

Controverse sur l'introduction précoce des modulateurs de CFTR

Aurore Blondé, Pneumopédiatre, CHRU de Nancy
Camille Ohlmann, Pneumopédiatre, CHU de Lyon



Controverse sur l'introduction précoce des modulateurs de CFTR

Aurore Blondé, Pneumopédiatre, CHRU de Nancy
Camille Ohlmann, Pneumopédiatre, CHU de Lyon



Scannez le QR code SVP



OU

1. Allez sur [wooclap.com](https://www.wooclap.com)

2. Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur

Code d'événement

XSRPUS

Lien de participation : <https://app.wooclap.com/XSRPUS?from=instruction-slide>

Selon vous, les enfants atteints de mucoviscidose classique éligibles au modulateur ORKAMBI doivent-ils débuter le modulateur le plus tôt possible (dès 12 mois) ?

1. Oui, systématiquement
2. Non, jamais
3. Non, que pour les nourrissons symptomatiques

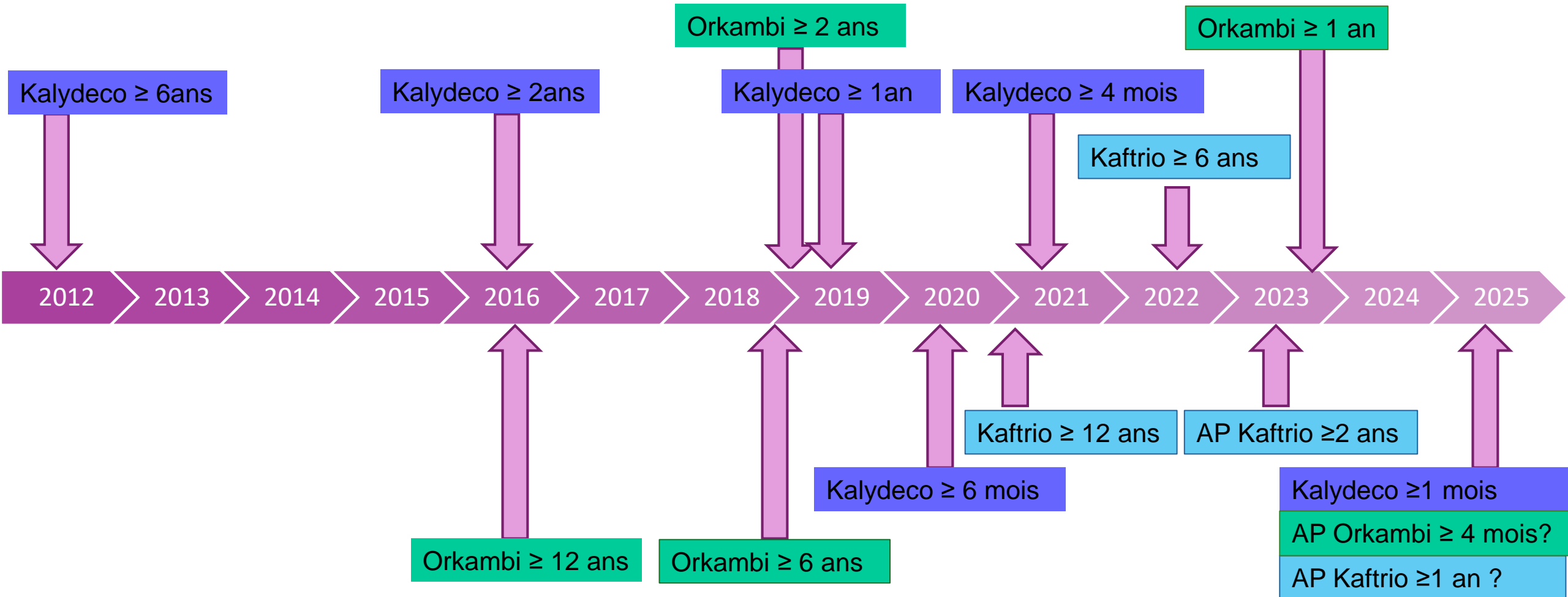
Selon vous, les enfants atteints de mucoviscidose classique, éligibles au modulateur KAFTRIO, doivent-ils débuter le traitement le plus précocement possible soit à 2 ans ?

1. Oui, systématiquement
2. Non, on débutera uniquement si son état respiratoire se dégrade ou si sa croissance staturo-pondérale est mauvaise
3. Non, on laisse les patients homozygotes sous ORKAMBI s'ils sont stables et peu symptomatiques
4. Non, car les parents ont peur des effets secondaires à 2 ans. On attend que les parents soient prêts pour débuter le KAFTRIO

Selon vous, les enfants de 2 ans atteints de mucoviscidose classique qui ont des troubles du sommeil importants ou une hyperactivité ou des troubles du comportement, doivent-ils prendre le KAFTRIO dès l'âge de 2 ans ?

1. Oui, sans problème
2. Oui, mais avec prudence
3. Non, on attendra quelques mois que ces troubles du sommeil et du comportement s'améliorent pour ne pas les amplifier
4. Non, c'est contre indiqué

Introduction précoce des modulateurs de CFTR – Rappels AMM en France



Introduction précoce des modulateurs de CFTR

Kalydeco® à 1 mois

Orkambi® à 12 mois

Kaftrio®/ Kalydeco® à 24 mois

POUR

- Efficacité prouvée : diminution des exacerbations, préservation de la fonction respiratoire, amélioration de la croissance...
- Amélioration qualité de vie



CONTRE

- Effets indésirables : effets neuropsychologiques de Kaftrio® / Kalydeco®, toxicité hépatique, risque ophtalmologique
- Contraintes liées à la surveillance sous modulateurs
- Impact économique des modulateurs

Introduction précoce des modulateurs de CFTR

Kalydeco® à 1 mois

Orkambi® à 12 mois

Kaftrio®/ Kalydeco® à 24 mois

POUR

- Efficacité prouvée :
diminution des
exacerbations,
préservation de la fonction
respiratoire, amélioration
de la croissance...
- Amélioration qualité de
vie



CONTRE

- Effets indésirables : effets
neuropsychologiques de Kaftrio® /
Kalydeco®, toxicité hépatique,
risque ophtalmologique
- Contraintes liées à la surveillance
sous modulateurs
- Impact économique des
modulateurs

