

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

1

Evaluation de : KAFTRIO® en association avec ivacaftor (150mg comprimés)

Indication(s) du médicament concernée(s) : patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR ou porteurs d'une mutation F508del associée à une mutation à fonction minimale

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).

Vaincre la Mucoviscidose apporte sa contribution à l'évaluation de Kaftrio® (utilisé en association avec Kalydeco®) chez les patients atteints de mucoviscidose âgé de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR ou hétérozygotes composites pour la mutation F508del et porteurs d'une mutation à fonction minimale (mutation ayant pour conséquence la non-production d'une protéine CFTR ou la production d'une protéine CFTR très peu fonctionnelle).

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 (juillet-août 2020)** auprès de patients et de parents de patients par l'intermédiaire des soignants des Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) et auprès des administrateurs d'un groupe privé Facebook « Mon expérience Kaftrio® (Trikafta®) ». Des questionnaires *ad hoc* ont été élaborés pour recueillir les témoignages et adressés par mail, par l'intermédiaire des soignants des CRCM et des administrateurs du groupe Facebook, aux patients et proches qui se sont manifestés suite à l'appel à témoignages.

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

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

- Un questionnaire destiné aux patients ayant pris part à l'essai clinique d'évaluation de Kaftrio® chez les patients hétérozygotes (référence VX17-445-102)
- Un questionnaire destiné aux patients traités par Kaftrio® via une Autorisation temporaire d'utilisation nominative (mise en place en décembre 2019)

Les parents d'enfants mineurs ont également eu la possibilité de témoigner, en utilisant un support adapté.

Les patients inclus dans l'essai clinique ont été sélectionnés selon 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. Du fait de la période d'inclusion dans l'essai, ces patients sont sous traitements depuis plus d'un an.

A l'inverse, pour bénéficier de l'ATUn, les patients devaient présenter un état de santé grave (VEMS < 40%) et, au moment du témoignage, ils étaient sous traitement depuis moins de 6 mois.

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

Une synthèse des **112 réponses** de ces deux populations a été réalisée et intégrée au questionnaire (voir 4.1).

Par ailleurs, il nous a semblé important de rassembler également des témoignages de patients qui entrent dans l'indication de Kaftrio® et qui, malgré leur état de santé détérioré, doivent attendre sa commercialisation pour en bénéficier. En effet, malgré la mise en place d'un dispositif d'accès compassionnel (ATUn) en décembre 2019 en France, des patients ont essuyé des refus d'un traitement par Kaftrio® via ATUn car leur état de santé a été jugé « trop stable », du fait des conditions très strictes d'accès à l'ATUn. **11 patients** nous ont fait part de leurs ressentis face à ce refus que nous avons retranscrits dans cette contribution.

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/familles mais aussi pour les soignants, il a reçu un très bon accueil. Nous avons pu recueillir un nombre considérable de témoignages, 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, des patients et des proches.

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/familles 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).

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 qui a progressé de 8 ans en 10 ans est actuellement de 33,8 ans (données du Registre Français de la mucoviscidose 2017).

La mucoviscidose, à l'origine maladie essentiellement pédiatrique jusqu'à ces dernières années, est devenue une maladie majoritairement d'adultes. Elle s'accompagne de la survenue de nombreuses comorbidités dont la plus fréquente est le diabète touchant 29,8% des adultes, mais aussi digestives, hépatiques, ORL, métaboliques, rénales, ostéoarticulaires.

7 114 patients sont recensés en 2017 par le Registre Français de la mucoviscidose, géré par l'association Vaincre la Mucoviscidose, dont 56% d'adultes avec une proportion d'adultes de plus de 40 ans à 11,9%.

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, toux fréquente, bronchorrhée, crachats épais...) et digestifs (douleurs abdominales, troubles nutritionnels, difficultés alimentaires précoces, diarrhée graisseuse, 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, dont la seule issue thérapeutique est aujourd'hui la transplantation bi-pulmonaire.

Les soins sont pluriquotidiens et peuvent prendre jusqu'à 2h par jour voire plus en période d'aggravation, ce qui nécessite une organisation de la journée (temps pour les aérosols avant d'aller à l'école/au travail, planification des séances de kinésithérapie, prise des médicaments tout au long de la journée, etc.).

Pendant l'hiver, 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).

Les hospitalisations en cas d'infection, qui peuvent être très fréquentes, rythment la vie des patients et viennent alourdir leur quotidien ainsi que celui de leur entourage.

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.

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

Les progrès de la PMA ont permis à des patients, stériles ou à la fécondité très réduite, de devenir parents. Depuis 2006, près de 500 enfants ont pu voir le jour (mère malade dans 90% des cas). 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.

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, hippocratismes digital, maigreur...). Des problèmes de stérilité mais aussi d'incontinence urinaire et/ou fécale peuvent perturber 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.

Pour étayer les informations mentionnées ci-dessus voici des verbatim issus de témoignages de patients dont l'état de santé se dégrade et qui attendent que Kaftrio® soit sur le marché pour en bénéficier :

« Chaque jour est un combat pour survivre. J'emploie le mot « survivre » que l'on peut considérer comme inapproprié, mais actuellement il ne s'agit plus d'une vie, mais d'une lutte de tous les instants. J'ai été contrainte de renoncer à la plupart de mes projets personnels et professionnels à cause de ma santé. J'ai suivi une scolarité parfaite et réalisé mes soins avec rigueur, avec comme seule ambition de travailler et vivre une vie presque normale. Mais la muco en a décidé autrement et m'a obligée à avoir comme seul projet de me soigner. Car depuis plusieurs années je réalise presque une cure IV par mois sans grande efficacité, et je suis presque constamment sous antibiotiques et épuisée. »

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 la lourdeur de la maladie au quotidien. La majorité des visites à l'hôpital ont été annulées ou reportées, les séances de kinésithérapies ont été annulées, en privant les patients de l'accès aux soins indispensables.

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

Certains patients ont anticipé le confinement et l'ont prolongé autant que possible, avec un impact significatif sur la vie sociale, sur la scolarité ou la vie professionnelle et sur l'activité physique, complément indispensable aux soins. A défaut d'un vaccin anti COVID-19, la nécessité d'un médicament pouvant améliorer l'état de santé et la qualité de vie s'est encore plus amplifiée et est devenu le seul espoir face à l'épidémie.

