



Soumis le 22 juillet 2021 par le Dr John Wallenburg, directeur en chef des activités scientifiques

Introduction

Fibrose kystique Canada est reconnaissant d'avoir l'occasion de répondre à la recommandation provisoire de l'ACMTS concernant l'éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor (ÉTI).

Nous soulignons les importantes contributions des régimes d'assurance-médicaments qui participent aux processus d'examen en vue du remboursement de l'ACMTS et les facteurs clés identifiés par les programmes qui pourraient avoir une incidence sur la mise en œuvre d'une recommandation de l'ACMTS pour l'ÉTI.

Nous étions heureux de constater que la recommandation provisoire de l'ACMTS suggérait le remboursement de l'ÉTI pour le traitement des patients âgés de 12 ans et plus qui présentent au moins une mutation F508del du gène régulateur transmembranaire de la fibrose kystique (CFTR). Nous étions également heureux de constater que l'ACMTS avait reconnu la complexité des soins associés à la fibrose kystique et que la prescription de l'ÉTI et le suivi de la réponse au traitement devraient être réservés aux spécialistes de la FK.

Nos cliniciens et notre communauté sont heureux que l'ACMTS ait reconnu l'importance de tenir compte des nombreux bienfaits que les patients peuvent connaître lorsque l'ÉTI leur est prescrit. Les lignes directrices de mise en œuvre de l'ACMTS stipule que :

...Les décisions concernant la poursuite du traitement dans les milieux de pratique clinique sont fondées sur des évaluations de la fréquence d'exacerbation, de la fréquence d'utilisation d'antibiotiques par voie orale ou intraveineuse, du temps d'hospitalisation pour des raisons liées à la FK, de l'état nutritionnel (en fonction du poids, de la taille et de l'IMC), de la qualité de vie liée à la santé et des événements indésirables, ainsi que des changements à la fonction pulmonaire. Les administrations voudront peut-être envisager d'autres mesures cliniques au-delà de la fonction pulmonaire lorsqu'elles évaluent le renouvellement de la couverture au cas par cas.

Cependant, nous sommes préoccupés par le fait que ces importantes mesures cliniques additionnelles n'aient pas été intégrées à la recommandation en soi, et nous sommes profondément inquiets par plusieurs conditions de couverture qui figurent dans la recommandation provisoire.

Survol : commentaires au sujet des recommandations provisoires concernant Trikafta

Nous croyons que les recommandations provisoires du Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) comportent des lacunes dans plusieurs domaines et que celles-ci sont ancrées dans trois erreurs fondamentales :

- Tout d'abord, la façon dont l'ACMTS a utilisé les données à l'échelle de la population pour formuler des recommandations au niveau individuel présente des lacunes;
- Deuxièmement, nous croyons que les recommandations relèvent d'une interprétation restrictive de la science; et,
- Troisièmement, nous croyons que les recommandations présentent des lacunes en raison d'une incompréhension fondamentale de la maladie et du paradigme thérapeutique actuel qui a été développé après des décennies de recherche et d'observation.

Pour remédier à ces lacunes, nous proposons les recommandations suivantes :

- Toute référence à la restriction de la couverture aux patients dont la valeur du VEMS est inférieure à 90 % devrait être supprimée.
- La recommandation suggérant que les patients doivent se soumettre à une évaluation annuelle au-delà de l'admissibilité initiale devrait être retirée.

- Conformément aux Lignes directrices consensuelles canadiennes de pratique clinique portant sur l’instauration, la surveillance et l’arrêt des traitements modulateurs de la CFTR chez les patients fibro-kystiques¹, l’arrêt du traitement devrait être envisagé que pour les patients qui éprouvent des effets indésirables importants sur le plan clinique qui persistent ou qui reviennent ou les patients qui ne répondent pas aux critères de réponse au modulateur CFTR conformément aux lignes directrices ou qui n’adhèrent pas au traitement.
- Les administrations canadiennes se doivent d’exiger que le fabricant fournisse des données concrètes des bienfaits dans un délai préétabli. Le fait d’avoir, après l’approbation, des données concrètes sur les avantages cliniques pour la population canadienne fibro-kystique procurerait aux administrations de nombreuses occasions et des preuves solides et irréfutables pour les discussions avec le fabricant.

Rétroaction : contexte

Dans le cadre d’une soumission antérieure pour un groupe de patients, Fibrose kystique Canada a recueilli de l’information en menant un sondage pancanadien auprès des patients et des proches aidants. Un total de 1455 personnes ont répondu à ce sondage.

Pour cette soumission, nous avons fait référence aux publications de Fibrose kystique Canada, notamment le Rapport de données annuel 2019 du Registre canadien sur la fibrose kystique. Nous avons cité la littérature scientifique et les données d’essais cliniques et d’autres études publiées au sujet de Trikafta et de ses impacts, ainsi qu’une étude financée par Fibrose kystique Canada publiée à l’automne 2020 qui projette l’impact de l’accès à Trikafta sur la population canadienne fibro-kystique. Le cas échéant (dans les descriptions de l’impact général de la fibrose kystique sur la vie, par exemple), nous avons utilisé l’information recueillie en préparation à de récentes soumissions à l’ACMTS.

Notre réponse à la recommandation provisoire de l’ACMTS au sujet de Trikafta s’appuie sur les travaux mentionnés ci-dessus, ainsi que sur les initiatives de Fibrose kystique Canada, de la communauté fibro-kystique et des médecins et chercheurs spécialistes de la FK depuis ce temps, notamment la rédaction des Lignes directrices consensuelles canadiennes de pratique clinique portant sur l’instauration, la surveillance et l’arrêt des traitements modulateurs de la CFTR chez les patients fibro-kystiques.

Rétroaction : recommandations provisoires

Critères d’accès

Nous croyons que l’imposition d’un seuil d’accès aux patients fibro-kystiques dont la valeur de VEMS est inférieure à 90 % contrevient directement au paradigme thérapeutique de la fibrose kystique qui a été développé après des décennies de recherche et d’observation. Au moment du diagnostic, les patients entament un régime de traitement agressif visant à traiter les symptômes graves (le cas échéant), mais plus importants encore, à ralentir dans la mesure du possible, la progression de la maladie. On sait qu’un diagnostic précoce et par le fait même l’initiation rapide du traitement se traduisent par de meilleurs résultats à long terme en matière de santé.¹ C’est pourquoi nous procédons au dépistage néonatal partout au pays.

Limiter la couverture aux patients dont la valeur du VEMS est inférieure à 90 % est discriminatoire à l’égard des enfants et des adolescents qui ont généralement une meilleure fonction pulmonaire que les adultes. L’adolescence constitue une période particulièrement critique où il est important de faire tout ce qu’il faut pour éviter une détérioration rapide de l’état de santé au début de l’âge adulte². Le refus de couverture pour des patients à ce moment critique de leur vie serait contre-productif.

Nous croyons que le fait de limiter la couverture aux patients dont la valeur du VEMS est inférieure à 90 % est contraire à l’éthique puisque cela incitera les patients à laisser leur santé se détériorer. L’ACMTS effectue des analyses sur le rapport coût-efficacité à l’échelle des populations. Cependant, on devrait également tenir compte du fait que les patients

¹ Ci-joint.

atteints de la maladie procéderont eux aussi à leurs propres analyses du rapport coût-efficacité. Il ne fait aucun doute que les patients et les proches aidants feront des calculs pour déterminer si une diminution de la fonction pulmonaire à court terme serait plus que compensée par les bienfaits à long terme dans une résurgence de la valeur du VEMS, accompagnés d'avantages en termes d'indice de masse corporelle (IMC), d'un meilleur confort intestinal, d'une réduction des exacerbations pulmonaires (pour ceux qui en souffrent), d'une diminution des sinusites, du report de l'apparition ou du recul potentiel des symptômes du DAFK, et du déclin dans le taux de progression de façon générale au fil du temps. Nous l'avons vu chez les patients qui ont désespérément tenté d'avoir accès à Trikafta dans le cadre du programme d'accès pour des raisons humanitaires.

