

Point de vue

KALYDECO ®, ORKAMBI ® ... : A propos du prix de l'Ivacaftor

Véronique Godding, Patrick Lebecque

- ✓ Chez la majorité des patients porteurs d'une mutation de classe III, soit environ 4% des personnes atteintes de mucoviscidose, l'Ivacaftor (KALYDECO ®) induit un bénéfice clinique substantiel. Près d'une fois sur deux, il normalise par ailleurs le test à la sueur, ce qu'aucun autre traitement n'est capable de faire.
- ✓ Son efficacité semble en outre valider le concept de médicaments ciblées en fonction du type de mutations dont est porteur chaque patient. En ce sens, l'Ivacaftor constitue peut-être un jalon sur la voie d'un traitement plus fondamental de la maladie. L'espoir suscité est considérable.
- ✓ Néanmoins, de multiples incertitudes persistent et l'Ivacaftor reste l'objet de nombreuses études.
- ✓ En Belgique, la firme espère un accord sur le prix en 2015. A la fin de l'année 2014, le prix de l'Ivacaftor en France avoisine 700 € par jour (pour 2 comprimés). Ce prix soulève plusieurs questions éthiques et semble à beaucoup très excessif.
- ✓ Il appartient à la firme Vertex de démontrer l'inverse, ce à quoi suffirait un minimum de transparence. A défaut de quoi, c'est le scénario du pire qui sera soupçonné : l'épreuve de force d'une compagnie qui indépendamment de paramètres de base (coûts de développement, de mise sur le marché et de production, additionnés d'un profit légitime) aurait choisi, au mépris total des enjeux humains, de hausser le coût de son produit jusqu'à la limite de ce que peut tolérer le marché. Au risque aussi de menacer l'équilibre financier des systèmes européens de soins de santé, plus solidaires qu'aux USA.
- ✓ Chez les patients porteurs de 2 copies de la mutation F508del (près de la moitié des personnes atteintes de mucoviscidose), l'association de 2 composés de la firme Vertex (Ivacaftor & Lumicaftor : ORKAMBI ®) apporte un bénéfice bien plus modeste que l'Ivacaftor chez ceux porteurs d'une mutation de classe III. Aux USA, le prix réclamé pour cette combinaison est de l'ordre de 636 €, répercutant peu la multiplication du « marché » par 10 ...

IVACAFTOR : BEAUCOUP D'ESPOIR

L'Ivacaftor (composé VX-770, KALYDECO ®) est un médicament développé par la firme VERTEX. Il se positionne dans la voie la plus prometteuse de la

recherche d'un traitement plus « fondamental » de l'atteinte respiratoire de la mucoviscidose, celle de la découverte de molécules taillées sur mesure en fonction du type de mutations présentées par les patients.

Parmi les quelque 2.000 mutations putatives du gène anormal dans la mucoviscidose (gène CFTR), six classes sont distinguées en fonction de leurs répercussions sur la synthèse, la fonction ou la stabilité de la protéine CFTR. Dans le cas des mutations de classe III, une protéine CFTR est synthétisée et s'insère correctement dans la membrane au niveau du pôle apical des cellules mais elle n'est pas fonctionnelle. L'Ivacaftor cible prioritairement ces mutations de classe III. C'est un « potentiateur », capable de contrecarrer le défaut de régulation de la protéine CFTR qu'elles entraînent.

Le prototype des mutations de classe III est la mutation G551D. En Belgique, cette mutation n'est présente que chez 0.5 % des patients mais environ 3 % des patients sont porteurs d'une copie d'une autre mutation de la même classe (De Boeck 2014 a).

Chez la plupart des patients porteurs des mutations G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P ou G1349D, le bénéfice clinique de l'administration d'Ivacaftor est convaincant (Tableau 44.1) (Accurso 2010, Ramsey 2011, De Boeck 2014).

Tableau 44.1 – Exemples de bénéfices de l'administration d'Ivacaftor chez des patients porteurs de mutations de classe III

- ↑ fonction respiratoire *	+ 6 à 10% de la valeur prédite
- ↑ poids	
- ↓ toux *	
- ↓ exacerbations respiratoires	- 50% ?
- ↓ taux de chlorure dans la sueur *	-50%
- amélioration du CT-scann thoracique	
- ↓ hospitalisations	-20 %
- ↑ scores de qualité de vie	
- ↓ fréquence d'isolement de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
- ↓ symptômes de sinusite	
- ↓ manifestations cutanées (kératodermie palmaire aquagénique) ...	
* effet noté dès après 2 semaines de traitement	

En deux semaines, un effet très spectaculaire, unique à ce jour, est en outre observé sur les résultats du test à la sueur : le taux de chlorure diminue considérablement, de près de 50%, et peut dans la moitié des cas devenir inférieur au seuil diagnostique habituel de la maladie (60 mmol/L). Une étude récente où 153 patients porteurs d'au moins une copie de la mutation G551D et âgés d'au moins 6 ans ont été suivis pendant 6 mois ajoute à ces résultats une amélioration de la clearance ciliaire (étudiée par scintigraphies), une amélioration des

scores de qualité de vie, une diminution de l'ordre de 20% de la fréquence des hospitalisations, une réduction de 20% également de la fréquence d'isolement de *Pseudomonas aeruginosa* (Rowe 2014).

Seul ou en combinaison avec d'autres médicaments, l'Ivacaftor pourrait également se révéler contributif vis-à-vis de mutations appartenant à d'autres classes.

Il est en cours d'étude chez des patients porteurs de la mutation de classe IV R117H (mais en Belgique comme en France, cette mutation est presque toujours associée à un background 7T et le risque d'atteinte pulmonaire importante est alors très faible).

