autre amélioration importante a été la réduction de la taille des xanthomes. Pour l'enfant de 9 ans, cela lui a permis une meilleure prise du stylo à l'école et a facilité le chaussage. De plus, les parents de l'enfant de 3 ans ont noté une amélioration de l'ictère.

- Retour des pédiatres hépatologues :

Les pédiatres hépatologues des centres hospitaliers de référence et de compétences rapportent des résultats très encourageants. Ils confirment l'efficacité du traitement, qui est bien toléré, avec peu d'effets secondaires majeurs, à l'exception de diarrhées transitoires, facilement gérables.



Exemples d'amélioration (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.

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 ?

Les principaux inconvénients rapportés avec ce médicament sont des effets secondaires transitoires :

- La famille de l'enfant de 9 ans signale des selles plus souples en début de traitement.
- Chez l'enfant de 3 ans, des maux de ventre ont été observés durant les trois premiers jours.

Ces effets secondaires, bien que présents, sont décrits comme mineurs et transitoires, sans impact significatif sur la qualité de vie.

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 ?

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 ?

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.

1.4. 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 invalidante :**

Les répercussions de cette maladie sur la qualité de vie sont majeures.

○ **EN LIEN AVEC L'ATTEINTE HÉPATIQUE :**

• **Prurit :**

Le prurit est le symptôme le plus invalidant de la maladie. Il est chronique, intense et insomniant, c'est-à-dire qu'il empêche le malade de dormir, avec des répercussions majeures sur le quotidien.

- Ce prurit ne ressemble pas à un simple inconfort cutané : il est décrit par les patients et leurs familles comme une torture permanente qui pousse l'enfant à se gratter jusqu'au sang. Il persiste de jour comme de nuit.
- Conséquences sur le sommeil : L'incapacité à trouver le sommeil entraîne une fatigue chronique, une irritabilité marquée et des troubles de la concentration. Chez l'enfant, cela peut altérer les performances scolaires et la socialisation.
- Répercussions sur l'entourage : Ce symptôme ne touche pas seulement le malade, mais aussi toute la famille. Les parents, qui doivent accompagner l'enfant en détresse, voient leur propre sommeil et leur équilibre psychologique affectés. Les frères et sœurs subissent également ces conséquences, perturbant l'harmonie familiale.
- Lésions cutanées et douleurs : Le grattage compulsif engendre des plaies ouvertes, des cicatrices persistantes.
- Impact psychologique : Le prurit incessant favorise l'anxiété et la dépression.

• **Manifestations visibles et stigmatisantes :**

La maladie entraîne des symptômes physiques tels que xanthomes, ictère, traits faciaux caractéristiques, retard staturo-pondéral et fragilité osseuse. Ces manifestations sont stigmatisantes et peuvent être socialement excluantes.

Certains de ces symptômes ont une dimension invalidante :

- Xanthomes : Leur présence sur les mains ou les pieds peut limiter la préhension (ex. tenir un stylo) et rendre le chaussage difficile.
- Fragilité osseuse : Risque accru de fractures, ce qui limite la mobilité et l'autonomie.

• **Atteinte hépatique et transplantation :**

La transplantation hépatique est une intervention lourde qui comporte des risques vitaux et nécessite un traitement immunosuppresseur à vie, avec des effets secondaires significatifs (notamment sur la fonction rénale, déjà touchée dans le syndrome d'Alagille). La transplantation hépatique concerne une majorité de patients atteints du syndrome d'Alagille. Elle peut être rendue nécessaire par deux situations :

- Atteinte grave de la fonction hépatique : Dans ce cas, la transplantation hépatique est la seule option thérapeutique pour assurer la survie du patient.
- Prurit sévère et invalidant : Lorsque le prurit est réfractaire aux traitements et entraîne une dégradation majeure de la qualité de vie, la transplantation hépatique peut être envisagée comme solution ultime pour soulager le patient.

○ **ATTEINTE MULTISYSTÉMIQUE :**

- **Atteinte rénale :**
Dans le syndrome d’Alagille, l’atteinte rénale peut être sévère et nécessiter, dans certains cas, une transplantation rénale.
- **Atteinte cardiaque :**
Les malformations cardiovasculaires associées au syndrome d’Alagille peuvent être graves et engager le pronostic vital.
- **Atteinte ORL :**
Les patients peuvent présenter des troubles auditifs pouvant nécessiter un appareillage auditif.

