

# MODULATEURS ET PRONOSTIC DE LA MUCOVISCIDOSE EN EUROPE : CHRONIQUE D'UN DILEMME ANNONCÉ

LEBECQUE P (1), THIMMESCH M (1)

**RÉSUMÉ :** Précoce et sournoise, l'atteinte pulmonaire conditionne presque toujours le pronostic de la mucoviscidose. Il est pragmatique de considérer trois types de facteurs influençant ce pronostic. Les deux premiers (environnementaux et facteurs génétiques) offrent peu ou pas de prise à l'intervention médicale. Le troisième est déterminant et directement lié à la qualité de la prise en charge. Récemment, une combinaison de trois modulateurs de la protéine CFTR («Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator») est apparue très efficace. À terme, plus de 90 % des patients belges atteints de la mucoviscidose devraient en bénéficier. Cependant, le coût officiel actuel de cette médication est extrêmement élevé (712 €/jour). Il est dépourvu de transparence et illustre une dérive du créneau des médicaments orphelins. Dans les pays d'Europe occidentale, un accès équitable aux soins représente une importante valeur sociétale. Un tel prix place les patients en position d'otages entre une firme forte d'un monopole et des décideurs qui doivent rester garants de la pérennité de systèmes de santé solidaires.

**MOTS-CLÉS :** *Mucoviscidose - Pronostic - Modulateurs - Coût-efficacité - CFTR*

## CYSTIC FIBROSIS PROGNOSIS IN EUROPE : CHRONICLE OF AN ANNOUNCED DILEMMA

**SUMMARY :** In cystic fibrosis, lung disease is early and insidious. It almost always conditions the prognosis. A pragmatic way of looking at prognostic factors is to distinguish those on which care management has little (environmental factors) or no grip (genetic factors) and those related to the quality of care, the latter being crucial. Recently, a triple-combination CFTR («Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator») modulator regimen has been shown a highly effective therapy. Ultimately, at least 90 % of Belgian patients with cystic fibrosis should benefit from this drug. However, its official price is extremely high (712 €/day), lacks transparency and illustrates problematic aspects of current orphan legislations. For the majority of citizens in Western Europe, a social ideal still prevails that healthcare should be accessible to all in an equitable fashion. Somewhere between this price and the necessity for national health systems based on solidarity to keep the costs of orphan drugs at a sustainable level, patients are looking like hostages.

**KEYWORDS :** *Cystic fibrosis - CFTR - Prognosis - Modulators - Cost-effectiveness*

## INTRODUCTION

La mucoviscidose affecte, en Belgique, plus de 1.300 patients. Le gène impliqué a été découvert il y a 31 ans. Il code pour une protéine (protéine CFTR pour «Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator») qui est notamment un canal chlore. À ce jour, quelque 2.000 mutations putatives de ce gène ont été décrites, presque toutes très rares ou privées. Seule la mutation F508del est très fréquente. En Belgique, 87 % des patients sont porteurs d'au moins une copie de cette mutation. Précoce et sournoise, l'atteinte pulmonaire conditionne presque toujours le pronostic. Pendant 60 ans, les progrès d'un traitement symptomatique ont permis une augmentation presque linéaire de l'espérance médiane de vie, de 6 années par décennie. Calculée à partir des 5 années précédentes, cette espérance était, en 2017, de 43,6 ans aux USA, 47 ans au Royaume-Uni, 52,3 ans au Canada. La différence de presque 10 ans entre USA et Canada est principalement attribuée à la plus grande solidarité du système de soins de santé au Canada (1). Dans ces trois pays, les registres nationaux documentent

qu'en 2017, la proportion de patients adultes était, respectivement, de 53,5 %, 56,2 %, 60,9 %. En Belgique, elle atteignait 62,2 %.

## LE PRONOSTIC

On prédit aujourd'hui qu'un nourrisson atteint de mucoviscidose né en 2020, dans un pays bien médicalisé, dépisté tôt et pris en charge immédiatement dans un centre de référence de qualité, a une espérance de vie de l'ordre de 60 ans (2). Au moment d'un diagnostic, ce nombre n'a qu'un sens limité parce que la maladie est très hétérogène, qu'il ne dit rien de la qualité de vie et n'intègre pas l'avènement des traitements plus fondamentaux.