Nos cliniciens spécialistes de la FK et Fibrose kystique Canada conscients des risques associés à la réponse individuelle aux médicaments et du fait que certains patients ne verront aucun avantage, recommanderont toujours de prendre toutes les mesures possibles pour éviter l'aggravation de la maladie. Cependant, nous croyons que les patients dont la valeur du VEMS est près du seuil connaîtront une réponse majoritairement positive à l'ÉTI, et réaliseront que le calcul est convaincant. Nous croyons qu'il est contraire à l'éthique d'imposer des critères d'accès qui pourraient inciter les patients, qui agissent raisonnablement, à laisser leurs symptômes s'aggraver afin de répondre aux critères d'accès.

De plus, nous croyons que l'imposition du seuil de 90 % reflète également une interprétation restrictive de la science. La fibrose kystique est causée par des mutations dans le gène de la FK qui entraînent une absence, ou une réduction importante, de la fonction de la protéine CFTR. Les effets néfastes pour le patient découlent en grande partie des conséquences en aval en présence du dysfonctionnement de la protéine CFTR (par opposition à son absence en soi), et à mesure que ces effets s'accumulent, la maladie progresse. Bien que variable d'un patient à l'autre et au fil du temps, la progression est inévitable, les dommages irréversibles, et le résultat fatal. Le mécanisme d'action de l'ÉTI, qui consiste à corriger, même imparfaitement, le dysfonctionnement de la protéine CFTR menant ainsi à une augmentation de la protéine fonctionnelle, est le même, quelle que soit la fonction pulmonaire de l'individu.

Il est non seulement scientifiquement plausible, mais probable, que les patients dont la protéine CFTR est dysfonctionnelle et la valeur du VEMS est élevée bénéficieront de la même manière que les patients dont la protéine CFTR est dysfonctionnelle et la valeur du VEMS est faible, même si l'outil utilisé pour mesurer cet avantage, le ppVEMS, est trop rudimentaire pour mesurer avec précision des changements subtils, mais significatifs dans les voies respiratoires inférieures³. Ceci est appuyé par des données probantes, notamment une augmentation de 10 % de la valeur du VEMS chez les enfants âgés de 6 à 11⁴ dans un essai clinique de phase 3 et chez les jeunes adultes fibro-kystique⁵ participant à une étude de phase 3 sur l'ivacaftor (l'ivacaftor utilise le même mécanisme d'action).

Pour toutes ces raisons ci-dessus, la recommandation visant la limitation de la couverture aux patients dont la valeur du VEMS est inférieure à 90% devrait être supprimée.

Critères pour l'admissibilité continue

Nous croyons que l'imposition d'une évaluation annuelle pour assurer l'admissibilité continue comporte également des lacunes et doit être éliminée. Les essais cliniques démontrent que la réponse de chaque patient à l'ÉTI est individuelle et que l'ÉTI peut être bénéfique pour les patients de plusieurs façons cliniquement significatives, y compris, mais sans s'y limiter : amélioration de la valeur du VEMS, réduction du nombre et de la fréquence des exacerbations pulmonaires, amélioration de l'IMC et de la qualité de vie tel que mesuré par la version modifiée du Questionnaire sur la fibrose kystique [CFQ-R]. Il n'est actuellement pas possible d'identifier, avant le début du traitement, les patients qui en bénéficieront, et quel(s) paramètre(s) clinique(s) s'améliorera(ont) pour quels patients. Cependant, une fois qu'il a été démontré qu'une personne y répond, il n'y a aucune raison scientifique de croire qu'elle cessera soudainement d'en bénéficier.

Nous croyons que soumettre des patients à une évaluation annuelle de leur réponse au traitement est irrationnel, et enraciné dans une interprétation restrictive de la science. De plus, compte tenu du stress extrême que de telles réévaluations annuelles imposeraient, il s'agit d'une approche potentiellement cruelle.

Nous avons des données probantes non publiées de patients canadiens auxquels étaient prescrits des modulateurs qui fonctionnaient bien pour eux et qui ont perdu l'accès. Les conséquences physiques et psychologiques d'avoir à se détacher d'un médicament qui avait changé leur vie, ont été dévastatrices. Une personne a rapporté avoir l'impression de recevoir une « condamnation à mort » pour la deuxième fois de sa vie. Semblable au « syndrome de sevrage d'ivacaftor » décrit précédemment⁶, l'interruption du traitement a mené à la détérioration rapide, au moins une inscription à la liste de transplantation de poumon, et à une aggravation si grave de la santé qu'on a craint pour la vie d'une personne, avant que la couverture soit rétablie. Dans les cas cités, la santé des individus s'est stabilisée et, finalement, s'est considérablement améliorée une fois que l'accès à Trikafta a été rétabli.

Nous croyons qu'il est biaisé pour l'ACMTS d'utiliser des données à l'échelle de la population issues d'essais cliniques pour établir des critères d'accès continu pour des individus. L'ACMTS n'a pas accès à des données individuelles, comme c'est le cas pour les médecins. Les médecins canadiens spécialistes de la FK de partout au pays ont rédigé ou approuvé les Lignes directrices consensuelles canadiennes de pratique clinique portant sur l'instauration, la surveillance et l'arrêt des traitements modulateurs de la CFTR chez les patients fibro-kystiques. Conformément à ces lignes directrices consensuelles, l'arrêt du traitement devrait être limité aux patients qui présentent des effets indésirables cliniquement importants qui persistent ou se reproduisent, aux patients qui ne répondent pas aux critères de réponse au modulateur CFTR conformément aux lignes directrices ou à ceux qui n'adhèrent pas au traitement.

La recommandation visant une évaluation annuelle au-delà de l'établissement initial du bienfait pour un patient devrait être retirée

Critères de tarification

Nous sommes d'accord qu'une réduction du prix est probablement de mise, même si nous croyons qu'exiger une réduction de 90 % soit excessif. Cela mettrait l'ÉTI à quasi-égalité avec d'autres médicaments pour le traitement de la FK⁷ malgré le fait que l'ÉTI offre un avantage clinique nettement supérieur^{8,9}. Néanmoins, nous sommes convaincus que l'APP et le fabricant, qui ont déjà négocié des conditions mutuellement acceptables pour les modulateurs de la génération précédente (ivacaftor et lumacaftor + ivacaftor) devraient être en mesure de négocier un accord pour l'ÉTI.

Rétroaction : Lignes directrices de mise en œuvre

Nous sommes sensibles aux facteurs identifiés par les programmes d'assurance-médicaments qui participent aux processus d'examen de l'ACMTS en vue du remboursement qui pourraient avoir une incidence sur la mise en œuvre d'une recommandation de l'ACMTS pour l'ÉTI. Le besoin potentiel de critères objectifs pouvant être utilisés pour évaluer la réponse au traitement, les délais potentiels qui devraient être utilisés lors de l'évaluation de la réponse au traitement et les conseils sur l'utilisation de l'ÉTI au sein de populations clés de patients qui ont été exclues des études de phase 3 ont tous été identifiés comme des facteurs clés.

Nous comprenons le désir d'avoir des critères objectifs qui peuvent être utilisés pour évaluer la réponse au traitement afin d'établir le rapport coût-efficacité et nous croyons que la meilleure façon d'y parvenir est d'utiliser des données probantes à l'échelle de la population plutôt que des données à l'échelle de la population issues d'essais cliniques. Les lignes directrices consensuelles mentionnées ci-dessus exigent des évaluations cliniques de base avant de commencer la thérapie de modulateur de CFTR. Bon nombre des paramètres énumérés font l'objet d'un suivi dans le registre canadien de la FK dans le cadre des visites régulières à la clinique. Nous croyons qu'une recommandation, voulant que les administrations canadiennes exigent du fabricant qu'il fournisse des données probantes des bienfaits au cours d'une période préétabli, est facilement réalisable et

fournirait aux administrations une évaluation plus précise des avantages réels dérivés du médicament, sans avoir un impact négatif sur les patients sur le plan individuel. Le brevet d'ÉTI n'expirera pas avant le milieu des années 2030. Après l'approbation du médicament, le fait de bénéficier de données concrètes sur 5 ans concernant les bienfaits cliniques pour la population canadienne fibro-kystique donnerait aux administrations de nombreuses possibilités et des preuves solides et irréfutables pour les discussions avec le fabricant.

