

46th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE
7 – 10 JUNE 2023 | VIENNA, AUSTRIA

Au-delà des modulateurs CFTR actuels : Que se profile-t-il à l'horizon ?

Kris de Boeck, Université de Leuven, Belgique

Accès actuel à Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor

Ce traitement a reçu une autorisation de mise sur le marché dans plus de 40 pays.

Facteurs limitant l'accès au traitement

- l'absence de diagnostic
- le coût des médicaments

39 % des médicaments orphelins coûtent >100.000 \$/an

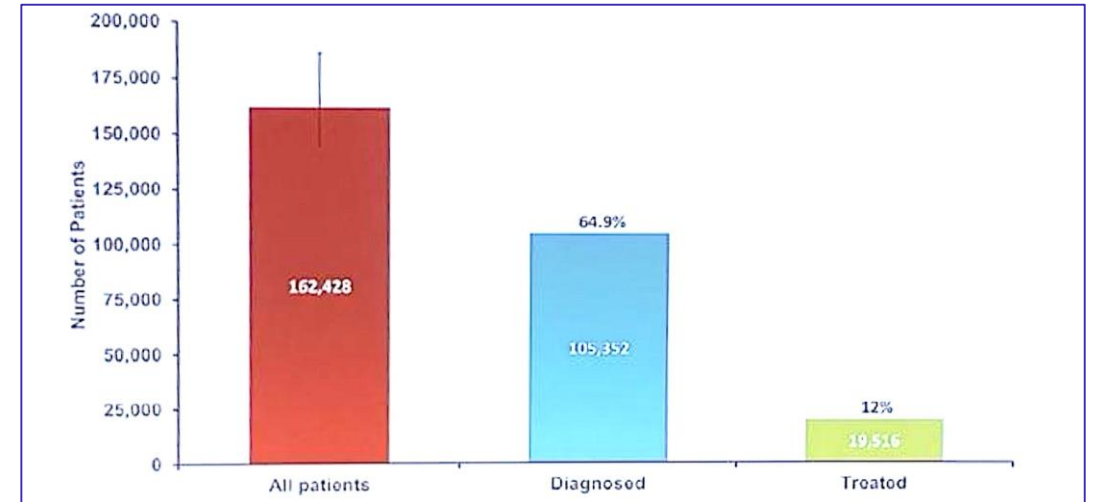
Pourquoi des médicaments inabordables?

=> USA 1983 Loi sur les médicaments orphelins

=> Règlement UE 2000 sur les médicaments orphelins

Objectif : encourager les sociétés pharmaceutiques à investir dans les maladies rares et leur permettre de réaliser un modeste profit

Réalité : modèles d'affaires lucratifs pour atteindre une marge bénéficiaire brute > 80 % comparativement à une moyenne de 16 % pour le reste de l'industrie pharmaceutique



Accès à la médication. Guo J 2022, JCF



Réformes politiques possibles pour un équilibre durable entre incitatif et abordabilité :

1) Encourager le développement de médicaments ultra rares

- **Définition de trouble ultra-rare**
 - => Prévalence <10.000 patients, par exemple aux États-Unis ou en Europe
 - => Autres critères (subjectifs) mis à part la prévalence
- **Augmenter les incitations à développer des traitements pour les maladies ultra-rares**
 - => Augmenter les crédits d'impôt ou autres subventions
 - => Financement fédéral direct et partenariats avec des scientifiques
 - => Voies séparées pour l'évaluation et le remboursement, par exemple, et modèle britannique et écossais
- **Tarification et remboursement fondés sur la valeur**
 - => Recommandation de prix : par exemple, les taux de rendement de l'investissement ne dépassent pas la moyenne de l'industrie

2) Limitation des incitations pour les orphelins partiels

L'indication restreinte des médicaments est élargie à d'autres indications, mais le coût des médicaments ne diminue pas

- **Établir un seuil de revenu maximal pour être admissible à la prime de développement organisationnel**
 - => indication non orpheline approuvée
 - => le seuil de revenu donné est dépassé (par exemple 200 millions)
- **Normes de définition des troubles distincts**
 - => Éviter la subdivision en plusieurs nouvelles maladies rares