Trois types de facteurs influencent le pronostic de la maladie. Les facteurs d'environnement (pollution, climat, pauvreté, tabagisme,...) offrent peu de prise. Les facteurs génétiques n'en offrent pas à ce jour. Le génotype CFTR est déterminant pour la présence d'une insuffisance pancréatique exocrine, retrouvée chez environ 85 % des patients. Globalement, il est plus favorable que cette fonction soit préservée : des complications comme le diabète et la cirrhose sont alors pratiquement évitées et l'espérance de vie est plus élevée (3). D'autres facteurs génétiques (gènes modifiants) influencent davantage

(1) Unité de Pneumologie pédiatrique et Mucoviscidose, MontLégia, Liège, Belgique.

l'atteinte pulmonaire, comme aussi la survenue ou la sévérité de plusieurs complications (4). Lié à la qualité d'une prise en charge spécialisée, le troisième type de facteurs est celui qui influence le plus le pronostic. Alors que les standards de soins sont accessibles à tous et régulièrement mis à jour, d'importantes disparités de résultats cliniques entre différents centres sont connues depuis longtemps et persistent, documentées même dans de petits pays comme la Belgique (5).

Or, peu d'affections se prêtent aussi bien à la comparaison de la qualité des soins que la mucoviscidose chez l'enfant. Aux USA, ce constat de l'hétérogénéité des résultats des centres, le désir d'accélérer l'amélioration de la qualité des soins et l'idée que la transparence des résultats cliniques des centres correspondait à un droit des patients ont amené la puissante fondation nord-américaine de lutte contre la mucoviscidose (CFF pour Cystic Fibrosis Foundation) à rendre publiques, dès 2006, ces données comparatives (6). L'exemple a été suivi dans plusieurs pays, comme le Canada, le Royaume-Uni, les Pays-Bas. Les conclusions des études qui ont tenté de préciser ce qui caractérisait les «meilleurs» centres restent sibyllines : le suivi y est un peu plus étroit, le traitement un peu plus lourd, les antibiotiques, en particulier, y sont plus largement utilisés (7). La réalité doit être plus subtile et nécessiter à chaque niveau (institutionnel, médical, paramédical) une implication dédiée, attentive à tout ce qui peut favoriser la qualité, l'adhésion au traitement et la réactivité (disponibilité, filets de sécurité, base de données spécifique...), avec un souci constant de faire mieux (6).

### **VERS UN TRAITEMENT PLUS FONDAMENTAL DE LA MALADIE**

Vital, le traitement symptomatique, dévore en moyenne 2 heures/jour et se révèle insuffisant chez certains patients. Un traitement plus fondamental est nécessaire. Parmi les multiples voies en cours de développement (8), la plus avancée est celle des modulateurs, molécules taillées sur mesure pour contrecarrer, en partie, l'effet des mutations du gène CFTR sur la fonction de la protéine CFTR. De tels traitements sont, idéalement, à administrer le plus tôt possible et tout au long de l'existence. Six différentes classes de mutations du gène CFTR sont habituellement considérées (9). Une mutation donnée peut relever de plusieurs classes. De nombreuses mutations rares ne sont pas classifiées. Conceptuellement, différents types

de modulateurs peuvent remédier aux défauts du gène CFTR, en association si nécessaire. Les deux principaux sont, actuellement, les correcteurs et les potentiateurs. Les premiers sont capables de limiter la dégradation prématurée et excessive d'une protéine CFTR bancale par les mécanismes intracellulaires de contrôle de qualité. Les seconds peuvent permettre ou accroître la fonction d'une protéine CFTR anormale, dès lors qu'elle a pu s'insérer dans la membrane du pôle apical des cellules. L'ivacaftor est le seul potentiateur commercialisé. Les progrès des modulateurs se poursuivront certainement dans un avenir proche (10).

### **MODULATEURS**

À ce jour, l'approche des modulateurs s'est concrétisée par la mise sur le marché, par une même firme, de quatre médicaments (**Tableau I**) (11-16). En Belgique, seul l'ivacaftor (Kalydeco®) est actuellement remboursé. Qualifiés de modulateurs hautement efficaces, le Kalydeco® et une récente trithérapie (Trikafta® aux USA/Kaftrio® en Europe, voir ci-dessous) entraînent, notamment, en moyenne une augmentation rapide de plus de 10 % du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) en valeur absolue, parallèle à une réduction considérable (> 40 mmol/l) du taux de chlorure dans la sueur. Ces résultats spectaculaires ne correspondent cependant pas à une guérison : l'évolution de l'atteinte respiratoire est seulement freinée, les modulateurs sont un traitement de plus. L'appréciation plus fine d'une médication nécessite un recul de plusieurs années qui permet d'accumuler des données sur la sécurité, mais aussi d'évaluer l'efficacité dans «la vie réelle». Dans le cas du Kalydeco®, il a laissé entrevoir de multiples bénéfices extra-pulmonaires (17) et confirmé l'efficacité de la médication après 4-5 ans d'utilisation (18). Une modélisation suggère que, chez les patients porteurs d'une copie de la mutation G551D, l'addition du Kalydeco® au traitement à l'âge tardif de 25 ans résulterait en une augmentation de l'espérance de vie de 18 ans (19).

