
QUESTIONNAIRE

Questionnaire pour la contribution des associations d'usagers

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

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

Mise à jour mars 2024

Sommaire

Introduction	3
Note importante	4
Informations administratives (contact)	5
Médicament sur lequel porte cette contribution	8
1. Questionnaire – Partie A	9
1.1. Impacts de la maladie sur la qualité de vie	9
1.1.1. Impacts de la maladie sur les patients	9
1.1.2. Impacts de la maladie sur les proches ou les aidants	10
1.2. Les traitements actuellement disponibles (en dehors du médicament évalué)	12
1.3. Le médicament évalué	14
1.3.1. Vos commentaires sur l'indication demandée par laboratoire	14
1.3.2. Si vous avez une expérience avec le médicament étudié (sinon passez à la rubrique suivante)	15
1.3.2.1. Avantages constatés lors de l'usage du médicament étudié par rapport aux autres traitements utilisés actuellement :	15
1.3.2.2. Inconvénients constatés du médicament étudié par rapport aux autres médicaments utilisés actuellement	15
1.3.3. Si vous n'avez pas d'expérience avec le médicament évalué : quelles sont vos attentes et vos craintes ?	15
1.3.3.1. Vos attentes pour le médicament étudié dans cette évaluation	15
1.3.3.2. Vos craintes concernant le médicament étudié dans cette évaluation	17
2. Questionnaire – Partie B (Dossiers accès précoces uniquement)	18
2.1. Votre position concernant les critères de l'autorisation d'accès précoce	18
2.2. Votre position sur les données à recueillir par les patients au cas où l'accès précoce au médicament serait accordé	20
2.2.1. Les données et informations qu'il est important de recueillir	20
2.2.2. Votre avis sur le protocole d'utilisation thérapeutique - Recueil de données	21
3. Questionnaire – Partie C : Demande d'audition	23
4. Questionnaire – Partie D : Synthèse	24
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

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) :

Vaincre la Mucoviscidose

Site internet :

<https://www.vaincrelamuco.org/>

Adresse postale (le cas échéant) :

181 rue de Tolbiac 75013 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 :

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir).

Principales activités de votre association ou groupe d'usagers :

1. Servir de trait d'union entre les malades et les aider, eux et leur famille, à résoudre les divers problèmes et difficultés matériels et moraux causés par cette maladie, et assurer la défense des droits des malades et de leurs familles

2. Contribuer à la diffusion des informations concernant le dépistage, le diagnostic et les traitements de la maladie, et favoriser l'information et la sensibilisation du public sur cette maladie

3. Favoriser et organiser l'amélioration des soins et des traitements

4. Promouvoir la recherche scientifique

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 : **13 073 873 €**
- Budget total de l'association pour l'année N-2 : **14 938 083 €**
- Budget total de l'association pour l'année passée (N-1) : **14 850 000 €**
- Budget total de l'association pour l'année en cours (N) : **14 235 547€.**

Tableau 1 : Sources de financement

Année 2024	Organisation	Montant (euros)	Pourcentage du budget pour l'année concernée
Cotisations	Sans contrepartie	137 248 €	1.0%
Dons des particuliers, legs et mécénats	Dons, legs, mécénats : collecte directe ou lors des manifestations	8 594 799 €	60,5%
Autres produits appel à générosité publique	Associations et produits financiers GP	194 092 €	1.4%
Parrainage des entreprises	Partenariats	174 568 €	1,2%
Contributions financières sans contrepartie	Subventions d'associations	1 645 459 €	11.6%

Autres produits	Produits des manifestations	2 807 208 €	19,8%
<i>Dont laboratoires pharmaceutiques</i>	<i>Prestations vendues aux laboratoires</i>	825 660 €	5,8%
Subventions publiques et privés	Subventions et concours publics	658 733 €	4.6%
TOTAL ACTIVITES 2024		14 212 107 €	100%
Reprises, fonds dédiés et reportés	Hors budget d'activités	23 440 €	-
TOTAL PRODUITS 2024		14 235 547 €	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 une mutation autre que de classe I du gène CFTR et non porteurs 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 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, des vitamines liposolubles, un régime normo lipidique 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

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, kinésithérapie et nébulisations tout particulièrement, mobilisent les enfants et les parents durant une à deux heures par jour environ, selon les périodes et les patients. Les infections respiratoires fréquentes, nécessitent des cures antibiotiques et parfois des hospitalisations, avec un impact sur la vie des patients (scolarité, vie sociale...) et de leur entourage.

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.