Réformes politiques possibles pour un équilibre durable entre incitatif et abordabilité :

3) Renforcement de la production de preuves

Les OD n'ont souvent pas la même base de données probantes que les non OD. (ex., phase 2 seulement, etc., 42 % par voie d'approbation accélérée)

- Mettre à jour les codes de la CIM-10 pour tenir compte des maladies rares
- Financer l'élaboration du registre des patients
- Clarifier les attentes à l'égard des données probantes
 - => Les données probantes du monde réel sont de plus en plus utilisées
 - => Des essais randomisés d'une durée adéquate sont nécessaires pour assurer un risque/bénéfice fiable

4) Réduction des prix des médicaments orphelins

- Contrats axés sur les résultats avec critères prédéfinis
- Contrats en fonction du volume :
 - => Le gouvernement achète un montant suffisant
 - => Les coûts diminuent à mesure que le volume augmente
- Tarification fondée sur l'indication
 - => Indication plus élevée pour les orphelins que pour les non orphelins
- Tarification fondée sur la valeur
 - => Le prix peut changer à mesure que des preuves supplémentaires sont générées



Enfin...

- La Loi sur les médicaments orphelins a atteint son objectif de développer davantage de médicaments orphelins au détriment de la viabilité des coûts des médicaments
- Le prix des médicaments orphelins n'est pas justifié
- Des réformes sont nécessaires pour rétablir l'équilibre incitatif/bénéfice

Dans une perspective globale : Efforts nécessaires pour diagnostiquer et traiter les patients dans les régions sous-développées

46th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE

7 – 10 JUNE 2023 | VIENNA, AUSTRIA

Nouveaux programmes pour améliorer l'accès aux médicaments: Comment s'assurer que tous les répondants potentiels à Elexacaftor - Tezacaftor - Ivacaftor (ETI) y auront accès?

Dr Clémence Martin, MD, PhD, French National CF reference center,
Cochin hospital, AP-HP, Paris

Accès inégal à Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor

FDA/ US	EMA/France
2019 : Accès à F508del homozygote et F508del/fonction minimale 2020 : Accès à F508del/toute autre mutation; décembre 2020 : Accès à au moins une des 177 mutations approuvées fondées sur des données in vitro (cellules FRT)	2019 : Programme compatissant pour les patients atteints de mucoviscidose avancée et d'au moins une mutation F508del 2020 : Accès à F508del homozygote et F508del/fonction minimale Juillet 2021 : En France, F508del homozygote et F508del/fonction minimale, 12 ans et plus Février 2022 : En France pour F508del / toute autre mutation, Décembre 2022 : 6 ans et plus

Variantes CFTR approuvées pour... :

États-Unis :

- au moins un F508del.
- Au moins 1 sortie de 177 autres variantes rares de CFTR

Europe :

- au moins un F508del

Comment prévoir une réponse aux modulateurs de la FC parmi les variants rares?