### **KAFTRIO® : UNE AVANCÉE THÉRAPEUTIQUE MAJEURE**

La découverte du Kalydeco® est un jalon parce que cette médication très efficace a validé l'approche des modulateurs. À terme, 88 % des patients européens devraient être éligibles au

**Tableau I. Modulateurs actuellement commercialisés : premières études de phase 3 chez des patients d'au moins 12 ans.**

	Kalydeco®	Orkambi®	Symdeko® (US)/Symkevi® (EU)		Trikafta® (US) / Kaftrio® (EU)	
Molécule(s)	Ivacaftor	Ivacaftor & lumacaftor	Ivacaftor/tezacaftor		Ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor	
Génotype ciblé	G551D (classe III)	F508del / F508del	F508del/ F508del	F508del/fonction résiduelle	F508del/fonction minimale	F508del/ F508del
Comparateur	pl	pl		pl ou/ Ivacaftor	pl	Symdeko®/ Symkevi®
n	84	740	475	248	403	107
Âge moyen (années)	25	25	26	35	26	28
VEMS initial moyen (% pr)	64 %	60 %	60 %	62 %	61 %	61 %
Période d'étude (semaines)	48	24	24	4-8	24	4
VEMS (VA)	+ 10,5 %	+ 2,8 %	+ 4 %	+ 6,8 % /+ 4,7 %	+ 14,3 %	+ 10 %
Exacerbations	- 55 %	- 61 %	-35 %		- 63 %	- 83 %
Poids	+ 2,7 kg	↑ BMI (+ 0,24)	NS		↑ BMI (+ 1,04)	+ 1,6 kg
[Cl <sup>-</sup> ] sudoral	- 48,1 mmol/l		- 10,1 mmol/l	- 9,5/ - 4,5 mmol/l	- 41,8 mmol/l	- 45,1 mmol/l
Qualité de vie *	+ 8,6 pts	NS	+ 5,1	+ 11,4 pts/ + 8,1 pts	+ 20 pts	+ 17,4 pts
Référence	11	12	13	14	15	16
Mise sur le marché US	2012	2015	2017		2019	
% de patients belges potentiellement concernés	4 %	46 %	46 %		> 90 %	

pl : placebo, VEMS : volume expiratoire maximal en 1 seconde, VA : valeur absolue, \* domaine respiratoire d'un questionnaire validé.

Kaftrio®, une trithérapie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Parmi 210 patients non greffés suivis dans un Centre belge, cette proportion était de 93 % (20). Cette médication semble appelée à remplacer les 3 autres spécialités. Son efficacité et sa tolérance rendront obsolètes l'Orkambi® et le Symdeko® et des données récentes font penser qu'elle sera plus efficace que le Kalydeco® chez les patients porteurs d'une mutation de classe III. Le **Tableau II** résume quelques limitations actuelles de la trithérapie.

Stanojevic et coll. (21) ont modélisé l'importance de sa rapide mise à disponibilité pour les patients éligibles, envisageant les conséquences à l'horizon 2030 de trois scénarios : i) disponibilité dès 2021, ii) disponibilité tardive, en 2025, iii) absence de disponibilité. Par rapport au troisième, le premier scénario permettrait, en 2030, une réduction de 60 % du nombre de patients sévèrement malades (VEMS < 40 % de la valeur prédite ou pr), une augmentation de 18 % du nombre de patients dont l'atteinte respiratoire reste légère (VEMS ≥ 70 % pr), un gain d'espérance de vie de 9,2 années en 10 ans. Clairement, une médication de cette effica-