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 dans l'entourage). La prévention des infections respiratoires conduit à ne pas recommander la fréquentation des collectivités d'enfants pendant la première année de vie. De façon plus générale, les patients doivent être vigilants aux risques de contamination tout au long de leur 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 dès l'enfance 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 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 et leurs parents 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.

Veillez-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.

Une petite portion des patients concernés par l'indication mentionnée pour ce dossier (ceux avec une mutation gating) bénéficient ou peuvent avoir bénéficié d'un traitement par Kalyde-

co® Ce modulateur de CFTR est indiqué pour les patients à partir de 4 mois porteurs d'une mutation gating du gène CFTR. La portion restante des patients concernés par l'indication mentionnée pour ce dossier ne bénéficie pas actuellement de traitements modulateurs de CFTR, ciblant les causes de la maladie.

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.

Pour les traitements symptomatiques, ils sont actuellement indispensable pour les patients au quotidien et/ou durant des périodes d'exacerbations.

Quels sont les inconvénients des traitements actuellement disponibles ?

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 de la mucoviscidose (les patients hétérozygote F508del inclus dans ce chiffre). Plus précisément, le nombre d'enfants répondant aux critères d'éligibilité pour cette contribution et pouvant actuellement bénéficier du Kalydeco® est extrêmement limité. Selon les données 2023 du registre français de la mucoviscidose, il s'élèverait à moins de 5 patients. Étant donné la taille relativement restreinte de la population traitée, il est essentiel de surveiller les éventuels effets indésirables du traitement sur le long terme (fatigues, troubles hépatiques, ...), afin de pouvoir les documenter de manière complète et rigoureuse.

L'usage au long cours des traitements symptomatiques disponibles peut entraîner des conséquences iatrogéniques telles que surdité, insuffisance rénale, allergies, résistance aux antibiotiques, thromboses vasculaires.

Et enfin, la prise de l'ensemble de ces traitements nécessite un temps considérable, jusqu'à 2 heures par jour pour certains patients.

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

Chez les enfants âgés de 2 à 5 ans atteints de mucoviscidose, qui ne présentent pas la mutation F508del et qui sont porteurs d'au moins une mutation autre qu'une mutation de classe I, aucun traitement actuellement disponible ne cible la cause sous-jacente de la maladie de la même manière que le traitement pour lequel un accès précoce est sollicité.

À ce jour, seuls des traitements symptomatiques sont proposés à cette population pédiatrique. Ces traitements ne s'attaquent pas aux mécanismes responsables de la maladie, contrairement aux thérapies modulatrices telles que Kaftrio®/Kalydeco®. Il convient toutefois de noter que Kalydeco® est indiqué pour un nombre très restreint de patients présentant une ou deux mutations de type *gating*.

Enfin, il est important de souligner que les traitements symptomatiques, bien qu'ils puissent améliorer temporairement la qualité de vie en soulageant certains symptômes, ne ralentissent pas la progression de la maladie.

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 libellé de l'indication est conforme à la demande d'extension de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

D'un point de vue génétique, tous les patients porteurs de mutations permettant une bonne réponse aux modulateurs Kaftrio®/Kalydeco® sont actuellement inclus dans l'extension d'AMM de février 2025. Seuls les patients non porteurs de la mutation F508del et présentant deux mutations de classe I ne répondent pas aux modulateurs, en raison de l'absence de production de la protéine CFTR.



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.

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 ?

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir)

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 ?

À ce jour, en France, le nombre de patients âgés de 2 à 5 ans, non porteurs de la mutation F508del et présentant une mutation autre qu'une mutation de classe I, est extrêmement limité (environ 100 patients selon les données 2023 du registre français de la mucoviscidose).. Aucun essai clinique portant sur l'usage de Kaftrio®/Kalydeco® dans cette population ne s'est déroulé sur le territoire français et l'association n'a pas connaissance de cas de recours à ce traitement en usage compassionnel, dans la population concernée.

Ainsi, un appel à témoignages a été lancé entre juin et juillet 2025, via les Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) et les réseaux sociaux de l'association. Trois témoignages anonymes ont été recueillis auprès de parents d'enfants âgés en moyenne de 2 ans et 9 mois, tous non F508del, porteurs d'au moins une mutation autre qu'une mutation de classe I, et n'ayant jamais bénéficié du traitement Kaftrio®/Kalydeco®.