Nous félicitons l'ACMTS de reconnaître la nature complexe des soins de la FK qui sont gérés par des cliniques spécialisées de la FK au Canada et de réserver la prescription de l'ÉTI et le suivi du traitement aux spécialistes de la FK. Nous recommandons que l'ACMTS exploite pleinement cette expertise canadienne en matière de soins cliniques pour la FK. Les médecins canadiens spécialistes de la FK ont récemment publié les Lignes directrices consensuelles canadiennes de pratique clinique portant sur l'instauration, la surveillance et l'arrêt des traitements modulateurs de la CFTR chez les patients fibro-kystiques. Ces lignes directrices sont fondées sur des critères objectifs pour évaluer la réponse individuelle au traitement et définir les repères temporels à utiliser, ainsi que les groupes de patients exclus des essais de phase 3 (par exemple pendant la grossesse). Nous croyons que l'ACMTS devrait recommander que les médecins canadiens spécialistes de la FK utilisent ces lignes directrices consensuelles comme guide pour l'initiation, la surveillance et l'interruption de l'ÉTI au Canada.

Pour plus d'information, communiquez avec :

Dr John Wallenburg, directeur en chef des activités scientifiques

Fibrose kystique Canada

Téléphone : 416-485-9149 (1-800-378-2233) poste 234

Courriel : jwallenburg@cysticfibrosis.ca

Field Code Changed

RÉFÉRENCES

1. Mak, D. Y. F., Sykes, J., Stephenson, A. L. & Lands, L. C. The benefits of newborn screening for cystic fibrosis: The Canadian experience. *J Cyst Fibros* **15**, 302–308 (2016).
2. VandenBranden, S. L. *et al.* Lung function decline from adolescence to young adulthood in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* **47**, 135–143 (2012).
3. Rayment, J. H. & Ratjen, F. Another Brick in the Wall: Lung Clearance Index and Lower Airways Pathology in Preschool Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* **14**, 1389–1390 (2017).
4. Zemanick, E. T. *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 Resp Crit Care* **203**, 1522–1532 (2021).
5. Davies, J. *et al.* Assessment of clinical response to ivacaftor with lung clearance index in cystic fibrosis patients with a G551D-CFTR mutation and preserved spirometry: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Medicine* **1**, 630–638 (2013).
6. Trimble, A. T. & Donaldson, S. H. Ivacaftor withdrawal syndrome in cystic fibrosis patients with the G551D mutation. *J Cyst Fibros* **17**, e13–e16 (2018).

7. CADTH. *Common Drug Review: Pharmacoeconomic Review. ivacaftor (Kalydeco - Vertex Pharmaceuticals (Canada) Incorporated)*. Table 11, Appendix 1, pg 11. Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0379_KalydecoCF_PE_Report.pdf (2015).
8. Middleton, P. G. *et al.* Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med* **381**, 1809–1819 (2019).
9. Heijerman, H. G. M. *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 doubleblind, randomised, phase 3 trial. *Lancet (London, England)* **394**, 1940–1948 (2019).



Lignes directrices consensuelles canadiennes de pratique clinique portant sur l'instauration, la surveillance et l'arrêt des traitements modulateurs de la CFTR chez les patients fibro-kystiques

Juillet 2021

Membres du groupe de travail nommés par le conseil consultatif des soins de santé de Fibrose kystique Canada

D^r Mark A. Chilvers

Directeur de clinique de FK, clinique pédiatrique de FK, BC Children's Hospital, Vancouver (C.-B.)

M^{me} Eva Cho

Spécialiste des services pharmaceutiques cliniques, clinique pédiatrique de FK, BC Children's Hospital, Vancouver (C.-B.)

M^{me} Renée Dagenais

Spécialiste des services pharmaceutiques cliniques, clinique de FK pour adultes, St. Paul's Hospital, Vancouver (C.-B.)

D^r Patrick Daigneault

Directeur de clinique de FK, clinique pédiatrique de FK, Centre mère-enfant Soleil du CHU de Québec (Qc)

D^{re} Annick Lavoie

Directrice de clinique de FK, clinique de FK pour adultes, CHUM, Montréal (Qc)

M. Ian D. McIntosh

Directeur, Soins de santé, Fibrose kystique Canada

D^{re} Nancy Morrison

Directrice médicale, clinique de FK pour adultes, QEII Health Sciences Centre, Halifax (N.-É.)

D^r Brad Quon

Directeur médical, FK ÉCLAIR, clinique de FK pour adultes, St. Paul's Hospital, Vancouver (C.-B.)

D^r Felix Ratjen

Chef, division de médecine respiratoire; chef de programme, médecine translationnelle; professeur, University of Toronto, The Hospital for Sick Children (Ont.)

D^r Julian Tam

Directeur de clinique de FK, clinique de FK pour adultes, Royal University Hospital, Saskatoon (Sask.)

D^{re} Elizabeth Tullis

Directrice de clinique de FK, clinique de FK pour adultes, St. Michael's Hospital, Toronto (Ont.)

D^r John Wallenburg

Chef des activités scientifiques, Fibrose kystique Canada

D^r Pearce Wilcox

Directeur de clinique de FK, clinique de FK pour adultes, St. Paul's Hospital, Vancouver (C.-B.)

Conflits d'intérêts

Certains auteurs ont dirigé des essais cliniques ou été consultants pour Vertex et pourraient avoir reçu une subvention, sans lien avec l'élaboration de ces lignes directrices.

Date de la version définitive : juillet 2021

Date de révision : juillet 2022

Document approuvé par les membres du conseil consultatif des soins de santé de Fibrose kystique Canada

Président :

D^r Mark A. Chilvers
Directeur de clinique de FK, clinique pédiatrique de FK, BC Children's Hospital, Vancouver (C.-B.)

Vice-présidente :

D^{re} Valerie Waters
Médecin, Service des maladies infectieuses, clinique de FK, The Hospital for Sick Children, Toronto (Ont.)

Membres :

M. Ron Anderson
Représentant du conseil d'administration

D^r Patrick Daigneault
Directeur de clinique de FK, clinique pédiatrique de FK, Centre mère-enfant Soleil du CHU de Québec (Qc)

M^{me} Karen Doyle, inf. praticienne
Infirmière-coordonnatrice de clinique de FK, Janeway Children's Health and Rehabilitation Centre and Health Sciences Centre, St. John's (T.-N.-L.)

M^{me} Ena Gaudet, inf. autorisée
Infirmière-coordonnatrice de clinique de FK, Hôpital d'Ottawa (Ont.)

D^{re} Annick Lavoie
Directrice de clinique de FK, clinique de FK pour adultes, CHUM, Montréal (Qc)

M^{me} Sandy Stevens
Représentante non scientifique

M^{me} Patti Tweed
Représentante non scientifique

Introduction

La fibrose kystique (FK) est la maladie génétique la plus répandue au Canada et touche plus de 4 300 Canadiens¹. La FK est causée par des mutations du gène régulateur transmembranaire de la fibrose kystique (*CFTR* pour *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) ce qui entraîne l'absence ou le dysfonctionnement de la protéine CFTR, un canal pour le chlorure situé à la surface cellulaire dont le rôle est de réguler l'absorption et la sécrétion du sel et de l'eau par les cellules dans divers organes. Ce problème de transport du chlorure entraîne l'accumulation d'un mucus épais et persistant dans les bronches pulmonaires, la perte de la fonction exocrine du pancréas, une mauvaise absorption intestinale, un dysfonctionnement de l'appareil reproducteur et des concentrations élevées de chlorure dans la sueur².

