

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 : Kaftrio® en association avec Kalydeco®

Indication(s) du médicament concernée(s) :

Traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus porteurs d'au moins une mutation F508del du gène CFTR, sur la base de l'adjonction des données de la population hétérozygote pour la mutation F508del du gène CFTR et porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation dites « gating » ou d'une mutation à fonction résiduelle.

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 présent formulaire, Vaincre la Mucoviscidose s'est basée sur sa connaissance de la maladie du fait de son expérience dans les domaines du soin, de la recherche et de la qualité de vie des patients. Concernant plus particulièrement l'expérience du traitement de Kaftrio® **un appel à témoignages a été lancé (août 2021)** auprès de patients par l'intermédiaire des soignants des Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM). Des questionnaires *ad hoc* ont été élaborés pour recueillir les témoignages et adressés par mail, par l'intermédiaire des soignants des CRCM aux patients concernés.

Deux types de questionnaires ont été élaborés afin de recueillir les témoignages :

- Un questionnaire destiné aux patients ayant pris part, sur 12 semaines, à l'essai clinique d'évaluation de Kaftrio® chez les patients hétérozygotes porteurs d'une mutation F508del accompagnée d'une mutation résiduelle ou gating (référence VX18-445-104). En France, 23 patients ont été inclus dans cet essai ;

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

- Un questionnaire destiné aux patients traités par Kaftrio® via une Autorisation temporaire d'utilisation nominative (ATUn), mise en place en décembre 2019, porteurs d'une mutation F508del accompagnée d'une mutation autre qu'à fonction minimale. En effet, l'association a eu connaissance du fait qu'un certain nombre de patients hétérozygotes porteurs d'une mutation F508del +une mutation non fonction minimale ont pu bénéficier d'une ATU nominative, du fait de leur état de santé très dégradé.

NOTA BENE :

Pour pouvoir participer à l'essai clinique les patients avaient dû répondre à des critères d'inclusion et de non inclusion très précis (tels qu'un VEMS compris entre 40 et 90%, l'absence d'infection pulmonaire avec des organismes associés à un déclin plus rapide de l'état pulmonaire...) de façon à ce que la population totale étudiée dans le cadre de l'essai soit homogène.

A l'inverse, pour bénéficier de l'ATUn, les patients présentaient un état de santé très dégradé (VEMS < 40% sur plusieurs mois, dénutrition, oxygéno-dépendance, antibio-requérance parentérale quasi continue, projet de greffe pulmonaire, etc.).

Ces 2 populations de patients étant différentes, le recueil ainsi que l'analyse de leurs témoignages ont dû être faits séparément.

Une synthèse des **20 réponses** de ces deux populations a été réalisée et intégrée au questionnaire (voir 4.1).

L'ensemble des témoignages complets (anonymes) des patients ou parents, ainsi que les 2 types de questionnaires utilisés, sont à votre disposition.

Bien que l'appel à témoignages ait dû être lancé en pleine période estivale, de congés pour les patients mais aussi pour les soignants, il a reçu un très bon accueil. Nous avons pu recueillir un nombre de témoignages non négligeable (environ 50% des patients concernés), preuve de la sensibilisation des soignants et des patients/parents autour de l'accès aux nouvelles thérapies pour tous les patients.

Quelles sont les personnes qui ont joué un rôle significatif dans la production de la contribution ?
Des professionnels de santé, des salariés de l'association et des patients.

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

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

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 F508del (retrouvée en France en au moins un exemplaire chez 83% des patients).

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

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 ont contribué à l'allongement de l'espérance de vie. L'âge médian au décès a progressé et est maintenant de 34 ans (données 2019 du Registre Français de la mucoviscidose).

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 30,3% des adultes, mais aussi des atteintes digestives, hépatiques, métaboliques, rénales, ostéoarticulaires. 7280 patients sont recensés en 2019 par le Registre français de la mucoviscidose dont 58,6% d'adultes avec une proportion de plus de 40 ans à 13,8%.

Maladie multi systémique, ses symptômes sont divers et nombreux, ils impactent tous la qualité de vie. Les principaux symptômes sont respiratoires (respiration difficile à l'effort et/ou au repos, essoufflement, toux fréquente, quintes de toux responsables de fuites urinaires, bronchorrhée, crachats épais...) et digestifs (douleurs abdominales, troubles nutritionnels, difficultés alimentaires précoces, diarrhée grasseuse, constipation, 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. Ainsi, en France environ 900 (~ 12%) patients atteints de mucoviscidose sont porteurs d'un greffon, et majoritairement les greffes sont des transplantations bi-pulmonaires.

Les soins sont quotidiens et peuvent prendre jusqu'à 2 h voire plus en période d'aggravation, ce qui nécessite une organisation très chargée de la journée (temps pour les aérosols avant d'aller à l'école/au travail, planification des séances de kinésithérapie, prise pluri-quotidienne d'une vingtaine de médicaments, etc.).

Face au risque de surinfection, des cures d'antibiotiques peuvent être nécessaires avec un allongement du temps dédié aux soins (jusqu'à 6 heures par jour). L'essoufflement et la fatigue chronique liés à la maladie peuvent rendre les déplacements difficiles (réduction sensible du périmètre de marche, difficultés à monter les escaliers) mais aussi la réalisation de tâches du quotidien comme prendre une douche, faire le ménage et/ou ses courses.

Pour des parents « muco » à la santé dégradée, jouer avec leurs enfants, les accompagner à l'école ou tout simplement s'occuper d'eux devient parfois impossible.

Au quotidien, la sensibilité aux infections broncho-pulmonaires impose de respecter certaines règles d'hygiène (lavage des mains, nettoyage rigoureux des appareils pour les aérosols, port d'un masque, etc.) et le maintien d'un environnement respiratoire sain (par exemple éviction du tabac).

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

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

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

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 dans un cadre professionnel ou intime, perturbation de l'image corporelle (cicatrices, gastrostomie, site veineux implantable sous la peau, hippocratisme digital, maigreur...). Des problèmes de stérilité, mais aussi d'incontinence urinaire et/ou fécale peuvent troubler les relations au sein du couple.

L'anxiété et la dépression touchent les jeunes et les adultes à des fréquences telles qu'elles nécessitent d'être dépistées systématiquement et régulièrement, non seulement chez les patients, mais aussi chez les parents. Elles ont un impact important sur la qualité de vie, mais également sur l'adhérence aux traitements et entraînent des coûts plus importants en termes de soins.