L'Ivacaftor seul n'est pas utile chez les patients porteurs de 2 copies de la mutation F508del, qui est principalement une mutation de classe II. Combiner l'Ivacaftor avec un « correcteur » réellement efficace est conceptuellement considéré comme une voie prometteuse pour les patients porteurs d'au moins une copie de la mutation F508del (85% des patients belges). La combinaison de 2 composés de la firme Vertex (Ivacaftor & Lumacaftor : ORKAMBI ®) s'est révélée inefficace chez les patients qui ne sont porteurs que d'une copie de cette mutation (Boyle, 2014). Chez les patients porteurs de 2 copies de cette mutation, un bénéfice plutôt modeste est noté, avec une diminution du taux de chlorure dans la sueur de l'ordre de 10 mmol/L (Boyle, 2014), une augmentation moyenne du VEMS (en valeur absolue) inférieure à 4% (mais excédant 5% chez environ la moitié des patients), une réduction d'un tiers de la fréquence des exacerbations (Wainwright, 2015).

IVACAFTOR : LES INCONNUES

En 2014 et malgré des résultats cliniques très encourageants, il est trop tôt pour affirmer que l'Ivacaftor constitue une forme de traitement « curatif » de l'atteinte respiratoire de la plupart des patients porteurs d'au moins une mutation de classe III. La molécule reste l'objet de multiples études.

De nombreuses incertitudes persistent, qui concernent notamment les points suivants:

- S'agit-il réellement d'un traitement « fondamental » de l'atteinte respiratoire ?

Ce qu'ambitionne un tel traitement est de contrecarrer, bien en amont de ce que tente de faire le traitement symptomatique, les conséquences cellulaires de l'anomalie génétique, et par là d'empêcher le développement (la progression ?) de l'atteinte pulmonaire. Idéalement, il s'agit d'un traitement « léger » à proposer à vie, dès le diagnostic, à des patients aux poumons bien préservés qui échapperaient alors aux contraintes de l'actuel traitement symptomatique.

Or, on ignore à ce jour si l'Ivacaftor constitue réellement une parade aux multiples effets du manque de fonction CFTR impliqués dans le développement de l'atteinte respiratoire.

L'Ivacaftor n'a pas encore été investigué chez l'enfant de moins de 2 ans.

On manque de recul pour juger de l'efficacité de cette médication à long terme. Se maintiendra-t-elle ? Le point est crucial, parce que sans réponse clairement positive, un essai d'allègement du traitement symptomatique actuel, si lourd, peut difficilement être considéré. A ce jour, aucun essai de désescalade du traitement n'a donc été tenté. Enfin, les résultats inattendus d'une récente étude retiennent l'attention. Ils montrent qu'alors que, comme l'ORKAMBI®, la combinaison d'Ivacaftor et du correcteur Vx-661 est inefficace chez les patients porteurs d'une seule copie de la mutation F508del, un sous-groupe de patients fait exception : les patients porteurs du génotype F508del/G551D et préalablement traités par Ivacaftor en retirent un bénéfice additionnel, assez modeste mais significatif, du même ordre que celui observé sous ORKAMBI® chez les patients homozygotes pour la mutation F508del (Pilewski 2015). Cette intrigante observation suggère un effet du Lumacaftor sur la mutation G551D, ce qui impliquerait que même chez les patients porteurs de la mutation G551D, l'Ivacaftor ne constituerait pas « l'ultime traitement ».

Mécanisme(s) d'action

Le mode d'action est imparfaitement élucidé. En savoir plus pourrait par exemple permettre de comprendre pourquoi la médication semble inefficace vis-à-vis de la mutation de classe III G970R (De Boeck 2014 b), pourquoi chez les patients porteurs de mutations de classe III le bénéfice en termes de fonction respiratoire n'est pas toujours présent (l'amélioration du VEMS est inférieure à 5% chez près d'un quart des patients), pourquoi la baisse du taux de chlorure dans la sueur n'est pas corrélée à l'amélioration du VEMS (Durmowicz 2013, Barry 2013, Heltshe 2014) ...

Récemment, des données de laboratoire ont révélé un effet inattendu, contre-productif, de l'association de l'Ivacaftor à des correcteurs comme le lumacaftor ou le composé VX-661 (qui en est proche sur des cellules exprimant la mutation F508del (Cholon 2014, Veit 2014). Cet effet dépend de la dose d'Ivacaftor. Il semble lié à une déstabilisation de la protéine F508del atteignant la membrane cellulaire.

Interactions médicamenteuses

L'Ivacaftor et ses métabolites possèdent un effet inhibiteur du cytochrome P450 et de la glycoprotéine P, impliqués dans le métabolisme de nombreux médicaments. Parmi les médicaments dont

l'usage simultané nécessiterait une prudence particulière figureraient notamment les benzodiazépines, des immunosuppresseurs, la digoxine ... (Robertson 2014).

- Administration chez le jeune enfant

Les résultats d'une première étude d'une quarantaine d'enfants âgés de 2 à 5 ans sont attendus. A ce jour, seules quelques dizaines d'enfants de 6 à 11 ans ont pris part aux études publiées (Davies 2013, De Boeck 2014).

- Tolérance à long terme

La médication semble bien tolérée mais le recul des études n'excède à ce jour guère 3 ans chez quelques centaines de patients (McKone 2014).

