

MUCOVISCIDOSE :

UN REGARD SUR LA SITUATION EN BELGIQUE EN 2022

LEBECQUE P (1), BAURAIND O (2), THIMMESCH M (1)

RÉSUMÉ : La prise en charge de la mucoviscidose est coûteuse. En Belgique, elle n'est pas financée par de puissantes organisations caritatives, mais par le système de santé national, qui parraine également le Registre Belge de la Mucoviscidose. Des données récentes permettent de mieux situer la qualité des soins prodigués aux patients atteints de mucoviscidose dans notre pays. Globalement, elle est élevée, mais varie d'un centre à l'autre. De même, l'utilisation des principaux traitements symptomatiques est hétérogène. L'accès à la transplantation pulmonaire est l'un des plus fluides au monde. La Belgique a été l'un des derniers pays médicalisés à mettre en place un programme de dépistage néonatal de la mucoviscidose. Elle est également à la traîne en ce qui concerne le remboursement des modulateurs de la fonction du gène CFTR. Ceci est particulièrement préjudiciable pour le remboursement d'une récente combinaison de trois d'entre eux, hautement efficace. Le coût de cette trithérapie est opaque et beaucoup trop élevé, mais l'impact médical de ce traitement est impressionnant et, à terme, 90 % des patients belges devraient en bénéficier grandement.

MOTS-CLÉS : *Mucoviscidose - Belgique - Pronostic - Élexacaftor - Transplantation pulmonaire*

CYSTIC FIBROSIS - A LOOK AT BELGIUM IN 2022

SUMMARY : Cystic fibrosis care is expensive. In Belgium, its financial support is not provided by powerful charities but by the national health system, which also sponsors the Belgian Cystic Fibrosis Registry. Recent data allow to better evaluate the quality of care for patients with cystic fibrosis in our country. Overall, it is high but varies from one centre to another. Similarly, use of the main symptomatic treatments is heterogeneous. Access to lung transplantation is one of the fluidest in the world. However, Belgium was one of the last medicalised countries to implement a neonatal screening programme for cystic fibrosis. It also lags behind in regard of the reimbursement of modulators of the CFTR gene function. This is especially detrimental for the lack of reimbursement of a recent highly effective combination of three modulators. The cost of this triple therapy is opaque and far too high. However, its effectiveness is impressive and, in the long term, around 90 % of Belgian patients with cystic fibrosis are expected to greatly benefit from it.

KEYWORDS : *Cystic fibrosis - Belgium - Prognosis - Elexacaftor - Lung transplant*

INTRODUCTION

Dans l'histoire de la prise en charge de la mucoviscidose, une publication visionnaire fait date, à mettre au crédit d'un clinicien chevronné de l'équipe de Toronto dans les années 70 (1). Elle laissait entrevoir une amélioration du pronostic de cette affection jusqu'alors rapidement fatale, soulignait l'importance d'un diagnostic précoce et celle d'une prise en charge multidisciplinaire et holistique impliquant le patient et sa famille. Elle insistait sur le rôle délétère de *Pseudomonas aeruginosa* dans l'évolution respiratoire et la place essentielle des antibiotiques dans le traitement. Elle mentionnait la nécessité d'augmenter les apports en graisses pour atteindre une alimentation hypercalorique.

Deux autres jalons de l'histoire de la mucoviscidose sont constitués par l'identification, en 1989, du gène CFTR sur le bras long du chromosome 7 (2). Ce gène, dont il existe près de

2.000 mutations putatives, code pour une protéine (protéine CFTR) exprimée, normalement, au niveau du pôle apical de nombreuses cellules épithéliales où elle constitue, notamment, un canal pour l'ion chlorure. Un défaut de cette protéine entraîne une viscosité anormale de sécrétions, en particulier au niveau du tractus respiratoire et d'organes du système digestif.

Ensuite, une autre avancée importante a été la démonstration en 2010 de l'efficacité spectaculaire d'un premier traitement à visée plus fondamentale, l'ivacaftor (Kalydeco®) qui concernait environ 4 % des patients (3). Il est à relever que l'efficacité de cette médication avait été parfaitement prédite un peu plus tôt sur base d'expérimentations *in vitro* (4).

Ce texte a pour objet de situer aujourd'hui la Belgique par rapport aux autres pays les plus médicalisés en termes de prise en charge de la mucoviscidose, de souligner l'hétérogénéité des pratiques en matière de traitement symptomatique et d'évoquer la révolution que devrait constituer, pour la plupart des patients, le remboursement de la trithérapie (ivacaftor / tézacaftor / élexacaftor).