**Tableau II. Limitations actuelles du Kaftrio®**

Faible recul quant aux effets secondaires
Absence d'études chez le jeune enfant (< 6 ans)
Absence d'études «dans la vie réelle»
Quasi-absence de données pendant la grossesse et l'allaitement, ainsi que chez les patients ayant bénéficié d'une greffe de foie isolée (interférence avec l'immunosuppression ?)
La question du prix

cité devrait pouvoir être mise, très rapidement, à la disposition des patients. En septembre 2020, l'agence régulatrice européenne (EMA) a approuvé le Kaftrio® pour les patients éligibles d'au moins 12 ans. L'agence américaine (FDA) devrait prochainement l'agréer dès l'âge de 6 ans. L'EMA confirme habituellement les agréments de modulateurs par la FDA avec un délai de l'ordre de 6 mois. Mais la différence majeure entre USA et Europe tient au fait que, dans le premier cas, l'agrément est immédiatement suivi de la mise sur le marché, alors qu'en Europe, elle ne fait qu'ouvrir la porte à des négociations

entre la firme et chaque pays. Ainsi, le Kalydeco® a été agréé par la FDA en janvier 2012, par l'EMA en juillet 2012, mais n'est remboursé en Belgique que depuis février 2016.

## **KAFTRIO® : HORS DE PRIX ?**

### **A) LE CRÉNEAU DES MALADIES ORPHELINES**

En Europe, les maladies rares sont définies comme celles qui affectent moins d'une personne sur 2.000; 95 % d'entre elles n'ont pas de traitement. Par peur que l'étroitesse du marché n'en éloigne les firmes pharmaceutiques, les agences de régulation des médicaments ont voulu favoriser le développement de traitements de ces affections. Un processus d'évaluation accéléré et une durée d'exclusivité plus étendue ont fait partie des mesures incitatives. De repoussoir qu'il risquait d'être, le créneau des maladies orphelines est devenu une cible de choix de l'industrie. Les médicaments oncologiques sont les plus représentées.

En 2017, dans huit pays européens représentatifs de l'Europe occidentale, le coût des médicaments orphelines correspondait en moyenne à 7,2 % de celui de l'ensemble des médicaments (6,9 % en Belgique) et il avait plus que doublé en 7 ans (22). La dérive de ce créneau a été tôt décrite (23). Un trait commun des médicaments orphelines est l'opacité du prix souvent exorbitant qu'exigent des firmes en situation de monopole. Certaines d'entre elles semblent générer des bénéfices gigantesques. Parmi les médicaments orphelines enregistrés en Europe, trois cumulaient, en 2010, un chiffre de vente annuel supérieur à 1 milliard d'euros. Elles étaient 20 en 2019, dont l'Orkambi®, d'efficacité modeste, et le Kalydeco® (24).

### **B) LE RÔLE DES ÉCONOMISTES DE LA SANTÉ**

Dans un système aux ressources limitées, où situer le point d'équilibre entre le bénéfice d'une intervention globalement favorable à l'ensemble de la population, et celui d'une autre qui se révélerait essentielle pour un faible nombre d'individus ? La complexité des paramètres à prendre en compte pour la modélisation des coûts dans la mucoviscidose est bien documentée. Dans les analyses coût-utilité, le paramètre le plus important à considérer pour une intervention donnée est le coût additionnel requis pour permettre à un patient un gain d'une année en bonne santé

(ICER/QALY). Le seuil d'acceptabilité de ce coût est évidemment l'élément critique. À titre de points de repère, un seuil d'acceptabilité ICER/QALY compris entre 42.000 à 84.000 € est communément évoqué dans les pays riches.

Tout récemment au Canada, un seuil plus élevé, correspondant à 128.000 €, a été retenu pour les maladies rares. En Belgique, les autorités de santé se refusent à la prise en compte d'un seuil fixe (25), considérant que la limite peut devoir varier avec le contexte, notamment sociétal et économique, ce dernier étant, aujourd'hui, partout assombri par la pandémie de la COVID-19.

### **C) LE PRIX DES MODULATEURS EST-IL JUSTIFIÉ ?**

Le prix de nombreuses médications pose des questions de fond (26). La firme Vertex a développé une extraordinaire recherche et conduit de remarquables études. Mais cette recherche n'aurait pas été possible sans un corpus énorme de connaissances scientifiques largement développées dans des institutions publiques. Elle a, en outre, en phase préclinique, été substantiellement financée par la très puissante CFF. Le prix exigé pour les modulateurs reste opaque et fait, en réalité, scandale depuis le début (27). La projection des coûts du remboursement du Kaftrio®, à l'échelle de la Belgique, donne le tournis. Son prix de vente officiel s'élève à 260.000 €/patient/an (712 €/jour). Il est identique à celui du Kalydeco®, alors qu'à terme, il concerne un marché au moins 20 fois plus étendu. Si un accord financier pour le remboursement du Kaftrio® était obtenu en Belgique en 2021, il pourrait concerner près de 850 patients (28). Le coût annuel s'élèverait à plus de 200.000.000 €. Plus de 3 % du budget annuel des médicaments en Belgique se verraient alloués à moins d'un dix-millième de la population.