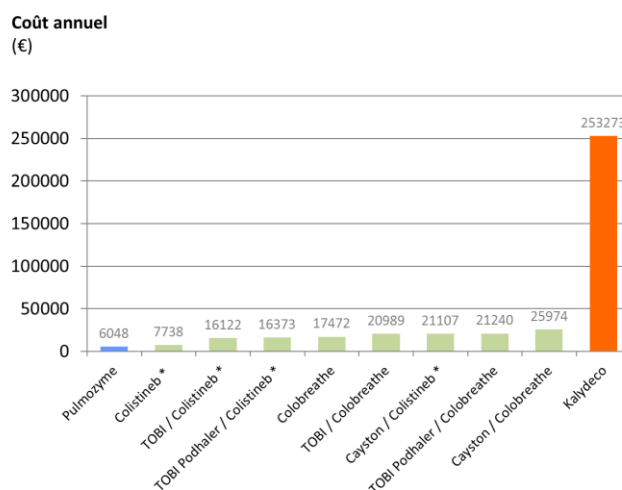
IVACAFTOR : L'EXPLOSION DES PRIX

Le traitement symptomatique de la mucoviscidose est très onéreux.

En 2012, le prix annuel par patient que demandait la firme pour l'Ivacaftor correspondait aux USA à environ 230.000 € (soit 630 €/jour pour 2 comprimés). Pour les quelque 4 % de patients américains concernés, l'addition de cette médication au traitement usuel faisait plus que décupler le prix du traitement médicamenteux annuel. Depuis lors, le prix de l'Ivacaftor a augmenté ...

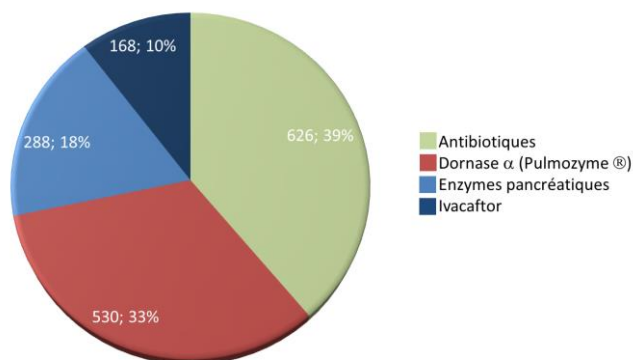
En Belgique, l'indication actuelle de l'Ivacaftor ne concernerait qu'un peu plus de 30 patients. La figure 45.1 illustre l'explosion des coûts médicamenteux pour ces patients si le prix de cette médication ne peut être négocié à la baisse.

Figure 45.1 – Mise en perspective des coûts annuels de médicaments disponibles dans l'arsenal du traitement symptomatique de la mucoviscidose (patient « moyen ») sur base des prix en vigueur en Belgique en 2014 et du coût « annoncé » du seul KALYDECO®



Au niveau mondial, entre avril 2013 et mars 2014, les médicaments utilisés dans la mucoviscidose représentaient un « marché » d'environ 1.6 milliard de \$ (Syed 2014). La figure 45.2 en précise la répartition.

Figure 45.2 – « Marché » des principaux médicaments dédiés à la mucoviscidose, au début de l'année 2014 (d'après Syed 2014, ventes exprimées en millions de \$).



Le TOBI (445 millions de \$) représentait à lui seul 71% du chiffre de ventes des antibiotiques spécifiques. Impliquée dans son développement, la puissante fondation nord-américaine contre la mucoviscidose (CFF) en retire de substantiels bénéfices.

L'Ivacaftor contribuait pour 10 % au total mais s'adresse à seulement 4% des patients et était encore peu disponible en dehors des USA.

Ce marché des médicaments de la mucoviscidose a doublé en 4 ans. La projection est qu'il pourrait atteindre 4 milliards de \$ en 2019 ...

Ces considérations économiques et les incertitudes évoquées plus haut ont inspiré des évaluations prudentes (Whiting 2014) voire mitigées ou défavorables de l'Ivacaftor, comme celles du National Centre for Pharmacoeconomics au Royaume-Uni, de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) du Québec ou de la revue Prescrire (2013).

LE CONTEXTE DES MALADIES ORPHELINES

Une maladie rare est une maladie qui affecte moins d'une personne sur 2.000. Il en existe plus de 5.000. Elles ont souvent une base génétique.

Très peu d'entre elles ont un traitement « curatif » et beaucoup n'ont pas de traitement du tout. Avec une incidence de l'ordre de 1/3.500 dans les pays caucasiens, la mucoviscidose est l'une des plus fréquentes et son évolution naturelle est sévère.

La rareté même des maladies orphelines risque a priori de dissuader l'industrie d'investir dans une recherche ne concernant qu'un étroit marché. Pour éviter ce

désintérêt, des avantages particuliers ont été concédés, aux USA comme en Europe, aux firmes prêtes à investir dans la recherche de traitements spécifiques aux maladies rares. Ils incluent ainsi l'accès à une assistance particulière dans le processus de développement, une procédure d'enregistrement simplifiée et plus rapide, une période prolongée d'exclusivité de l'exploitation d'une molécule. Cette politique a porté ses fruits. Au niveau européen, le nombre d'autorisations de mises sur le marché de médicaments destinés à des maladies orphelines a presque triplé entre 2005 (22) et 2011 (61). De repoussoir qu'il était, ce créneau des maladies rares semble s'être transformé en aubaine. C'est que malgré les facilités mentionnées plus haut, le trait commun de ces médicaments est trop souvent un prix exorbitant et en hausse constante. Il est sidérant que ce prix soit arbitraire, opaque, et globalement sans lien avec les coûts de production, la complexité de la molécule, le bénéfice thérapeutique (Roos 2010). Plusieurs auteurs ont souligné cette dérive, la nécessité d'une transparence des prix, celle de la mise en place de mécanismes de régulation (Roos 2010, Hugues-Wilson 2012, Simoens 2011, Picavet 2014). La question de la durée d'extension du monopole est centrale. C'est largement grâce à lui que les firmes négocient en position de force avec les états.

Des abus sont manifestes.