La FK est une maladie multisystémique progressive et dégénérative qui touche principalement les poumons et l'appareil digestif. Étant donné le mécanisme sous-jacent de la maladie, l'objectif du traitement est de modifier le cours naturel de la FK, de maîtriser les symptômes et de diminuer la morbidité associée aux exacerbations récurrentes de la maladie pulmonaire et les hospitalisations. Les médicaments actuellement approuvés agissent en ralentissant le déclin de la fonction pulmonaire et en optimisant la croissance et l'apport nutritionnel. La stratégie en matière de soins de la FK est de ralentir les lésions pulmonaires évolutives et le déclin de la fonction respiratoire qui en découle, car ils mènent ultimement à l'insuffisance respiratoire et au décès.

Depuis 2012, les modulateurs de la CFTR ont été homologués pour traiter l'anomalie à la base de la FK. Bien qu'ils ne soient pas un traitement curatif, leur objectif est de rétablir la fonction de la protéine CFTR à la surface cellulaire. Les modulateurs de la CFTR sont conçus de manière à corriger des mutations précises du *CFTR* et sont un exemple de médecine de précision personnalisée. Les lignes directrices consensuelles incluent déjà les traitements modulateurs de la CFTR³. Ils sont recommandés en traitement d'appoint à la prise en charge actuelle, laquelle a depuis toujours misé sur le traitement des conséquences de l'anomalie, étant donné que des atteintes aux organes cibles sont déjà survenues et que ce type de traitement en aval demeurera sans doute nécessaire.

L'approbation de la nouvelle trithérapie modulatrice éléxacaftor-tézacaftor-ivacaftor (ELX-TEZ-IVA) par Santé Canada et la recommandation positive émise récemment par l'ACMTS⁴ à ce sujet pourraient rendre accessible ce traitement modulateur de la CFTR à une grande partie des patients canadiens atteints de FK. Le conseil consultatif des soins de santé de Fibrose kystique Canada a mis au point ces lignes directrices pour appuyer les cliniques de FK au moment d'instaurer les traitements modulateurs de la CFTR en misant sur les points suivants :

- 1) Indications des traitements modulateurs de la CFTR
- 2) Évaluation de la réponse à un traitement modulateur de la CFTR
- 3) Surveillance des patients sous un traitement modulateur de la CFTR
- 4) Évaluation de l'absence de réponse à un traitement modulateur de la CFTR

Traitements modulateurs actuels de la CFTR

D'importants travaux de recherche et essais cliniques ont été réalisés au cours des 15 dernières années pour mettre au point les modulateurs de la CFTR et y recourir dans le cadre de la pratique clinique. Le premier modulateur qui a été mis sur le marché est l'ivacaftor (IVA; Kalydeco^{MD}); ce dernier est plus efficace chez les patients porteurs de mutations « d'activation » (4 % des patients fibro-kystiques canadiens). Ce médicament est hautement efficace chez ce sous-groupe de patients, rétablissant la fonction de la CFTR et conférant des bienfaits cliniques comme l'amélioration de la fonction respiratoire, la réduction des hospitalisations et l'amélioration de l'état nutritionnel. Des données probantes tirées du monde réel montrent une amélioration de la survie et une diminution du besoin de recourir à la transplantation pulmonaire^{5,6}. En 2021, il est couvert par les régimes provinciaux et des tiers payeurs.

L'association lumacaftor-ivacaftor (LUM-IVA; Orkambi^{MD}) et l'association tézacaftor-ivacaftor (TEZ-IVA; Symdeko^{MC}) ont été mises au point pour les patients porteurs de deux copies de la mutation la plus courante dans la FK, la *F508del* (50 % des patients fibro-kystiques canadiens). Des études montrent leur efficacité chez les patients porteurs de mutations d'activation, quoiqu'elle n'est pas aussi élevée que celle obtenue avec l'ivacaftor. Malgré leur homologation par Santé Canada, ces médicaments ne sont pas largement remboursés par les régimes provinciaux, sauf à titre humanitaire ou en vertu de la mesure du patient d'exception au Québec. En ce moment, seuls 12 % des Canadiens fibro-kystiques reçoivent un modulateur de la CFTR par l'intermédiaire de ces programmes, dans le cadre d'un essai clinique ou grâce à un tiers payeur.

L'arrivée d'un 4^e modulateur de la CFTR offre la possibilité d'une trithérapie composée d'éléxacaftor-tézacaftor-ivacaftor (ELX-TEZ-IVA; Trikafta^{MD}). Le fait d'associer deux correcteurs (TEZ et ELX) entraîne une meilleure correction de la fonction de la CFTR dans la mutation *F508del*. Le traitement par ELX-TEZ-IVA entraîne des améliorations cliniques considérables chez les personnes porteuses d'une seule copie de la mutation *F508del* (peu importe la mutation présente sur l'autre allèle)⁷. Lorsque l'association ELX-TEZ-IVA est ajoutée aux normes de soins, ou substituée au traitement par TEZ-IVA chez les patients porteurs de deux copies de la *F508del*, on observe des améliorations notables de la fonction respiratoire et des résultats obtenus au test de la sueur⁸. La trithérapie modulatrice de la CFTR remplacera ultimement le traitement par LUM-IVA ou TEZ-IVA chez la plupart des personnes porteuses de deux copies de la mutation *F508del* et serait indiquée chez toutes les personnes atteintes de FK porteuses d'une seule copie de la mutation *F508del*, offrant un traitement hautement révolutionnaire à la grande majorité des Canadiens atteints de FK âgés de plus de 12 ans.

Santé Canada a homologué quatre traitements modulateurs de la CFTR qui ciblent la voie du gène régulateur transmembranaire de la fibrose kystique (CFTR) :

1. Ivacaftor (Kalydeco^{MD})⁹⁻¹⁴

L'ivacaftor est efficace chez les patients porteurs d'une mutation d'activation (classe III) ou d'une mutation *R117H* du gène *CFTR* (annexe 1). Il potentialise la CFTR dans le but de prolonger le temps d'ouverture du canal de la CFTR afin d'améliorer le transport du chlorure.

Indication : Patients atteints de FK porteurs d'au moins une mutation d'activation ou *R117H* (annexe 1).

Âge : Mutations de classe III du gène *CFTR* : après 12 mois ≥ 18 ans

Lien de Santé Canada :

<https://hpr-rps.hres.ca/details.php?drugproductid=4284&query=kalydeco>

Formatted: French (Canada)

Formatted: French (Canada)

Formatted: French (Canada)

Field Code Changed

2. Lumacaftor-ivacaftor (Orkambi^{MD})¹⁵⁻¹⁸

Le lumacaftor corrige la CFTR mutée *F508del*, améliorant sa stabilité conformationnelle afin de lui permettre de retourner à sa bonne position à la surface de la cellule (transport). L'ivacaftor potentialise ensuite la CFTR dans le but de prolonger le temps d'ouverture du canal afin d'améliorer le transport du chlorure.

Indication : *F508del/F508del*

Âge : 2 ans ou plus

Lien de Santé Canada :

<https://hpr-rps.hres.ca/query.php?drugquery=orkambi&lang=fr>

Formatted: French (Canada)

Field Code Changed

Formatted: French (Canada)

Formatted: French (Canada)

3. Tézacaftor-ivacaftor (Symdeko^{MC})¹⁹⁻²²

Comme le lumacaftor, le tézacaftor est un correcteur conçu pour ramener la protéine CFTR défectueuse à la bonne position, à la surface de la cellule. Il agit de concert avec l'ivacaftor comme potentialisateur de la CFTR. Son efficacité se compare à celle du lumacaftor mais il est associé à moins d'interactions avec d'autres médicaments, et à moins de signalements d'effets indésirables aigus.

Il a été étudié chez des patients homozygotes pour la mutation *F508del* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* avec d'autres mutations du *CFTR* à fonction résiduelle.

Indication : *F508del/F508del*

OU

F508del en plus d'autres mutations du *CFTR* à fonction résiduelle (annexe 1)

Âge : 12 ans ou plus

Lien de Santé Canada :

<https://hpr-rps.hres.ca/query.php?drugquery=symdeko&lang=fr>

Formatted: French (Canada)

Field Code Changed

Formatted: French (Canada)

4. Éléxacaftor-tézacaftor-ivacaftor (Trikafta^{MD})²³⁻²⁵

Cette trithérapie se base sur l'association tézacaftor-ivacaftor en y ajoutant un correcteur de la nouvelle génération, soit l'éléxacaftor. Ce composé, ajouté à l'association tézacaftor-ivacaftor accroît considérablement la présence de la protéine CFTR et son activité à la surface cellulaire. Les essais cliniques ont montré d'importants bienfaits chez des patients porteurs d'au moins une mutation du *F508del*.