Il est à noter qu'en cette période de crise sanitaire liée à l'épidémie COVID-19, la crainte du risque infectieux et l'anxiété vis-à-vis du milieu extérieur ont grandi chez les patients et ont exacerbé l'isolement social et la lourdeur de la maladie au quotidien.

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

L'annonce du diagnostic de la mucoviscidose est vécue comme un bouleversement pour la famille et l'entourage proche. En outre, l'évolutivité de la maladie conduit à des annonces douloureuses jusqu'à la nécessité d'entamer un parcours de greffe.

Les traitements lourds et la prise en charge conséquente affectent tous les aspects de la vie familiale au quotidien. Parents, grands-parents, frères, sœurs et conjoint (qui constituent les aidants familiaux) sont très sollicités pour les soins à la maison et en dehors, pour l'accompagnement aux visites dans les CRCM avec un risque d'équilibre familial bouleversé. La famille doit parfois déménager pour se rapprocher des structures sanitaires adaptées.

Des préoccupations financières, techniques et administratives peuvent aussi survenir. De nombreux adultes en situation de handicap respiratoire sévère vivent de la seule Allocation adulte handicapé (AAH).

Enfin, le caractère génétique de la maladie entraîne souvent une culpabilité des parents et des grands-parents et est susceptible d'impacter les relations familiales avec la crainte de pouvoir transmettre la maladie, voire d'en être atteint.

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 ?

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

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

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

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

La prise de tous ces traitements nécessite un temps considérable, jusqu'à 2 heures par jour pour certains patients, jusqu'à 6 heures en période d'exacerbation.

La transplantation pulmonaire et les traitements immunsupresseurs constituent une possibilité thérapeutique essentielle, en cas d'insuffisance respiratoire majeure, néanmoins les traitements sont lourds et les effets secondaires importants.

Le nombre de greffons a augmenté depuis quelques années et la survie des patients après la greffe s'améliore. Si la situation progresse, certaines problématiques avec un impact fort sur la vie des patients sont encore bien présentes : rejet chronique, apparition de pathologies nouvelles (cancer notamment), retentissement psychologique, douleurs pré- et post-greffe, etc...

La problématique la plus importante étant le rejet chronique du greffon qui entraîne la perte progressive de celui-ci et la seule solution devient alors une nouvelle transplantation, avec les problèmes techniques et éthiques qu'elle pose.

La survie à long terme de la transplantation pulmonaire reste malheureusement de 66.7% à 1 an et 52.4 % à 5 ans (rapport 2019 de l'Agence de la biomédecine) et est limitée par ce rejet chronique.

La conjugaison de tous ces traitements et d'une prise en charge précoce dans les CRCM a conduit à des progrès considérables et à une augmentation de l'espérance de vie. Aujourd'hui plus de 50% des patients sont des adultes.

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

Depuis 2012, de nouveaux traitements modulateurs de la protéine CFTR ont été mis sur le marché et sont commercialisés par le laboratoire Vertex Pharmaceuticals:

Kalydeco® : premier traitement activateur de la protéine CFTR qui 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 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, S549R.

Kalydeco® est sans contexte un traitement qui améliore les capacités respiratoires des patients, mais il est indiqué uniquement pour les patients avec une mutation « gating » (dite de « portail ») soit environ 2,4% des malades d'après les données 2019 du Registre Français de la mucoviscidose.

Orkambi® (bithérapie associant un correcteur et un activateur de la protéine) : a obtenu une AMM européenne en novembre 2015, pour des patients âgés de 12 ans et plus porteurs de 2 mutations F508del. Depuis décembre 2019, il peut être prescrit aux patients homozygotes F508del à partir de 2 ans.

Symkevi® (associé à Kalydeco®): bithérapie associant un correcteur et un activateur de la protéine qui a obtenu une AMM européenne en novembre 2018 pour des patients âgés d'au moins 12 ans, homozygotes pour la mutation F508del ou porteurs d'une mutation F508del et d'une mutation à fonction résiduelle .

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

L'extension de l'AMM a été obtenue pour les patients de 6-11 ans homozygotes pour la mutation F508del ou porteurs d'une mutation F508del et d'une mutation résiduelle. L'évaluation par la HAS est en cours afin que cette extension puisse être effective en France.

Kaftrio® (associé à Kalydeco®): médicament qui correspond à une trithérapie et qui a obtenu en août 2020 une AMM européenne pour les patients de 12 ans et plus homozygotes pour la mutation F508del ou porteurs d'une mutation F508del et d'une mutation à fonction minimale. Le médicament a obtenu son remboursement en France dans cette indication le 3 juillet 2021.

L'AMM a fait l'objet de 2 extensions :

- pour une indication plus large, c'est-à-dire pour les patients de 12 ans et plus ayant au moins une mutation F508del (quelle que soit la nature de la seconde mutation),
- pour les patients de 6-11 ans ayant au moins une mutation F508del).

L'évaluation par la HAS est en cours afin que ces extensions soient effectives en France.

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 de pronostic de la maladie. La prévention du déclin de cette fonction doit se faire le plus tôt possible.

Ainsi, les attentes des patients vis à vis de nouveaux modulateurs de la protéine CFTR sont très fortes et ce d'autant que ces médicaments sont accessibles dans d'autres pays européens depuis plus longtemps qu'en France.

Pour les patients, un traitement qui améliore leur état de santé et stabilise leur maladie est primordial. L'espoir repose sur un médicament qui réponde à cette attente tout en réduisant leurs contraintes de soins quotidiennes et en diminuant le nombre de leurs hospitalisations, plus globalement un traitement qui transforme leur qualité de vie.

La transplantation pulmonaire est actuellement la seule alternative de soins en cas d'insuffisance respiratoire majeure chez les patients atteints de mucoviscidose. Chaque année, en moyenne, une centaine de patient sont transplantés (chiffre stable depuis 2010). Selon les données 2019 du Registre Français de la mucoviscidose, environ 12 % des patients sont greffés et la majorité des greffes est bi-pulmonaire. Depuis la mise en place de l'accès compassionnel au Kaftrio®, le nombre de greffes pulmonaires pour mucoviscidose a spectaculairement reculé, bien au-delà de la réduction de l'activité de transplantation imputable à la pandémie (données ABM en 2020 : nombre de greffes pulmonaires réduit de 26%, versus -54% pour l'indication mucoviscidose).