L'un des plus médiatisés aide à prendre la mesure de leur ampleur potentielle. Il concerne le prix demandé en France par la firme Gilead pour un traitement efficace de l'hépatite C (Sofosbuvir, SOVALDI®). Ce prix a fait scandale : bien que le marché potentiel soit ici énorme (de l'ordre de 185.000.000 de patients), il est 500 à 1.000 fois supérieur au coût estimé de production de la molécule (Hill 2014).

Par rapport à plusieurs traitements positionnés dans le créneau des maladies orphelines, l'Ivacaftor semble une molécule particulièrement simple, dont le coût de production ne doit pas non plus être très élevé. Ses coûts de développement ont en outre été substantiellement subsidiés (cf infra). Pour beaucoup, le prix « annoncé/imposé » semble déraisonnable.

Ce prix pose d'importantes questions éthiques, pour la plupart soulevées d'emblée dans un éditorial publié dès la mise sur le marché de l'Ivacaftor aux USA (Bush 2012) :

1. Une absence de transparence qui peut accréditer « le scénario du pire »

La firme met en avant 10 années de recherche en amont, le risque (réel et fréquent) de ne pas aboutir, l'étroitesse du marché. Un bénéfice décent est évidemment légitime. Mais sauf à admettre que les soins de santé ne sont rien d'autre qu'un marché comme les autres, le profit doit précisément rester

décent. Un minimum de transparence est nécessaire. Il suffirait à faire écarter le scénario du pire, celui d'une firme qui faisant fi de tout enjeu humain entendrait profiter au maximum des facilités maintenant accordées aux développeurs de médicaments pour maladies orphelines et aligner a priori le prix réclamé sur celui des plus chères molécules de ce groupe.

2. Un prix qui compromet l'accès des patients à un médicament important

Une prise de position des membres du Parlement Européen stipule explicitement que « L'une de nos missions les plus importantes, en tant qu'hommes politiques, est de veiller à ce que tout citoyen dans l'Union Européenne puisse accéder pleinement à des soins de santé et traitements de grande qualité ». (<http://euapm.eu/statement-eu-parlement/>).

En pratique cependant, le prix inaccessible des traitements personnalisés (dont l'Ivacaftor est un exemple presque marginal par rapport à plusieurs récentes médicaments dans le domaine de la cancérologie) bat en brèche cet idéal. Dans de nombreux pays, le prix actuel de l'Ivacaftor est et semble devoir rester hors de portée de la grande majorité des patients qui pourraient en bénéficier.

3. Une menace pour les modèles nationaux solidaires de soins de santé

L'accès aux soins de santé est beaucoup moins inégalitaire dans de nombreux pays européens qu'il ne l'est aux USA (Davis 2014). Mais des prix aussi élevés que ceux dont il est ici question mettent en péril les systèmes de santé solidaires.

Au Royaume-Uni, ajouter le remboursement de l'Ivacaftor au profit des 5 % des patients pouvant en bénéficier a majoré d'un plus d'un tiers le budget annuel consacré au traitement de l'ensemble des patients (Bilton 2014). En Australie, cette majoration est plus importante encore.

4. Le mépris des patients et de leur contribution, comme celle de nombreux scientifiques et soignants, au développement du traitement

Sans ces contributions essentielles, l'Ivacaftor n'aurait été ni identifié, ni étudié. Tester un médicament chez des patients qui n'y auront pas accès est contraire à la déclaration d'Helsinki de l'Association médicale mondiale.

5. L'ambivalence du rôle de la fondation nord-américaine de lutte contre la mucoviscidose.

La puissante fondation américaine contre la mucoviscidose (CFF) a subsidié la recherche de l'Ivacaftor à hauteur de 75 millions de \$ (plus de 55 millions d'€). Elle l'a fait en contrepartie d'un retour sur investissement qui s'est révélé très substantiel (moins d'

1 million de \$ en 2011 mais plus de 157 millions de \$ dès 2012) (Cohen 2014). En 2015, la CFF a revendu ses parts de la société Vertex pour une somme supérieure à 3.3 milliards de \$ (Jones 2015). Cet argent permet d'assurer partiellement l'accès au traitement des patients américains les plus pauvres et en particulier de ceux qui ne peuvent accéder à une assurance privée (à terme, ce seront les patients non-américains qui paieront ces traitements). La CFF assure que le reste est réinvesti dans la recherche. A noter que la CFF avait déjà financé le développement du TOBI et en retire toujours d'abondants bénéfices.

6. La question des patients enrôlés dans des études qui s'achèvent.

Les patients enrôlés depuis plusieurs années dans des études de l'Ivacaftor ont contribué au développement de la médication. Ils en ont aussi le plus souvent retiré un vrai bénéfice. Qu'advient-il à la fin de ces études si leur pays n'a pas conclu à ce moment d'accord pour le remboursement de la médication ?

En Belgique, des études s'achèvent au printemps 2015, au moment où s'ouvre la négociation avec les autorités de santé. La firme a annoncé ne pas avoir l'intention d'interrompre les traitements en cours durant ces négociations.

7. Vers des combinaisons de médicaments à ce prix ?

En novembre 2014, la firme Vertex annonçait sa démarche pour commercialiser aux USA et en Europe une combinaison d'Ivacaftor et de Lumacaftor (ORKAMBI ®), d'intérêt potentiel pour les patients porteurs de 2 copies de la mutation F508del (près de 20.000 patients âgés d'au moins 12 ans peuvent être concernés, dont environ 350 en Belgique).

L'intérêt de cette combinaison est pourtant bien moindre que celui de l'Ivacaftor pour les mutations de classe III (Pettit 2014). L'éditorial qui accompagne la parution dans le New England Journal of Medicine des études de phase 3 de cette combinaison porte un titre qui le rappelle explicitement, saluant seulement « le début, enfin » d'un traitement plus fondamental des anomalies découlant de la mutation F508del (Davis, 2015). En termes de fonction respiratoire, l'efficacité de cette combinaison est réelle mais modeste, comparable à celle d'un élément du traitement symptomatique comme le PULMOZYME ®, disponible depuis près de 20 ans. L'ORKAMBI ® ne constitue donc pas « la solution » pour les patients porteurs du génotype F508del/F508del.