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

(2) Service de Gastroentérologie pédiatrique, MontLégia, Liège, Belgique.

LE PAYSAGE BELGE EN 2022

A. SEPT CENTRES SPÉCIALISÉS, SUBSIDIÉS PAR L'INAMI

La nécessité de Centres spécialisés pour la prise en charge d'une maladie aussi singulière et complexe que représente la mucoviscidose a été tôt reconnue. Dans les pays médicalisés, leur coûteux financement est souvent soutenu par de puissantes associations caritatives, sur base d'audits réguliers de leur personnel, de leurs infrastructures et de leurs résultats cliniques. En Belgique, c'est le système national de Santé qui subsidie les Centres de Référence, sur base d'une convention concrétisée en 1999. Par le biais d'un forfait annuel de l'ordre, aujourd'hui, de 3.700 € par patient suivi, l'INAMI finance presque totalement le salaire des paramédicaux de ces Centres, en contrepartie d'engagements de l'hôpital hôte, dont un environnement humain et matériel adéquat, l'absence de supplément privé, la disponibilité de 3 à 5 chambres par 50 patients. L'avantage est celui d'une certaine pérennité. Les possibles travers tiennent au caractère discrétionnaire des pouvoirs de l'INAMI. Des citoyens s'émeuvent de la nature peu démocratique d'un important pouvoir politisé, sans réel contre-pouvoir. Des juristes estiment que, dans certaines circonstances, il serait désavoué au niveau européen, en tant qu'entrave à la concurrence. Dans les faits, le suivi des conventions se révèle compliqué, parfois défaillant (5). C'est le cas de celle qui concerne la mucoviscidose, dont le texte même, par exemple, est aujourd'hui largement obsolète : il n'a jamais été adapté en 23 ans alors que les conditions de fonctionnement d'un Centre l'ont été à trois reprises au niveau européen depuis 2005.

B. LE REGISTRE BELGE DE LA MUCOVISCIDOSE

Fondé en 1999, ce registre a, lui aussi, été pérennisé par l'INAMI, dès 2006. Avec plus de 200 items collectés chaque année, il est devenu l'un des plus robustes d'Europe. Il est perturbant de noter qu'en 2008, les critères stricts de diagnostic de la maladie n'étaient pas rencontrés par les données de près de 6 % des patients de ce registre (6). En outre, entre 2016 et 2019, si 12 nouveaux patients étaient, en moyenne, diagnostiqués chaque année, 3 autres diagnostics étaient révoqués et, surtout, 16 patients étaient signalés sans que leur diagnostic soit étayé selon les critères stricts (7). Les patients de ces deux dernières catégories ne sont plus inclus

dans le nombre officiel de patients. Une réévaluation de cette situation est en cours.

C. LE DÉPISTAGE NÉONATAL

Compétence régionale, ce dépistage a débuté en Flandre en 2019, en 2020 dans le reste du pays. La Belgique faisait figure de retardataire presque isolée : un tel dépistage était en place depuis 2001 en Australie, 2002 en France, 2007 au Royaume-Uni. En 2010, un rapport sollicité par le KCE (8) en résumait le bien-fondé et en précisait des modalités fort proches de celles adoptées aujourd'hui. Par quels avatars politiques il sera resté 10 ans aux oubliettes est regrettable.

Une évaluation sérieuse de ces programmes est nécessaire. Les données préliminaires portant sur ses 3 premières années dans la partie néerlandophone du pays sont encourageantes (Proesmans M - communication personnelle). Pour inquiéter moins de parents, le seuil retenu pour le dosage de la trypsine au troisième jour y a été porté du P99 au P99,2. Il reste utile de garder en mémoire que, même avec un programme bien rôdé, quelques pour cent de patients échapperont aux mailles du dépistage : le diagnostic de mucoviscidose ne doit donc pas disparaître de la réflexion des médecins, généralistes et pédiatres en particulier.