Un traitement qui améliore l'état de santé et empêche la dégradation de la fonction respiratoire permettrait aux patients de repousser et peut-être même d'éviter la greffe de poumons.

Mais la communauté des patients espère que tous pourront bénéficier d'un traitement efficace, y compris les mutations rares non associées à la F508del, y compris les codons stop sur les deux allèles, y compris les greffés pulmonaires.

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

4. Expériences avec le médicament évalué

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

L'appel à témoignages de patients F508del/mutation autre qu'à fonction minimale a permis de recueillir les réponses suivantes :

12 réponses de patients bénéficiant du Kaftrio® via leur participation à l'essai clinique et 8 réponses de patients ayant pu de façon exceptionnelle bénéficier de Kaftrio® via l'ATU nominative. Au total, nous avons recueilli 20 témoignages.

Nous présentons ci-après :

- I. la synthèse des réponses des patients ayant participé à l'essai clinique
- II. la synthèse des réponses des patients bénéficiant de l'ATU

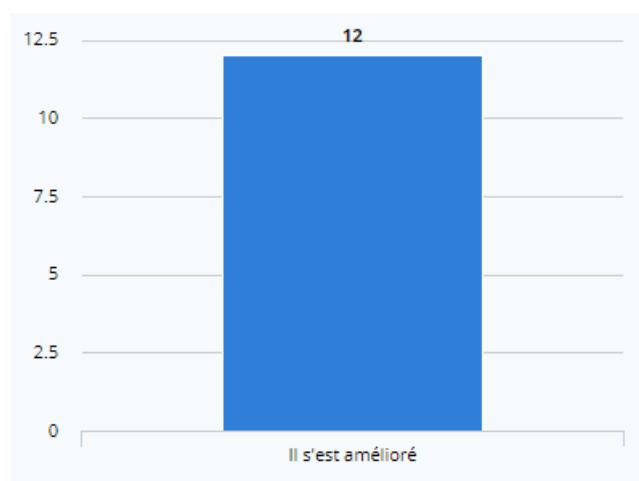
Des verbatims (présentés dans des encadrés) peuvent, le cas échéant, compléter la présentation des données.

I/ Ressenti des patients sous Kaftrio® via un essai clinique de phase 3 : analyse pour 12 patients.

La médiane d'âge pour ces 12 patients est de 43 ans et ils sont, en moyenne, sous traitement depuis 17 mois (médiane de traitement = 18 mois). Ces patients ont été sélectionnés selon des critères d'inclusion et de non inclusion très précis (tels qu'un VEMS compris entre 40 et 90%, absences d'infections...) de façon à ce que la population totale étudiée dans le cadre de l'essai soit homogène.

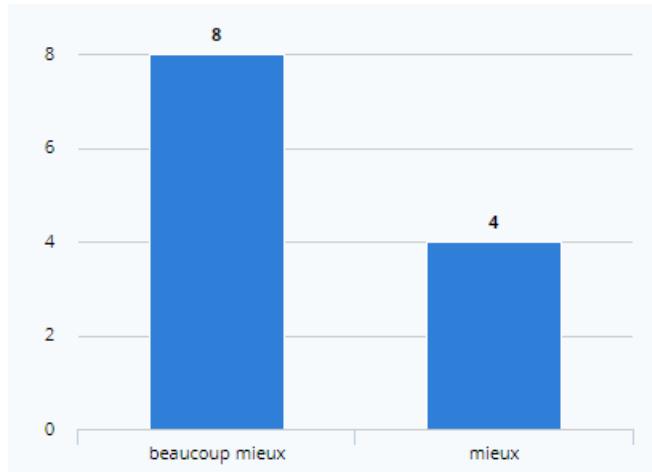
100% des patients observent que leur état de santé s'est nettement amélioré depuis la prise du traitement. Les patients mentionnent des effets bénéfiques sur les atteintes principales (pulmonaire et digestive) impressionnantes.

« Que pensez-vous de votre état de santé depuis le début de Kaftrio® ? Il s'est amélioré/ il s'est stabilisé/ il s'est dégradé»

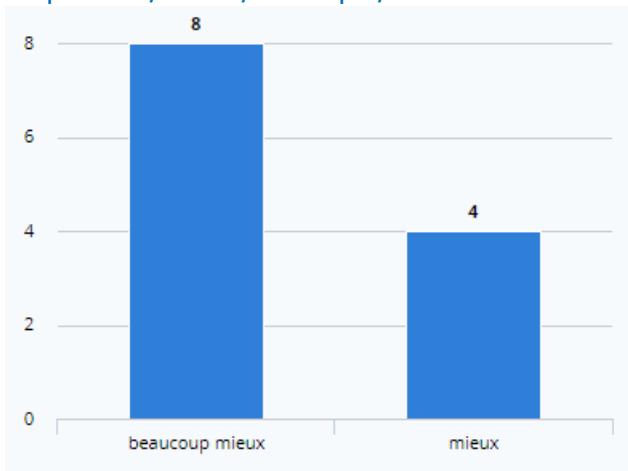


Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

« Globalement, depuis le début de votre traitement, comment vous sentez-vous? beaucoup mieux/mieux/identique/moins bien»



« Depuis le début Kaftrio®, quelles sont les conséquences de son utilisation sur l'évolution de vos symptômes respiratoires (VEMS, toux, essoufflement, aspect des crachats, nombre de séance de kinésithérapie ...) ? beaucoup mieux/mieux/identique/moins bien»



« J'ai commencé par beaucoup expectorer comme si un drainage bronchique involontaire s'opérait spontanément et avait nettoyé mes bronches. Crachats très épais verts et très abondants sans que j'ai eu à recourir à des séances de kiné supplémentaires (soit 1 à 2 par semaine). Je ne suis plus essoufflée pour rien. Je marche mieux, je monte plus facilement les escaliers...Depuis je ne tousse quasi plus ou de manière quasi anecdotique. »

« VEMS en très forte hausse dès le début du traitement (+20% presque immédiatement) et très stable sur la durée. Plus aucune toux, crachat devenus transparents du jour au lendemain, absence d'hémoptysies, de cure IV... Plus besoin de kinésithérapie (1-2 séances par semaine avant), de TOBI/Cayston, ni même de toilette bronchique quotidienne (absence de mucosités dans les bronches). Une véritable renaissance, et un gain de temps considérable au quotidien (minimum 45 min par jour) !! »

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

« VEMS amélioré de 55% à 90 % et stable, très peu de sécrétions, quasiment plus de toux »

« Je me sens beaucoup mieux, je ne tousse plus du tout, je me sens plus "normal" et c'est un soulagement quotidien !! »

« VEMS proche des 80%, au début il était à 55Plus de toux ni crachat »

Sur le plan digestif, les patients rapportent une bonne prise de poids et une augmentation de l'appétit.