Sur le seul plan économique, les conclusions des évaluations publiées sont concordantes : le prix des modulateurs est beaucoup trop élevé. C'est vrai même pour le Kalydeco®, hautement efficace et pour lequel un recul de plus de 7 ans a permis d'affiner les modélisations : offrir à un patient une année de vie en bonne santé coûterait plus de 840.000 € (1 million de \$). Le prix devrait être réduit de 83 % pour rencontrer un ICER/QALY de 42.000 €, de 46 % pour rencontrer un ICER/QALY de 420.000 € (29). Tant pour le Kalydeco® que pour le Kaftrio®, un récent rapport très circonstancié aboutit à la même conclusion d'un rapport ICER/QALY excédant 840.000 € (30).

## D) LE PRIX DES MODULATEURS HAUTEMENT EFFICACES EST-IL ACCESSIBLE ?

Dans les pays pauvres ou émergents, il est rédhibitoire. En Europe, il crée une fracture entre l'Est et l'Ouest. Dans les pays les plus riches d'Europe occidentale où un accès égalitaire à la santé est considéré comme une valeur sociétale importante, un bien public et même un droit (31), il pose un dilemme cruel : ce coût n'est sans doute pas soutenable et, comme celui d'autres médicaments orphelins, il est de nature à déstabiliser les systèmes de soins de santé solidaires (32).

## E) QUELLES ISSUES POSSIBLES ?

Une transparence des coûts de développement et de production des médicaments orphelins permettrait de débusquer les abus. La firme Vertex n'y donne aucun écho, amenant d'aucuns à déduire que les bénéfiques exorbitants entrevus en donnant sans doute, en miroir, une assez fidèle idée (33). Une révision des réglementations européennes semble également nécessaire (23), juridiquement aléatoire (24). Une plateforme européenne commune serait plus à même de négocier un juste prix, mais une telle structure n'existe pas. Les lois du marché ont également le potentiel d'infléchir les prix. Cependant, une souhaitable concurrence se dessine à peine (8) et rien ne dit que les premières molécules concurrentes seront moins chères. Le refus par des instances nationales d'un prix jugé trop élevé et/ou, aux USA, la réticence d'assurances privées à prendre en charge de tels coûts peuvent, *in fine*, réguler un marché, mais entretemps, les patients se trouvent pris en otages.

## CONCLUSION

La saga des modulateurs illustre l'existence d'une fracture éthique et politique entre les USA et d'autres pays très médicalisés (34, 35). Le profit d'une firme pharmaceutique doit rester décent, ne pas compromettre l'accès à des médicaments essentiels aux patients pour lesquels ils ont été développés (et sans l'aide desquels ils ne l'auraient pas été), ne pas hypothéquer non plus la santé du reste de la population. Il y a peu de doute que le Kaftrio® doive constituer une avancée majeure dans le traitement de la mucoviscidose mais cette médication s'annonce hors de prix. La question clé devient : le profit est-il ici décent ? La réponse dépend d'une transparence qui fait défaut. Si

cette réponse reste éludée, les deux options de la firme sont i) maintenir ce prix, au risque d'accréditer qu'elle teste les limites du marché et vise un profit maximal (33) ou ii) consentir, pour le rendre abordable, une réduction substantielle de prix, de l'ordre sans doute de 70 % (30).