Kalydeco - Ivacaftor

	Etude KIWI 2-5 ans <i>Davies et al. Lancet Respir Med 2016</i>	Etude ARRIVAL 12-24 mois <i>Rosenfeld et al. Lancet Respir Med 2018</i>	Etude ARRIVAL 4-12 mois <i>Davies et al. AJRCCM 2021</i>	Etude ARRIVAL 1-4 mois <i>Rosenfeld et al. JCF 2024</i>
Effectif	n=34	n=25	n=17	n=7
Test sudoral	-46mmol/L	-73mmol/L	-55mmol/L	-40mmol/L
IMC	+0,4 Zscore			
Poids/âge		+0,15 Zscore	+0,52 Zscore	+1,14 Zscore
Taille/âge		+0,28 Zscore	+0,37 Zscore	+1,12 Zscore
Poids/taille		+0,07 Zscore	+0,41 Zscore	+0,75 Zscore
Elastase fécale	+99µg/g	+164µg/g	+166µg/g	+103µg/g

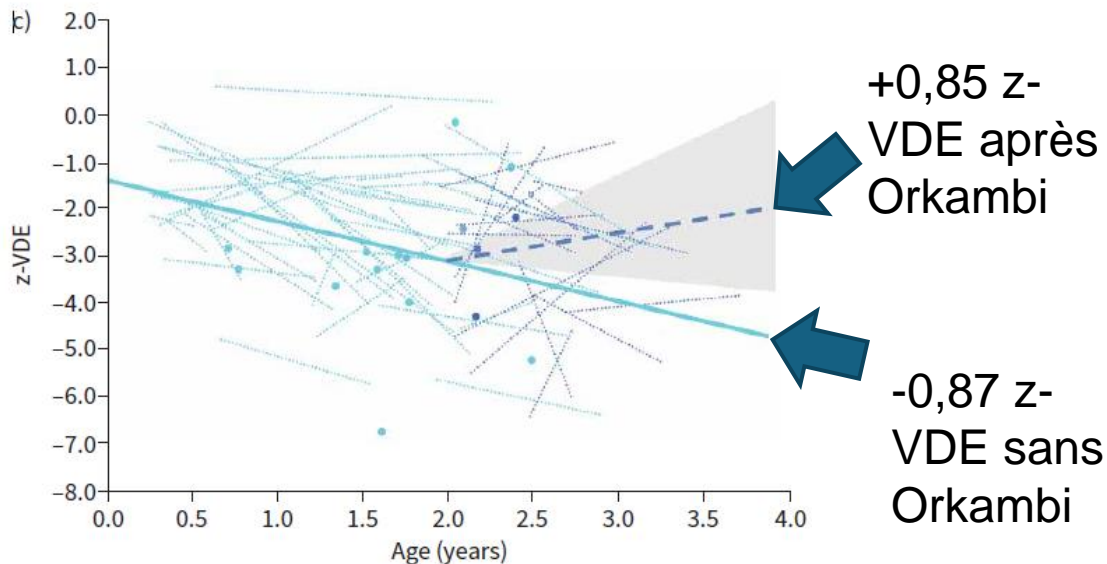
Orkambi – Lumacaftor/ivacaftor

	Etude 2-5 ans - <i>McNamara et al. Lancet Respir Med 2019</i>	Etude 12-24 mois - <i>Rayment et al. AJRCCM 2022</i>
Effectif	n=60	n=46
Test sudoral	-31,7mmol/L	-29,1mmol/L
Poids/âge	+0,26 Zscore	+0,06 Zscore
Taille/âge	+0,09 Zscore	+0,07 Zscore
IMC/âge	+0,29 Zscore	+0,04 Zscore
Elastase fécale	+52 µg/g (4 enfants deviennent suffisants pancréatiques)	+73 µg/g (4 enfants deviennent suffisants pancréatiques)
LCI	-0,58 U	

- **Extension** étude chez **les 2-5 ans** : maintien des différents paramètres sur 120 semaines. *Hoppe et al. Lancet Respir Med 2021*

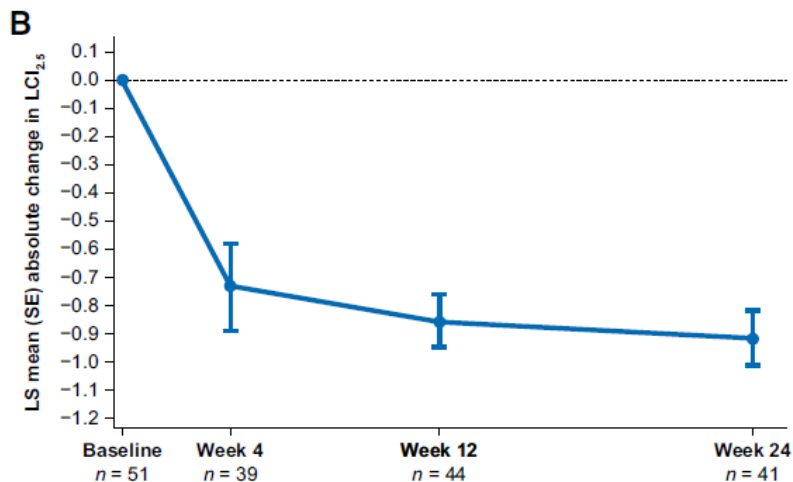
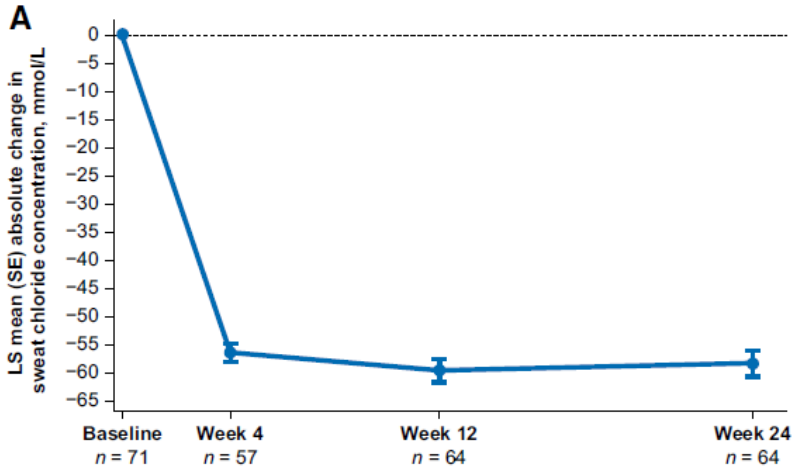
Vie réelle : données sur Orkambi