La prise du traitement est jugée simple par la majorité des patients ayant témoigné.

Un patient a dû interrompre Kaftrio® du fait d'un effet indésirable lié au traitement (nombreuses douleurs articulaires avec gonflements) et au moment du témoignage le traitement n'avait pas été repris. En remplacement de Kaftrio®, Symkevi® a été prescrit à ce patient qui constate une moindre efficacité.

3 patients rapportent des effets indésirables susceptibles d'être liés à Kaftrio®, mais qui n'ont pas entraîné de modifications du traitement.

Coté qualité de vie, elle est nettement améliorée avec tout d'abord, pour la majorité des patients, une baisse (voire une absence) des hospitalisations pour exacerbation et un moindre recours aux traitements symptomatiques (plus de cure d'antibiotiques en IV pour certains des patients, moins de kinésithérapie respiratoire, moins d'aérosols...).

« Je n'ai plus fait d'infection ! » « Je n'ai plus eu besoin de cure »

« 0 cure d'ATB en 2 Ans avant c'est une cure tous les 10 mois. »

L'amélioration des symptômes pulmonaires est à l'origine d'un bien meilleur sommeil qui devient pleinement réparateur et dont les conséquences retentissent de façon positive sur la qualité de vie des patients à tous niveaux (social, professionnel, et personnel).

Ainsi, de façon générale tous les patients rapportent un l'impact positif de Kaftrio® sur leur vie :

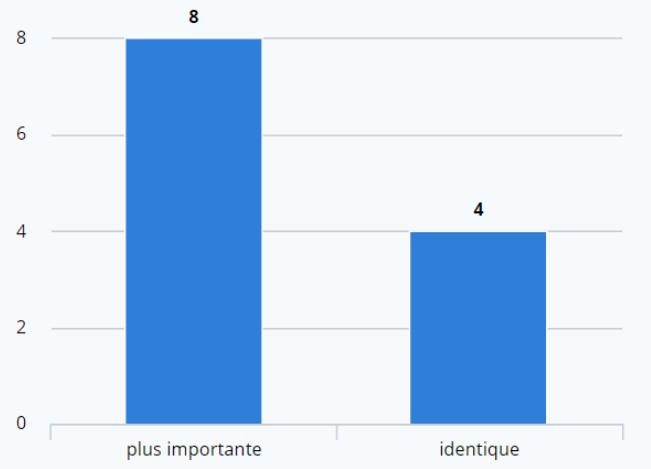
« J'ai toujours travaillé à temps plein mais avant le traitement par Kaftrio, cela me demandait beaucoup d'efforts. Depuis le début de Kaftrio, je ne rentre plus du travail épuisée comme c'était le cas avant et je ne passe plus mes weekends et mes vacances à dormir pour récupérer de la fatigue accumulée.

Par ailleurs, mes études pourront être définitivement finalisées d'ici quelques semaines grâce à l'énergie récupérée depuis le début de ce traitement. Cela aurait été impossible sans ce traitement, je n'en avais plus l'énergie. En conséquence, je serai probablement amenée à évoluer professionnellement à moyen terme. »

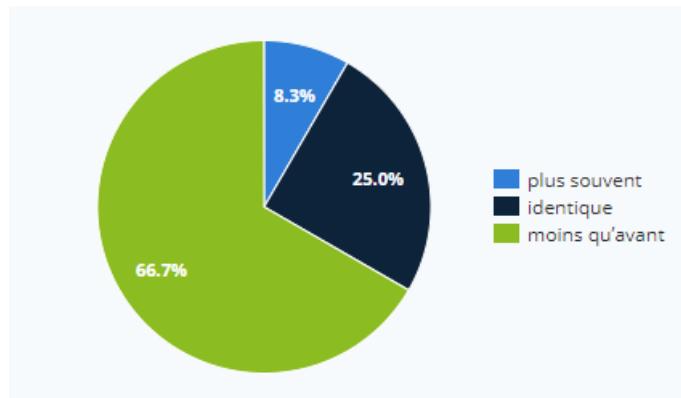
Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

La prise de poids, l'absence de toux et d'infections, la baisse du temps passé à se soigner contribuent à une meilleure perception de leur image. Et cela a un impact positif sur les relations avec l'entourage (professionnel et personnel).

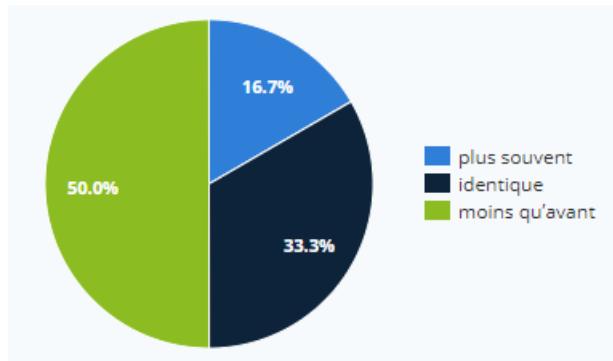
« Comment est votre vie sociale (activités de loisirs et culturelles, sorties avec des amis ou la famille, voyage) depuis le début du traitement ? plus importante/identique/moins importante »



« A ce jour, et en comparaison à la période « avant Kaftrio® », est-ce qu'il vous arrive de vous sentir fatigué(e) ? »