Indication : *F508del*/toute mutation du *CFTR* (annexe 1).

Âge : 12 ans ou plus

Lien de Santé Canada :

<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.info>

Field Code Changed

Formatted: French (Canada)

Formatted: French (Canada)

Indications des traitements modulateurs de la CFTR

Tous les Canadiens qui ont reçu un diagnostic confirmé de fibrose kystique devraient avoir accès aux modulateurs de la CFTR approuvés par Santé Canada, en fonction de leurs mutations du *CFTR*.

Le diagnostic de la FK nécessite :

Des symptômes/caractéristiques cliniques ou un test de dépistage néonatal positif et soit :

- deux mutations du gène régulateur transmembranaire de la fibrose kystique (*CFTR*) causant la maladie
OU
- une concentration du chlorure dans la sueur > 60 mmol/L (à 2 occasions si une seule mutation du *CFTR* est connue).

Pour être admissible à recevoir le traitement par un modulateur de la CFTR, il faut respecter les critères suivants :

1. **Mutation** : *F508del*/toute mutation du *CFTR* ou mutation d'activation/toute mutation du *CFTR* ou *R117H*/toute mutation du *CFTR*

Ces recommandations génotypiques sont fondées sur les essais cliniques de phase III qui ont montré une amélioration significative des critères d'évaluation avec les modulateurs de la CFTR et sur l'approbation de Santé Canada.

2. **Âge** : selon l'approbation de Santé Canada

Les modulateurs de la CFTR doivent être instaurés au **PLUS JEUNE ÂGE** que possible en vue de ralentir l'évolution de la maladie et d'améliorer l'état clinique. Des données suggèrent qu'une instauration précoce peut renverser l'évolution de la maladie, par exemple en restaurant la fonction pancréatique⁸. Il n'existe **AUCUNES** données suggérant d'attendre l'apparition de symptômes cliniques importants ou un déclin de la fonction respiratoire avant d'instaurer le traitement par un modulateur de la CFTR.

3. **Fonction respiratoire** : Aucune valeur minimale ou maximale du VEMS

Au Canada, grâce aux améliorations apportées aux soins, on décèle de plus en plus les premiers stades de maladie pulmonaire chez des adolescents et des adultes fibro-kystiques, en fonction des valeurs obtenues aux tests spirométriques conventionnels. Cela deviendra courant avec l'accessibilité de traitements modulateurs hautement efficaces²⁹. Cependant, le VEMS n'est pas un marqueur utile de la maladie pulmonaire légère, en partie car il est relativement peu sensible à la destruction précoce des petites voies aériennes²⁷. On peut le constater quand des patients FK dont les résultats ne signalent aucune anomalie de la fonction respiratoire subissent une tomodensitométrie

thoracique. Malgré une valeur normale du VEMS, on constate des variations structurales pulmonaires significatives évoquant la maladie²⁸. De plus, plusieurs essais ont montré que chez les patients dont la fonction respiratoire est normale (VEMS prédit > 90 %), l'ajout d'un modulateur de la CFTR entraîne des gains considérables de cette valeur³⁰, ce qui indique qu'une amélioration est possible dans les cas d'atteinte pulmonaire légère. Les données les plus récentes recueillies chez des enfants de 6 à 11 ans dont le VEMS prédit moyen était de 89 % et dont 45 % d'entre eux avaient un VEMS prédit > 90 % montrent que l'ajout de l'association ELX-TEZ-IVA a permis d'accroître cette valeur de 10 %³¹. Par conséquent, on ne devrait pas fixer de limite supérieure de la fonction respiratoire pour être admissible au traitement, étant donné que des gains considérables de la santé respiratoire peuvent être obtenus chez les patients fibro-kystiques dont l'atteinte pulmonaire est légère.

Les patients ayant une faible fonction respiratoire (VEMS prédit < 40 %) ou qui sont en attente de transplantation pulmonaire connaissent aussi des améliorations de leur état avec ce traitement, qui peuvent aller jusqu'à annuler le besoin de recourir à la transplantation^{5,32}. On ne devrait donc pas non plus fixer de limite inférieure de la fonction respiratoire.

4. État de la fonction pancréatique : suffisance ou insuffisance pancréatique

L'état de la fonction pancréatique n'influe pas sur l'admissibilité au traitement. La majorité des patients fibro-kystiques ont une insuffisance pancréatique, mais certains n'en ont pas. L'instauration précoce d'un traitement modulateur de la CFTR a le potentiel de rétablir la fonction pancréatique³³ ou de retarder la survenue d'une insuffisance de cet organe^{12,32}. Chez les patients dont la fonction pancréatique est normale, les modulateurs de la CFTR sont susceptibles de protéger cette fonction.

Lignes directrices du conseil consultatif des soins de santé sur la prescription de modulateurs de la CFTR

Le tableau 1 résume les différents modulateurs de la CFTR homologués par Santé Canada. Il fournit la mutation du *CFTR*, l'âge minimal et la durée du traitement recommandés pour chaque modulateur.

Évaluation préalable au traitement modulateur

Formatted: French (Canada)

Le traitement ne peut pas être instauré chez un patient qui n'a pas subi un test de sudation confirmant la maladie ou un génotypage de la FK. Les examens cliniques de base requis sont illustrés aux tableaux 2a et 2b. Ils doivent être réalisés quand le patient est stable sur le plan clinique.

Réponse au traitement

Formatted: French (Canada)

Les essais cliniques sur les modulateurs de la CFTR ont rapporté des améliorations de la fonction respiratoire et du poids et une réduction des exacerbations de la maladie pulmonaire exigeant la prise d'antibiotiques. Étant donné que les modulateurs de la CFTR ont une action générale, ils influent sur la fonction de la CFTR dans les glandes sudoripares, comme le montre la teneur en chlorure de la sueur. Bien que la portée clinique directe de ce rôle ne soit pas significative à l'échelle du patient, autre que la réduction du risque de déshydratation ou de coup de chaleur, il s'agit d'un biomarqueur de l'effet du modulateur de la CFTR, et des essais ont montré que ce type de traitement est associé à une réduction du chlorure dans la sueur.

Les études de suivi menées à long terme ont évalué les répercussions des modulateurs de la CFTR sur le taux de déclin du VEMS^{32,34,35}. Ces études ont montré une amélioration du tracé de la fonction respiratoire et une diminution du taux de déclin du VEMS, comparativement aux patients qui ne sont pas sous modulateurs. Toutefois, les patients présentent **TOUT DE MÊME** un déclin du VEMS au fil du temps, **MALGRÉ** l'effet des modulateurs de la CFTR^{32,34,36}. Les patients fibro-kystiques présentent une bronchectasie associée à l'infection chronique et des atteintes pulmonaires structurales irréversibles qui influenceront sur le rétablissement et le tracé du VEMS. Étant donné que l'espérance de vie des patients atteints de FK s'allonge, on s'attend à ce que le VEMS continue de décliner d'année en année en raison du vieillissement naturel³⁷, et ce, malgré la prise d'un modulateur de la CFTR.

La modélisation des répercussions d'un traitement modulateur de la CFTR et l'expérience en contexte réel avec ce type de traitement montrent une réduction significative de la gravité de la maladie et une amélioration des paramètres de mesure cliniques chez les patients pour qui le fardeau de la maladie est lourd^{5,6}. En outre, les patients ont signalé un effet sur les symptômes respiratoires, la qualité du sommeil, le bien-être en général et l'estime de soi physique, en plus d'un allègement du fardeau thérapeutique. Ils ont indiqué le rétablissement de la force physique, soit un effet inattendu, qui entraîne une meilleure confiance en soi, plus d'autonomie et la capacité de planifier à long terme après l'instauration du traitement³⁸.