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.

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 ?

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.

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

La transplantation pulmonaire et les traitements immunosuppresseurs constituent une avancée thérapeutique 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, retentissement psychologique, douleurs pré- et post-greffe, etc...

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

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 63% à 5 ans¹ (rapport de l'ABM 2017) 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 :

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 un traitement qui améliore les capacités respiratoires des patients sans conteste mais il est indiqué uniquement pour les patients avec une mutation dite de « portail » soit environ 2% des malades d'après les données 2017 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. Une extension d'AMM a été obtenue pour les enfants de 2 à 11 ans.

Après 4 années de négociations, particulièrement éprouvantes pour l'ensemble de la communauté « muco », Orkambi® est enfin disponible, depuis décembre 2019, en pharmacie de ville pour tous les patients à partir de 2 ans et homozygotes F508del.

Les résultats d'une étude soutenue par l'association portant sur le suivi d'un traitement par Orkambi® en conditions réelles d'utilisation en France ont été publiés en début d'ann e² et montrent :

- un taux d'arrêt définitif du traitement dans 18% des cas causé majoritairement par des effets indésirables respiratoires
- que la diminution de la tolérance du traitement est en lien avec un VEMS < 40% de la valeur théorique, avec la répétition de cures d'antibiotiques par voie intraveineuse l'année précédente

Ainsi les patients homozygotes pour la mutation F508del doivent disposer d'une alternative, telle que Kaftrio®, ou encore Symkevi® (bithérapie avec nouveau correcteur) en cas d'arrêt du traitement Orkambi®.

¹ 52% à 10 ans

² Real-Life Safety and Effectiveness of Lumacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Volume 201 Number 2 | January 15 2020

Haute Autorité de Santé, septembre 2017

Contribution Vaincre la Mucoviscidose Kaftrio® octobre 2020

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

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 dès à présent accessibles dans d'autres pays européens voisins du nôtre.

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 le Registre Français de la mucoviscidose, 21,7% des patients adultes sont greffés.

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.

Du fait de la disponibilité de 4 médicaments modulateurs de la fonction de la protéine CFTR (Kalydeko®, Orkambi®, Symdeko® et Trikafta®) aux Etats-Unis et bientôt dans d'autres pays, notre association est fréquemment questionnée par des patients et des familles qui considèrent qu'ils (ou leur enfant) ont une perte de chance et s'interrogent sur l'opportunité de déménager dans un autre pays, afin de leur permettre (ou à leur enfant) de bénéficier d'une nouvelle thérapie non disponible en France.

De nombreux patients avec des profils génétiques différents sont concernés par le traitement Kaftrio® dans l'état actuel de l'AMM européenne, dont les patients hétérozygotes pour la mutation F508del et porteurs d'une mutation à fonction minimale, pour lesquels aucun modulateur de la protéine CFTR n'est disponible à ce jour en France.

Comme indiqué en réponse à la question 1 (méthodologie) il nous a semblé important de collecter des témoignages de patients qui entrent dans l'indication Kaftrio® et qui, malgré leur état de santé dégradé, n'ont pas pu bénéficier de l'ATUn, dont les conditions d'obtention sont très strictes. Nous vous livrons ici des extraits de leur récit brut :

« La maladie est déjà bien avancée. En tous cas, je le ressens sur le souffle et ma toux. Mon VEMS, l'indicateur le plus utilisé pour évaluer le souffle, est assez bas. Il fluctue autour des 40% donc je suis clairement sur la ligne comme on dit. Trop bas pour vivre normalement mais pas encore assez grave pour lancer les démarches de la greffe. Selon le docteur, certains peuvent rester dans cet état pendant quelques années. Mais à ce stade tout peut basculer très vite. Un mauvais rhume, une grippe ou un simple accident et on passe de l'autre côté de la ligne en quelques semaines / jours. Ce qui me frustre avec le refus que j'ai eu pour la nouvelle trithérapie c'est que je parviens presque à stabiliser mon souffle moyennant des efforts colossaux sur mes traitements, la kinésithérapie et le sport. Et donc forcément quand j'ai eu la notification du refus pour l'ATU car mon état était jugé trop stable à quelques pourcents près, j'étais hors de moi.

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

Ensuite, j'ai senti que je loupais le coche en fait. Ça peut prendre encore un voire deux ans avant que le médicament soit accessible. Alors que la maladie, elle, évolue plus vite. Au point qu'il me sera peut-être inutile le jour que j'y aurai accès. C'est comme si je parlais d'un remède du futur. Sauf qu'il est là... juste devant moi et que je ne peux pas y toucher. »

« J'ai 46 ans, je suis homozygote deltaF508 et j'ai un VEMS autour de 36%. En 2001, j'ai dû arrêter mon activité professionnelle à cause de la maladie, qui n'a jamais cessé d'interférer dans mes projets de vie et de me mettre des bâtons dans les roues.

J'avais participé au protocole de recherche clinique sur l'Orkambi en septembre 2013, que j'avais malheureusement dû stopper en juin 2014 suite aux effets secondaires (spasmes bronchiques impressionnants, grosse sensation d'essoufflement). En juin 2015, j'ai été placé sous oxygène toutes les nuits et à chaque effort (drainage, marche, escaliers...). Lors de la commercialisation de l'Orkambi, j'ai tenté à nouveau de le prendre en février 2016, mais je ne l'ai jamais supporté. En mars 2016, mon VEMS est passé en dessous des 40%, ce qui a conduit à des longues cures IV (3 mois) puis à la constitution du bilan pré-greffe en octobre 2016. Depuis, mon état respiratoire a l'air de s'être stabilisé autour de 35%. Par contre, je ne tolère plus les antibiotiques inhalés.

En lisant les témoignages des patients sous Kaftrio, qui étaient très impressionnants, je me suis motivé pour parler à mon CRCM et envoyer une demande d'ATUn pour le Kaftrio fin mars 2020. Grâce au Kaftrio, j'espérais récupérer des points de VEMS et assez d'énergie pour retrouver une qualité de vie acceptable au quotidien. Cela fait longtemps que je suis gêné dans ma vie quotidienne, par exemple le simple fait de prendre une douche, ou même juste de me brosser les dents, m'essouffle énormément.