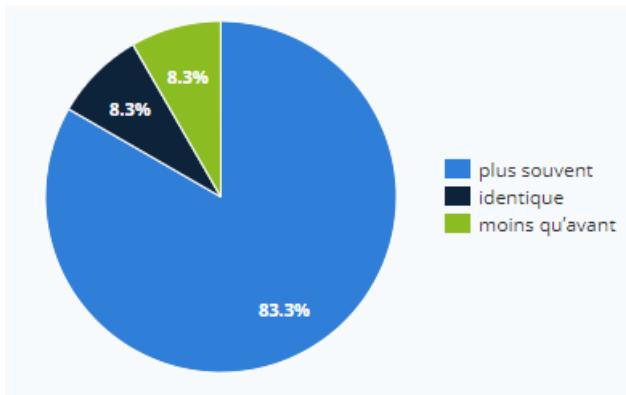


« A ce jour, et en comparaison à la période « avant Kaftrio® », est-ce qu'il vous arrive de vous sentir triste ? »

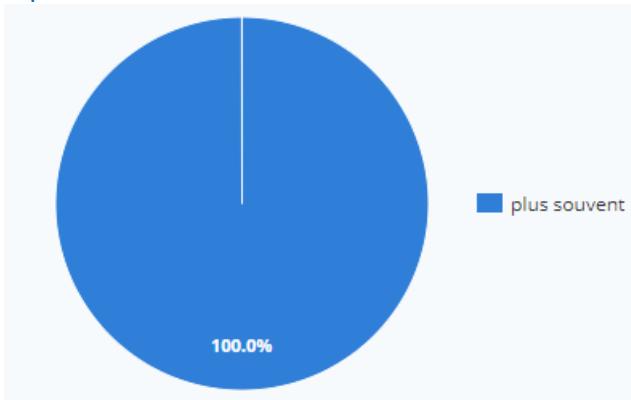


Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

« A ce jour, et en comparaison à la période « avant Kaftrio® », est-ce qu'il vous arrive de vous sentir plein(e) d'énergie? »



« A ce jour, et en comparaison à la période « avant Kaftrio® », est-ce qu'il vous arrive de vous sentir capable de faire les efforts physiques importants comme courir, faire du sport ? plus souvent/identique/moins qu'avant»



En conclusion, de façon globale l'expérience du traitement Kaftrio® chez ces 12 patients ayant participé à l'essai clinique met en lumière des conséquences positives pour l'ensemble des patients, qui perdurent au-delà de la durée de l'essai. Les patients indiquent que Kaftrio® a changé leur vie, qu'ils mènent maintenant une vie quasi normale, car ils sont en mesure de faire tout ce qu'ils souhaitent faire, ce qui n'était pas le cas avant le traitement. Un allégement très significatif des soins leur permet de faire d'autres choses et notamment d'être plus disponibles pour leur entourage. La transformation de l'aspect physique contribue à une meilleure condition physique et à des relations sociales plus favorables.

On peut cependant observer que pour un petit nombre de patients, le bénéfice psychologique n'est pas immédiatement corrélé à l'amélioration de l'état de santé. Ce phénomène paradoxal a déjà été observé avec les succès de la greffe pulmonaire, ce qui nécessite un soutien pour accompagner des projets de vie auxquels certains n'étaient pas préparés.

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

Voici des verbatim représentatifs des réponses données par les patients à la question « comment décririez-vous l'impact de Kaftrio® sur votre qualité de vie ? » :

« Kaftrio m'a permis d'avoir une amélioration majeure de ma qualité de vie. Il m'a permis de démarrer réellement une deuxième vie. Avant Kaftrio, j'étais épuisée et mon seul objectif était de maintenir un emploi à temps complet. Ce n'était pas tous les jours facile mais cela me raccrochait à la société et cela me permettait de garder un pied dans la vie. Aujourd'hui, tout est plus facile : se rendre au travail, travailler mais aussi profiter de la vie : voir des amis, voyager, s'investir dans des associations, faire des projets de vie à 6 mois, à 1 an, à 2 ans. Je n'ai plus peur de planifier et de me projeter. Ce changement est perceptible par mon entourage et mes collègues. Après des mois de télétravail, de retour au bureau, mes collègues qui ne connaissent pour la plupart rien de ma situation m'ont dit qu'ils trouvaient que quelque chose avait changé en moi. Certains m'ont demandé si j'allais me marier, d'autres si j'étais enceinte. Une collègue m'a même dit : "Comment peux-tu être aussi en forme un vendredi à 18h" ? J'ai simplement répondu à toutes ces personnes que je vivais simplement ma plus belle vie. »

« Une véritable renaissance ! Il s'agit clairement d'un traitement révolutionnaire, qui a non seulement agi de façon spectaculaire sur le plan physique (poumons, digestion, système immunitaire), mais qui a aussi réduit considérablement le "poids" psychologique de la maladie sur mes épaules (contraintes, traitements). Et ça, ça n'a pas de prix... »

« Une vraie chance, car aujourd'hui je ne serai certainement pas dans l'état dans lequel je suis. Une résurrection. »

« Ce médicament permet d'avoir une vie sociale beaucoup plus normale
Moins de toux. Moins de temps à passer à faire de la kiné respiratoire ou d'autres soins
Stabilisation du VEMS et moins d'antibiothérapies. Cela est une RÉELLE AVANCÉE !!!! »

II/ Ressenti des patients sous Kaftrio® via une ATUn : analyse pour 8 patients.

A ce jour en France, quelques patients porteurs d'une mutation F508del associée à une mutation fonction résiduelle ou gating ont pu bénéficier de Kaftrio® via l'ATUn.

Suite à notre appel à témoignage 8 de ces patients ont témoigné.

La médiane d'âge pour ces patients est de 41 ans et ils sont, en moyenne, sous traitement compassionnel depuis 12 mois (médiane de traitement = 13 mois). L'âge médian témoigne de la moindre sévérité globale de la mucoviscidose chez les patients porteurs de mutations à fonction minimale ou gating, y compris les hétérozygotes composites.

4 patients n'ont pas connaissance de la nature de leur seconde mutation et les 4 autres ont un profil « F508del/mutation à fonction résiduelle ».