Bien que peu nombreux, ces témoignages révèlent des attentes fortes et cohérentes avec les bénéfices observés chez d'autres populations traitées par Kaftrio®/Kalydeco®. Les parents espèrent notamment :

- Une réduction significative des symptômes respiratoires (toux chronique, infections ORL fréquentes) ;
- Une amélioration de la fonction digestive (réduction des douleurs abdominales, diminution de la dépendance aux enzymes pancréatiques) ;
- Une meilleure hydratation des sécrétions, avec disparition de la sueur salée, signe indirect d'un meilleur fonctionnement de la protéine CFTR ;
- Une protection des organes à long terme, en particulier les poumons et le pancréas, afin de limiter la progression de la maladie et la charge thérapeutique future ;
- Une amélioration globale de la qualité de vie de l'enfant et de sa famille.

Voici quelques verbatim illustrant ces attentes :

- « Plus de manque de sel, stop de la transpiration et sueur. Plus de toux. Plus de mal de ventre. Protéger ses organes. »
- « Hugo est fréquemment enrhumé, suivi en kinésithérapie respiratoire et sous azithromycine permanente, et a besoin d'enzymes pancréatiques. Nous espérons que Kaftrio aidera les organes des poumons et du pancréas, et préservera d'autres organes des dégradations futures, pour limiter les symptômes et traitements à venir. »
- « Éviter la prise de certains médicaments. Préserver ses poumons. »
- « J'avais il y a déjà un an adressé un témoignage pour la commission d'évaluation de l'EMA. Un an c'est peu, mais toujours trop long. Au moins les choses avancent. Nous attendons depuis la naissance de notre fille cette extension. Les bénéfices du Kaftrio sont connus, démontrés sur sa mutation N1303K, ça fait plus de 4 années qu'on le sait. Pourtant au fur et à mesure du temps ce n'est plus l'espoir qui domine mais l'impac-

tience, la frustration. Des enfants nés en 2023 y ont droit mais Solenn n'est toujours pas concernée. Belle frustration quand on parle avec d'autres parents. Nous avons fini par nous habituer à ce que le Kaftrio ne nous concerne pas... C'est d'ailleurs le CRCM dont nous revenons qui nous a indiqué la présence du questionnaire. Je l'avais vu passer, mais encore une fois je m'étais dit que ce n'était pas pour nous. Nos attentes vis à vis du Kaftrio sont les mêmes que n'importe quels parents ayant un enfant malade. Nos frustrations sont celles d'attendre depuis déjà 4 années et demie pour une promesse d'accès qui nous avait été faite le jour de l'annonce de la maladie. A quand ENFIN notre tour de photographe Solenn avec sa boîte. »

Ces témoignages traduisent une attente forte d'un accès équitable au traitement, dans l'espoir d'améliorations similaires à celles déjà constatées chez d'autres profils génétiques traités par Kaftrio®/ Kalydeco®, notamment en termes de ralentissement de la progression de la maladie, de réduction des exacerbations et d'amélioration de la qualité de vie.

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 ?

Aucune crainte n'a été soulevée par les parents dans le questionnaire.

Toutefois, il conviendra d'être particulièrement vigilant sur la survenue d'effets indésirables notamment sur le plan psychologique au regard du très jeune âge de ces patients. En effet, sans qu'il ait été démontré à ce stade un lien direct entre le principe du médicament et la manifestation de troubles anxio-dépressifs, il a été rapporté plusieurs cas d'arrêt du traitement (concernant notamment des enfants de plus de 2 ans) en raison de ces manifestations. Un article intitulé *Behavioural and sleep issues after initiation of elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor in preschool-age children with cystic fibrosis* (Sermet-Gaudelus, IBarboura, Mahassen et al.) estime que 93 enfants sur les 197 enfants inclus dans l'étude et qui ont été traités par Kaftrio®/Kalydeco®, soit 47 %, ont présenté des effets indésirables (troubles du sommeil, hyperactivité, ...) dans le premier mois suivant l'initiation du traitement. Cela a même conduit récemment le laboratoire à modifier le RCP de Kaftrio®/Kalydeco®. pour tenir compte de la survenue possible de tels effets indésirables. Le suivi du dosage et de son assimilation, chez des très jeunes enfants paraît être particulièrement important. D'ailleurs, lorsque de tels troubles surviennent chez l'enfant sous Kaftrio®/Kalydeco®, l'équipe médicale est amenée à suspendre, modifier la posologie et ce de manière empirique. Une observation fine du dosage sérique en lien avec ces troubles pourrait être opportune.

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**

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®..

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.

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

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 :** **Les effets indésirables**
- Type d'information 2 :** **Nombre d'exacerbations respiratoires et de cures antibiotiques en IV**

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 serait pertinent de compléter le recueil de données à domicile par une information claire, accessible et de qualité, soulignant l'importance de cette collecte pour mieux comprendre un nouveau traitement, en complément des études en vie réelle menées dans les centres de soins.