Il faut aussi tenir compte des troubles comorbides accompagnant la FK. Bien qu'ils ne soient pas rapportés dans les études cliniques, le début du traitement par un modulateur de la CFTR peut entraîner une atténuation des enjeux liés à la FK comme la maladie sinusale, la pancréatite et le diabète associé à la FK³⁹.

Des données laissent croire qu'il y aurait des sujets qui répondent aux traitements modulateurs et d'autres non⁴⁰. On recommande d'évaluer le traitement par un modulateur de la CFTR pendant un **MINIMUM** d'un an afin de cibler les répondants. Cette durée est nécessaire pour évaluer précisément la réduction des exacerbations de la maladie pulmonaire, fournir des données suffisantes sur la fonction respiratoire pour déterminer s'il y a amélioration ou stabilisation du VEMS au fil du temps et noter toute amélioration à l'état nutritionnel.

Les réponses cliniques pertinentes à surveiller sont notamment :

1. Amélioration de la fonction respiratoire, telle que mesurée par le VEMS ou l'indice de clairance pulmonaire (ICP) (quand ce test est offert), obtenue en période de stabilité clinique
2. Réduction du nombre d'exacerbations pulmonaires
3. Stabilisation de la fonction respiratoire au fil du temps (p. ex. atténuation du déclin usuel de la fonction respiratoire)
4. Réduction ou stabilisation des symptômes respiratoires
5. Amélioration de l'état nutritionnel
6. Amélioration des scores de la qualité de vie
7. Réduction de la teneur en chlorure de la sueur

Traitement concomitant

Formatted: French (Canada)

Actuellement, tous les patients chez qui un traitement par un modulateur de la CFTR est instauré doivent poursuivre les traitements en cours, selon les directives de leur clinique de FK (p. ex. enzymes pancréatiques, mucolytiques, antibiotiques par inhalation, bronchodilatateurs, agents anti-inflammatoires). Ils doivent continuer de faire l'objet d'un suivi tous les trois mois, selon les normes de soins de la FK. Les études cliniques en cours détermineront si un quelconque traitement de la FK peut être interrompu après le début d'un traitement modulateur.

Le calendrier de l'évaluation clinique et du suivi est illustré aux tableaux 2a et 2b.

Réponse au traitement

Formatted: French (Canada)

On s'attend à ce que les répondants connaissent :

Après 3 mois

- 1) une amélioration absolue du VEMS prédit $\geq 5\%$, mesuré en période de stabilité clinique
ou
- 2) une diminution de la teneur en chlorure de la sueur de 20 % ou de 20 mmol/L p/r au départ
ou
- 3) une amélioration des symptômes respiratoires (mesurés par la version modifiée du Questionnaire sur la fibrose kystique [CFQ-R] : domaine de la fonction respiratoire) ≥ 4 points.

Après 12 mois

- 1) aucun effet indésirable ni préoccupation relative à l'innocuité du médicament, et au moins un critère parmi les suivants :
- 2) une réduction des exacerbations de la maladie pulmonaire (antibiothérapie i.v. ou orale) de 20 %
ou
- 3) une stabilisation du taux de déclin de la fonction respiratoire, supérieure à celle de départ
ou
- 4) une amélioration de l'état nutritionnel et une normalisation de la croissance et de l'alimentation
ou
- 5) une amélioration d'après les résultats radiologiques ou une stabilité d'après la tomодensitométrie.

Le tableau 3 résume les changements qui devraient être obtenus dans les résultats chez les répondants, pour différents modulateurs de la CFTR.

Surveillance

Formatted: French (Canada)

Il faut surveiller de près les patients qui entreprennent un traitement par un modulateur de la CFTR. Les critères à surveiller sont indiqués aux tableaux 2a et 2b. Les cliniques devraient suivre le calendrier proposé afin de mesurer la réponse au traitement.

Effets indésirables

Formatted: French (Canada)

Après l'instauration d'un traitement modulateur de la CFTR, il est important de s'assurer de son innocuité et de surveiller l'apparition d'effets indésirables potentiels (tableau 4). Une revue systématique des résultats liés à l'innocuité rapportés lors d'études menées en contexte réel

sur les quatre modulateurs de la CFTR commercialisés a été publiée récemment et constitue une excellente source de référence, or il y a très peu de rapports sur l'expérience en contexte réel à long terme, surtout avec l'association ELX-TEZ-IVA⁴¹. Par conséquent, une pharmacovigilance rigoureuse des effets indésirables attendus et inattendus s'impose après la commercialisation.

Principales préoccupations en matière d'innocuité :

i) Enzymes hépatiques et/ou bilirubine

Un taux élevé de transaminases a été observé chez des patients sous modulateur de la CFTR. Des hausses isolées de la bilirubine peuvent aussi être observées dans certains cas. Ces élévations peuvent se produire à tout moment au cours du traitement, même si le modulateur a été bien toléré dans le passé. Cet effet entraîne rarement l'interruption du traitement, la réduction de la dose ou l'arrêt définitif du modulateur. Un taux élevé de transaminases ou de bilirubine doit faire l'objet d'un suivi en vue de déterminer le besoin d'arrêter temporairement ou définitivement le traitement ou d'en réduire la dose (tableau 5). On recommande que les enzymes hépatiques fassent l'objet d'un suivi tous les trois mois pendant la première année du traitement, puis annuellement par la suite. Des recommandations ont été formulées concernant l'ajustement posologique chez les personnes atteintes d'une maladie hépatique modérée ou sévère associée à la FK. Une aggravation de l'atteinte hépatique a été observée chez des patients qui présentaient déjà une cirrhose ou une hypertension portale et qui ont entrepris un traitement modulateur.

ii) Éruption cutanée ou réactions d'hypersensibilité

Une éruption cutanée survient relativement souvent après le début du traitement modulateur. Cet effet a été signalé lors d'études menées en contexte réel portant sur l'IVA, l'association LUM-IVA ou l'association TEZ-IVA. De rares cas de réactions d'hypersensibilité retardées ont aussi été rapportés. Peu de sujets ont dû interrompre le traitement ou y mettre fin en raison d'une éruption cutanée ou de réactions d'hypersensibilité. Des occurrences similaires ont été observées lors d'essais cliniques. En effet, des cas d'éruption cutanée ont été rapportés avec les quatre modulateurs de la CFTR, et une éruption cutanée grave ou l'arrêt du traitement en raison d'une éruption cutanée ont été signalés avec l'association ELX-TEZ-IVA et l'association LUM-IVA. L'incidence des éruptions cutanées semble être plus élevée chez les femmes fibrokystiques, en particulier chez celles qui prennent des contraceptifs hormonaux, et elle est plus élevée avec l'association ELX-TEZ-IVA, mais le mécanisme sous-jacent demeure obscur.

iii) Déclin du VEMS et symptômes respiratoires

Parmi les modulateurs de la CFTR, l'association LUM-IVA a été associée le plus souvent à des effets indésirables de nature respiratoire. L'oppression thoracique, la dyspnée, l'augmentation des expectorations et le déclin du VEMS étaient les symptômes respiratoires le plus couramment observés et avaient tendance à survenir au cours des premiers jours suivant l'instauration du traitement. Les bronchodilatateurs sont parvenus à atténuer l'oppression thoracique, la respiration sifflante et la difficulté à respirer chez certains sujets. L'atténuation

ou la disparition des symptômes est survenue de 1 à 4 semaines après le début du traitement, mais les symptômes et le VEMS prédit sous les valeurs de départ pouvaient persister plus longtemps. On peut devoir réduire la dose ou cesser le traitement chez certains patients afin de faire disparaître ces symptômes.

iv) Effets indésirables gastro-intestinaux

Les symptômes suivants ont été signalés dans des études en contexte réel, mais ont rarement entraîné l'arrêt du traitement : douleurs abdominales, nausées et vomissements. La crainte d'apparition d'un syndrome d'occlusion distale de l'intestin (SODI) a été soulevée après l'instauration d'un modulateur de la CFTR hautement efficace. Par conséquent, les patients qui souffrent de constipation chronique ou qui ont d'autres facteurs de risque de SODI doivent être surveillés étroitement après le début du traitement.