D. DES RÉSULTATS CLINIQUES GLOBALEMENT DE HAUT NIVEAU, MAIS HÉTÉROGÈNES

Peu d'affections se prêtent aussi bien à la comparaison de résultats cliniques que la mucoviscidose. Pourtant, comparer les données des registres nationaux des pays les plus médicalisés s'est révélé ardu : leurs taux de couverture sont variables, des variations géographiques de la prévalence de mutations CFTR peuvent influencer sur la fonction pancréatique exocrine (et le pronostic), la définition d'items parfois basiques peut différer (âge adulte, niveau de volume expiratoire maximum par seconde - VEMS - retenu ...), comme l'accès aux transplantations pulmonaires. Dans ces registres, la réalité même du diagnostic reste mal documentée dans plusieurs pour cent des cas. Il est dommage que le pourcentage de patients inclus dont le taux de chlorure dans la sueur est égal ou supérieur à 60 mmol/L ne soit pas uniformément apparent : un taux de chlorure inférieur à 60 mmol/L n'exclut pas un diagnostic de mucoviscidose, mais peut aussi faire suspecter la présence de patients appartenant à une autre catégorie : CFTR-related disease (9), CF-SPID (10) ... La comparaison des données des seuls patients homozygotes pour la mutation F508del

aurait également du sens : ils représentent plus de 40 % des patients du Nord de l'Europe, des USA, du Canada et de l'Australie.

Avec parfois quelques discordances comparativement aux registres originaux, le Registre européen tente une harmonisation des paramètres essentiels. Dérivé de ce registre pour l'année 2019 (11), le **Tableau I** esquisse une comparaison entre les résultats cliniques les plus encourageants des pays répondant à trois critères :

- i) taux de couverture d'au moins 90 %,
- ii) suivi d'au moins 500 patients,
- iii) présence d'une insuffisance pancréatique chez au moins 80 % des patients.

Ceux de la Belgique apparaissent réellement favorables. Seul le Danemark la précède en ce qui concerne la fonction respiratoire des enfants (6- < 18 ans). La proportion d'adultes et l'âge médian des patients sont, respectivement, les plus élevés en Belgique et en Suède, mais il s'agit, avec la France, des pays où le pourcentage de patients ayant bénéficié d'une greffe pulmonaire est le plus important. Moins directement comparables, les données canadiennes, clairement plus favorables que celles des USA (12), semblent du même niveau (13). Il est raisonnable de conclure que les soins cliniques prodigués en Belgique aux personnes atteintes de mucoviscidose sont vraiment de qualité. Toutefois, il est connu de longue date que les résultats cliniques sont hétérogènes non seulement entre pays, mais également entre les Centres d'un même pays. Le VEMS des enfants (6-17 ans) est le point de repère le plus pertinent. Aux USA en 2004, ce paramètre variait selon les Centres de 75 à 103 % de la valeur prédite (14). De telles disparités ont été documentées en Belgique (15). Les données du Registre belge montrent qu'entre 2006 et 2018, le VEMS des enfants a pu varier de plus de 20 % de la valeur prédite entre deux Centres donnés. Des différences de cette ampleur ont des implications pronostiques considérables. Elles légitiment la question de savoir si, comme il en a été jugé aux USA dès 2006 (16), un accès public à ces données ne devrait pas constituer un droit des patients et des parents, exemple qu'ont suivi des pays comme le Royaume-Uni, la Hollande, le Canada.

E. TRANSPLANTATIONS PULMONAIRES

En dernier recours, une transplantation pulmonaire peut être salvatrice. Dix ans après cette chirurgie, près de la moitié des personnes atteintes de mucoviscidose sont aujourd'hui toujours en vie (17, 18). La solidarité d'un système

national des soins de santé influe sur l'accès à ces greffes. En Europe, la Belgique, la France et la Suède sont les pays où cet accès est le plus fluide (**Tableau I**). En 2019, un patient belge sur 7 (14 %) est porteur d'une greffe pulmonaire. *A contrario*, un système de santé peu solidaire comme celui des USA limite l'accès à ces greffes et il a été estimé que ce facteur pouvait rendre compte de près d'un tiers de la différence d'espérance de vie de 10 ans rapportée en 2013 entre les USA et le Canada (19).

À PROPOS DU TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE : DE GRANDES DIFFÉRENCES ENTRE LES CENTRES

Un des aspects les plus troublants du traitement symptomatique actuel de la mucoviscidose est sa grande variabilité d'un pays à l'autre, et, pour un pays donné, d'un centre à l'autre (**Tableau II**). Ces divergences interpellent d'autant plus que de nombreuses recommandations internationales sont accessibles, qui concernent presque tous les aspects de la prise en charge. Tout se passe comme si les pratiques restaient, la plupart du temps, des choix de cliniciens, devant une évidence trop souvent limitée. L'observation n'est pas neuve (20). Elle renvoie aussi aux limites de la médecine basée sur les preuves («evidence-based medicine»), en particulier lorsqu'il s'agit d'affections rares et hétérogènes. La qualité des résultats cliniques d'un centre reste le plus sûr arbitre de telles disparités.

