

Questionnaire de recueil du point de vue des patients et usagers pour l'évaluation d'un médicament

Commission de la transparence - Commission de l'évaluation économique et de santé publique

Evaluation de : KALYDECO®

Indication(s) du médicament concernées : «Chez les nourrissons âgés de 4 mois à moins de 6 mois dans l'indication : « traitement des nourrissons âgés d'au moins 4 mois, des jeunes enfants et des enfants pesant de 5 kg à moins de 25 kg atteints de mucoviscidose porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R » »

Nom et adresse de l'association : VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE, 181 RUE DE TOLBIAC, 75013 PARIS

1. Méthode utilisée pour remplir le questionnaire

Indiquer la méthode utilisée pour remplir le questionnaire et notamment la nature des informations mobilisées (par exemple enquête, réseaux sociaux, groupe de travail, témoignages, ligne téléphonique, nombre de participants, ... avec les périodes concernées).

Pour compléter le questionnaire, Vaincre la Mucoviscidose s'est basée sur sa connaissance de la maladie du fait de son expérience dans les domaines du soin, de la recherche et de la qualité de vie des patients. Concernant l'expérience du traitement chez cette jeune population de patients, elle est inexistante en France du fait de l'absence d'essai clinique ou d'accès précoce tels que l'ATU ou un programme compassionnel.

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

Des salariés de l'association et des parents de jeunes enfants participants aux instances de l'association.

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

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

Vaincre la Mucoviscidose n'a pas reçu d'aide extérieure dans l'élaboration de ce document.

2. Impact de la maladie / état de santé

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

La mucoviscidose est une maladie chronique d'origine génétique (autosomique récessive) liée à une mutation du gène CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) dont la plus fréquente est la mutation F508 del.

La physiopathologie de la maladie explique les principales manifestations cliniques qui concernent l'ensemble des voies aériennes, les canaux pancréatiques, le tube digestif, les voies biliaires, le tractus génital, les glandes sudoripares. La gravité de la maladie reste essentiellement liée à l'atteinte respiratoire.

L'amélioration de la qualité des soins et la mise en place du dépistage néonatal depuis 2002 ont contribué à l'allongement de l'espérance de vie. La mucoviscidose, maladie essentiellement pédiatrique jusqu'à ces dernières années est devenue une maladie d'adulte qui s'accompagne de la survenue de nombreuses comorbidités dont la plus fréquente est le diabète touchant 29,8% des adultes, mais aussi digestives, hépatiques, métaboliques, rénales, ostéoarticulaires.

7 180 patients sont recensés en 2018 par le Registre français de la mucoviscidose dont 57,4% d'adultes avec une proportion d'adultes de plus de 40 ans à 12,9%. Plus de 20% des patients adultes sont greffés suite à une fonction respiratoire sévèrement altérée. L'âge médian au décès est de 32 ans. Le registre national, mis en place depuis 28 ans et piloté par Vaincre la Mucoviscidose, implémenté chaque année par les centres de soins spécialisés, est une base de données robuste et fiable, tant par son taux d'exhaustivité que par la démarche qualité en continu dont il fait l'objet.

Maladie multi systémique, ses symptômes sont divers et nombreux. Ils impactent tous la qualité de vie et évoluent par poussées imprévisibles. Les principaux symptômes sont respiratoires (respiration difficile à l'effort et/ou au repos, toux fréquente, bronchorrhée, crachats épais, exacerbations, ...) et digestifs (douleurs abdominales, troubles nutritionnels, difficultés alimentaires précoces, diarrhée graisseuse, constipation, sub-occlusion ou occlusion, risque accru de cancer colorectal, ...). La dégradation de la fonction respiratoire, en lien notamment avec les multiples surinfections bronchiques, conduit à une insuffisance respiratoire terminale sévère.

Les soins débutent dès le diagnostic porté aux termes du dépistage, soit en moyenne entre 3 et 5 semaines. 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 normolipidique hypercalorique, une supplémentation en chlorure de sodium, des antibiothérapies fréquentes à visée pulmonaire, par voie orale, nébulisée à domicile ou intra-veineuse à l'hôpital, des bronchodilatateurs nébulisés. La vaccination antigrippale annuelle, chaque automne, est accessible dès l'âge de 6 mois. Les soins, kinésithérapie et nébulisations tout particulièrement, mobilisent les parents, proches, aidants

Haute Autorité de Santé, septembre 2017.