Lorsque j'ai reçu le refus de Vertex pour mon dossier, j'ai ressenti énormément de colère et de frustration, en plus d'un gros coup dur psychologique. J'appréhende énormément de devoir attendre encore plusieurs années avant de pouvoir en bénéficier, surtout si les négociations de prix tardent autant que celles de l'Orkambi. J'ai arrêté de suivre les témoignages des patients sous Kaftrio sur les réseaux sociaux, car c'est trop dur pour moi de lire tous les bienfaits qui me sont refusés. »

« Agée de 42 ans, homozygote F508del, j'ai commencé les antibiotiques IV itératifs à 7 ans, soit plus de 8 ans consécutifs d'hospitalisations et de perfusions avec O2. Lobectomies à 10 et 14 ans, laparotomie pour occlusion à 30 ans et éventration, 10 chirurgies ORL et de 5 carcinomes palpébral, utérin et du cuir chevelu, 2 septicémies. J'avais renoncé à être mère et donc épouse pour ma santé et très observante au point que « allant trop bien » avec un VEMS >40%, j'ai eu 2 refus pour le Kaftrio : double peine ! Mon temps de soins supérieur à 5 h/j à la suite de 3 gripes qui m'ont beaucoup aggravée engendrant essoufflement majeur, toux, sifflements, hémoptysies, oedèmes (déformée), surpoids, fatigue (12 h de sommeil), anémie, vertiges, sueurs, palpitations, douleurs thoraciques, migraines, sub-occlusions, RGO et insuffisance rénale imposant un régime drastique sans sel ni sucre avec restriction hydrique. Ma qualité de vie est si dégradée que j'ai peu de vie sociale. J'attends du Kaftrio la fluidification du mucus pour me désencombrer et baisser les corticoïdes pour diminuer les oedèmes, rétablir les fonctions rénale et cardiaque, pour une meilleure qualité de vie. J'ai dû revenir chez mon père en raison des frais de santé majeurs non couverts par la SS. Bien que très âgé, il gère l'intendance et les soins, car je n'ai plus la capacité ni le temps. Ayant perdu ma mère d'un cancer du sein en 2018, j'espère que mon père verra les bienfaits du Kaftrio avant son décès et qu'on revive enfin. »

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

En résumé : Kaftrio® est donc fortement attendu par tous les patients concernés car ce traitement, à défaut de guérison, représente un gain de chance, avec une amélioration (voire même une disparition) des symptômes pulmonaires et, pour certains patients, le seul espoir d'éviter une transplantation pulmonaire.

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 ?

En France, quelques patients (de 12 ans et plus avec un profil génétique F508del/mutation fonction minimale) ont participé à l'essai clinique d'évaluation de Kaftrio® (référence VX17-445-102) à l'issue duquel la possibilité leur était donnée de poursuivre (ou débuter si le patient avait reçu le placebo) le Kaftrio® via une phase d'essai clinique dit « en ouvert ». Tous les patients ayant pris part à l'essai clinique ont poursuivi ou initié le traitement à l'étude.

Par ailleurs, une ATUn a pu être mise en place en décembre 2019 permettant à un nombre restreint de patients de bénéficier du traitement à condition de respecter 2 critères :

- ✓ être âgé de 12 ans et plus, porteurs de 2 mutations F508del ou d'une mutation F508del associée à une mutation fonction minimale ;
- ✓ présenter un état grave et instable, attesté par des valeurs faibles de VEMS et/ou une indication à la transplantation pulmonaire.

Nous avons lancé un appel à témoignages (questionnaire portant sur 11 items) auprès des patients et des parents d'enfants bénéficiant du Kaftrio® par leur participation à l'essai clinique (11 réponses reçues), ou par l'ATU nominative (questionnaire portant sur 13 items, 101 réponses reçus). Au total, nous avons recueilli 112 témoignages, dont 109 patients et 3 parents. Nous présentons ci-après :

I/ la synthèse des réponses des patients ayant participé à l'essai clinique

II/ le détail par item des réponses des patients bénéficiant de l'ATUn

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

La synthèse finale de notre contribution inclue un tableau rapportant un résumé des données issues des témoignages des patients de l'essai clinique et en ATUn.

I/ Ressenti des patients sous Kaftrio® via un essai clinique : analyse pour 11 patients.

La médiane d'âge pour ces 11 patients est de 25 ans et ils sont, en moyenne, sous traitement depuis 1 an et demi (médiane de traitement = 17 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) impressionnants.

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

Sur le plan respiratoire, il est constaté une augmentation importante, voire très importante du VEMS. Les patients mentionnent très souvent la spectaculaire et étonnante disparition de la toux et des crachats qui l'accompagnent (ou a minima des crachats très clair) et d'épisodes d'essoufflement.

Sur le plan digestif, les patients rapportent une bonne prise de poids ; des disparitions des douleurs abdominales ; une digestion normalisée et une baisse des doses de Créon® (extraits pancréatiques).

Coté qualité de vie, elle est nettement améliorée avec tout d'abord, pour la grande majorité des patients, plus aucune hospitalisation pour exacerbation et un moindre recours aux traitements symptomatiques (plus de cure d'antibiotiques en IV pour la majorité des patients, plus de kinésithérapie respiratoire, moins d'aérosols...). 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 vie des patients à tous niveaux (social, professionnel, et personnel).

En conclusion, de façon globale l'expérience du traitement Kaftrio® chez ces 11 patients ayant participé à l'essai 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 allègement 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.

Voici des verbatim représentatifs des réponses données par les patients aux questions posées :

« Je me suis remplumée, je n'ai plus les joues creusées, j'ai l'air en bonne santé »

« Davantage d'endurance et de résistance à l'effort » ; « J'ai la sensation que rien ne me résiste, je peux exercer une activité physique sans être essoufflée ni fatiguée, c'est la fatigue musculaire qui arrive avant la fatigue respiratoire »

« Je redécouvre l'intimité sans avoir peur de tousser ni d'être gênée par les crachats, ou la fatigue de l'activité physique. J'ai repris beaucoup de confiance en moi grâce à l'amélioration de ma condition physique »

« J'ai davantage d'ambitions professionnelles. J'ai eu un bébé en 2019 et souhaite en avoir un 2nd en 2020/2021 » ; « J'ai accepté de nouvelles missions, alors qu'auparavant je cherchais à diminuer le travail additionnel.»