Cela n'a pas empêché l'agence nord-américaine de régulation pour les médicaments et les aliments (FDA) d'approuver en juillet 2015 sa mise sur le marché aux USA, dans l'indication précisée plus haut. Le « marché » visé par la firme Vertex s'en trouvait multiplié par 10. Cette opportunité a été peu répercutée sur le prix annoncé pour l'ORKAMBI ® (259.000 \$/an).

LES REACTIONS AU PRIX EXIGE PAR LA FIRME VERTEX

1. La lettre des 5

Dès juillet 2012, 5 médecins ou chercheurs américains – dont l'un atteint de mucoviscidose - écrivaient au président de la firme Vertex une lettre remarquable.

Ils y saluaient l'excellence de la recherche effectuée mais s'alarmaient de manière argumentée du prix de l'Ivacaftor (Letter to Jeff Leiden, 9 July 2012 <http://media.jsonline.com/documents/CFletteruse.pdf>)
Sur cette question du prix, cette lettre n'a pas reçu de vraie réponse. Une traduction fidèle sans être littérale de ce texte est reprise ci-dessous :

« Cher docteur Leiden,

C'est en qualité de cliniciens et scientifiques dédiés aux nombreux aspects des soins à apporter aux patients atteints de mucoviscidose que nous vous écrivons. Nous dirigeons des centres de référence de la mucoviscidose, menons une recherche clinique et fondamentale, et travaillons directement au contact de patients et de familles qu'affecte cette maladie. Avec beaucoup d'espoir et d'admiration nous avons suivi les progrès qui ont récemment débouché sur l'approbation par la FDA de l'Ivacaftor, maintenant disponible sur le marché sous le nom de Kalydeco. Avec nos familles, patients et collègues, nous partageons l'espérance que cette médication révolutionnaire et d'autres en cours d'investigation vont formidablement augmenter la durée de vie de tous les patients atteints de mucoviscidose ainsi que leur qualité de vie. Nous avons investi nos existences et nos carrières dans cet espoir : aux côtés de nos patients et de leurs familles, nous avons pris part à des marches parrainées pour rassembler cette somme de 75 millions de dollars qui a permis à la fondation nord-américaine de la mucoviscidose de soutenir cette recherche; nous avons travaillé sans relâche pour mener à bien les études de phase I, II et III qui ont débouché sur l'approbation de l'Ivacaftor par la FDA ; nous avons aussi contribué tout ce temps à l'accumulation des connaissances scientifiques à partir de laquelle il a été possible de rechercher et d'identifier les composés qui sont en train de devenir les médicaments de la mucoviscidose. Pendant des décennies, avec nos patients et leurs familles, nous avons ri et pleuré au gré des essais, des succès, des espoirs.

Nous vous écrivons pour vous saluer et vous remercier pour le travail que vous avez accompli et que vous poursuivez et pour l'espoir que vous apportez à toute la communauté muco.

Mais nous vous écrivons aussi avec un sentiment de consternation et de déception: le prix déraisonnable fixé pour le Kalydeco semble devoir ternir le triomphe et l'honneur qui devraient être vôtres.

Nous savons la difficulté pour une entreprise d'engager des investissements considérables dans une recherche qui ne concerne qu'un petit nombre de patients. Pourtant, malgré tous les programmes d'aides à certains patients auxquels vous consentez aux USA, il est au mieux indécent de vouloir facturer aux régimes d'assurance-santé privés (mais aussi à ceux d'aide médicale de l'Etat qui sont à court d'argent) la somme de \$ 294 000 par an pour deux comprimés par jour (à lui seul, le prix de cette médication décuple le coût total des médicaments d'un patient « moyen »).

Un tel prix donne l'impression d'une exploitation de la douleur et de la souffrance qu'on voudrait transformer en source d'immenses bénéfices financiers au profit de quelques spéculateurs parmi lesquels certains de vos dirigeants qui ont apparemment engrangé des millions de dollars en une seule journée (Boston Globe – 29 mai).

Nous craignons que tout cela ne soit de nature à alimenter ressentiment et suspicion et finalement à freiner plutôt qu'accélérer tous les efforts, les vôtres comme les nôtres, vers cet objectif aujourd'hui raisonnablement entrevu d'une vie plus longue et de meilleure qualité pour les patients atteints de mucoviscidose. Surtout, nous écrivons avec l'espoir que vous allez poursuivre cette recherche extraordinaire autour de l'Ivacaftor, des composés Vx-809 et VX-661 et d'autres médications susceptibles de changer la vie des patients. Et celui sincère que vous trouverez une façon d'être à la hauteur de l'humilité et de la générosité d'âme des personnes – elles ne sont pas millionnaires – qui ont besoin de ces médicaments.

Faute de quoi, nous redoutons qu'elles n'aient d'autre issue que la ruine (et notre système médical aussi), face à une intraitable logique de profit commercial maximal.

Très sincèrement

David M. Orenstein, Pittsburgh
Paul M. Quinton, San Diego
Nancy Omsted, San Diego
Brian P. O'Sullivan, Worcester
Carlos E. Milla, Palo Alto

2. Les médecins indignés

Le coût de l'Ivacaftor a été dénoncé dans plusieurs revues médicales de premier plan (Barrett 2012, Bush 2012, O'Sullivan 2013, Cohen 2014, Balfour-Lynn 2014). Sans nier ce point, Bilton a souligné qu'intégrer cette médication importante devait passer par des économies sur des postes moins convaincants du traitement symptomatique actuel (Bilton 2014).