Contribution Vaincre la Mucoviscidose Kalydeco® mars 2021

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

divers, durant une à deux heures par jour environ, selon les enfants et les périodes pour un même enfant. Alors que la kinésithérapie respiratoire quotidienne (à domicile ou au cabinet du kiné) requiert une participation active des patients, le nourrisson subit les techniques d'augmentation du flux expiratoire ou de drainage autogène. Les séances (une vingtaine de minutes) n'en sont que plus éprouvantes pour le jeune nourrisson mais aussi ses parents (sentiment fréquent de dépossession), avant que peu à peu le jeune enfant ne finisse par s'accoutumer à ces pratiques de drainage ou de prévention de l'encombrement bronchique qui au final améliorent son confort de vie.

Chez le nourrisson, les aggravations ou complications requièrent le plus souvent une hospitalisation, du fait de la technicité des soins, et de parents non encore autonomes, car en plein processus de formation (éducation thérapeutique des parents). Les consultations pluridisciplinaires -infirmière coordinatrice, kiné, médecin, psychologue, diététicien- en Centre de Ressource et de Compétence pour la Mucoviscidose (au nombre de 47 en France, dont 31 pédiatriques ou mixtes) sont à minima mensuelles au cours de la première année de vie.

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

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

Le dépistage systématique de la mucoviscidose, à la naissance, vise à ce que chaque enfant, pour lequel le diagnostic est confirmé, bénéficie d'une prise en charge spécialisée immédiate selon un [protocole de soins national](#) actualisé en juillet 2017. Ces soins, organisés et coordonnés au sein des centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM) permettent une prise en charge précoce, une prévention des aggravations, ainsi que l'accompagnement de l'enfant et de ses parents dans la gestion quotidienne de la maladie.

Les contraintes quotidiennes du traitement et la sévérité de la maladie affectent tous les aspects de la vie familiale au quotidien. L'annonce du diagnostic de mucoviscidose est vécue comme un profond bouleversement pour la famille et l'entourage proche.

Le caractère génétique de la maladie et sa transmission récessive autosomique entraînent très souvent une culpabilité plus ou moins enfouie des parents et des grands-parents. Cette hérédité est susceptible d'impacter les relations familiales avec la crainte pour les apparentés d'être atteints ou de donner naissance à des enfants atteints.

Parents, grands-parents (voire même frères et sœurs), jouant de fait des rôles d'aidants familiaux, sont très sollicités pour les soins à la maison et en dehors, et pour l'accompagnement aux visites dans les CRCM avec un risque d'équilibre familial bouleversé. La famille doit parfois déménager pour se rapprocher des 31 centres de soins spécialisés pédiatriques. Des préoccupations

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

financières, techniques et administratives peuvent aussi survenir. Ce d'autant que bien souvent l'un des parents (la mère dans la très grande majorité des cas aujourd'hui encore) peut prendre la décision à contre-cœur d'interrompre tout ou partie de son activité professionnelle, avec les impacts que cela suppose sur le budget de la famille. Le risque infectieux conduisant à éviter, autant que faire se peut, la crèche avant un an participe de ce « choix ». Des aides ciblées sont possibles, de droit commun, ou associatives. L'impérieuse nécessité d'une bonne prise de poids, sanctionnée chaque mois par la pesée au CRCM, d'ajuster de façon souvent empirique la bonne posologie d'extraits pancréatiques, transforment trop souvent les repas du nourrisson en un enjeu calorique, perturbant le « lait-lien ». En début de prise en charge, les mesures spécifiques d'hygiène à domicile peuvent générer des comportements phobiques pouvant interférer sur la qualité des interactions parents-bébé. Le caractère invisible de la maladie peut entraîner des difficultés paradoxales, les parents pouvant rencontrer des difficultés à parler de la mucoviscidose tant dans le cadre professionnel que familial, ou devant gérer des propos dénonçant des soins qualifiés de surdimensionnés eu égard à l'absence de stigmates physiques aisément perceptibles. L'anxiété, parfois la dépression, guettent les parents malgré le renforcement positif à chaque consultation pluridisciplinaire (rôle central des infirmières coordinatrices et des psychologues). Cette prise en charge précoce permet d'améliorer la qualité de vie en famille, mais aussi d'éviter l'impact négatif sur l'adhérence au traitement.