TRITHÉRAPIE : UNE RÉVOLUTION À NOS PORTES

Un traitement à visée plus fondamentale de la maladie est espéré depuis la découverte du gène CFTR. Cet espoir se concrétise aujourd'hui. La piste des modulateurs s'est confirmée être la plus fructueuse. En fonction du type de mutations des patients, ces petites molécules visent à améliorer la fonction CFTR. Cette approche n'est pas curative (ce qui est détruit est détruit). Conceptuellement, elle est à proposer à vie et le plus tôt possible, avant le développement que l'on sait précoce de lésions irréversibles. Quatre modulateurs sont actuellement commercialisés aux USA. Deux sont qualifiés d'haute efficacité : l'ivacaftor (Kalydeco®) et surtout une récente trithérapie associant ivacaftor, tézacafator et élexacaftor, dont à terme bénéficieront près de 90 % des patients. Cette dernière est

Tableau I. Données comparatives des résultats cliniques de 6 pays européens en 2019 (11)

Pays	Belgique	Danemark	France	Pays-Bas	Suède	UK
Patients recensés	1.294	530	6.729	1.501	704	10.070
Patients porteurs d'au moins une copie de la mutation F508del (%)	85	96	84	91	84	85
Adultes (18+) %	65,1	57,2	59,2	63,7	62,4	61,8
Age médian (années)	23,7	24,3	21,5	23,3	24,5	21,2
Greffés pulmonaires (%)	13,3	8,2	13,1	6,2	11,3	3,8
Médiane du meilleur VEMS de l'année chez l'enfant (6-17) (% pr GLI)	97	97,6	92	94,8	92,9	93,6
z-score médian de l'IMC des enfants (2-17)	-0,3	-0,2	-0,4	-0,1	-0,1	-0,1
Médiane du meilleur VEMS de l'année chez l'adulte non greffé (% pr GLI)	77,7	78,3	69	71,8	75,1	69,2

F508del : seule mutation du gène CFTR très fréquente dans les pays médicalisés, elle résulte en une quasi-absence de protéine CFTR fonctionnelle; la trithérapie évoquée plus bas concerne, à terme, tous les patients porteurs d'au moins une copie de cette mutation. VEMS : volume expiratoire maximum par seconde. IMC : indice de masse corporelle.

Tableau II. Données comparatives de la fréquence de prescription de médicaments dans six pays européens en 2019 (11) et dans les sept Centres belges (2018)

	Antibiotiques inhalés (%)	Dornase alpha inhalée (%)	NaCl 6 ou 7 % inhalé (%)	Azithromycine (%)	IPP (%)
6 pays européens					
Belgique	53	85	69	54	50
Danemark	?	92	?	27	36
France	42	46	14	34	40
Pays-Bas	40	65	35	36	45
Suède	17	31	82	22	31
UK	54	69	35	33	18
7 Centres de Référence belges					
1	13	70	76	32	39
2	79	87	48	14	69
3	36	93	79	58	44
4	22	80	70	39	38
5	38	94	92	32	37
6	85	70	20	62	71
7	33	99	69	37	32

IPP : inhibiteur de la pompe à protons.

Tableau III. Agréments des agences de régulation et indications actuelles de la trithérapie aux USA et en Europe

	Agrément		Indications
	Dès 12 ans	Dès 6 ans	
USA	10/2019	06/2021	Patients porteurs d'au moins une copie de la mutation F508 del + Patients porteurs d'au moins une copie d'un panel de 177 autres mutations vis-à-vis desquelles des études de laboratoire ont démontré l'efficacité du médicament
Europe	08/2020	01/2022	Patients porteurs d'au moins une copie de la mutation F508 del