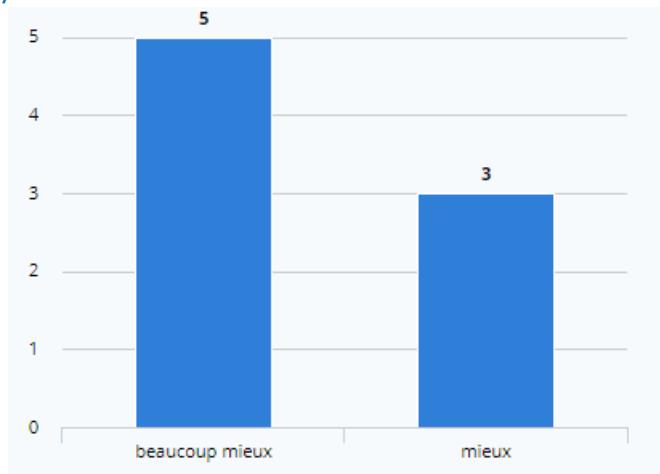
Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

Tous les patients observent que leur état de santé s'est amélioré.

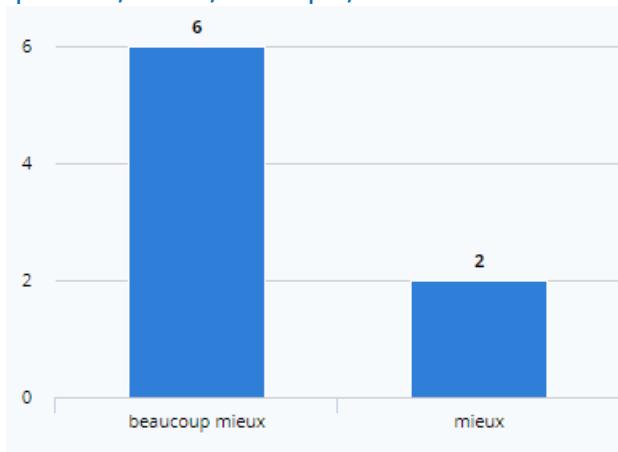
Comme attendu l'effet de Kaftrio® est positif sur de nombreux aspects. La toux, les sécrétions, la prise de poids, le nombre de cures d'antibiotique en IV, le nombre d'hospitalisation pour exacerbation...ect. Les patients reconnaissent tous une nette amélioration de leur qualité de vie qui leur permet de mieux se projeter dans l'avenir.

Sur les 8 patients qui ont témoigné 4 ont apporté une réponse à la question sur un éventuel projet de greffe. 3 patients ont déclaré avoir été concernés par un projet de greffe, le bilan pré-greffe étant réalisé ou programmé. Pour ces 3 patients le projet de greffe est caduc dès les premières semaines de traitement.

« Globalement, depuis le début de votre traitement, comment vous sentez-vous? beaucoup mieux/mieux/identique/moins bien»

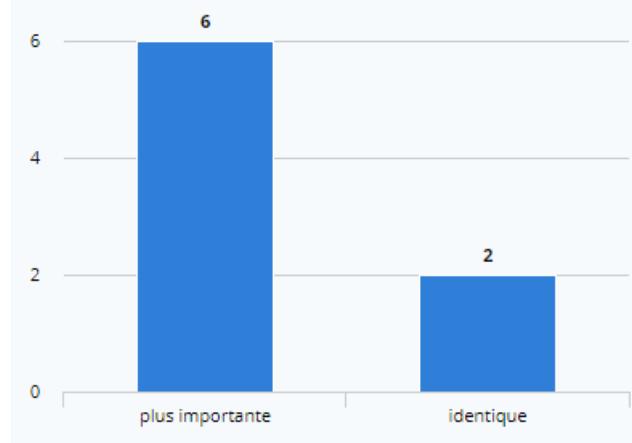


« Depuis le début Kaftrio®, quelles sont les conséquences de son utilisation sur l'évolution de vos symptômes respiratoires (VEMS, toux, essoufflement, aspect des crachats, nombre de séance de kinésithérapie ...) beaucoup mieux/mieux/identique/moins bien? »

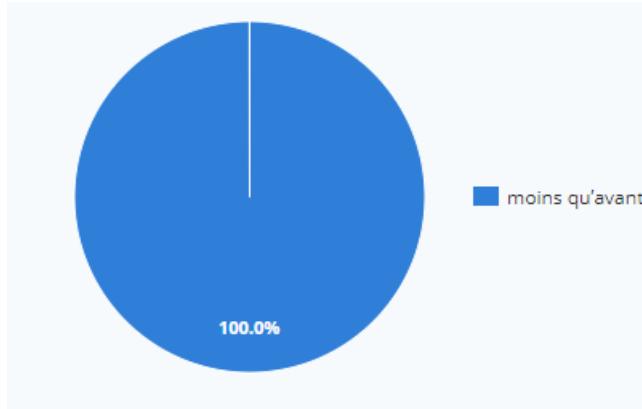


Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

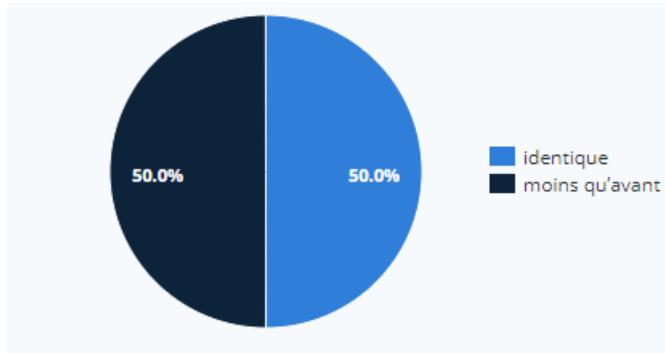
« Comment est votre vie sociale (activités de loisirs et culturelles, sorties avec des amis ou la famille, voyage) depuis le début du traitement ? plus importante/identique/moins importante»



« A ce jour, et en comparaison à la période « avant Kaftrio® », est-ce qu'il vous arrive de vous sentir fatigué(e)? plus souvent/identique/moins qu'avant»

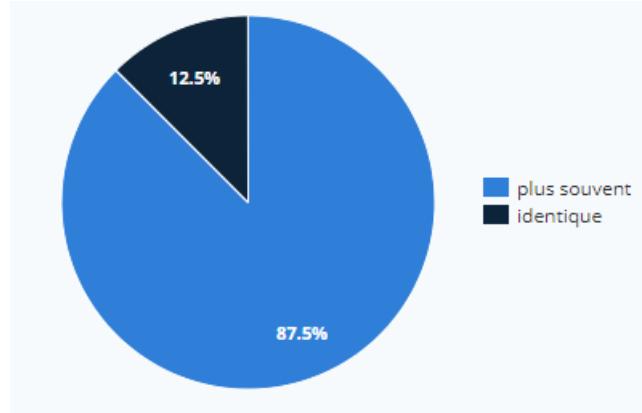


« A ce jour, et en comparaison à la période « avant Kaftrio® », est-ce qu'il vous arrive de vous sentir triste ? plus souvent/identique/moins qu'avant»