○ **IMPACT SUR LA VIE QUOTIDIENNE ET LA SCOLARITÉ :**

La fatigue chronique et les douleurs liées à la maladie imposent souvent une adaptation de l’emploi du temps scolaire et des activités extrascolaires.

○ **CONSÉQUENCES PSYCHOLOGIQUES :**

L’impact psychologique est considérable. L’accumulation de symptômes sévères, l’invalidité progressive et le regard des autres peuvent engendrer une souffrance psychologique majeure. À l’adolescence, des pensées suicidaires sont rapportées chez certains jeunes, nécessitant une prise en charge psychiatrique et psychologique adaptée.

→ **Maladie grave :**

Le syndrome d’Alagille est une maladie **multisystémique sans traitement curatif, potentiellement mortelle**.

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

Malgré les traitements existants, des patients restent en échec thérapeutique, ce qui justifie la nécessité d’une alternative :

- Échec de la réduction du prurit : chez certains enfants, le prurit persiste à un niveau sévère, malgré une prise en charge optimisée.
- Détérioration de la qualité de vie :
 - La persistance des symptômes impacte lourdement le quotidien des patients et de leurs familles.
 - Dans certains cas, la seule alternative restante est la transplantation hépatique, soulignant l’urgence d’une option thérapeutique efficace.

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).*

Le caractère innovant du KAYFANDA repose sur son apport substantiel en matière d'efficacité, de qualité de vie, de tolérance et d'amélioration du parcours de soins pour les patients atteints de prurit cholestatique.

AMÉLIORATION SIGNIFICATIVE DE L'EFFICACITÉ :

Ce produit apporte une réduction significative du prurit chez certains patients en impasse thérapeutique.

IMPACT POSITIF SUR LA QUALITÉ DE VIE :

Une réduction efficace du prurit entraîne une amélioration notable du sommeil, de la concentration et du bien-être général.

Il contribue à une diminution de l'irritabilité et de la fatigue chronique, favorisant une meilleure intégration scolaire et sociale des enfants atteints.

RÉDUCTION DU RECOURS À LA TRANSPLANTATION HÉPATIQUE :

Dans certains cas, la transplantation hépatique est envisagée uniquement pour soulager un prurit incontrôlable. Le KAYFANDA est une option thérapeutique qui pourrait permettre d'éviter ou de retarder cette intervention lourde et risquée.

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

1.5. 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.

1.5.1. 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 ?

→ **Évolution des symptômes :**

- **Intensité du prurit :**
 - Utilisation d'une échelle d'évaluation pour les enfants capables de s'exprimer verbalement.
 - Évaluation par les parents pour les bébés et jeunes enfants à travers des indicateurs comportementaux (poings fermés, pleurs, agitation, etc.).
- **Qualité du sommeil :**
 - Nombre de réveils nocturnes ; agitation ; fatigue au lever.

- Évolution des manifestations visibles :
 - Taille des xanthomes (photos datées).
 - Présence et intensité de l'ictère (photos datées).
 - Croissance staturo-pondérale (suivi taille/poids).
- Appétit et alimentation : Quantité ingérée ; durée des repas ; fréquence des repas par jour.

→ **Apparition et gestion des effets secondaires :**

- Surveillance des effets secondaires à court, moyen et long termes.
- Impact des effets secondaires sur l'observance du traitement

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. ?)

Une combinaison de plusieurs modalités de recueil en fonction des situations familiales et des capacités du patient/des aidants.

1.5.2. 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 ?

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir)

2. Questionnaire – Partie C : Demande d’audition



La Commission de la transparence peut décider d’auditionner une ou des associations ou groupes d’usagers 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 ?

Nous avons déjà contribué à l’évaluation de ce traitement et n’avons pas d’éléments nouveaux à apporter. Toutefois, nous restons pleinement engagés dans cette démarche et entièrement disponibles pour répondre à toute sollicitation de la commission si des clarifications sont nécessaires.

3. 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.

→ Impact du prurit cholestatique :

Le prurit cholestatique, particulièrement invalidant dans le syndrome d'Alagille, a un impact majeur sur la vie des enfants et de leur famille :

- Sur l'enfant :

- Il entraîne des lésions cutanées sévères dues au grattage, pouvant nécessiter des soins infirmiers.
- Il perturbe profondément le sommeil, entraînant fatigue chronique et irritabilité.
- Il altère la concentration scolaire et limite la participation aux activités périscolaires.
- Il réduit l'appétit, aggravant les troubles de croissance liés à la maladie.