« Je ne fais plus de kiné, ne prend plus d'aérosols et mon traitement de fond a été divisé par 2 » ; « 1h30 de soins/jour que je ne fais plus aujourd'hui. Pas de kiné, pas d'aérosol et moitié moins de médicaments. »

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

« J'ai énormément gagné en qualité de vie en bénéficiant à la fois d'un regain d'énergie physique et de plus de temps libre de qualité, grâce à la diminution du temps de mes soins du quotidien. J'ai rapidement retrouvé un sommeil réparateur, sans quintes de toux. Je n'ai plus peur de l'avenir, et je me lance de nombreux projets car vieillir avec la maladie dans ces conditions ne me fait plus peur. »

« Je n'ai plus l'impression d'être malade. Les traitements sont devenus légers (de >4h/jour à 10 min/jour). »

« J'en oublie moi-même que je suis atteint de la mucoviscidose. »

« Ce médicament est un petit miracle. J'ai pu diminuer le traitement quotidien et le temps à y consacrer. J'ai pu faire des activités physiques avec mes enfants et reprendre une activité professionnelle. Je respire de nouveau et tousse beaucoup moins ce qui gêne moins mon entourage. »

11

II/ Ressenti des patients sous Kaftrio® via une ATUn : analyse pour 101 patients.

La médiane d'âge pour ces patients est de 35 ans et ils sont, en moyenne, sous traitement depuis 5 mois (médiane de traitement = 5 mois). L'ATUn ayant débuté fin décembre 2019.

Les réponses par item sont synthétisées ci-dessous :

- 1 patient (sur les 101) ne nous a pas communiqué son profil génétique ; 39% des patients ont un profil homozygote F508del/F508del ; 61 % des patients ont un profil hétérozygote F508del/mutation à fonction minimale.
- 32% des patients homozygotes F508del/F508del ont bénéficié d'Orkambi® avant de débiter Kaftrio®. Les raisons principales d'arrêt d'Orkambi® sont une non-efficacité du traitement avec un état de santé qui continuait à se dégrader et l'apparition d'effets indésirables au premier rang desquels les bronchospasmes.
- 100% des patients pensent que leur état de santé s'est amélioré.
- 94% des patients ayant témoigné déclarent se sentir globalement « beaucoup mieux » depuis le début du traitement
- 80% des patients nous indiquent qu'il est facile/peu contraignant de prendre le traitement. 4 patients rapportent que c'est compliqué de prendre le traitement sans indiquer de raisons particulières sauf pour un patient qui nous dit que les comprimés sont un peu gros. Les autres patients n'ont pas répondu à la question.

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

- 40 patients ont déclaré être concernés par un projet de greffe, c'est-à-dire qu'ils ont abordé le sujet avec leur pneumologue et que le bilan pré-greffe était réalisé ou programmé. Pour 34 d'entre eux (85%) le projet est annulé (ou suspendu). Pour 3 de ces patients le projet est en attente, en fonction de l'évolution de l'état de santé sous Kaftrio® et pour 3 autres patients le projet est toujours d'actualité.

Devenir du projet de greffe pour les 40 patients concernés



- Parmi les patients ayant apporté leur témoignage, 84 patients indiquent que leur vie sociale est plus importante depuis de début du traitement. Les 17 autres patients mentionnent qu'il n'y a eu aucun changement sur ce point.
- Les patients sont unanimes quant à la l'amélioration nette des symptômes respiratoires très rapidement. On note, pour un grand nombre d'entre eux la disparition des crachats (ou à défaut ils sont clairs), la disparition des essoufflements.

« Mucus très fluide, beaucoup plus clairs, extrêmement facile à expectorer, de rares toux dans la journée, donc presque plus aucunes douleurs thoraciques, des zones thoraciques qui se redéveloppent et bougent à nouveau, une posture plus facile du dos, presque aucunes tensions musculaires. »

Pour 5 patients, en l'absence d'une augmentation significative du VEMS, ils rapportent quand même un ressenti positif avec une très importante diminution des symptômes respiratoires.

« Pas d'amélioration du VEMS, moins d'essoufflements, réduction importante du besoin en O2, aspect crachats moins purulent hors exacerbation, moins de kiné »

« Pas d'amélioration du VEMS pour l'instant, probablement en raison d'un manque d'activité physique au moment du dernier contrôle. Amélioration +++ quant à la toux, la dyspnée et les expectorations (nombre, quantité et qualité) »

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

- 17% des patients indiquent que Kaftrio® a des conséquences positives (baisse des doses de Créon®, moins de douleurs abdominales) sur le plan digestif. Pour 54% des patients ils notent une absence d'effet. 23% des patients mentionnent des conséquences négatives avec des épisodes de diarrhée et de constipations et 6% patients n'ont pas répondu à cette question.
- Quelques patients rapportent des changements au niveau de l'appétit et de l'odorat depuis la prise de Kaftrio®. Par contre tous sont d'accord sur la prise de poids conséquente et rapide.

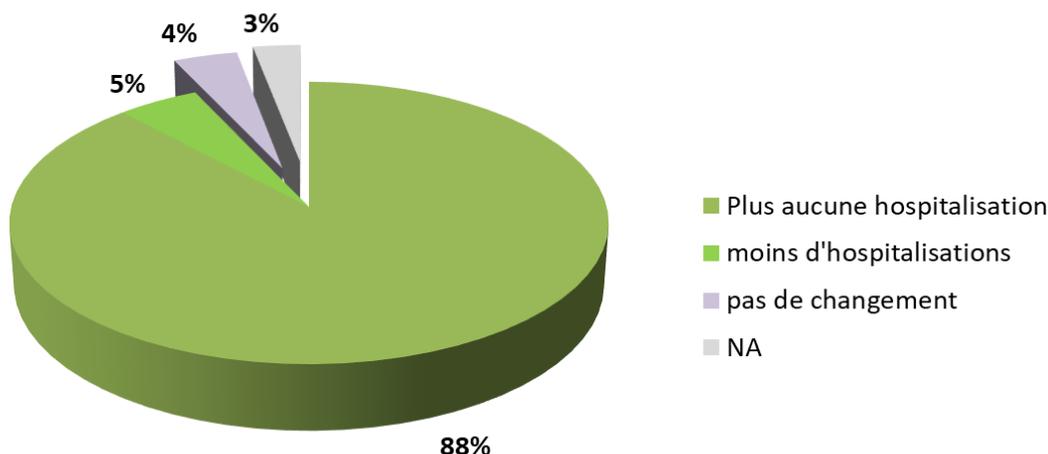
« Beaucoup plus d'appétit, +7kgs en 2 mois puis ça s'est stabilisé, odorat non retrouvé. »