- Etude de cohorte de ECFSPR chez enfants de **2-5 ans** : 681 enfants sous Orkambi, comparés à enfants naïfs de modulateurs, amélioration IMC, poids et taille, moins d'exacerbations, et d'hospitalisations. *Kim et al. JCF 2023*
- **ORL** : Amélioration des score d'IRM des sinus chez enfants (n=24) de 0 à 12 ans après 2 mois de traitement par Orkambi, *Wucherpfennig et al. AnnalsATS 2023*



- Etude de cohorte nationale danoise chez enfants de **2-5 ans** : 59 enfants, réalisation de MBW avec analyse des trajectoires VDE (*Ventilation distribution efficiency*), *Sandvik et al. ERJ Open Res 2023*

Kaftrio – Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor



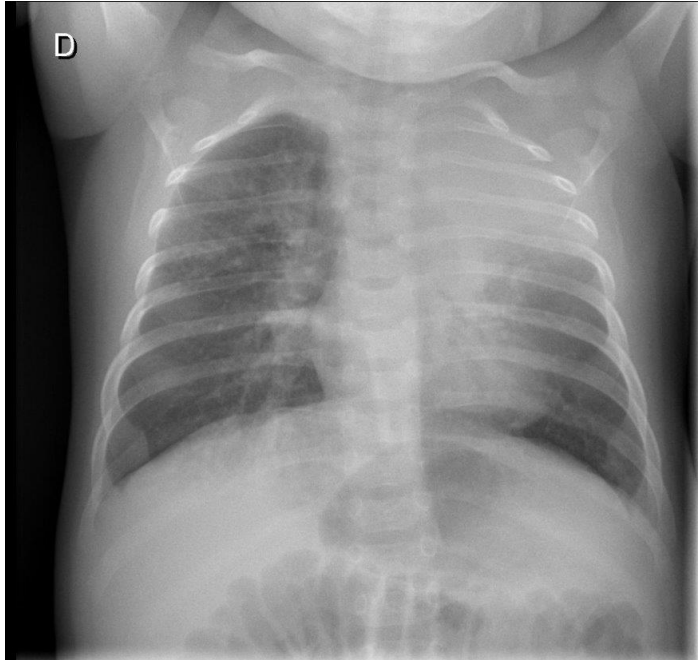
- Etude de phase III, 75 enfants de 2-5 ans, étude avec analyse pharmacocinétique, de sécurité et tolérance
- Baisse test de la sueur (-57,9mmol/L)
- Diminution LCI_{2,5} (8,41U à baseline, -0,83U)
- 0,32 Pex/an
- IMC stable
- Augmentation élastase fécale +39µg/g (4 patients deviennent suffisants pancréatiques sur 24 semaines)

Goralski et al. AJRCCMed 2023

Vie réelle : données sur Kaftrio

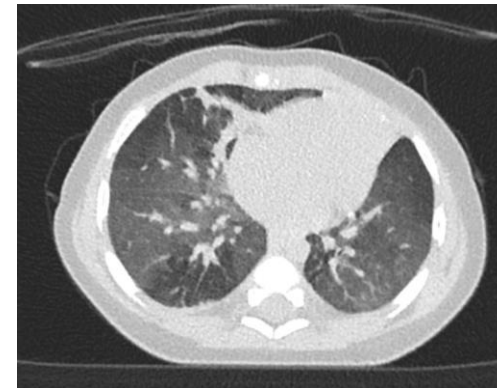
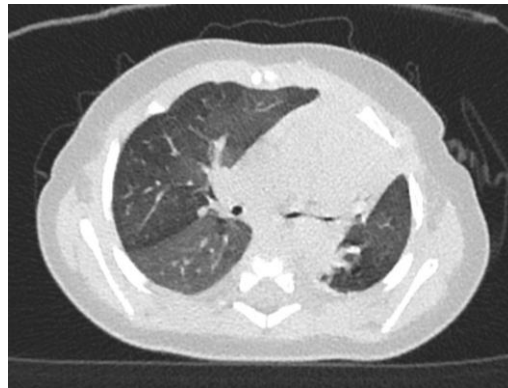
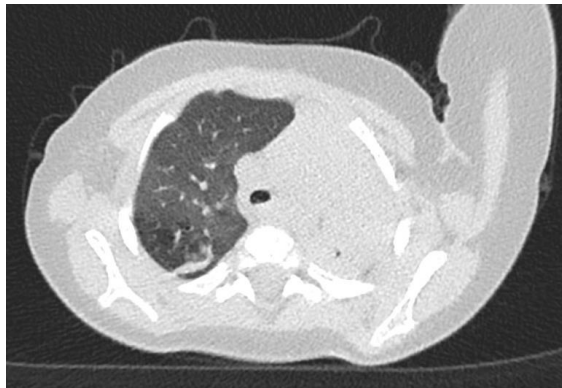
- **Digestif** : Bébé avec pseudokyste méconial à la naissance nécessitant une résection intestinale avec grêle court associée à oxygénoréquérance. Kaftrio via lait maternel initialement, puis **Kaftrio débuté chez le bébé à 5 mois** de vie => sevrage en O2, amélioration état nutritionnel, normalisation élastase fécale. *Stoffela et al. Pediatric Pulmonology 2024.*
- **Rhumatologique** : Fillette de 4 ans avec arthropathie sans étiologie (« CF arthropathy ? ») évoluant pendant 2 ans et résolutive sous Kaftrio. *Arslan et al. JCF 2023.*

Un cas clinique, pour finir de vous convaincre !



Bébé de 6 mois DF508 homozygote
Episodes de détresse respiratoire avec 3 hospitalisations.
4 cures d'antibiotiques PO/IV.
Colonisation à SAMS uniquement.
Atelectasie du LSG et petites atelectasies et impactions mucoides au scanner.
Persistance de l'atelectasie complète du LSG malgré 2 fibroscopies bronchiques après traitement médical maximal et bien mené.
Retentissement sur croissance staturo pondérale.

RCP multiples avec CRMR + demande compassionnelle de Kaftrio auprès de la CPAM => acceptée !!