v) Élévation de la tension artérielle

Une élévation de la tension artérielle a été signalée dans les essais cliniques de phase III portant sur l'association LUM-IVA ou l'association ELX-TEZ-IVA. Dans le groupe sous ELX-TEZ-IVA, 4 % des sujets traités ont eu une tension artérielle systolique > 140 mm Hg et une augmentation d'au moins 10 mm Hg p/r au départ à au moins deux occasions. De façon similaire, 1 % des sujets ont eu une tension artérielle diastolique > 90 mm Hg et une augmentation d'au moins 5 mm Hg p/r au départ à au moins deux occasions. Le mécanisme par lequel les modulateurs de la CFTR peuvent provoquer une augmentation de la tension artérielle demeure imprécis.

vi) Créatinine kinase

Une augmentation du taux de créatine kinase a été signalée dans les essais cliniques portant sur les quatre modulateurs de la CFTR. Le contexte clinique entourant une telle augmentation est important; les taux de créatinine kinase fluctuant considérablement avec l'exercice et l'activité physique, en particulier quand l'intensité est élevée, et le retour aux valeurs normales peut prendre quelques jours. Bien que la portée clinique de l'augmentation du taux de créatine kinase demeure imprécise, certains cas peuvent être suffisamment graves pour nécessiter l'interruption ou l'arrêt définitif du traitement.

vii) Santé mentale

Des cas d'effets négatifs sur la santé mentale (p. ex. dépression et anxiété) ont été rapportés avec les quatre modulateurs de la CFTR, même chez des sujets n'ayant jamais eu d'antécédents de troubles de la santé mentale, ce qui laisse croire à un lien potentiel avec la prise de modulateurs de la CFTR. Même si le lien de causalité n'a pas été établi et que le mécanisme responsable demeure nébuleux, il est important de garder à l'esprit que de tels effets sont possibles. De plus, les risques d'interactions entre l'association LUM-IVA et les agents antidépresseurs sont significatifs.

viii) Cataractes

Des cas d'opacification du cristallin non congénitale ont été signalés chez des patients pédiatriques traités par un schéma à base d'ivacaftor. Même si d'autres facteurs de risque étaient présents dans certains cas (comme l'usage de corticostéroïdes et l'exposition à des

rayonnements), un risque possible de lien avec le traitement par l'ivacaftor ne peut être exclu. Des examens ophtalmologiques sont recommandés chez les patients pédiatriques qui entreprennent un traitement modulateur de la CFTR au début du traitement, 6 mois après le début et annuellement par la suite, jusqu'à ce que le patient atteigne 18 ans.

ix) Interactions médicament-médicament (Figure 1⁴²)

Il est important d'évaluer les interactions entre médicaments à l'instauration ou à l'arrêt d'un traitement chez un sujet sous modulateur de la CFTR ou lors du passage d'un modulateur à un autre. L'ivacaftor, le tézacaftor et l'éléxacaftor sont des substrats de l'enzyme CYP3A du cytochrome P450 (CYP). Par conséquent, les inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A (p. ex. antifongiques azolés) peuvent accroître l'exposition à l'ivacaftor, au tézacaftor et à l'éléxacaftor, alors que les inducteurs (p. ex. rifampine) peuvent en diminuer les taux sériques. Des recommandations ont été formulées pour ajuster la dose du modulateur quand il est pris en concomitance avec un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A, mais il est préférable d'éviter l'administration concomitante avec un inducteur. Il importe de noter que les aliments et les produits à base d'herbes médicinales peuvent aussi influencer sur le CYP3A (les aliments et les boissons renfermant du pamplemousse peuvent inhiber le CYP3A dans le tractus gastro-intestinal, alors que le millepertuis, un produit à base d'herbes, peut induire le CYP3A).

Les modulateurs de la CFTR ont aussi été associés à une inhibition ou à une induction de certains enzymes. L'ivacaftor et l'un de ses métabolites inhibent faiblement le CYP3A et la glycoprotéine P (P-gp), et potentiellement le CYP2C9. En raison de l'effet potentiel sur le CYP3A et le CYP2C9, le rapport international normalisé (RIN) doit être surveillé de près chez des sujets qui prennent de la warfarine au moment de commencer ou d'arrêter un traitement modulateur de la CFTR. À l'inverse, le lumacaftor est un inducteur du CYP3A et des UDP-glucuronosyltransférases (UGT), des enzymes, et peut accroître le métabolisme des médicaments concomitants qui sont des substrats de ces enzymes (p. ex. les contraceptifs hormonaux, les antifongiques azolés, certains immunosuppresseurs et les psychotropes).

x) Points particuliers à prendre en compte chez les patients sous IVA, LUM-IVA et TEZ-IVA, des modulateurs de la CFTR

Santé Canada a homologué l'association ELX-TEZ-IVA en juin 2021 pour les porteurs d'une mutation *F508del-CFTR*/tout patient âgé de 12 ans ou plus. L'âge minimal sera sans doute abaissé à 6 ans ou plus dans un proche avenir. Un petit nombre d'enfants continueront le traitement par l'association LUM-IVA ou l'ivacaftor seul.

Les données montrent que l'association ELX-TEZ-IVA entraîne des résultats supérieurs à ceux obtenus avec l'association TEZ-IVA chez des patients hétérozygotes pour la *F508del*^β. Lors d'une étude ayant comparé les patients porteurs d'une mutation *F508del*/à fonction minimale ou une mutation d'activation ayant été répartis pour soit poursuivre leur traitement par TEZ-IVA ou IVA ou passer à l'association ELX-TEZ-IVA, une amélioration progressive modeste du VEMS a été

observée, et des gains considérables du domaine de la fonction respiratoire au CFQ-R, en plus d'une réduction additionnelle de la teneur en chlorure de la sueur ont été obtenus⁴³.

Tous les patients sous IVA, LUM-IVA ou TEZ-IVA devraient avoir la possibilité de passer à la trithérapie ELX-TEZ-IVA.

xi) Grossesse et traitement modulateur de la CFTR

Les modulateurs de la CFTR peuvent améliorer la fertilité chez les femmes en raison de l'amélioration de l'état clinique et de la diminution du mucus dans le col et l'utérus. Il importe donc que les femmes sous modulateur utilisent une méthode de contraception afin d'éviter toute grossesse non planifiée. Les essais cliniques sur les modulateurs de la CFTR ont exclu les femmes qui n'utilisaient pas de méthode de contraception efficace, l'effet de ces médicaments sur le fœtus en développement est donc inconnu. Les études menées sur les animaux portant sur l'ivacaftor, le lumacaftor, le tézacaftor et l'éléxacaftor pris seuls n'ont montré aucun effet sur l'organogenèse à des doses normales chez l'humain.

L'expérience en contexte réel est limitée, mais des rapports de cas et une enquête internationale ont montré que les modulateurs de la CFTR semblent être bien tolérés pendant la grossesse⁴⁴. Étant donné que l'interruption des modulateurs de la CFTR a été associée à un déclin significatif de l'état clinique⁴⁵, le profil risques-bienfaits de ce traitement au cours de la grossesse doit faire l'objet d'une discussion, idéalement avant le début d'une grossesse. Les modulateurs de la CFTR passent dans le lait maternel. Les modulateurs de la CFTR ont été associés à des cataractes chez les enfants, il est donc préférable de faire subir un examen ophtalmologique aux nourrissons nés d'une mère sous un tel traitement.

xii) Patients fibro-kystiques qui ont subi une transplantation pulmonaire

La transplantation pulmonaire est une option pour les personnes atteintes de FK qui présentent une maladie pulmonaire en phase terminale. Alors qu'on ne s'attend pas à ce que les modulateurs de la CFTR améliorent directement la fonction du greffon, ils ont le potentiel d'atténuer les manifestations extra-pulmonaires de la FK, comme la rhinosinusite chronique et la maladie gastrointestinale. À noter que les sinus paranasaux peuvent agir comme un réservoir pour les agents pathogènes après une transplantation, par conséquent le traitement de la rhinosinusite chronique avec un modulateur de la CFTR pourrait réduire le risque de complications infectieuses des voies respiratoires après une telle intervention⁴⁶⁻⁴⁹.