« Gros appétit avant et le même après. En revanche pour le même appétit au final plus de 15kg. »

« Bouton de gastrostomie enlevé en juin 2020. Prise de poids importante (de 48 à 60 kilos) depuis le début du traitement. »

- 93 % des patients rapportent des conséquences positives de Kaftrio® avec une absence (88%) ou une diminution des hospitalisations (5%) et des épisodes d'exacerbations depuis la mise sous traitement. Aucun patient ne rapporte de conséquences négatives.

Hospitalisations depuis le début du traitement (101 patients en ATUn)

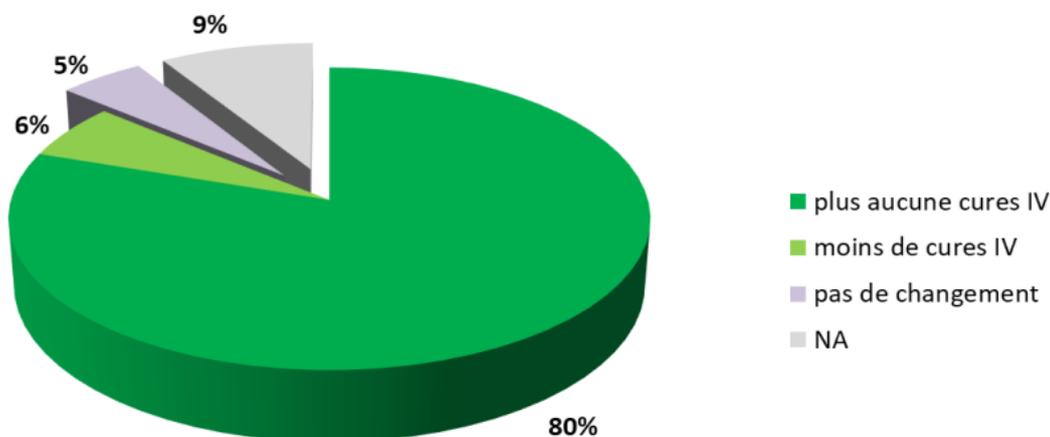


« Aucune hospitalisation depuis le début de traitement (avant 1 au moins tous les 1 ou deux mois). »

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

- Comme pour les hospitalisations, absence (80%) ou diminution (6%) des cures d'IV pour la grande majorité des patients (86%). Les cures IV se déroulent à domicile le plus souvent.

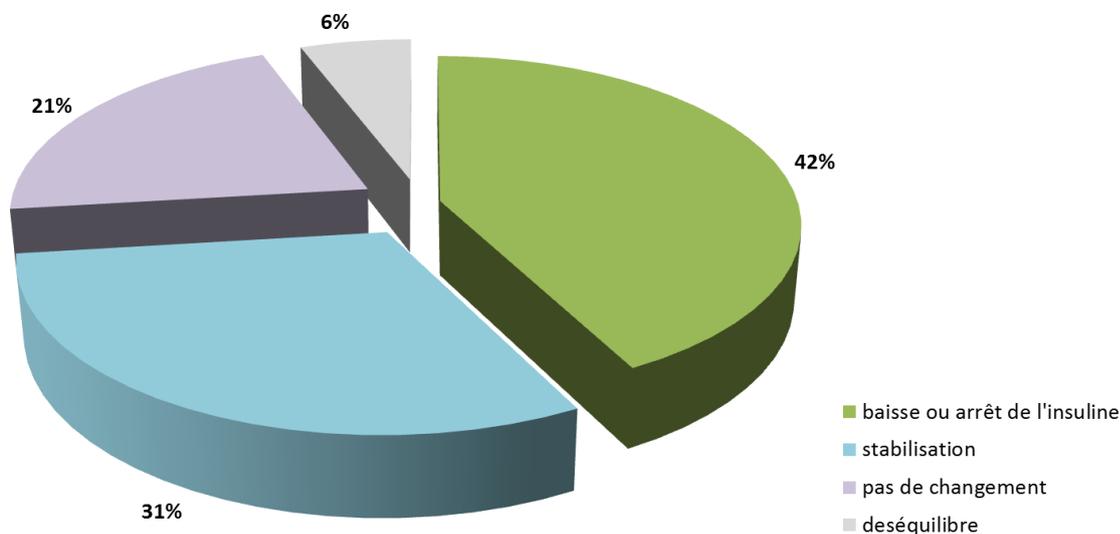
Cures IV depuis le début du traitement (101 patients en ATUn)



« Depuis le 8 Février donc après 15 jours de traitement arrêt complet des perfusions du jour au lendemain. Au jour d'écriture du témoignage (1er août) cela fait donc 6 mois sans aucune perfusion ni aucune dégradation surtout. Un record pour moi depuis au moins 10 ans. C'était tous les 3 mois maximum avant »

- 47% des patients ont déclaré ne pas avoir de diabète avant de débiter Kaftrio® et cela n'a pas changé. Pour les 52 patients ayant du diabète :
 - 73% déclarent des conséquences positives d'un traitement par Kaftrio® avec une diminution des prises d'insuline (42%) ou une stabilisation du diabète (31%).
 - pour 21% patients, il n'y a eu aucun effet de Kaftrio® sur leur diabète
 - 6% ont rapporté un déséquilibre que certains associent à l'augmentation des apports

Evolution du diabète pour les 52 patients concernés



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

- Pour 37% des patients, des douleurs musculaires et articulaires sont présentes avant la prise de Kaftrio® et disparaissent ou diminuent après traitement.
- 63 % des patients rapportent des conséquences positives de Kaftrio® sur le sommeil qui est bien meilleur en l'absence de toux. 26% des patients constatent qu'il n'y a aucun effet sur leur sommeil et 11% qu'ils ne dorment pas bien depuis la prise de Kaftrio® (nuits davantage agitées, insomnies). Pour certains patients, le contexte anxiogène du confinement pour des patients à risque de contracter une COVID sévère, a pu être source d'une mauvaise qualité de sommeil.