Un cas clinique, pour finir de vous convaincre !



Introduction du Kaftrio à 7 mois de vie.

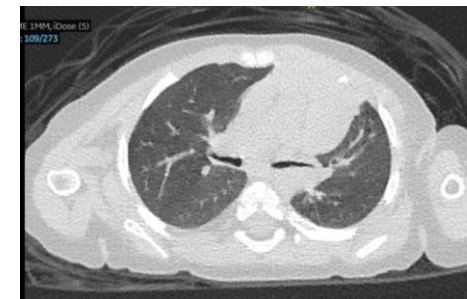
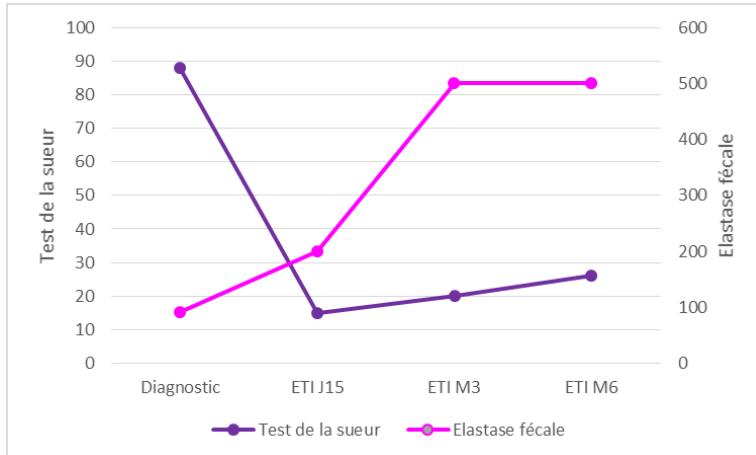
Levée totale de l'atélectasie du LSG.

Augmentation de l'élastase fécale $>500\mu\text{g/g}$, patient suffisant pancréatique, arrêt des extraits pancréatiques.

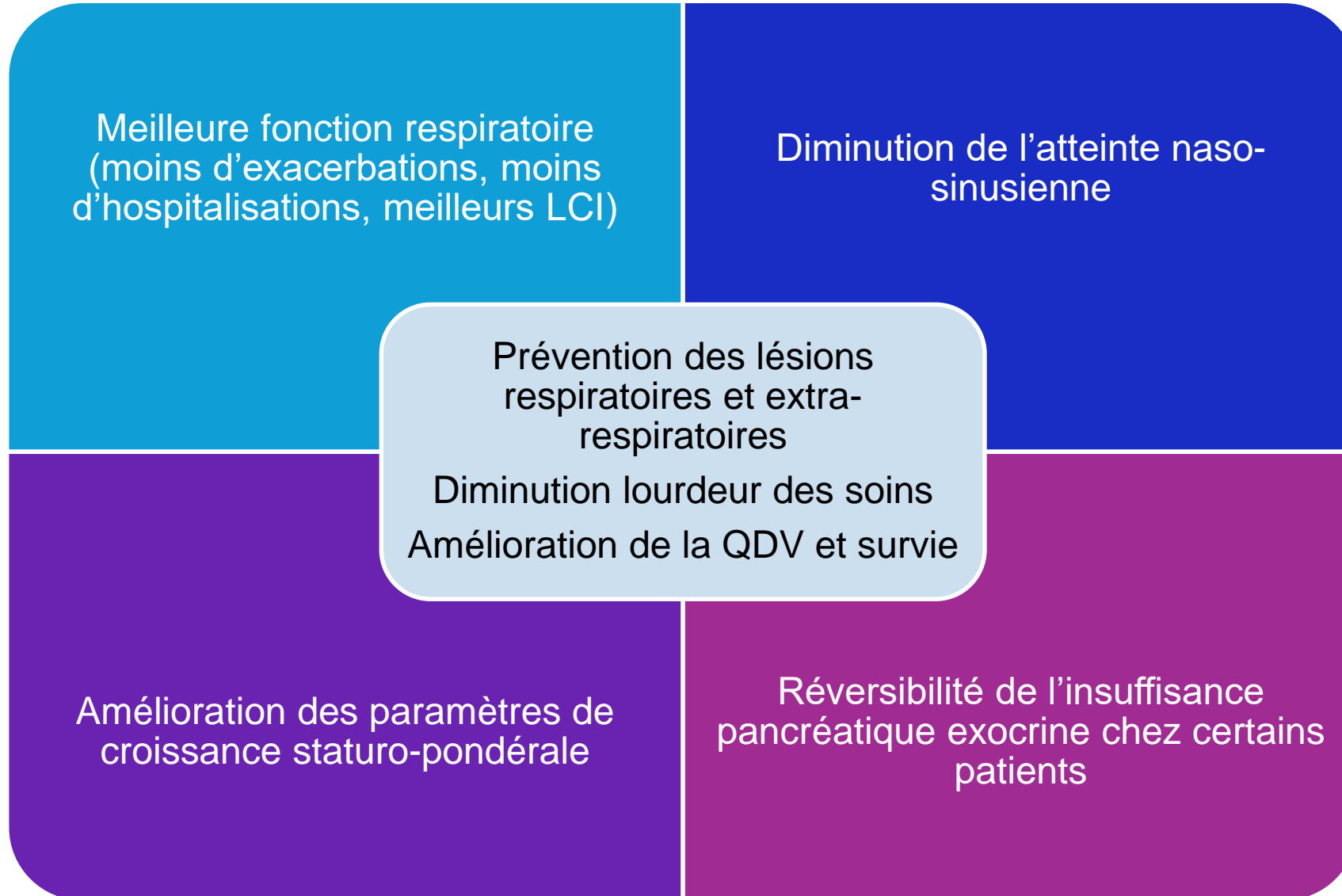
Normalisation du test de la sueur.

Dosages réguliers du traitement avec augmentation progressive des doses.

Autorisation de prescription compassionnelle par CPAM jusqu'aux 2 ans du patient.