- Sur la famille :

- Le manque de sommeil des parents entraîne fatigue, stress et un impact sur leur vie professionnelle et sociale.
- La fratrie est directement affectée par ces perturbations quotidiennes.

→ Les autres défis :

Les manifestations visibles du syndrome d'Alagille (marques de grattage, xanthomes, ictère persistant, retard de croissance) entraînent une stigmatisation importante :

- Les enfants sont exposés aux moqueries, au harcèlement et à l'exclusion sociale, affectant leur bien-être psychologique.
- Ces difficultés peuvent entraîner une perte d'estime de soi et, dans certains cas, des troubles anxieux ou dépressifs graves.

→ Les traitements :

Les traitements actuels ne permettent pas un soulagement suffisant pour de nombreux patients ; les autres symptômes tels que les xanthomes ou l'ictère peuvent persister sans amélioration.

D'après nos observations et les retours des hépato pédiatres des centres hospitaliers labellisés, le **Kayfanda** représente une option thérapeutique prometteuse et nécessaire, permettant chez de nombreux patients :

- Une réduction significative, voire une disparition du prurit ;
- Une amélioration des symptômes liés à la fatigue causée par le manque de sommeil (diminution de l'irritabilité, amélioration de la concentration et de la participation scolaire et extrascolaire) ;
- Une éduction de l'ictère ;

- Une diminution de la taille des xanthomes ;
- Une amélioration de l'appétit.

4. 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.

5. 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 ?

→ **Réexploitation d'une enquête réalisée par notre association :**

En mars 2022, l'AMFE a diffusé un questionnaire en ligne à destination des parents d'enfants atteints du syndrome d'Alagille (SAG). Ce questionnaire, comprenant 63 questions réparties sur plusieurs thématiques (dépistage, prise en charge, impact sur la vie quotidienne, scolarité, vie familiale, ainsi que l'impact financier et social), a recueilli 27 réponses de parents représentant 29 enfants. Parmi ces enfants, 28 ont une atteinte hépatique, dont 8 ont subi une greffe de foie, et 11 ont été traités avec des inhibiteurs du transporteur apical des acides biliaires, principalement dans le cadre des études ICONIC et ASSERT (maralixibat et odevixibat). Ce retour nous a permis de mieux comprendre les défis rencontrés par ces familles, en particulier en matière de traitement et d'impact sur la vie quotidienne.

→ **Entretiens téléphoniques :**

18 entretiens téléphoniques ont été réalisés entre mars 2022 et décembre 2024 avec des parents d'enfants atteints du SAG. Ces entretiens, d'une durée de 30 minutes à 1h15 chacun, ont permis de recueillir des témoignages détaillés et personnels sur l'impact du SAG, des traitements suivis, et de l'évolution de la prise en charge de leurs enfants.

→ **Groupe de soutien des familles :**

Un groupe de soutien en ligne a été mis en place pour les familles concernées par le syndrome d'Alagille. Ce groupe permet aux familles d'échanger régulièrement et de partager leurs expériences. Les discussions au sein de ce groupe confirment les résultats de l'enquête menée en 2022 et apportent des informations complémentaires sur les vécus des familles.

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

• **Entretiens téléphoniques avec les parents :**

L'expérience des patients a été recueillie à travers deux entretiens téléphoniques menés avec les parents d'enfants atteints du syndrome d'Alagille. Ces échanges ont permis de recueillir des témoignages directs sur l'impact du traitement, son efficacité perçue, et les effets observés chez les enfants.

• **Consultation de pédiatres et hépatologues :**

Nous avons également sollicité l'avis de pédiatres hépatologues et de médecins hépatologues des services adultes, provenant de centres de compétence et de référence en France. Nous leur avons demandé leur opinion sur l'efficacité de ce traitement pour les patients atteints du syndrome d'Alagille, en particulier pour le traitement du prurit, des xanthomes et de l'ictère.

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

Laure Dorey, directrice de l'AMFE, a coordonné cette contribution et en a assuré la rédaction.

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

Non, en dehors des informations transmises par les médecins des centres hospitaliers labellisés.

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

Plusieurs heures

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

Non

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