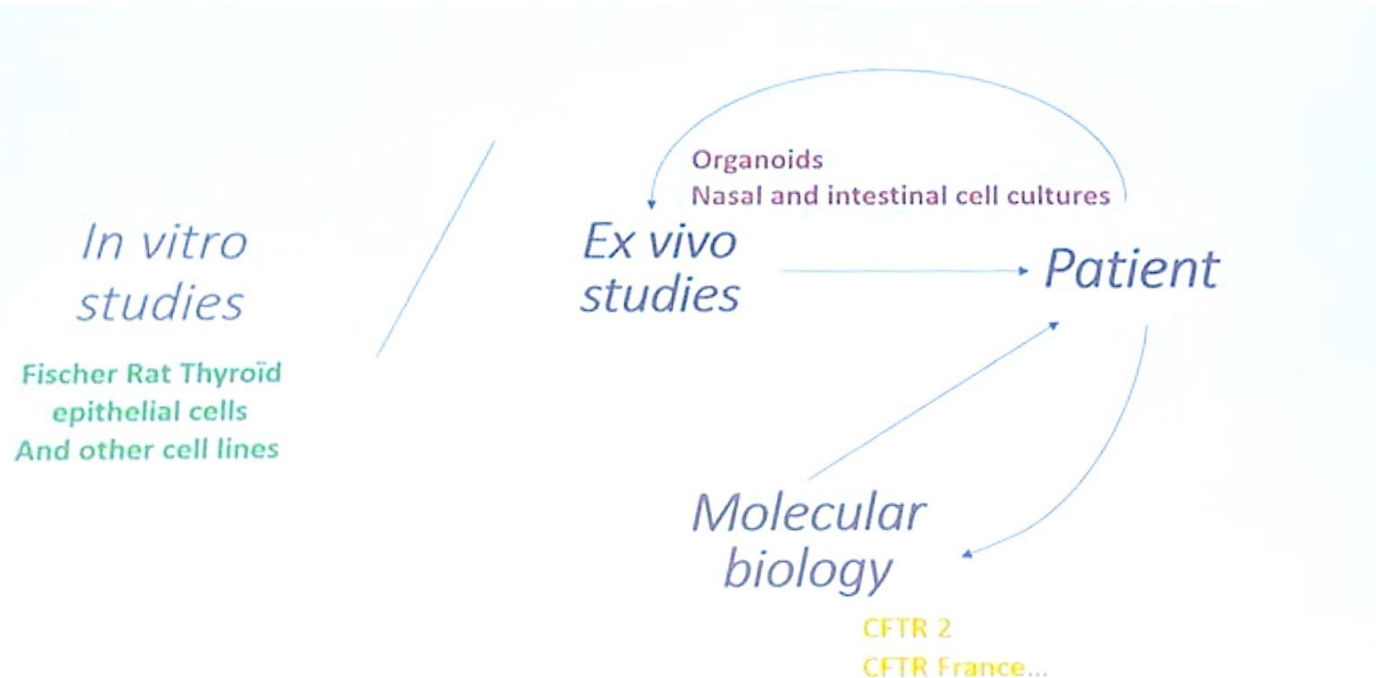
Discussions avec l'ANSM

ETI peut être efficace dans certaines patients CF sans variante F508del, y compris certaines variantes non approuvées par la FDA

Les effets de l'ITSC peuvent être observés au cours des premières semaines (ECR de phase 3)

Dans le cas des FCCT avec variante F508del et maladie pulmonaire avancée, l'ITSC permet une amélioration rapide (Burgel et al. AJRCCM 2021)

Le dépistage des effets de l'ITSC dans les FCCT atteints d'une maladie pulmonaire avancée et sans variante F508del peut prévenir la transplantation pulmonaire chez les répondeurs



Nouveaux programmes pour améliorer l'accès aux médicaments: Comment s'assurer que tous les répondeurs potentiels à Elexacaftor - Tezacaftor - Ivacaftor y auront accès?



Le programme compatissant français d'elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor chez les personnes atteintes de mucoviscidose avec maladie pulmonaire avancée et sans variante F508del CFTR

39 patients sur 84 (46 %) sont considérés comme n'ayant pas répondu à l'ITSC

- CODON STOP
- Variantes d'épissage

40 % des non-répondants ont décrit une certaine amélioration de la toux/expectoration
Effets placebo? Effet mineur de l'ITSC?

Au moins 1 variante approuvée par la FDA (n=23)

- 13 variantes approuvées par la FDA
- 7 ont déjà été traités avec un modulateur

Répondants sans variantes approuvées par la FDA (n=22)

- N1303K
- R334W
- R1066C
- . . .



Conclusion

Un large sous-groupe de patients ne présentant pas la variante f508 peut répondre à l'ETI avec un bénéfice clinique qui semble comparable à ceux décrits chez les patients présentant la variante 508.

Prolongation du programme Compassion en France le 1er juin 2023

- 6 ans et plus
- Pas de variante F508del
- L'absence de deux variantes qui ne produisent aucune protéine CFTR
- Tout niveau de gravité

A suivre avec environ 300 autres patients...