Arguments pour l'introduction précoce des modulateurs de CFTR



Introduction précoce des modulateurs de CFTR

Kalydeco® à 1 mois

Orkambi® à 12 mois

Kaftrio®/ Kalydeco® à 24 mois

POUR

- Efficacité prouvée : diminution des exacerbations, préservation de la fonction respiratoire, amélioration de la croissance...
- Amélioration qualité de vie



CONTRE

- Effets indésirables : effets neuropsychologiques de Kaftrio® / Kalydeco®, toxicité hépatique, risque ophtalmologique
- Contraintes liées à la surveillance sous modulateurs
- Impact économique des modulateurs

CONTRE l'introduction précoce des modulateurs



- Effets indésirables** : effets neuropsychologiques de Kaftrio®/ Kalydeco®, toxicité hépatique, risque ophtalmologique
- Contraintes liées à la **surveillance** sous modulateurs
- Impact économique** des modulateurs

Effets secondaires neuro psychologiques de Kaftrio®/Kalydeco®

CORRESPONDENCE · Volume 404, Issue 10448, P117-120, July 13, 2024

THE LANCET

Behavioural and sleep issues after initiation of elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor in preschool-age children with cystic fibrosis

[I Sermet-Gaudelus](#)^{a,b,c,d}  · [Siham Benaboud](#)^{e,f} · [Stéphanie Bui](#)^g · [Tiphaine Bihouée](#)^h · [Sophie Gautier](#)ⁱ on behalf of the [MODUL-CF study group](#)

- Etude en vie réelle MODUL CF : **197 enfants âgés de 2 à 5 ans**, recrutés dans 34 CRCM français, suivis à M0, M1 et M3
- Questionnaires standardisés remplis par les parents sur les événements indésirables comportementaux et troubles du sommeil

Effets secondaires neuro psychologiques de Kaftrio®/Kalydeco®



Résultats :

- A M1, **47% des enfants** ont eu un changement de comportement
- 15% de ces enfants avaient des troubles préexistants

Troubles amplifiés:

- trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité : 33%
- irritabilité : 17%
- tristesse anormale 11%

Troubles nouveaux :

- troubles du sommeil : 49%
- difficultés à s'endormir : 48%
- réveils nocturnes 35%
- cauchemars anormaux 20%
- comportement d'opposition : 6%
- agressivité : 10%

- Dans **62%** des cas, les troubles apparaissaient dès la **1ère semaine** et persistaient **au moins 3 mois**
- Non lié à des surdosages plasmatiques du médicament

Effets secondaires neuro psychologiques de Kaftrio®/Kalydeco®

- Effets secondaires non prédictibles
- Prudence chez les enfants de 2 ans
- Encore beaucoup d'inconnu

Persistance
de ces
troubles sur le
long terme?

Aggravation?
Amélioration?

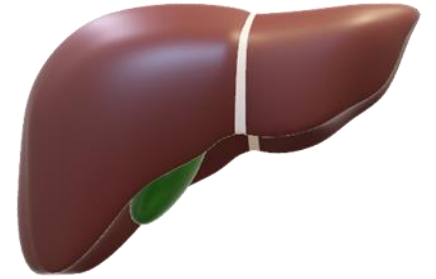
Que faire chez
les enfants
ayant déjà des
troubles du
comportement
ou du
sommeil?

Que faire chez
les enfants
ayant une
maladie peu
symptomatique
?

Autres effets indésirables potentiels

Élévation du taux de transaminases

- *Rayment et al. AJRCCM 2022* : 46 enfants de 1 à 2 ans sous Orkambi®
 - 2,2% ASAT ou ALAT > 8*LSN
 - 4,3% > 5*LSN
 - 10,9% > 3*LSN
- *Goralski et al. AJRCCMed 2023* : 75 enfants de 2 à 5 ans sous Kaftrio®
 - 1,3% ASAT ou ALAT > 8*LSN dont 1 arrêt de traitement
 - 2,7% > 5*LSN
 - 8% > 3*LSN



Opacités du cristallin induite par ivacaftor

- *Goralski et al. AJRCCMed 2023* : Aucun enfant sous Kaftrio® n'a eu de cataracte, 1 enfant avait des opacités du cristallin



Autres effets indésirables potentiels

Toux et Hyperactivité bronchique sous lumacaftor/ivacaftor

- *McNamara et al, Lancet Respir Med 2019* : 60 enfants de 2 à 5 ans sous Orkambi ® : 63 % des patients majoration de la toux
- *Rayment et al. AJRCCM 2022* : 46 enfants de 1 à 2 ans sous Orkambi® : 34,8% de majoration de la toux; 21,7% d'exacerbations pulmonaires