3. Les médecins silencieux

Notamment, plusieurs articles de revue impliquant des médecins qui mentionnent un conflit d'intérêt avec la firme Vertex réussissent à éluder complètement ce sujet du coût (Elborn 2013, Sermet-Gaudelus 2013, Kotha 2013, Mc Phail 2013, Rowe 2013).

On relève aussi qu'une étude irlandaise antérieure de l'un de ces médecins (non corroborée par le projet

CFTR2) n'est jamais citée, pas même par cet auteur, ce qui est inhabituel (Comer 2009). Cette étude montrait que globalement les patients porteurs d'une copie de la mutation G551D d'une part, d'une mutation « sévère » (F508del : 11/13) sur le second allèle d'autre part, étaient plutôt moins malades que ceux porteurs de la mutation F508del sur chaque chromosome. A un même âge moyen de l'ordre de 27 ans, le premier groupe présentait par rapport au second une fonction respiratoire plus favorable (VEMS moyen : 77.5 % pr ± 18.8 vs 56.3 % pr ± 22, p < 0.05) et était mieux nourri (BMI moyen : 23.7 ± 3 vs 21.4 ± 2.8, p < 0.05).

4. Les systèmes nationaux de soins de santé

Dès janvier 2012 et en un temps record de 3 mois, la FDA accordait aux USA une autorisation de mise sur le marché du Kalydeco® chez les patients de plus de 6 ans atteints de mucoviscidose et porteurs d'au moins une copie de la mutation G551D (indication 1 : environ 2000 patients dans les pays médicalisés). En février 2014, elle l'étendait aux patients porteurs d'au moins une copie de 8 autres mutations de la même classe (G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P and G1349D - indication 2 : 150 patients éligibles aux USA, 250 en Europe, selon la firme). Les agréments correspondants au niveau de l'agence européenne du médicament ont suivi quelques mois plus tard (indication 1 : 6 mois – juillet 2012 ; indication 2 : 4 mois : juin 2014. Ils ouvraient la voie à des négociations sur le prix à un niveau national.

Le principe d'un remboursement public de la médication est acquis dans une quinzaine de pays européens mais les détails de ce remboursement sont soit encore à préciser, soit l'objet d'un secret bien gardé.

En France en 2012, un arrêté du 23 décembre 2013 officialise ce remboursement dès novembre 2014, au prix fort (19.521,8 €/ 56 cos, soit 697 €/jour).

En Angleterre, le remboursement a finalement été accepté, avec une ristourne sur le prix annoncé qui devait rester secrète mais s'élèverait à 15% (Ian Balfour 2014). Cette ristourne était refusée à l'Ecosse dont l'évaluation du rapport coût-bénéfice de l'Ivacaftor avait été défavorable. Le pays a cependant rapidement cédé sous la pression des patients et de leurs représentants.

En Australie, il a fallu 2 années de lobbying intense de l'Association de lutte contre la mucoviscidose pour que les autorités de santé concluent avec la firme Vertex un accord particulier qui prendra en compte le contrôle de l'efficacité de la médication chez chaque patient éligible (cf infra).

Au Québec, en juin 2013, l'INESSS (Institut national d'excellence en santé et en services sociaux) a remis au Ministre un avis défavorable concernant le remboursement du Kalydeco. Comme d'autres, les

évaluateurs notent que dans l'étude princeps (Ramsey 2011), un quart des patients ne présentent pas une augmentation du VEMS d'au moins 5% (en % de la valeur prédite) après 48 semaines de traitement mais la décision porte en fait sur le niveau du prix et le rapport entre le coût et l'efficacité. Ce dernier est apprécié à partir d'une modélisation proposée par la firme, dont les termes restent confidentiels mais qui a été contestée par les évaluateurs. On apprend aussi qu'après 2026 (date d'expiration du brevet), la firme laisse supposer pour les versions génériques un coût de l'ordre de 10 % de celui de la version originale (mais rien ne dit vraiment qu'il ne sera pas moindre). En juin 2014, la firme Vertex annonçait acquis le principe d'un remboursement public du Kalydeco au Canada, les modalités concrètes d'application restant à définir au niveau de chaque province.

5. Les associations de patients

Elles sont dans leur rôle en relayant l'espoir légitime des patients et des familles mais cette position est aussi celle d'otages. En Australie et en Ecosse notamment, leur influence a joué un rôle déterminant dans l'issue de négociations difficiles entre les autorités de santé et la firme Vertex.

QUELLES ISSUES ?

Le prix de l'Ivacaftor est très opaque et les négociations entre la firme et les états sont entourées d'un secret de mauvais aloi. De la transparence est nécessaire. Elle suffirait à rétablir l'image de la compagnie si le profit qu'elle vise reste décent. Ce ne semble pas actuellement le chemin qu'elle prend (Cohen 2014).

En attendant, quels facteurs peut-on imaginer qui contribueraient à rendre ce médicament plus abordable pour les patients, en Europe notamment ?

- *L'avènement d'une concurrence « raisonnable ».*
C'est sans doute le principal espoir et il semble en cours de concrétisation : la recherche d'un traitement plus fondamental de l'atteinte respiratoire dans la mucoviscidose reste très active et se diversifie. D'autres voies efficaces ou des molécules d'autres firmes émergeront. Encore faut-il qu'elles s'avèrent moins coûteuses.
- *Un élargissement du marché.*
Les patients atteints de mucoviscidose porteurs d'au moins une mutation de classe III ne sont que quelques milliers. Une combinaison réellement efficace d'Ivacaftor et d'un correcteur concernerait le traitement à vie de plusieurs dizaines de milliers de patients mais rien ne dit que cela suffirait à infléchir en proportion les prétentions financières de la firme. Certaines données suggèrent le développement

d'un déficit en CFTR chez les fumeurs et les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (Cantin 2006, Dransfield 2013, Rab 2013, Raju 2013, Courville 2014), sans qu'on imagine actuellement de portée pratique à ces observations.