46th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE

7 – 10 JUNE 2023 | VIENNA, AUSTRIA

Programme de jumelage ECFS: objectifs, progrès et défis

Pr. Pavel Drevinek, département de Microbiologie médicale, Prague,
République Tchèque

Défis liés au développement de services de santé dans des pays à faible revenu

L'objectif de ce programme est d'améliorer la qualité des soins pour les patients atteints de mucoviscidose ainsi que de développer de meilleures pratiques dans toute l'Europe. La mise en œuvre immédiate de ces lignes directrices peut s'avérer difficile pour les pays économiquement moins avantagés où les services de mucoviscidose sont insuffisants. Il existe une grande différence persistante dans les normes de soins au sein de l'Europe, notamment dans certains pays d'Europe de l'Est. La raison probable de ces inégalités dramatiques est l'absence de financement approprié, le manque de recrutement et de formation du personnel, ainsi que l'absence de priorités politiques.

Quelques données concernant l'Europe de l'Est

- Reconnaissance de la maladie par l'autorité de santé : présente dans 6 pays sur 12 interrogés
- Existence de centre de mucoviscidose pour adulte : présent dans 6 pays sur les 12 interrogés
- Présence de plus d'un centre de mucoviscidose dans le pays : dans 7 pays sur les 12 interrogés
- Accès aux modulateurs CFTR (pourcentage de patients éligible sous traitement):

	Patients in CF registry (as of Nov 2021)	Patients eligible to CFTRm (%) as of Nov 2021*	Patients on Kalydeco™ (> 4 months of age)		Patients on Orkambi™ (> 2 years of age)		Patients on Symkevi™ (> 6 years of age)		Patients on Kaftrio™ (> 12 years of age)		Treated (%) out of all eligible patients	
			Nov 2021	May 2022	Nov 2021	May 2022	Nov 2021	May 2022	Nov 2021	May 2022	Nov 2021	May 2022
Bulgaria	220	129 (59%)	4	4	16	32	0	0	7	33	21%	53%
Czech Rep	691	449 (65%)	22	20	82	71	21	11	171	276	66%	84%
Hungary	500	340 (68%)	0	0	117	126	0	0	0	11	34%	40%
Latvia	45	39 (87%)	0	0	0	27	0	0	0	0	0%	69%
Poland	1473	881 (59%)	4	4	22	16	3	3	52	78	9%	11%
Slovakia	344	216 (63%)	1	1	71	50	1	0	26	81	46%	61%
Ukraine	903	605 (67%)	0	0	1	4	1	1	1	3	0.5%	1.3%

Description du programme



Objectif du jumelage

Objectif principal: partenariat à long terme de centre à centre

- un mentor (enseignant) encadre, conseille et aide un mentoré (apprenant)
- visites mutuelles
- répondre aux besoins particuliers du site d'un mentoré

Besoins particuliers des sites de mentorés (auto-évaluation) :

- La configuration et l'organisation de l'équipe
- Rôles des membres de l'équipe (en particulier les infirmières, les physiothérapeutes), éducation
- Comment gérer un service des FC et des cliniques des FC
- Contrôle des infections
- Suivi des infections suivi de l'état nutritionnel dépistage génétique
- Tests microbiologiques et gestion des antimicrobiens
- Comment devenir un site d'essai clinique

Mentoré (9)	Mentor (27)
Bucarest, Roumanie	Louvain, Belgique
Cluj-Napoca, Roumanie	Bruxelles, Belgique
Lviv, Ukraine	Londres, Brompton, UK
Odessa, Ukraine	Lyon, France
Zaporizhia, Ukraine	Jerusalem, Israel



L'évolution du programme

Activités effectuées (Septembre 2020 – Décembre 2022)

- Réunions en ligne
- Vidéoconférences
- Courriels
- Réunions en ligne: conseils pour la mise en place d'un MDT, présentations de cas clinique de physiothérapie en ligne, formation des membres individuels de l'équipe
- Visite sur place (Louvain - Bucarest; Southampton -> Athènes)

Obstacles identifiés

- Restrictions aux voyages (pandémie; guerre)
- Langue (les membres de l'équipe des sites de mentorat n'ont pas reçu beaucoup de demandes particulières)
- Visite sur place = congé personnel
- Avenir incertain d'un site de mentoré

Activités prévues pour les 12 prochains mois :

- Visites sur place (idéalement, réunions bidirectionnelles) régulières en ligne
- En 2023, autres visites sur place (Bruxelles -> Cluj-Napoca; Cambridge -> Skopje)
- Une lettre d'appui à un mentoré (endossant la qualité des soins des FC)



Les prochaines étapes...