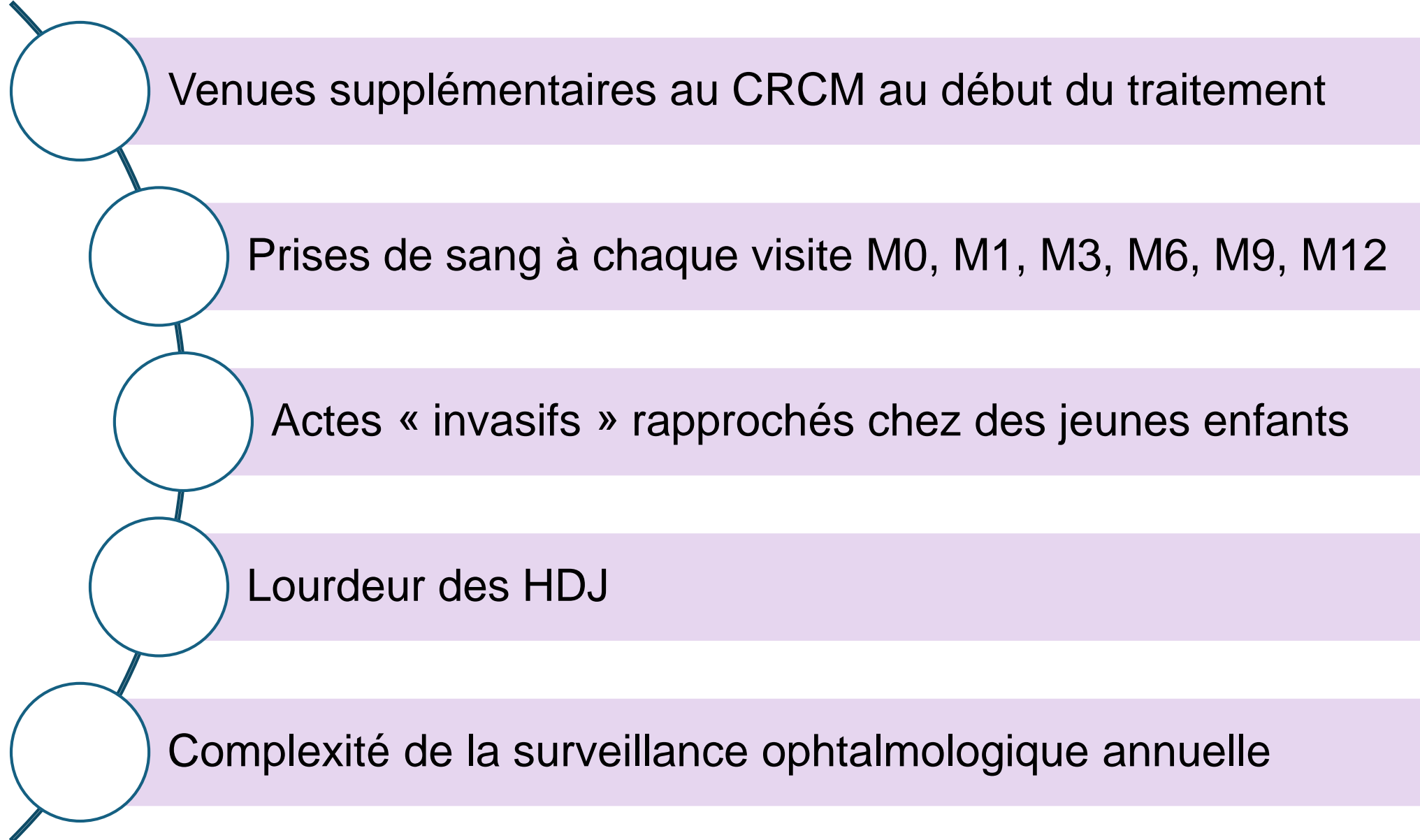


Atteinte dermatologique sous Kaftrio ® : Eruptions cutanées, chalazions

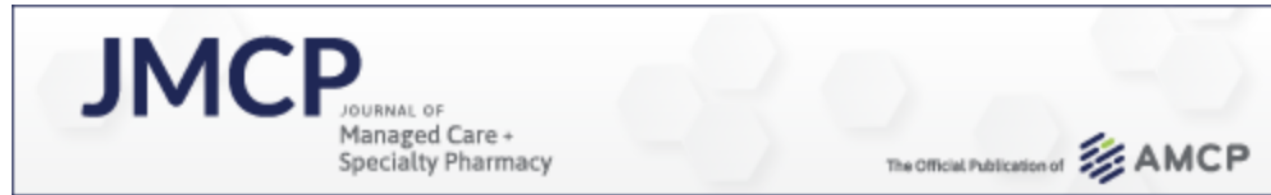
- *Goralski et al. AJRCCMed 2023* : 15/75 enfants (20,0 %) sous Kaftrio® ont eu des éruptions cutanées. 2 enfants (2,7 %) ont interrompu le médicament
- Chalazions oculaires, nombreux cas cliniques décrits, étude en cours



Contraintes liées à la surveillance sous modulateurs



Impact des modulateurs sur les coûts de santé



► J Manag Care Spec Pharm. 2022 Jul;28(7):10.18553/jmcp.2022.28.7.721. doi: [10.18553/jmcp.2022.28.7.721](https://doi.org/10.18553/jmcp.2022.28.7.721) 

Analyzing the use and impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on total cost of care and other health care resource utilization in a commercially insured population

[Spenser Smith](#)^{1,*}, [Molly Borchardt](#)¹

51 patients muco de plus de 12 ans, assurés, vivant aux Etats unis, en Caroline du Nord

Analyse des couts de pharmacie 10 mois avant la mise sous Trikafta® et 10 mois après