accessible aux USA depuis plus de 2 ans. Les études de phase 3 ont notamment démontré que cette trithérapie est presque toujours bien tolérée et capable d'entraîner, en quelques semaines, une augmentation du VEMS de plus de 10 % de la valeur prédite, normalisant au passage le test à la sueur chez près d'un patient sur deux (21-26). D'autres bénéfices sont escomptés, dont l'apparition plus tardive des nombreuses complications de la maladie, une diminution de leur fréquence et de leur sévérité déjà documentée pour certaines (comme l'altération de la tolérance glucidique avec l'âge), un allongement substantiel de l'espérance de vie (27), un allègement, dès que possible, du traitement symptomatique. Trois publications récentes explorent les effets de ce traitement chez deux catégories de patients, catégories traditionnellement presque exclues des études de phase 3. Dans une étude observationnelle prospective, la première a évalué les effets d'un recours compassionnel à la trithérapie chez 245 patients dont l'atteinte pulmonaire était sévère (VEMS < 40 % des valeurs prédites) (28). La médication est apparue bien tolérée et spectaculairement efficace : en moyenne, avec un recul médian d'un peu plus de 2 mois, le VEMS a augmenté de 15 %, passant de 29 % à 44 % de la valeur prédite et les deux tiers des patients de cette cohorte, qui étaient sur une liste d'attente de transplantation pulmonaire, en ont été retirés. Deux autres études ont confirmé l'efficacité de la trithérapie chez les patients dont la spirométrie était au départ « normale » (26, 29). Le **Tableau III** résume les agréments et indications actuelles de la trithérapie en Europe et aux USA.

Force est de reconnaître que le prix des modulateurs est opaque et exorbitant (30), comme discuté dans un article précédent de la revue (31). Pour la trithérapie, il est officiellement aux USA supérieur à 300.000 \$ par patient et par an. Pour s'en tenir aux seuls coûts de production de ce traitement, une étude récente les a évalués à moins de 3 % de ce prix (32). En Europe, l'agrément de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) ne fait qu'ouvrir la porte à des négociations entre chaque état et une firme, ici en position de monopole. Une récente étude de la KUL montre bien que ce prix résulte de rapports de force anormaux : à titre d'exemples, le Kalydeco® (ivacaftor) et le Symkevi® (tézacafator/ivacaftor) sont deux fois plus chers en Espagne qu'en Belgique, l'Orkambi® (lumacaftor/ivacaftor) trois fois plus coûteux en Pologne qu'en Suisse (33). En janvier 2022, la Belgique est à la traîne, isolée en Europe, entourée par 25 pays remboursant, tous, la trithérapie, dans

un cadre variable. Il faut espérer que ce remboursement intervienne au plus tôt chez nous et concerne bien - idéalement dès l'âge de 6 ans - tous les patients porteurs d'au moins une copie de la mutation F508del et répondant aux critères stricts de diagnostic de la mucoviscidose tels que rappelés par le Registre européen (11). Le bras de fer est financier entre la firme Vertex et l'INAMI, garant de la pérennité d'un système de santé solidaire. Parallèlement à un remboursement rapide, une action politique est nécessaire pour exiger la transparence des prix dans le créneau des médicaments orphelins. Elle n'est concevable qu'au niveau européen. Pour de nombreux pays, le coût actuel de la trithérapie est, en réalité, totalement rédhibitoire. Les voix se multiplient pour dénoncer cette situation et rappeler qu'en 2021, sur un marché étroit (une maladie rare, dans les seuls pays les plus riches), Vertex a fait état d'un bénéfice net proche de 6 milliards de \$ (34). Pour les quelque 10 % de patients non éligibles à la trithérapie, d'autres solutions sont en cours de développement (35).

CONCLUSION

Quoique hétérogène, le niveau des soins aux personnes atteintes de mucoviscidose est élevé en Belgique. L'harmoniser vers le haut conditionne un bénéfice optimal du dépistage néonatal. Malgré la disponibilité d'une pléthore de recommandations internationales, les pratiques et les résultats cliniques restent très variables d'un centre à l'autre. La trithérapie s'annonce comme une avancée sans précédent dans la prise en charge de la plupart des patients. Son remboursement en Belgique vient finalement d'être acté, à partir du premier septembre 2022, chez les patients âgés d'au moins 12 ans.

BIBLIOGRAPHIE

1. Crozier D. Cystic fibrosis: a not-so-fatal disease. *Pediatr Clin North Am* 1974;21:935-50.
2. Rommens J, Iannuzzi M, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 1989;245:1059-65.
3. Accurso F, Rowe S, Clancy J et al. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. *N Engl J Med* 2010; 363:1991-2003.
4. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuys P, et al. Rescue of CF airway epithelial cell function *in vitro* by a CFTR potentiator, VX-770. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:18825-30.