« Avant, nuits très perturbées par la toux incessante et la sensation d'étouffement. Je ne dormais plus qu'assis 3 à 4 heures max. Aujourd'hui nuits normales de 7 à 8 heures et je suis de nouveau allongé et sans gêne. »

« Des nuits pratiquement sans réveil, alors que je me réveillais souvent la nuit, notamment du fait des quintes de toux. Toute mon existence a été empoisonnée par ces réveils nocturnes ; de ce point de vue, ce traitement est assez spectaculaire ! »

- 85% des patients trouvent leur apparence physique très différente depuis qu'ils prennent Kaftrio®, grâce à la prise de poids qui leur donne une bien meilleure allure.

« Je me suis "redressée", je ne suis plus voûtée, meilleure mine »

« J'ai repris 10 kg et n'ai plus l'air d'un sac d'os anorexique. Je me suis réconciliée avec mon corps tant dans son apparence que dans l'effort. »

« Quasi disparition de la cyphose liée à la détresse respiratoire. Ma fille m'a dit « Papa, qu'est-ce que tu te tiens droit ! » »

- 96% des patients attestent pouvoir faire une activité physique plus importante. Les tâches du quotidien, comme faire les courses, le ménage, sont maintenant à leur portée, tout comme la pratique des sports. La reprise se fait en douceur, bien sûr, mais certains patients sont surpris de voir ce dont ils sont capables actuellement.

« Avant le traitement j'étais sous oxygène 24h/24 même au repos. Actuellement je ne l'ai plus qu'à l'effort. Je peinais à monter 1 étage et ne pouvais sortir faire une « balade » de 300m même en terrain plat. Aujourd'hui j'ai fait 40 km de vélo (certes électrique mais en montagne) 5 mois après le début du traitement. »

- 33% des patients déclarent n'avoir constaté aucun changement concernant leur vie intime et sexuelle. 24% des patients n'étaient pas concernés par la question et les 43% restants constatent des conséquences positives, la meilleure forme physique y étant pour quelque chose.

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

- Les conséquences de la prise de Kaftrio® sur le comportement (humeur, rapport avec l'entourage...) sont positives pour 72% des patients du fait d'un meilleur état de santé, d'une plus grande disponibilité, d'une diminution des inquiétudes. Pour les autres patients il n'y a aucun changement.
- Malgré le confinement lié à la pandémie de la Covid-19 les patients ont maintenu une vie sociale avec 69% des patients qui disent que Kaftrio® a eu des effets positifs sur leur vie sociale. Pour 23% des patients rien n'a changé et pour les 8% restants ils n'étaient pas concernés par la question (pas de réponse ou impossible de répondre au vu de la situation de confinement).
- Il est plus facile pour les patients de se projeter dans l'avenir et de penser à leurs projets (scolaires, professionnels, autres) grâce aux diminutions des angoisses liées à la maladie (et aux incertitudes que cela entraînent)

« Grâce au Trikafta, mon compagnon et moi pouvons enfin avoir des projets d'avenir. Nous aimerions voyager et aussi avoir un bébé ce qui était impossible avec ma santé avant Trikafta. Je pense que le Trikafta m'a sauvé la vie. »

« Avant le traitement, j'étais en formation d'auxiliaire de puériculture, je souhaitais interrompre mes études, car beaucoup d'absences dû aux rendez-vous médicaux, aux cures IV, à la fatigue, aux traitements lourds qui prennent du temps (kiné 2x/j, aérosols plusieurs fois par jour, sonde naso gastrique etc..). Le kaftrio est arrivé à temps, j'ai pu continuer ma formation. J'ai réussi à obtenir mon diplôme. Je peux me projeter dans le monde du travail, chose impossible avant. »

« Tous mes projets ont été relancés, qu'il s'agisse des voyages, road-trip et des projets professionnels. Je peux désormais accepter d'exercer un temps-plein sans douter de ma capacité à l'assumer. »

« Ce traitement me permet de ne plus lutter à longueur de journée pour respirer. Je finalise donc ma thèse et espère par la suite vite reprendre mon travail de médecin généraliste. »

« En septembre 2019, j'ai décliné un emploi car physiquement parlant, j'ai senti que je n'aurais pas la force physique « d'assurer ». C'est très difficile, quand on dort mal, de se lever et d'affronter sa journée. J'avais pu me rendre compte déjà aussi que quand je dépassais mes capacités, je m'épuisais physiquement et nerveusement. Depuis que je dors mieux, je me sens plus prête à envisager des projets : activité professionnelle ou autre ; le fait que le corps soit mieux a un impact direct sur le psychisme. »

« Mariage l'année prochaine, selon évolution envisage un 2e enfant après »

« Arrêt de mon travail suite à l'inscription sur liste de greffe, je souhaite maintenant reprendre une activité professionnelle d'ici la fin d'année. »

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

« Ma fille veut faire 2 sports à la rentrée ce qui était impensable avant ! »

« Déjà en emploi, mais j'espère être bien moins absente en raison de l'arrêt des cures (tout du moins de la nette diminution). Projet de grossesse qui se dessine doucement (pas sous ATU mais après !). Avant, en étant en cure au moins 3 mois par an, plus la fatigue importante quasi tout le temps, difficile de se projeter avec un enfant. Maintenant la donne est complètement différente et on peut davantage se projeter avec mon compagnon. »

En résumé, de façon globale l'expérience du traitement Kaftrio® chez les 101 patients met en avant un ressenti positif pour la grande majorité des patients et sur de nombreux aspects, ce qui leur facilite la vie car l'impact de la maladie et des contraintes de soins a considérablement diminué. Les patients abordent l'avenir avec plus de sérénité et peuvent se projeter avec des réflexions autour de projets personnels et professionnels qu'ils se sentent maintenant capables de mener à bien. 4 patientes mentionnent un projet de grossesse.