3. Expérience avec les thérapeutiques actuelles autres que celles évaluées

3.1 Selon vous, quelles sont actuellement les thérapeutiques les plus adaptées ? Leurs avantages et inconvénients ?

L'amélioration du pronostic de la mucoviscidose a connu une première étape à travers les progrès du traitement symptomatique et la précocité de la prise en charge liée au dépistage néonatal systématique. Mais ces progrès ont commencé à marquer le pas. Si la thérapie génique a pu montrer sa réelle efficacité sur lignées cellulaires, in vivo les limites sont vite apparues, du fait d'un rendement limité de la transfection cellulaire au niveau de l'arbre bronchique. La recherche de nouveaux vecteurs reste donc d'actualité. C'est alors vers la thérapie protéique que se sont tournées les équipes de recherche. En 2012, un premier traitement modulateur de la protéine CFTR a été mis sur le marché, l'ivacaftor, activateur de la protéine CFTR (Kalydeco®, Vertex Pharmaceuticals). Il 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 6 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. Malheureusement, le nombre de patients français génétiquement éligibles (mutations gating) est très restreint : entre 2 et 3% de la population (registre national).

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

De nouveaux modulateurs de la protéine CFTR ont été développés par le laboratoire Vertex, sous forme de combinaisons (potentiateurs et correcteurs). L'Orkambi® (bithérapie de première génération) a obtenu une AMM européenne en novembre 2015 pour des patients âgés de 12 ans et plus porteurs de 2 mutations F508del (mutation la plus fréquente). Une extension d'AMM a été obtenue pour les enfants de 2 à 11 ans. Le nombre de patients concernés a très sensiblement augmenté (près de 40%), mais au prix de nombreux effets secondaires (18% d'arrêt de traitement en vraie vie) et avec une efficacité bien moindre que le Kalydeco®. C'est une ASMR de niveau 4 qui lui a été délivrée par la Commission de Transparence pour les patients homozygotes pour la mutation F508del.

Depuis, deux nouvelles combinaisons ont obtenu l'AMM européenne, respectivement en novembre 2018 et en août 2020 : une bithérapie de deuxième génération, le Symkevi®, seul modulateur indiqué pour les patients F508del/mutations résiduelles (ASMR de niveau 3), mais également pour les homozygotes F508del (ASMR 4) et une trithérapie, le Kaftrio® pour les patients homozygotes F508del et les F508/mutations minimales. Avec cette trithérapie qui à terme concernera 80% des malades non greffés pulmonaires, les résultats enregistrés, confirmés par les premières études en vraie vie, sont réellement spectaculaires (SMR important et ASMR de niveau 2), et marquent un véritable tournant dans la lutte contre la maladie. Mais ils ne sont toujours pas disponibles en France, leur prix n'étant pas encore fixé.

L'espoir suscité par tous ces modulateurs CFTR, tout particulièrement Kalydeco® et Kaftrio®, est considérable, largement relayé sur les réseaux sociaux.

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

La préservation de la fonction respiratoire est un élément clé du pronostic de la maladie. La prévention du déclin de cette fonction doit se faire au plus tôt, dès le plus jeune âge. Ainsi, les attentes des patients, et plus spécifiquement des parents de très jeunes patients, vis à vis des nouveaux modulateurs de la protéine CFTR à prescrire aux nourrissons, sont très fortes.

Pour les jeunes parents, un traitement qui empêche la dégradation de l'état de santé de leur nourrisson doit transformer la mucoviscidose, maladie génétique mortelle la plus fréquente en France, en une maladie chronique stabilisée. Une telle perspective, non encore démontrée faute d'un recul suffisant, doit permettre une amélioration très importante de la qualité de vie en réduisant le traitement symptomatique à un socle minimal encore à définir. La simple réduction des antibiothérapies, des hospitalisations, la disparition de symptômes contraignants et une bonne prise de poids, déjà bien documentés, nourrit cet espoir.

Un nouveau traitement comme Kalydeco® administré très tôt permettrait aux patients de retarder et très probablement d'éviter la greffe de poumons. Chaque année, en moyenne, environ 80 patients atteints de mucoviscidose sont transplantés.

4. Expériences avec le médicament évalué

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

4.1 D'après votre expérience du médicament et celle des autres malades, quelles sont les conséquences positives ou négatives de son utilisation?

Non applicable (le nombre de patients concernés doit être très limité, inférieur à 10 selon le registre national)

4.2 Si vous n'avez pas d'expérience de ce médicament, et que vous avez connaissance de la littérature, de résultats d'essais, ou de communications, quelles sont selon vous les attentes ou les limites ?

Pas d'expérience du traitement en France chez ces jeunes patients.

5. Information supplémentaire

Non applicable

6. Synthèse de votre contribution

Parmi les plus grandes difficultés du vécu avec la maladie, dès les premiers mois de vie, on compte les contraintes liées aux traitements quotidiens qui impactent fortement la qualité de vie, familiale au premier chef.