- *La mise en place au niveau européen d'une plateforme de négociation commune du prix des médicaments de ce type.*

En Europe, la stratégie des firmes commercialisant des médicaments orphelins est de s'adresser d'abord à des pays comme l'Angleterre, la France et l'Allemagne auxquels l'accès est rapide et où un prix élevé peut être obtenu, qui servira de référence dans des négociations en position de force avec les autres nations (Roos 2010).

L'option retenue en Australie ouvre peut-être une voie nouvelle : pour chaque patient, le remboursement y sera subordonné à la démonstration objective (par des critères de fonction respiratoire et de prise de poids) de l'efficacité à court terme de l'Ivacaftor mais aussi de son maintien à moyen terme. D'inévitables situations difficiles seraient analysées au cas par cas.

La loi du marché.

Si des combinaisons de médicaments incluant l'Ivacaftor devaient se développer et concerner alors la majorité des patients, les coûts engendrés par de telles associations seraient impossibles à

soutenir dans la plupart des pays, en Europe notamment. Et si la stratégie de la firme Vertex est de tester les limites de ce que peut accepter le marché, elle sera contrainte à revoir à la baisse le prix de son produit.

- *Une réponse politique.*

Elle paraît difficile à mettre en place, surtout à un niveau international mais en France par exemple, à l'occasion du scandale du Sovaldi®, des voix se sont élevées pour prôner l'utilisation d'armes juridiques (licence d'office) afin de lever les monopoles et faire produire des génériques à des prix beaucoup plus bas. Le but est de limiter le coût exorbitant de certaines médicaments efficaces. Un argument avancé tient au fait que le développement de ces médicaments s'appuie sur une science en grande partie financée par l'argent public.

CONCLUSION

Le prix que cherche à obtenir la firme Vertex pour l'Ivacaftor semble à beaucoup très excessif. Il pose de vrais problèmes éthiques et de société.

L'histoire est loin d'être finie.

La question du maintien dans le temps des bénéfices de la médication devrait se révéler cruciale, le recul actuel n'excédant pas 3 ans (Sawicki, 2015).

REFERENCES

	Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP et al. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. <i>N Engl J Med.</i> 2010 ; 363: 1991-2003.
	<i>Anonymous.</i> Ivacaftor. Uncertain harm-benefit balance. <i>Prescrire Int.</i> 2013;22 :229-31
	Barrett PM, Alagely A, Topol EJ. Cystic fibrosis in an era of genomically guided therapy. <i>Hum Mol Genet.</i> 2012; 21(R1): R66-71
	Barry PJ, Jones AM, Webb AK, Horsley AR. Sweat chloride is not a useful marker of clinical response to Ivacaftor. <i>Thorax.</i> 2014; 69: 586-587.
*	Balfour-Lynn IM. Personalised medicine in cystic fibrosis is unaffordable. <i>Paediatr Respir Rev.</i> 2014; 15 Suppl 1:2-5. Bilton D. Personalised medicine in cystic fibrosis must be made affordable. <i>Paediatr Respir Rev.</i> 2014;15 Suppl 1:6-7.
	Boyle MP, Bell SC, Konstan MW et al. A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial. <i>Lancet Respir Med.</i> 2014 2(7):527-38
	Briesacher BA, Quittner AL, Fouayzi H et al. Nationwide trends in the medical care costs of privately insured patients with cystic fibrosis (CF), 2001-2007. <i>Pediatr Pulmonol.</i> 2011 ; 46: 770-776.
**	Bush A, Simmonds NJ. Hot off the breath: 'I've a cost for'--the 64 million dollar question. <i>Thorax.</i> 2012 ; 67: 382-384.
	Cantin AM, Hanrahan JW, Bilodeau G, Ellis L, Dupuis A, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function is suppressed in cigarette smokers. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2006;173:1139-1144
	Cholon DM, Quinney NL, Fulcher ML et al. Potentiator ivacaftor abrogates pharmacological correction of ΔF508 CFTR in cystic fibrosis. <i>Sci Transl Med.</i> 2014 ; 6 (246):246ra96.
**	Cohen D, Raftery J. Paying twice: questions over high cost of cystic fibrosis drug developed with charitable funding. <i>BMJ.</i> 2014 ; 348:g1445.
	Comer DM, Ennis M, McDowell C, Beattie D, Rendall J, Hall V, Elborn JS. Clinical phenotype of cystic fibrosis patients with the G551D mutation. <i>QJM.</i> 2009 ; 102:793-798.
	Courville CA, Tidwell S, Liu B, Accurso FJ, Dransfield MT, Rowe SM. Acquired defects in CFTR-dependent β-adrenergic sweat secretion in chronic obstructive pulmonary disease. <i>Respir Res.</i> 2014 ;15:25

	Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ et al. VX08-770-103 (ENVISION) Study Group. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2013 ; ;187: 1219-1225.
	Davis K, Ballreich J. Equitable access to care -how the United States ranks internationally. <i>N Engl J Med.</i> 2014 ; 371: 1567-1570.
	Davis PB. Another Beginning for Cystic Fibrosis Therapy. <i>N Engl J Med.</i> 2015 May 17. [Epub ahead of print]
	De Boeck K, Zolin A, Cuppens H et al. The relative frequency of CFTR mutation classes in European patients with cystic fibrosis. <i>J Cyst Fibros.</i> 2014 ; 13: 403-409.
	De Boeck K, Munck A, Walker S et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. <i>J Cyst Fibros.</i> 2014 ; 13 : 674-680.
	Dransfield MT, Wilhelm AM, Flanagan B, Courville C, Tidwell SL, Raju SV, Gaggar A, Steele C, Tang LP, Liu B, Rowe SM. Acquired cystic fibrosis transmembrane conductance regulator dysfunction in the lower airways in COPD. <i>Chest.</i> 2013; 144: 498-506.
	Durmowicz AG, Witzmann KA, Rosebraugh CJ et al. Change in sweat chloride as a clinical end point in cystic fibrosis clinical trials: the ivacaftor experience. <i>Chest.</i> 2013; 143: 14-18.
	Elborn JS. The impact of personalised therapies on respiratory medicine. <i>Eur Respir Rev.</i> 2013 ; 22: 72-4.
	Heltshe SL, Rowe SM, Mayer-Hamblett N. Evaluating the predictive ability of sweat chloride. <i>J Cyst Fibros.</i> 2014 ; 13: 118.
**	Hill A, Khoo S, Fortunak J, Simmons B et al. Minimum costs for producing hepatitis C direct-acting antivirals for use in large-scale treatment access programs in developing countries. <i>Clin Infect Dis.</i> 2014 ; 58: 928-936.
	Hughes-Wilson W, Palma A, Schuurman A et al. Paying for the Orphan Drug System: break or bend? Is it time for a new evaluation system for payers in Europe to take account of new rare disease treatments? <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2012 ; 7:74.
**	Jones AM, Barry PJ. Lumacaftor/ivacaftor for patients homozygous for Phe508del-CFTR: should we curb our enthusiasm? <i>Thorax.</i> 2015 ; 70: 615-616.
	Kotha K, Clancy JP. Ivacaftor treatment of cystic fibrosis patients with the G551D mutation: a review of the evidence. <i>Ther Adv Respir Dis.</i> 2013; 7: 288-96.
	McKone EF, Borowitz D, Drevinek P et al. Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: a phase 3, open-label extension study (PERSIST). <i>Lancet Respir Med.</i> 2014 ; 2: 902-910.
	McPhail GL, Clancy JP. Ivacaftor: the first therapy acting on the primary cause of cystic fibrosis. <i>Drugs Today (Barc).</i> 2013;49: 253-260.
**	O'Sullivan BP, Orenstein DM, Milla CE. Pricing for orphan drugs: will the market bear what society cannot? <i>JAMA.</i> 2013;310:1343-1344.
	Pettit RS, Fellner C. CFTR Modulators for the Treatment of Cystic Fibrosis. <i>P&T.</i> 2014;39:500-511.
*	Picavet E, Morel T, Cassiman D et al. Shining a light in the black box of orphan drug pricing. <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2014 ; 9:62.
	Picavet E, Cassiman D, Simoens S. Reimbursement of orphan drugs in Belgium: what (else) matters? <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2014; 9: 139.
**	Pilewski JM, Cooke J., Lekstrom-Himes J. et al. VX-661 in combination with ivacaftor in patients with cystic fibrosis and the F508del-CFTR mutation. <i>J Cyst Fibros.</i> 2015 ; 14, Suppl. 1, Page S1 (Abstract)
	Rab A, Rowe SM, Raju SV, Bebok Z, Matalon S, Collawn JF. Cigarette smoke and CFTR: implications in the pathogenesis of COPD. <i>Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.</i> 2013; 305: L530-41
	Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG et al. CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. <i>N Engl J Med.</i> 2011 ; 365: 1663-1672.
	Robertson SM, Luo X, Dubey N et al. Clinical drug-drug interaction assessment of ivacaftor as a potential inhibitor of cytochrome P450 and P-glycoprotein. <i>J Clin Pharmacol.</i> 2014 ; doi: 10.1002/jcph.377.
	Rowe SM, Heltshe SL, Gonska T et al. Clinical mechanism of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiator ivacaftor in G551D-mediated cystic fibrosis. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2014; 190: 175-184.
	Raju SV, Jackson PL, Courville CA, McNicholas CM, Sloane PA, Sabbatini G, Tidwell S, Tang LP, Liu B, Fortenberry JA, Jones CW, Boydston JA, Clancy JP, Bowen LE, Accurso FJ, Blalock JE, Dransfield MT, Rowe SM. Cigarette smoke induces systemic defects in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2013;188:1321-30
**	Roos JC, Hyry HI, Cox TM. Orphan drug pricing may warrant a competition law investigation. <i>BMJ.</i> 2010; 341: c6471.
	Rowe SM, Verkman AS. Cystic fibrosis transmembrane regulator correctors and potentiators. <i>Cold Spring Harb Perspect Med.</i> 2013; 3. pii: a009761.
	Sawicki GS, McKone EF, Pasta DJ et al. Sustained Benefit from Ivacaftor Demonstrated by Combining Clinical Trial and CF Patient Registry Data. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2015 Jul 1. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26132840.
	Sermet-Gaudelus I. Ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. <i>Eur Respir Rev.</i> 2013; 22:66-71.
	Simoens S. Pricing and reimbursement of orphan drugs: the need for more transparency. <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2011 ; 6:42.
	Syed BA, Hamad B. The cystic fibrosis drug market. <i>Nat Rev Drug Discov.</i> 2014 ; 13: 721-722.
	Veit G, Avramescu RG, Perdomo D et al. Some gating potentiators, including VX-770, diminish $\Delta F508$ -CFTR functional expression. <i>Sci Transl Med.</i> 2014; 6 (246): 246ra97.
	Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW et al. (TRAFFIC and TRANSPORT Study Groups). Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. <i>N Engl J Med.</i> 2015 May 17. [Epub ahead of print]
	Whiting P, Al M, Burgers L, Westwood M et al. Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. <i>Health Technol Assess</i> 2014;18(18).