- 47% des patients indiquent n'avoir expérimenté aucun effet indésirable. 53% des patients rapportent des événements et les plus récurrents sont : problème de peau (acné), sécheresse oculaire, prise de poids et rash cutané. Mais aucun patient n'a arrêté la prise de Kaftrio® suite à un effet indésirable.
- Le recours aux traitements symptomatiques (kinésithérapies respiratoires, aérosols, antibiotiques...) a diminué (plus de kinésithérapie ou d'aérosol parfois) pour 77% des patients. Pour 15% des patients les traitements symptomatiques sont les mêmes avant et après Kaftrio®. 8% des patients n'ont pas répondu à la question. Pour l'administration de l'ensemble de ces traitements, 70% des patients y passent moins de temps.

« Complètement arrêté la Kiné et aérosol et perfusion IV. Continuation du traitement de fond per os »

« Diminution des séances de kiné en cabinet, arrêt de l'insuline »

- 67% des patients déclarent se faire moins de soucis qu'avant la prise de Kaftrio®.
- 61% des patients déclarent se sentir moins inutile qu'avant la prise de Kaftrio®.
- 90% des patients déclarent se sentir moins fatigué qu'avant la prise de Kaftrio®.
- 70% des patients déclarent se sentir moins triste qu'avant la prise de Kaftrio®.
- 91% des patients déclarent se sentir plus souvent plein(e) d'énergie qu'avant la prise de Kaftrio®.
- 94% des patients déclarent se sentir plus souvent capable de faire les efforts physiques importants comme courir, faire du sport.

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

En résumé : une meilleure forme physique et une meilleure forme morale liées à la prise du traitement.

- Au regard de l'impact du médicament sur la qualité de vie, de façon synthétique et unanime les patients rapportent un changement radical de vie ! Certains patients ont le sentiment de ne plus être malades. La rapidité du changement les impressionne beaucoup.

« Une résurrection ! J'étais arrivé au bout de ce que mon corps pouvait accepter. L'inscription sur liste de greffe était imminente et je pense que j'aurai déjà été greffé à l'heure où j'écris ces lignes. Retrouver son corps après tant de transformations et de contraintes en aussi peu de temps est inouï. Je n'ai pas eu cette qualité de vie depuis au moins 10 ou 15 ans. C'est difficilement quantifiable mais l'absence de toux ou de gêne dans les inspirations c'est inédit chez moi et même dans mes meilleurs moments. L'effet a été extrêmement rapide. Cela ne m'était plus arrivé depuis des mois. J'ai vu le soulagement dans les yeux de ma famille après tant d'épreuves pour eux. J'ai vu l'étonnement dans les yeux des médecins en même temps que la phrase « je n'entends plus rien à l'auscultation, enfin si l'air qui circule » c'est merveilleux ! 6 mois plus tard, plus d'oxygénothérapie, plus d'aérosol, une kiné réadaptée à ma situation. J'ai retrouvé ma dignité d'être humain et ma place dans la Société. »

18

« Une vraie renaissance, je peux l'appeler médicament miracle. Quasiment aucun effet secondaire pour des bénéfices inespérés. Avant, ma vie se résumait à subir une cure IV et à planifier la prochaine, même une simple douche n'était plus possible debout et j'étais de plus en plus sujette aux coups de déprime voyant mes possibilités de projets s'amenuiser de plus en plus. Pour la petite anecdote, la semaine dernière en vacances en Bretagne, je suis montée en haut d'un phare. 249 marches qui ont résonné comme la preuve d'un nouveau souffle retrouvé et l'horizon vu d'en haut comme la vie qui s'offre dorénavant à moi : sans limite. »

« Le Trikafta est pour moi et par extension pour ma fille et mon mari une renaissance. Pour la première fois, nous pouvons avoir du temps pour nous, sans devoir faire passer la maladie en premier. Je peux enfin soulager mon mari dans la réalisation des tâches quotidiennes, afin qu'il ait lui aussi des pauses. Nous avons pu faire des sorties, en profiter sans être parasités par la toux, sans que je sois essoufflée. Pour la première fois, nous pouvons marcher sans aller à mon rythme, sans ralentir. Pour la première fois, je peux suivre le rythme de mon mari et de ma fille, sans me sentir mal, sans désaturer. Pour la première fois, je ne survis plus, je vis. »

Focus sur les 4 témoignages d'enfants reçus :

Par l'intermédiaire de leurs parents, nous avons reçu les témoignages de 3 enfants (de 12, 13 et 14 ans) qui reçoivent Kaftrio® via l'ATUn. Et nous avons reçu le témoignage d'un adolescent de 15 ans ayant participé à l'essai clinique VX17-445-102 que nous citons :

« Ma qualité de vie est bien mieux depuis que je prends ce traitement »

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

Globalement, comme pour les adultes, leurs témoignages sont extrêmement positifs. On peut remarquer que pour les quatre patients il y a une diminution importante des séances de kinésithérapie et des aérosols, pour deux d'entre eux un arrêt de l'insuline et pour tous : une prise importante de poids, pas d'hospitalisations, ni de cures IV depuis le début du traitement.

Parent : *Nous avons l'impression qu'une 2eme vie a été offerte à notre fille ! Elle peut enfin vivre normalement ou presque comme tous les enfants de son âge, elle a des projets, de nouvelles envies qu'elle pourra grâce à ce traitement accomplir plus facilement, elle a enfin la vie devant elle !!!*

Patient : *Ma respiration !!! Je me sens plus libérée et je peux courir, m'amuser, faire du vélo plus longtemps ! Je suis heureuse !*

Parent : *Amélioration de la santé, amélioration des examens médicaux et de sa qualité de vie, l'impact a évolué au fil des mois et continue d'évoluer.*

Patient : *Je sens l'air passer dans ma gorge je me sens vivre et en bonne santé et pleine d'espoir pour ma vie.*

Parent : *La qualité de vie de mon enfant s'est fortement améliorée, c'est miraculeux. Il ne tousse plus, ne crache plus, ne s'étouffe plus. Tout son traitement est allégé au fil des mois, quel plaisir de le voir manger et mieux respirer. C'est magique !*

Patient : *Grâce au traitement je ne suis plus hospitalisé et je n'ai plus de cure IV tous les 3 mois. Je peux enfin respirer, courir et vivre comme les autres enfants. Je n'ai plus besoin de VNI, d'oxygène et d'alimentation la nuit : c'est formidable !*

5. Information supplémentaire

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

L'association dans le cadre de son appel à projet annuel finance une étude de cohorte de patients traités par Kaftrio® via l'ATUn. Cette étude est indépendante du laboratoire Vertex pharmaceuticals et a pour objectif d'évaluer la tolérance et l'efficacité de Kaftrio® sur une période de 1 an en conditions réelles d'utilisation chez des patients de 12 ans et plus ayant un VEMS <40% et homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR ou porteurs d'une mutation F508del associée à une mutation à fonction minimale.