- Professionnaliser davantage le programme
- une collaboration avec la Fondation des FC (Réseau d'instruction des FC et Initiative d'instruction des mentors)
- Mesurer les réalisations
- Fournir un soutien plus local (traduction, participation des patients)
- Développer, élargir (de nouveaux sites de mentorés seront identifiés et invités à y participer)
- Les sites ukrainiens restent des partenaires officiels de jumelage

46th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE

7 – 10 JUNE 2023 | VIENNA, AUSTRIA

Traitement de la mucoviscidose dans les pays à faible ressource

Pr. Marco Zampoll, Red Cross War Memorial Children's hospital, University of Cape Town



La mucoviscidose dans les PRFI

- Disparités socioéconomiques extrêmes
- Soins de santé fragmentés
 - Systèmes et infrastructures de santé publique mal dotés
 - Des soins de santé privés bien financés, mais non réglementés.
- Expertise limitée concernant la maladie et modèles de soins MDT.
- Prévalence élevée de la malnutrition, de la tuberculose, du VIH et de la bronchectasie non infectieuse
- Capacité de diagnostic limitée, y compris le dépistage néonatal.

Conductivité de la sueur (SC)

- Plus largement disponible dans les PRFI que le test de chlorure de sueur (SCT)
- Considéré comme "test de dépistage"
 - POSITIF 80 mmol/L NaCl équivalent.
 - NÉGATIF < 60 mmol/L NaCl équivalent.

NBS-CF

- NBS-CF mis en œuvre avec succès dans certains PRFI
- Prise en compte de l'approche et des nombreux défis : Ascendance et spectre génotypique
- Service de maternité et de santé infantile.
 - services de santé intégrés pour les FC
 - Confirmation rapide du diagnostic de mucoviscidose (test de la sueur, génétique)



Le problème des modulateurs et des nouvelles thérapies dans les PRFI

- Les essais cliniques commandités pour les médicaments agissant sur la maladie sont rarement menés dans les PRFI, car ils ne garantissent pas l'accès au marché après l'essai → pas de programmes d'accès compassionnel ou précoce.
- Médicaments non enregistrés dans les pays, bien que les brevets soit mis en place.
- Accord sur les ADPIC de l'OMC : empêche les pays de fabriquer ou d'importer ou de distribuer des produits génériques moins chers.
- Vertex détient un brevet et un monopole mondial et refuse d'envisager une licence volontaire pour des médicaments génériques moins chers. Il existe des exemples de tels modèles pour les pharmacothérapies contre le VIH, l'hépatite C et la COVID-19.

Prévalence globale d'au moins une copie F508del proportion de mutations non éligibles aux modulateurs jusqu'à plus de 10% dans certains PRFI...



CONCLUSION

- Il est essentiel d'améliorer la sensibilisation à la mucoviscidose et la capacité de diagnostic des PRFI
- Il est impératif d'améliorer la qualité des soins essentiels de la mucoviscidose et des thérapies symptomatiques, d'autant plus que disproportionnellement plus de personnes sont non éligible aux modulateurs.
- Il faut plaider en faveur d'un accès abordable et équitable aux modulateurs CFTR, ce qui réduira également le fardeau et la complexité des soins dans les PRFI.
- L'ITSC générique (avec de inhibiteurs CYP3a puissant) semblent sécuritaires et non inférieures; mesure provisoire pour réduire les coûts et accroître l'accès aux modulateurs dans les PRFI.
- La recherche
 - Nécessite une collaboration accrue entre les PRFI pour atteindre des objectifs communs
 - l'intégration des patients dans les pays à faible revenu dans les nouveaux développements de médicaments et les essais cliniques médicaments et d'essais cliniques.