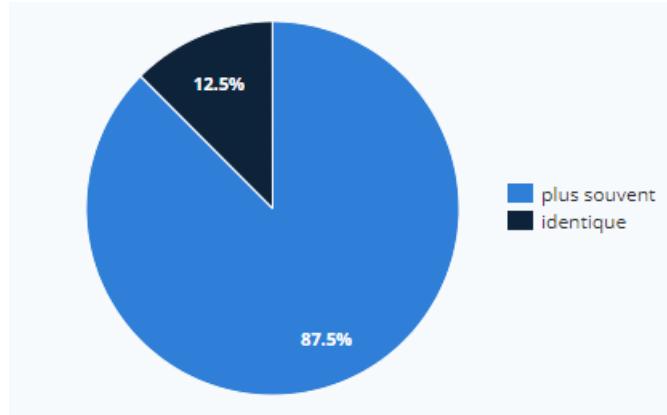


Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

« A ce jour, et en comparaison à la période « avant Kaftrio® », est-ce qu'il vous arrive de vous sentir plein(e) d'énergie ? plus souvent/identique/moins qu'avant»



« A ce jour, et en comparaison à la période « avant Kaftrio® », est-ce qu'il vous arrive de vous sentir capable de faire les efforts physiques importants comme courir, faire du sport ? plus souvent/identique/moins qu'avant»



Voici des verbatim représentatifs des réponses données par les patients à la question « comment décririez-vous l'impact de Kaftrio® sur votre qualité de vie ? » :

« VEMS en hausse de 10%.

Une seule séance de kiné/crachats par jour et aucune toux le reste de la journée »

« la fin de l'oxygène-dépendance, une saturation jamais atteinte auparavant, une baisse de la fatigue chronique »

« Moins d'exacerbation depuis et plus faciles à gérer (pas d'antibiotiques nécessaires) »

Plus d'exacerbation depuis 1 an contre 2 fois par mois avant.

« Prise de poids bénéfique sur mon apparence physique ! »

J'ai rapidement repris du poids, 3 mois après le début de Kaftrio, j'ai totalement arrêté d'utiliser la nutrition entérale par sonde que j'avais depuis 7ans environ.
L'appétit est bien meilleur et manger devient un plaisir !

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

« J'oublie que je suis malade, malgré ma dépendance à l'O2 à la déambulation, à l'effort. Je ne suis plus "focus" sur l'approche de la limite d'âge pour aller à la greffe. J'ai une meilleure gestion de l'imprévu, moins d'angoisse. J'ai l'esprit plus léger, donc plus disponible pour gérer de façon plus objective les événements de la vie. Tout cela est possible parce que je suis libérée du poids d'un corps qui souffre. »

« Kaftrio m'a permis de retrouver une vie normale et d'envisager un avenir. »

« La qualité de vie a incontestablement augmenté le premier semestre après le début du traitement pour connaître ensuite une stabilisation. Mais cette seule amélioration permet désormais d'envisager l'avenir de manière plus sereine. »

« Plus d'énergie et donc de confiance pour entreprendre de nouvelles choses »

Depuis le traitement je peux m'impliquer d'autant plus dans mes stages en entreprises, je peux également être plus active et investie dans mes études. J'ai l'impression d'y voir plus de sens. J'ai pu partir en échange universitaire à l'étranger ce qui n'aurait pas été possible sans Kaftrio.

5. Information supplémentaire

Communiquer toute information supplémentaire pouvant aider les membres de la commission dans leur évaluation.

6. Synthèse de votre contribution

Les plus grandes difficultés du vécu des patients sont autant la sévérité et la complexité de la maladie, la limitation de l'espérance de vie que les contraintes liées aux traitements quotidiens qui impactent fortement la qualité de vie, familiale et professionnelle. Quand l'état de santé se dégrade, le pronostic vital est en jeu et en situation d'insuffisance respiratoire avancée, la seule alternative thérapeutique est la transplantation pulmonaire.

Les thérapeutiques actuelles ont été jusqu'à très récemment (juillet 2021), pour la majorité des patients, uniquement symptomatiques et n'ont pas d'impact significatif sur la survenue d'épisodes d'exacerbations respiratoires, sur le déclin de la fonction respiratoire et la survenue de comorbidités.

Kaftrio® répond aux besoins et aux attentes des patients en améliorant très nettement, non seulement les marqueurs biologiques et cliniques mais aussi la perception par les patients mêmes de leur état de santé et de leur qualité de vie. Ces derniers aspects sont difficilement rapportés par les essais cliniques.

Dans un contexte où les patients et les proches ont accès à une information globalisée, qui véhicule énormément d'espoirs avec la perspective de médicaments innovants, l'extension de l'accès à Kaftrio® est attendue, par les patients qui savent pouvoir en tirer un bénéfice du fait de leur profil génétique. Cette attente est couplée à une impatience tout à fait compréhensible, car l'extension de cet accès représente un gain de chances et pour certains, qui ne rentraient pas

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

dans les critères de sévérité du programme compassionnel (désormais clos), la seule chance d'éviter une transplantation pulmonaire.

Le retour d'expérience des patients F508del/mutation résiduelle ou gating (peu nombreux en France) ayant pu bénéficier du Kaftrio® est sans ambiguïté que ce soit dans le cadre de l'essai clinique ou de l'ATUn.

L'étude, via les témoignages, de ces 2 populations de patients aux caractéristiques différentes montre que leur ressenti par rapport à leur état de santé évolue dans le même sens, même si le petit nombre de témoignages (n=20) n'autorise pas la moindre analyse statistique. Cf. tableau ci-dessous.