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

Kalydeco® répond, pour un nombre très limité de patients porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (mutations de classe III, dites gating) du gène CFTR mentionnées dans l'AMM, aux besoins et aux attentes des patients et de leurs parents en limitant la dégradation des fonctions respiratoires et par conséquent en allégeant voire en supprimant la lourdeur des traitements symptomatiques futurs.

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

Volet administratif

1. Informations générales sur l'association

Nom de l'association : **VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE**

Adresse postale: **181 RUE DE TOLBIAC 75013 PARIS**

Objet social : Aider les malades atteints de mucoviscidose et parvenir à la guérison de cette maladie

Principales activités :

- 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
- Contribuer à la diffusion des informations concernant le dépistage, le diagnostic et les méthodes modernes de traitement de la maladie, et favoriser l'information et la sensibilisation du public sur cette maladie
- Favoriser et organiser l'amélioration des soins et des traitements

Promouvoir la recherche scientifique

Décrivez vos adhérents: nombre, autres éléments de description ...

- Nombre d'adhérents au 1^{er} janvier 2021 : 7 000
- Plusieurs niveaux de cotisations selon statut
- Droits d'un adhérent : vote à l'Assemblée Générale, réception du magazine trimestriel, éventuellement représentant local

Type d'association : Association de patients agréée au niveau national.

L'agrément national de Vaincre la Mucoviscidose pour représenter les usagers du système de santé dans les instances hospitalières ou de santé publique a été renouvelé jusqu'au 10 août 2021, par un arrêté du ministère des Affaires sociales et de la Santé en date du 7 juillet 2016, paru au journal officiel du 17 juillet 2016.

Ce renouvellement fait suite au dépôt du dossier de renouvellement instruit par l'association auprès de la Direction générale de la santé début 2016.

Personnes contact pour les contributions : Anna Ronayette / Yves Béligné

Fonction : Responsable des programmes recherche clinique / Directeur administratif et financier

Email : aronayette@vaincrelamuco.org / ybeligne@vaincrelamuco.org

Téléphone : 01 40 78 91 94 / 01 40 78 91 54

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

2. Informations sur le financement et les autres liens d'intérêt

Détaillez les sources de financement et les montants pour chaque organisation (entreprises, institutions, fondations, ...) à l'origine d'un financement (dons, subventions, financements de projets, contrats, ...), pour l'année en cours et l'année passée.

Année 2019	Organisation	Montant	Pourcentage du budget pour l'année concernée
Dons et legs des particuliers	Collecte directe, ou lors des manifestations	6 724 682 €	52%
Recettes des manifestations	Manifestations nationales ou locales	2 298 755 €	18%
Dons et partenariats des associations (autres fonds privés)	Collecte directe ou lors des manifestations	2 965 290 €	22%
<i>Dont laboratoires pharmaceutiques</i>		<i>300 000 €</i>	<i>2,3%</i>
Subventions publiques	Lors des manifestations + provenance DGOS	210 430 €	2%
Autres produits		645 381 €	5%
Reprises diverses		149 528 €	1 %
TOTAL 2019		12 994 066 €	100 %

Année 2020 – Budget estimé 2020	Organisation	Montant	Pourcentage du budget pour l'année concernée
Dons et legs (pers. Physiques et morales)	Collecte directe ou lors des manifestations	9 350 000 €	78%
Recettes des manifestations	Manifestations nationales ou locales	556 000 €	5%
Partenariats associations et entreprises	Collecte directe ou lors des manifestations	1 273 000 €	10%
<i>Dont laboratoires pharmaceutiques</i>		<i>250 000 €</i>	<i>2%</i>
Subventions publiques	Lors des manifestations + provenance DGOS	193 000 €	2%
Autres produits		558 000 €	5%
Reprises diverses		16 000 €	-
TOTAL Budget 2020		11 946 000 €	100 %

- Budget total de l'association pour l'année passée (2019) : **11 777 038 € de dépenses et 12.994.066 € de ressources** (d'où résultat, affecté aux réserves, de 1 217 028 €)
- Budget total de l'association pour l'année en cours (2020) : **10 785 000 € de dépenses et 11.946.000 € de ressources** (d'où résultat estimé, à affecter sur réserves, de + 1 161 000 €)

Pensez-vous nécessaire de porter à la connaissance de la HAS d'autres liens qui pourraient constituer un conflit d'intérêt ? **Non, pas à notre connaissance.**

Date : 09 03 2021

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