Cette étude est en cours, les résultats sont attendus pour 2021. Des résultats préliminaires pourraient être disponibles dans les prochaines semaines.

Les réseaux sociaux :

En témoignage de l'impact que l'accès à la trithérapie a dans la communauté «muco », ci-dessous deux exemples parmi les nombreux groupes actifs sur Facebook dédiés à ce nouveau médicament :

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

- Le groupe fermé privé francophone Facebook « Mon expérience Kaftrio®/Trikafta® », créé en décembre 2019, compte à ce jour 729 membres. Il est réservé essentiellement aux patients en ATUn et à leurs proches ou aux patients et proches intéressés à Kaftrio®, en vue de l'accès.
- Le groupe anglophone « Trikafta® Cystic Fibrosis » compte à ce jour 7 415 membres a été créé après la commercialisation de Trikafta® aux US (novembre 2019).

6. Synthèse de votre contribution

Les plus grandes difficultés du vécu avec la maladie sont les contraintes liées aux traitements quotidiens qui impactent fortement la qualité de vie, la vie familiale et professionnelle. Quand l'état de santé se dégrade, le pronostic vital est en jeu et dans certains cas, la seule alternative thérapeutique est la transplantation pulmonaire.

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.

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 nouveaux médicaments innovants, l'arrivée de Kaftrio® est attendue aussi avec une impatience tout à fait compréhensible, car elle représente un gain de chances et pour certains la seule chance d'éviter une transplantation pulmonaire.

Une des leçons tirées, tant par les patients que par les professionnels de santé, est que les patients sévèrement atteints ont un bon niveau de réponse au Kaftrio® que rien ne laissait présager, puisqu'ils avaient été exclus des études cliniques.

Le retour d'expérience des patients ayant pu bénéficier du traitement Kaftrio® est sans ambiguïté unanime que ce soit dans le cadre de l'essai clinique ou de l'ATUn. Le nombre de réponse (112) obtenu en plein été, en moins de 3 semaines, illustre l'engouement pour ce traitement.

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 évoluent sous Kaftrio® dans le même sens. Cf. tableau ci-dessous.

Dans le ressenti des patients, l'ensemble des paramètres de la santé connaissent une évolution très significative et pour certains spectaculaires. 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 à court terme (ATUn) qu'à moyen terme (essai clinique), sans que des effets indésirables identifiés n'aient conduit aucun des témoins à un arrêt du traitement qui est unanimement jugé comme facile d'utilisation. Ces améliorations ont pour conséquence une

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

diminution très sensible pour la plupart des hospitalisations, de traitements lourds tels que des cures d'antibiotiques, voire pour certains une réduction très substantielle de la kinésithérapie respiratoire. 85 % des patients qui avaient initié un parcours de greffe ont annulé ou suspendu cette démarche alors que cette étape irréversible en général constituait pour ces patients la seule issue jusqu'à présent. On observe néanmoins que l'impact de la trithérapie sur les manifestations digestives est sensiblement moins marqué que sur la fonction respiratoire. Enfin, la restitution faite par les patients traités depuis 18 mois suggère un maintien dans le temps de l'amélioration spectaculaire 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 qui reprennent une activité physique plus importante et développent très majoritairement leur vie sociale. Pour une bonne part, ils envisagent de nouveau des projets (scolaires, professionnels, maternité...).

21

Les verbatim des patients traduisent une forme de sidération (« avant »/ « après »), mais suscitent l'engouement voire l'amertume et la colère de ceux qui ne bénéficient pas actuellement du traitement. C'est là le principal effet indésirable du traitement, à savoir créer deux groupes au sein de la communauté des patients mucoviscidose : ceux qui en bénéficient et les autres. Aussi, l'attente est forte pour les patients éligibles au traitement mais qui, faute de commercialisation, doivent patienter. A terme, demeureront « au bord du chemin » les patients qui ne sont pas éligibles de par leurs mutations (17% dans le Registre Français de la mucoviscidose) ou leur transplantation pulmonaire (environ 900). L'urgence est donc de rendre accessible Kaftrio® en France mais aussi de développer des traitements similaires pour les patients porteurs de mutations n'entrant pas dans l'indication de Kaftrio®.

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

	I/ Patients de l'essai clinique (N=11)	II/ Patients en ATUn (N=101)
médiane âge	25 ans	35 ans
médiane durée traitement	17 mois	5 mois
Ressenti sur l'état de santé	Nettement amélioré, les patients se sentent mieux	
Le VEMS, les symptômes respiratoires	En très nette augmentation, moins de toux, de crachats, d'essoufflement	
Le digestif	Mieux pour 55% des patients	Mieux pour 17% des patients
Prise de poids	Légère à importante	Importante
Les hospitalisations	Plus aucune depuis la prise de Kaftrio® pour 82% des patients	Plus aucune depuis la prise de Kaftrio® pour 88% des patients

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

Cure d'antibiotiques en IV depuis Kaftrio®	Plus aucune cure pour 82% des patients	Plus aucune cure pour 80% des patients
Le diabète	prises d'insuline diminuent (n=2)	baisse ou arrêt de l'insuline pour 42% et stabilisation du diabète pour 31% (n=52)
Le sommeil	Nettement meilleur pour 55%	Nettement meilleur pour 63%
Les douleurs	En diminution	
Vie sociale	Plus importante depuis la prise du traitement	Plus importante depuis la prise du traitement malgré la Covid-19
Avoir des soucis*	Identique	Moins qu'avant
Se sentir inutile*	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.