L'ensemble des paramètres de la santé connaît une évolution très significative et pour certains spectaculaire. Pour ce qui concerne les aspects symptomatiques de la maladie (capacité respiratoire, troubles digestifs, diabète), ce n'est pas uniquement la stabilisation, mais une amélioration très sensible qui est rapportée. Elle est vécue pour certains comme une « renaissance » ou « résurrection » à l'instar des patients qui subissent une greffe. Ces résultats sont constatés tant chez les patients ayant eu le traitement via l'ATUn que chez ceux ayant bénéficié de Kaftrio® via l'essai clinique. L'administration du traitement, sous forme de deux prises de comprimés par jour, constitue une véritable libération comparativement à la lourdeur quotidienne de leur traitement de fond. Le profil de sécurité du Kaftrio® est jugé très bon, même si un patient sur les 20 a dû interrompre son traitement pour un événement indésirable grave malgré une indéniable efficacité. Ces améliorations ont pour conséquence une diminution très sensible pour la plupart des hospitalisations, de traitements lourds tels que des cures d'antibiotiques en IV, et pour la plupart une réduction empirique de la kinésithérapie respiratoire.

Enfin, la restitution faite par les patients (tous sous traitement depuis au moins un an) suggère un maintien dans le temps de l'amélioration de l'état de santé.

Ce traitement a un impact sur l'équilibre psychologique des patients, qui considèrent majoritairement se sentir moins angoissés, alors qu'ils savent pourtant que ce traitement ne les guérit pas. C'est aussi l'estime de soi qui revient, notamment grâce à la prise de poids réelle pour la quasi-totalité des patients. Ce traitement a un impact réel sur la qualité de vie des patients qui reprennent une activité physique plus importante et développent très majoritairement leur vie sociale. Pour une bonne part, envisager de nouveau des projets (scolaires, professionnels, maternité...) est possible, même si un accompagnement sera nécessaire pour certains.

Enfin, l'élargissement de l'indication du Kaftrio® à tous les patients porteurs d'au moins une mutation F508del en facilitera la prescription, sans avoir à se préoccuper de la classification de certaines mutations rares (fonction minimale, fonction résiduelle, gating) comme c'est le cas aujourd'hui.

Tableau rapportant la synthèse des données issues des témoignages des patients de l'essai clinique et en ATUn :

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

	I/ Patients « essai clinique » (N=12)	II/ Patients « ATUn » (N=8)
médiane âge	43 ans	41 ans
médiane durée traitement	18 mois	13 mois
Ressenti sur l'état de santé	Nettement amélioré, les patients se sentent mieux	
Le VEMS, les symptômes respiratoires	En très nette amélioration, quasi plus de toux, de crachats, d'essoufflements	
Le digestif	Identique pour 7 patients, mieux pour 3 et beaucoup mieux pour 2	Identique pour 5 patients, mieux pour 1 et beaucoup mieux pour 2
Prise de poids	beaucoup mieux pour 3 patients, mieux pour 7, identique ou moins bien pour 2	beaucoup mieux pour 3 patients, mieux pour 4 et moins bien pour 1
Les hospitalisations	en baisse pour 11 patients et identique pour 1	en baisse pour 5 patients et identique pour 3
Les exacerbations	En diminution pour tous les patients	En diminution pour 7 patients et identique pour 1
Cure d'antibiotiques en IV depuis Kaftrio®	en baisse pour 11 patients et identique pour 1	
Le diabète	pas d'effet sur le diabète pour 1 patient, les autres ne sont pas concernés	
Le sommeil	variable mais identique pour la majorité des patients	pour 4 patients c'est mieux, pour les 4 autres c'est identique
Les douleurs	variable (moins bien à beaucoup mieux)	pour 3 patients c'est mieux, pour les 5 autres c'est identique
Vie sociale	Plus importante depuis la prise du traitement pour 8 patients et identique pour les autres	Plus importante depuis la prise du traitement pour 6 patients et identique pour les autres
Avoir des soucis*	moins qu'avant	Moins qu'avant
Se sentir inutile*	identique	Moins qu'avant
Se sentir fatiguée*	Moins qu'avant	
Se sentir triste*	Moins qu'avant	
Avoir plus d'énergie*	Plus souvent	
Capable de plus d'efforts*	Plus souvent	

* pour ces questions c'est la réponse majoritaire qui est indiquée.

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

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 Beligné

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

20

Année 2020	Nature	Montant	Pourcentage du budget pour l'année concernée
Cotisations	Sans contrepartie	178 805 €	1%
Dons des particuliers, legs et mécénats	Collecte directe ou lors des manifestations	9 015 357 €	71%
Autres produits appel à générosité publique	Associations et produits financiers GP	355 064 €	3%
Parrainage des entreprises	Partenariats	70 754 €	1%
Contributions financières sans contrepartie	Subventions d'associations	574 249 €	5%
Autres produits <i>Dont laboratoires pharmaceutiques</i>	Dont produits manifestations	1 369 830 € 245 809 €	11% 1,9%
Subventions publiques	Siège, locales et en provenance DGOS	174 208 €	1%
TOTAL ACTIVITES 2020		11 728 266 €	93%
Reprises, fonds dédiés et reportés	Hors budget d'activités	904 860 €	7%
TOTAL PRODUITS 2020		12 643 126 €	100 %

Année 2021 – Budget estimé 2021	Nature	Montant	Pourcentage du budget pour l'année concernée
Cotisations	Sans contrepartie	180 000 €	1 %
Dons des particuliers, legs et mécénats	Collecte directe ou lors des manifestations	8 525 000 €	69%
Autres produits appel à générosité publique	Associations et produits financiers GP	400 000 €	3%
Parrainage des entreprises	Partenariats	105 000 €	1%
Contributions financières sans contrepartie	Subventions d'associations	600 000 €	5%
Autres produits <i>Dont laboratoires pharmaceutiques</i>	Dont produits manifestations	2 270 000 € 300 000 €	18% 2%
Subventions publiques	Siège, locales et en provenance DGOS	200 000 €	2%
BUDGET D'ACTIVITES 2021		12 280 000 €	100%
Reprises, fonds dédiés et reportés		Hors budget d'activités	-
TOTAL PRODUITS 2021		12 280 000 €	100 %

- Budget total de l'association pour l'année passée (2020) : **Ressources : 12 643 126 € et dépenses : 11 096 564 €** (d'où résultat, affecté aux réserves 2020, de 1 546 562 €)
- Budget total de l'association pour l'année en cours (2020) : Ressources : **12 280 000 € et dépenses : 12 280 000 €** (d'où résultat estimé de 0 €)

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 : 14 septembre 2021