## BIBLIOGRAPHIE

- Stephenson AL, Sykes J, Stanojevic S, et al. Survival comparison of patients with cystic fibrosis in Canada and the United States : a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2017;**166**:537-46.
- Keogh RH, Szczesniak R, Taylor-Robinson D, et al. Up-to-date and projected estimates of survival for people with cystic fibrosis using baseline characteristics : a longitudinal study using UK patient registry data. *J Cyst Fibros* 2018;**17**:218-27.
- McKone EF, Goss CH, Aitken ML. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest* 2006;**130**:1441-7.
- Sharma N, Cutting GR. The genetics and genomics of cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2020;**19**:S5-S9.
- Lebecque P, Leonard A, De Boeck K, et al. Early referral to cystic fibrosis specialist centre impacts on respiratory outcome. *J Cyst Fibros* 2009;**8**:26-30.
- Quinton HB, O'Connor GT. Current issues in quality improvement in cystic fibrosis. *Clin Chest Med* 2007;**28**:459-72.
- Johnson C, Butler SM, Konstan MW, et al. Factors influencing outcomes in cystic fibrosis : a center-based analysis. *Chest* 2003;**123**:20-7.
- Cystic Fibrosis Foundation. En ligne : <https://www.cff.org/Trials/Pipeline>. Dernière consultation le 2/11/2020.
- Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2005;**352**:1992-2001.
- Mall MA, Mayer-Hamblett N, Rowe SM. Cystic fibrosis : emergence of highly effective targeted therapeutics and potential clinical implications. State of the Art. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;**201**:1193-208.
- Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 2011;**365**:1663-72.
- Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et al. Lumacaftor-Ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med* 2015;**373**:220-31.
- Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del. *N Engl J Med* 2017;**377**:2013-23.
- Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in residual-function heterozygotes with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2017;**377**:2024-35.
- Middleton PG, Mall MA, Dřevinek P, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del Allele. *N Engl J Med* 2019;**381**:1809-19.
- Heijerman HG, McKone EF, Downey DG, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation : a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2019;**394**:1940-8.
- Sergeev V, Chou FY, Lam GY, et al. The extrapulmonary effects of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2020;**17**:147-54.
- Volkova N, Moy K, Evans J, et al. Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor : data from national US and UK registries. *J Cyst Fibros* 2020;**19**:68-79.

19. Dilokthornsakul P, Ryan N, Hansen RN, Campbell JD. Forecasting US ivacaftor outcomes and cost in cystic fibrosis patients with the G551D mutation. *Eur Respir J* 2016;**47**:1697-705.
20. Lebecque O, Leal T, Lebecque P. Le tournant des modulateurs. *Louvain Med* 2019;**138**:126-36.
21. Stanojevic S, Vukovojac K, Sykes J, et al. Projecting the impact of delayed access to elexa-caftor/tezacaftor/ivacaftor for people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2020;**S1569-1993**:30809-2.
22. Mestre-Ferrandiz J, Palaska C, Kelly T, et al. An analysis of orphan medicine expenditure in Europe : is it sustainable? *Orphanet J Rare Dis* 2019;**14**:287.
23. Roos JC, Hyry HI, Cox TM. Orphan drug pricing may warrant a competition law investigation. *BMJ* 2010;**341**:c6471.
24. Marselis D, Hordijk L. From blockbuster to «nichebuster»: how a flawed legislation helped create a new profit model for the drug industry. *BMJ* 2020;**370**:m2983.
25. Cleemput I, Neyt M, Van de Sande S, et al. Belgian guidelines for economic evaluations and budget impact analyses : second edition. 2012. KCE Report 183C.
26. Moon S. Powerful ideas for global access to medicines. *N Engl J Med* 2017;**376**:505-7.
27. Bush A, Simmonds NJ. Hot off the breath : 'I've a cost for' the 64 million dollar question. *Thorax* 2012;**67**:382-4.
28. Annual Report Belgian Cystic Fibrosis Registry (BCFR 2018), Brussels, Belgium.
29. Wherry K, Williamson I, Chapman RH, et al. Cost-effectiveness of ivacaftor therapy for treatment of cystic fibrosis patients with the G551D gating mutation. *Value Health* 2020;**23**:1332-9.
30. Tice JA, Kuntz KM, Wherry K, et al. Modulator treatments for cystic fibrosis : effectiveness and value; evidence report. Institute for Clinical and Economic Review;2020.
31. Mason H, van Exel J, Baker R, et al. From representing views to representativeness of views : illustrating a new (Q2S) approach in the context of health care priority setting in nine European countries. *Soc Sci Med* 2016;**166**:205-13.
32. Balfour-Lynn IA. Personalised medicine in cystic fibrosis is unaffordable. *Paediatr Respir Rev* 2014;**15**:S2-S5.
33. Hollis A. Orphan drug pricing and costs : a case study of kalydeco and orkambi. *Health Policy* 2019;**1**:70-80.
34. Kirch DG, Vernon DJ. The ethical foundation of American medicine : in search of social justice. *JAMA* 2009;**301**:1482-4.
35. Davis K, Ballreich J. Equitable access to care how the United States ranks internationally. *N Engl J Med* 2014;**371**:1567-70.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr P. Lebecque, Unité de Pneumologie pédiatrique et Mucoviscidose, MontLégia, Liège, Belgique.  
Email : Patrick.lebecque@chc.be