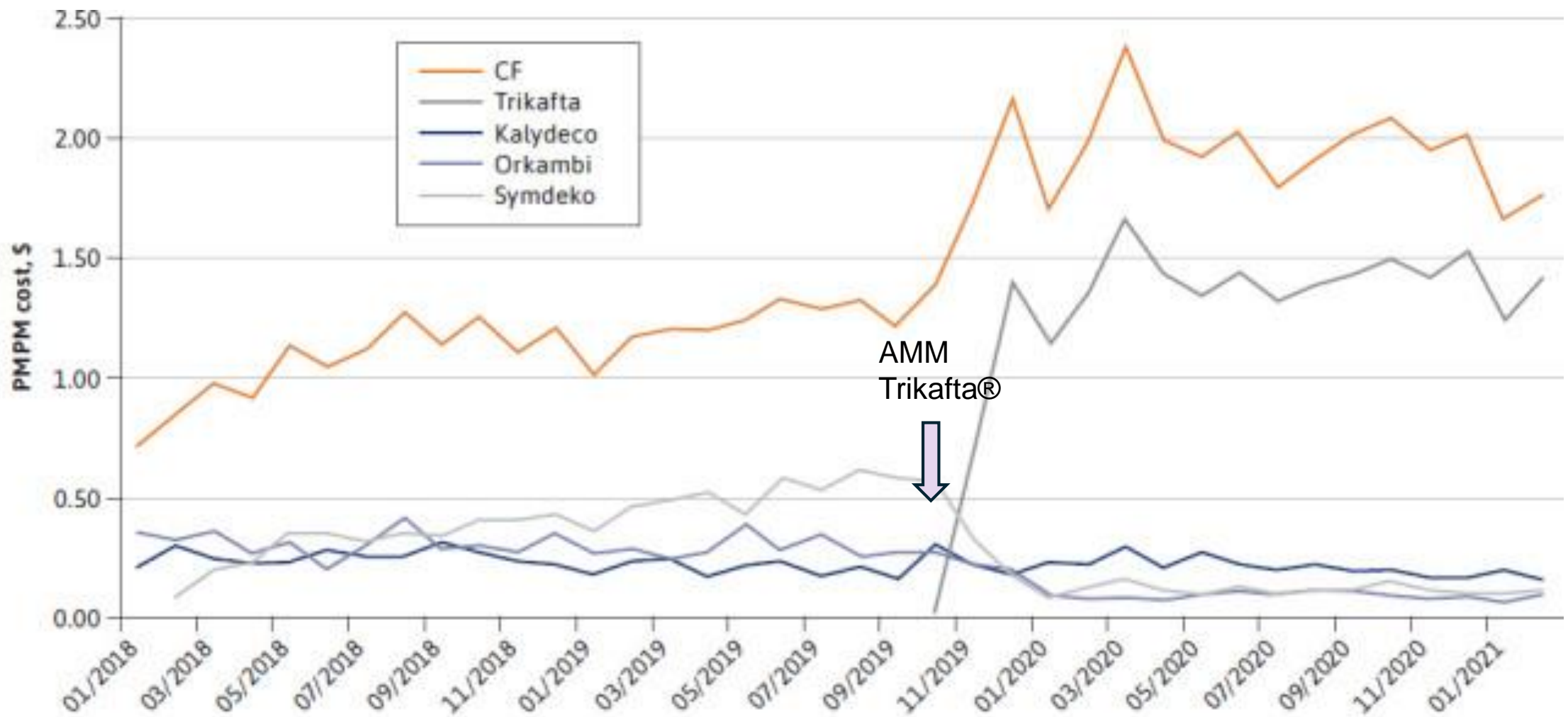
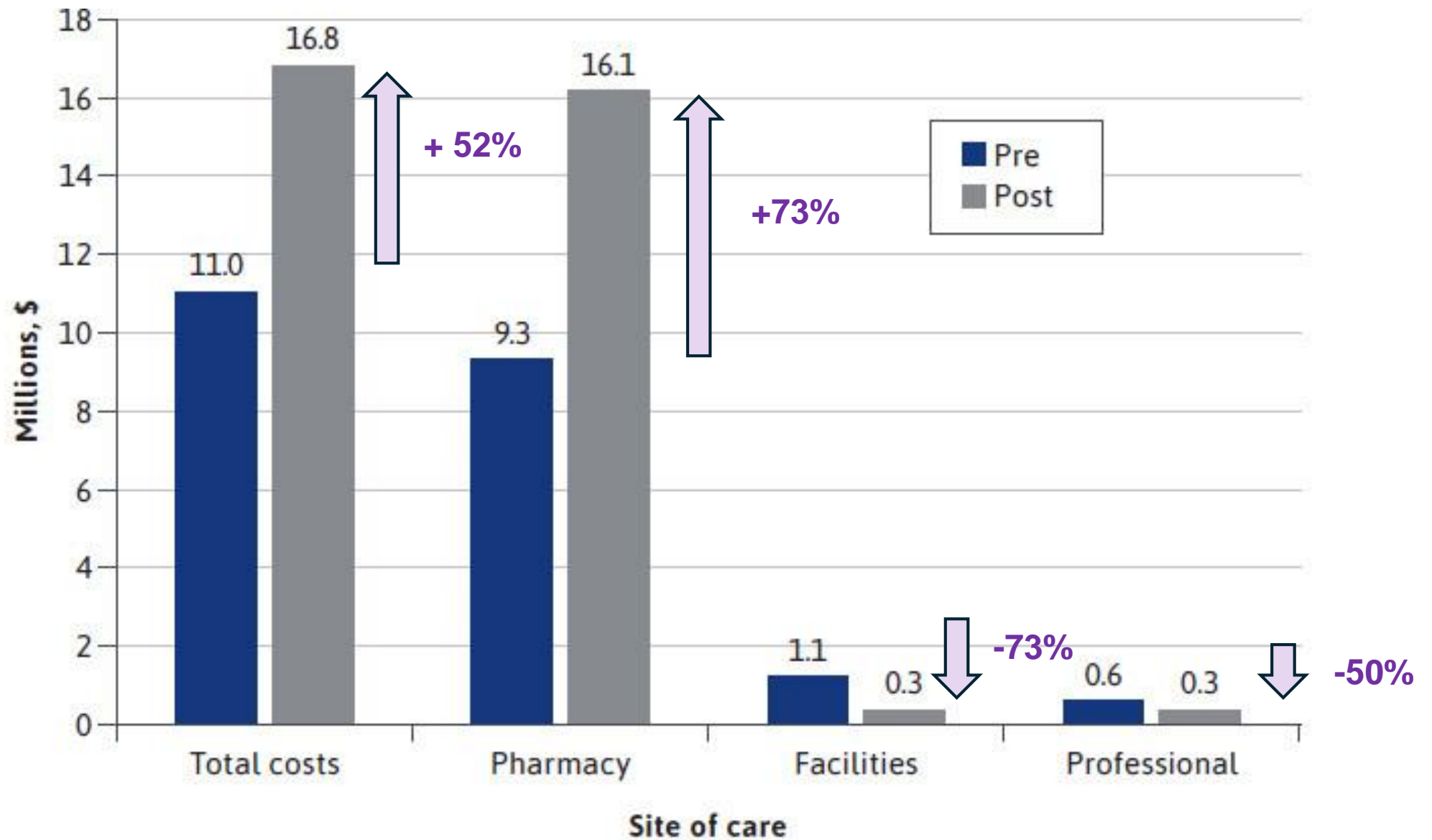


Figure demonstrating shifting landscape of cost drivers in the CFTR modulator space. The orange line depicts all CF-related pharmacy costs (CFTR modulators and other medication costs). The other lines are the PMPM costs of each CFTR medication over time in the Blue Cross Blue Shield of North Carolina commercially insured population. Upon approval and uptake of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, PMPM costs for the CF category increased from approximately \$1.25 PMPM to \$2.00 PMPM, respectively. This increase is largely from the added cost of the new elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor users, in whom a CFTR treatment option was not available prior to its approval. Further, a decrease in the costs for tezacaftor/ivacaftor and lumacaftor/ivacaftor is observed, confirming that members are switching from those medicines to elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. In contrast, the PMPM costs for ivacaftor remained relatively stable, reflecting the differences in genetic mutations for that treatment group compared with the elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor population.

CF = cystic fibrosis; CFTR = cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; PMPM = per member per month.