5. Vandenbroeck P, Christiaens W, Marie Davurin M et al. Protocole d'évaluation pour les conventions avec l'INAMI - Synthèse. Health Services Research (HSR). Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2018. KCE Reports 299Bs.
6. Thomas M, Vermeulen F, De Baets F et al. Who should be analyzed in a cystic fibrosis registry ? *J Cyst Fibros* 2011;**10**(Suppl1):A41.
7. Annual Report Belgian Cystic Fibrosis Registry (BCFR 2019), Brussels, Belgium
8. Proesmans M, Cuppens H, Vincent M et al. Faut-il un dépistage néonatal de la mucoviscidose en Belgique? Health Technologie Assessment (HTA). Bruxelles: Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE). 2010. KCE reports 132B. D/2010/10.273/42.
9. Bombieri C, Claustres M, De Boeck K et al. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders. *J Cyst Fibros* 2011;**10**(Suppl 2):S86-102.
10. Sinha A, Southern K. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome/cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis (CRMS/CFSPID). *Breathe* 2021;**17**:210088.
11. Orenti A, Zolin A, Jung A et al. 2021; ECFSPR Annual Report 2019.
12. 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.
13. Registre canadien sur la fibrose kystique. Rapport de données annuel 2019.
14. Center Specific Rates from the 2004 National CFF Registry Report.
15. 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.
16. Quinton HB, O'Connor GT. Current issues in quality improvement in cystic fibrosis. *Clin Chest Med* 2007;**28**:459-72.
17. Bos S, Van Raemdonck D, Verleden G. Survival in adult lung transplantation: where are we in 2020? *Curr Opin Organ Transplant* 2020;**25**:268-73.
18. Yeung J, Machuca T, Chaparro C et al. Lung transplantation for cystic fibrosis. *J Heart Lung Transplant* 2020;**39**:553-60.
19. Stephenson A, Ramos K, Sykes J et al. Bridging the survival gap in cystic fibrosis: An investigation of lung transplant outcomes in Canada and the United States. *J Heart Lung Transplant* 2021;**40**:201-9.
20. David T. Elusiveness of cystic-fibrosis treatment. *Lancet* 2001;**357**:633.
21. 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**:1940-48.
22. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, et al. Elexacaftor-Teza-caftor-Ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe-508del Allele. *N Engl J Med* 2019;**381**:1809-19.
23. Barry P, Mall M, Álvarez A et al. Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del-Gating and -Residual Function Genotypes. *N Engl J Med* 2021;**385**:815-25.
24. Griese M, Costa S, Linnemann R. et al. Safety and efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for 24 weeks or longer in people with cystic fibrosis and one or more f508del alleles: interim results of an open-label phase 3 clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;**203**:381-85.
25. Sutharsan S, McKone E, Downey D et al. Efficacy and safety of elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a 24-week, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* 2022;**10**:267-77.
26. Zemanick E, Taylor-Cousar J, Davies J et al. A phase 3 open-label study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in children 6 through 11 years of age with cystic fibrosis and at least one f508del allele. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;**203**:1522-32.
27. 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* 2021;**20**:243-49.
28. Burgel P, Durieu I, Chiron R et al. Rapid improvement after starting elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;**204**:64-73.
29. Nichols D, Paynter A, Heltsh S et al. Clinical Effectiveness of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in People with Cystic Fibrosis: A Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;**205**:529-39.
30. Bush A, Simmonds N. Hot off the breath: 'I've a cost for'- the 64 million dollar question. *Thorax* 2012;**67**:382-3.
31. Lebecque P, Thimmesch M. Modulateurs et pronostic de la mucoviscidose en Europe : chronique d'un dilemme annoncé. *Rev Med Liege* 2021;**76**:202-7.
32. Guo J, Wang J, Zhang J, et al. Current prices versus minimum costs of production for CFTR modulators. *J Cyst Fibros*. 2022 Apr 16:S1569-1993(22)00090-X.
33. Abdallah K, De Boeck K, Dooms M et al. A comparative analysis of pricing and reimbursement of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in Europe. *Front Pharmacol* 2021;**12**:746710.
34. Zampoli M, Kashirskaya N, Karadag B. Global access to affordable CFTR modulator drugs: Time for action! *J Cyst Fibros* 2022;**21**:e215-6.
35. Laselva O, Guerra L, Castellani S et al. Small-molecule drugs for cystic fibrosis: where are we now? *Pulm Pharmacol Ther* 2022;**72**:102098.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr Lebecque P, Service de Pneumologie pédiatrique et Mucoviscidose, CHC MontLégia, Liège, Belgique.
Email : Patrick.Lebecque@CHC.be