La mise à disposition d'outils connectés, simples d'utilisation et attrayants pour les patients et leurs familles, faciliterait cette démarche. Il est également essentiel de valoriser les données recueillies : les patients et leurs proches doivent percevoir que leurs contributions sont utiles, prises en compte et intégrées dans une démarche de progrès médical.

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 ?

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir)

3. 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 ?

Sous réserve d'identification d'un parent et de sa disponibilité, un représentant de l'association accompagné d'un parent de patient pourraient 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. L'association qui avait demandé à l'ANSM la délivrance d'un cadre de prescription compassionnelle pour les patients âgé de 6 ans et plus et n'ayant pas la mutation F508del, envisageait de faire une telle demande pour les patients de 2 à 5 ans. Du fait de cette demande d'accès précoce, une extension du CPC est sans objet, mais l'association tient à souligner l'importance d'accorder cet accès précoce, partant du principe que plus tôt on agit contre la maladie, moins celle-ci peut affecter la santé, notamment respiratoire, des enfants.

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 familles d'enfants atteints de mucoviscidose, en particulier dans la tranche d'âge de 2 à 5 ans, font face à de nombreuses difficultés au quotidien. Les contraintes liées aux traitements symptomatiques actuels sont lourdes : kinésithérapie respiratoire quotidienne, prises multiples de médicaments (antibiotiques, enzymes pancréatiques, vitamines, etc.), régimes alimentaires spécifiques, et suivi médical rapproché. Ces exigences impactent fortement la qualité de vie de l'enfant, désorganisent la vie familiale et compliquent la vie professionnelle des parents.

Lorsque l'état de santé de l'enfant se dégrade, le pronostic vital peut être engagé. Dans certains cas, la seule alternative thérapeutique envisageable à moyen ou long terme est la transplantation pulmonaire. Or, les traitements actuellement disponibles ne permettent pas de prévenir efficacement la survenue d'exacerbations respiratoires, le déclin progressif de la fonction pulmonaire, ni l'apparition de comorbidités.

Dans ce contexte, le traitement par Kaftrio®/Kalydeco® représente une avancée thérapeutique majeure. Il ne se limite pas à une action symptomatique, mais agit sur la cause même de la maladie en restaurant partiellement la fonction de la protéine CFTR. Les bénéfices observés chez d'autres populations de patients incluent :

- Une amélioration significative des marqueurs cliniques et biologiques (fonction respiratoire, prise de poids, réduction des exacerbations) ;
- Une diminution du recours aux hospitalisations et aux cures d'antibiotiques ;
- Une amélioration de la qualité de vie, souvent rapportée par les patients eux-mêmes, bien que difficilement mesurable dans les essais cliniques.

Les attentes des parents d'enfants non F508del, porteurs d'une mutation autre qu'une mutation de classe I, sont particulièrement élevées. Ils espèrent une stabilisation de l'état de santé de leur enfant, voire une amélioration visible : moins de fatigue, regain d'énergie, réduction des symptômes digestifs et respiratoires, et surtout, une protection des organes vitaux à long terme.

Dans un monde où l'information circule rapidement, les familles sont conscientes des avancées thérapeutiques et de l'efficacité démontrée de Kaftrio®/Kalydeco® dans d'autres groupes de patients. L'attente est donc marquée par une forte impatience, mais aussi par une profonde inquiétude face à un accès différé au traitement. Une étude canadienne (J Cyst

Fibros. 2021 Mar;20(2):243-249) a d'ailleurs montré qu'un retard d'accès à ce traitement pouvait avoir un impact négatif sur la santé pulmonaire et la survie des patients.

L'initiation précoce du traitement, dès le plus jeune âge, ouvre la perspective d'une évolution radicalement différente de la maladie. Elle permet d'espérer que ces enfants ne connaîtront pas les complications sévères vécues par les générations précédentes. Aujourd'hui encore, l'âge médian au décès des patients atteints de mucoviscidose en France est de 38.4 ans (registre français de la mucoviscidose, données 2023).

Pour toutes ces raisons, la demande d'accès précoce paraît pleinement justifiée et s'inscrit pleinement dans la continuité de l'accès rapide aux traitements dans la mucoviscidose tel que le cadre de prescription compassionnelle l'avait fait.

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 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 ?

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 (juin-juillet 2025) auprès de parents de patients concernés par l'intermédiaire des soignants des Centre 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 ?

3 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 étant donné le faible nombre de patients concernés.

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