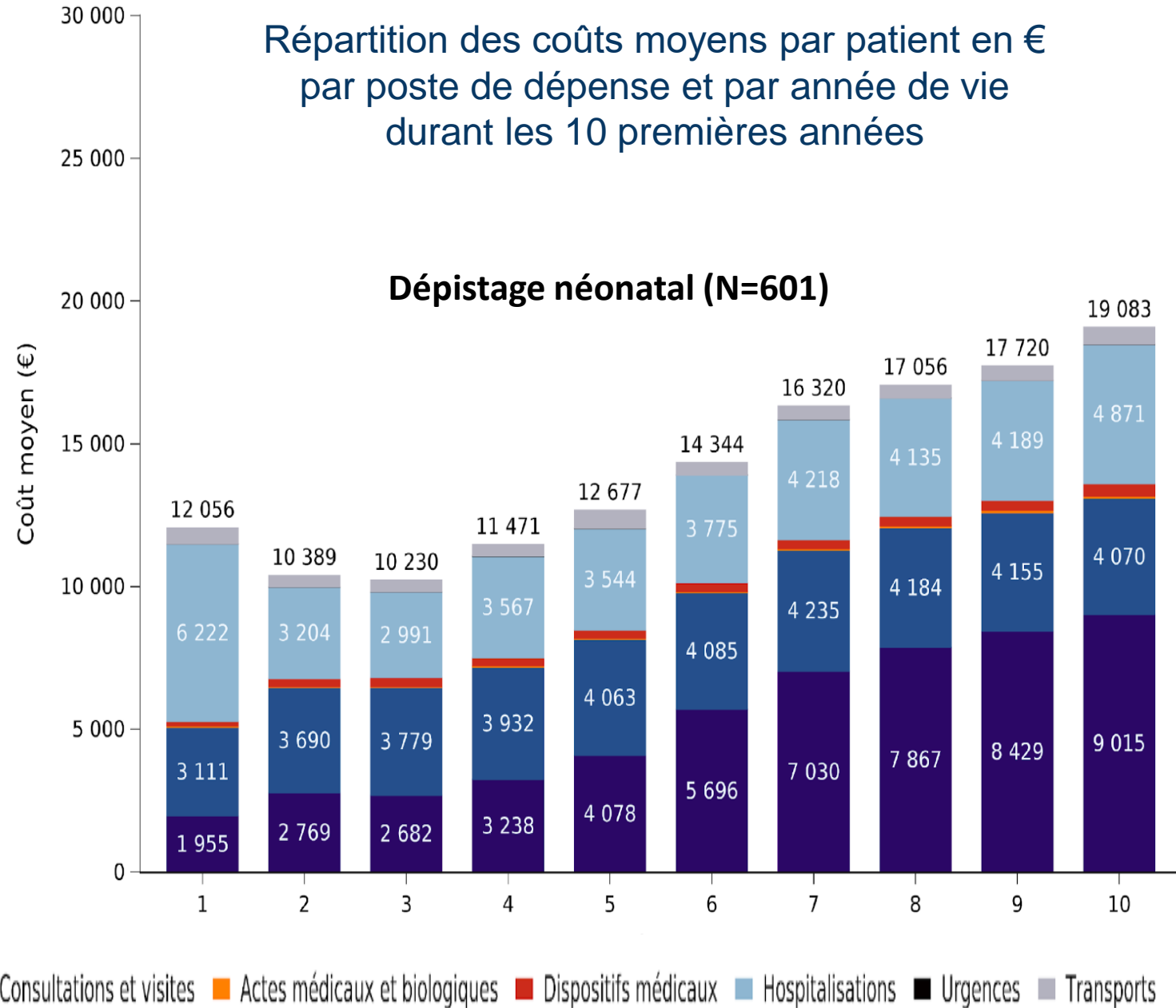
The impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on total cost of care by site of care. The graph presents the impact on total spending for all 51 members included in the cohort study. Total costs increased by -\$5.8 million. Pharmacy services spending increased by \$6.8 million, facilities costs decreased by \$0.8 million, and professional costs decreased by \$0.3 million during the study period.

Impact des modulateurs sur les coûts de santé en France

Evaluation des **coûts des soins de santé** chez les enfants atteints de muco **avant les modulateurs**, sur les **10 premières années de vie**

Données registre français de la mucoviscidose chaînées aux données du Système National des Données de Santé

Travail mené par l'équipe de Lyon (Tiaiba Sabrina et Pr Reix)



Impact des modulateurs sur les coûts de santé en France

Prix des modulateurs :

- Kalydeco ® dès 4 mois : 122 000 E par an par patient
- Orkambi ® dès 12 mois : 121 600 E par an par patient
- Kaftrio ® / Kalydeco ® à 2 ans : 170 000 E par an par patient

Estimation des coûts de santé à l'ère de l'introduction précoce des modulateurs chez les enfants muco diagnostiqués sur dépistage néonatal :

- Avec Kalydeco ® : 130 000 E par an pour la 1^{ère} année
- Avec Orkambi ® : 130 000 E par an pour la 2^{ème} année de vie
- Avec Kaftrio® / Kalydeco ® : 180 000 E par an pour la 3^{ème} année de vie

Baisse des coûts liés aux cures d'antibiotiques et aux hospitalisations sous modulateurs
mais dépenses liées aux traitements restant restent nettement supérieures

Après avoir écouté cette controverse, allez-vous changer d'avis ?
Selon vous, les enfants atteints de mucoviscidose classique éligibles au modulateur ORKAMBI doivent-ils débuter le modulateur le plus tôt possible (dès 12 mois) ?

1. Oui, systématiquement
2. Non, jamais
3. Non, que pour les nourrissons symptomatiques

Après avoir écouté cette controverse, allez-vous changer d'avis ? Selon vous, les enfants atteints de mucoviscidose classique, éligibles au modulateur KAFTRIO, doivent-ils débuter le traitement le plus précocement possible soit à 2 ans ?

1. Oui, systématiquement
2. Non, on débutera que si son état respiratoire se dégrade ou si sa croissance staturo-pondérale est mauvaise
3. Non, on laisse les patients homozygotes sous ORKAMBI si ils sont stables et peu symptomatiques
4. Non, car les parents ont peur des effets secondaires à 2 ans. On attend que les parents soient prêts pour débuter le KAFTRIO

Après avoir écouté cette controverse, allez-vous changer d'avis ? Selon vous, les enfants de 2 ans atteints de mucoviscidose classique qui ont des troubles du sommeil important ou une hyperactivité ou des troubles du comportement, doivent ils prendre le KAFTRIO dès l'âge de 2 ans ?

1. Oui, sans problème
2. Oui, mais avec prudence
3. Non, on attendra quelques mois que ces troubles du sommeil et du comportement s'améliorent pour ne pas les amplifier
4. Non, c'est contre indiqué

Questions