Des données probantes émergent au sujet de l'usage de l'association TEZ-IVA-ELX après une transplantation pulmonaire depuis son arrivée sur le marché⁵⁰. Des interactions médicament-médicament entre les modulateurs de la CFTR et les immunosuppresseurs, comme les inhibiteurs de la calcineurine, sont à prévoir⁵¹. De plus, des lésions hépatiques entraînées par le recours à un modulateur pourraient compliquer la prise en charge d'un patient ayant subi une transplantation pulmonaire à qui on aurait prescrit des antimicrobiens et des médicaments immunodépresseurs associés à une hépatotoxicité.

Les recommandations générales concernant la réponse au traitement modulateur après son instauration ne s'appliquent pas à la population de patients transplantés. On recommande qu'un spécialiste de la FK soit impliqué dans la décision de commencer un tel traitement, et une surveillance s'impose chez un patient ayant subi une transplantation pulmonaire qui entamerait un traitement modulateur.

xiii) Arrêt du traitement

L'arrêt du traitement modulateur (ou la réduction de la dose) doit être envisagé chez les patients qui éprouvent des effets indésirables importants sur le plan clinique qui persistent ou qui reviennent malgré une réduction de la dose (le cas échéant) ou l'arrêt du traitement suivi de sa reprise.

Voici des exemples de ces réactions :

1. Augmentation des transaminases (tableau 5) au-dessus de la limite supérieure des fluctuations observées chez les patients atteints de FK ($> 8 \times \text{LSN}$) ou $3 \times \text{LSN}$ pour le taux de transaminases et de bilirubine ($> 2 \times \text{LSN}$)
2. Réactions allergiques au traitement et échec de la désensibilisation

Toutefois, le profil risques-bienfaits de l'arrêt du traitement doit être pris en compte au cas par cas, selon la gravité des effets indésirables et les risques associés à l'arrêt du traitement.

Le traitement doit être cessé chez les patients qui, selon l'évaluation de l'équipe de FK, ne répondent pas aux critères de réponse aux modulateurs de la CFTR ou n'observent pas le traitement. Cette décision de cesser le traitement doit être prise quand le sujet est stable d'un point de vue clinique, que tout trouble comorbide a été évalué et que les problèmes de non-observance ont été abordés.

xiv) Instauration du traitement modulateur de la CFTR

Étant donné le grand nombre de patients qui seront admissibles à un traitement par un modulateur de la CFTR, l'instauration posera un défi à l'échelle des cliniques de FK. Chaque clinique aura à déterminer la façon de procéder, en fonction du nombre de patients admissibles, des ressources de la clinique et des ressources provinciales. Des protocoles sont proposés par Dagenais et ses collègues⁴¹ dans une revue systématique pour les patients qui présentent une réaction indésirable importante associée à un modulateur de la CFTR et qui doivent reprendre le traitement s'il est approprié de le faire ou ceux chez qui il est préférable d'instaurer le traitement à une dose réduite puis de l'augmenter par la suite.

xv) Sommaire

L'homologation des modulateurs de la CFTR par Santé Canada marque une étape dans les soins de la FK, et pour la première fois, un traitement cible l'anomalie de base de la FK plutôt que les conséquences de la maladie. Les données obtenues en contexte réel suggèrent que les modulateurs de la CFTR ralentiront l'évolution de la maladie et réduiront la mortalité. Tous les patients qui sont admissibles devraient commencer le traitement aussitôt que possible afin de prévenir la progression de la maladie pulmonaire et les comorbidités.

On recommande d'instaurer le traitement par un modulateur en fonction de l'âge et de la mutation du *CFTR* du patient, pour une durée minimale de un an. Il faut évaluer la réponse thérapeutique et surveiller l'innocuité du traitement. Si le patient répond au traitement, il peut le poursuivre de manière indéfinie, en plus des soins standard. La clinique de FK se chargera du suivi. Les patients qui éprouvent des effets indésirables importants doivent cesser le traitement modulateur, ainsi que ceux qui n'obtiennent pas de réponse après un an. Les données sur l'efficacité doivent être recueillies dans le cadre du Registre canadien sur la fibrose kystique ou d'une étude prospective.

Tableau 1 : Sommaire des modulateurs de la CFTR homologués par Santé Canada et durée de l'essai recommandé par le conseil consultatif des soins de santé de Fibrose kystique Canada

Modulateur de la CFTR	Indication	Âge indiqué	Durée minimale de l'essai
IVA*	Mutation d'activation (classe III)	≥ 1 an	1 an
	<i>R117H</i>	≥ 18 ans	
LUM-IVA*	<i>F508del/F508del</i>	> 2 ans	1 an
TEZ-IVA*	<i>F508del/F508del</i>	≥ 12 ans	1 an
	<i>F508del</i> /mutation à FR		
ELX-TEZ-IVA*	<i>F508del</i> /toutes	≥ 12 ans	1 an

* Santé Canada a approuvé les mutations du *CFTR* indiquées à l'annexe 1.
FR : à fonction résiduelle

Tableau 2a : Calendrier de l'évaluation de départ et suivi des patients de 6 ans ou plus qui entreprennent un traitement modulateur de la CFTR

Visites de routine à la clinique (soins cliniques de suivi) : ≥ 6 ans	Au départ	Visite à 1 mois	Visite à 3 mois	Visite à 6 mois	Visite à 9 mois	Visite à 1 an
Examen clinique et revue du génotype pour le CFTR, test de sudation initial et antécédents médicaux (y compris le déclin du VEMS et la fréquence des exacerbations de la maladie pulmonaire au cours des 2 dernières années)	X					
Taille, poids et tension artérielle	X	X	X	X	X	X
Test sanguin : FSC, GBT, PhoA, bilirubine, CK, RIN	X	X	X	X	X	X
Spirométrie/ICP ^{a,b}	X	X	X	X	X	X
Microbiologie des expectorations ^c	X	X	X	X	X	X
Examen ophtalmologique ^d	X			X		X
Questionnaires PHQ-9 et GAD-7 ^e	X			X		X
Examen de l'innocuité ^f	X	X	X	X	X	X
Revue des médicaments prescrits ^g	X		X	X	X	X
Test de sudation	X		X			X
Questionnaire CFQ-R (dom. respiratoire)	X	X	X	X	X	X
Tomodensitométrie du thorax	X					X
Élastase fécale	X		X			X
	Selon les normes de la clinique de FK ou les recommandations de la monographie du produit					
	Données cliniques requises en appui à la réponse au traitement modulateur de la CFTR					
	Pourrait avoir une portée clinique indiquant la réponse au traitement modulateur de la CFTR					
^a L'ICP doit être mesuré quand c'est possible au départ, après 3 mois et après 12 mois. ^b Si le VEMS prédit < 40 %, inclure un test d'effort cardiorespiratoire ou le test de marche de 6 minutes après 6 et 12 mois. ^c Échantillons obtenus par expectorations ou écouvillon de toux. ^d Chez les patients de 6 à 18 ans, puis annuellement jusqu'à ce que le patient ait 18 ans, pour exclure les cataractes. Doit être réalisé par un optométriste. ^e Pour les patients âgés de 12 ans ou plus. ^f Manifestations à surveiller : éruption cutanée, SODI, pancréatite, santé mentale, nouveaux microorganismes isolés dans les expectorations. ^g Revoir tous les médicaments prescrits, y compris ceux pour dégager les voies respiratoires. CFQ-R : Cystic Fibrosis Questionnaire Revised (version révisée du questionnaire sur la fibrose kystique); CK : créatine kinase; DIOS : syndrome d'occlusion distale de l'intestin; FSC : formule sanguine complète; GAD-7 : General Anxiety Disorder-7 (questionnaire sur le trouble anxieux généralisé en 7 items); GBT : glutamate pyruvate transaminase; ICP : indice de clairance pulmonaire; PhoA : phosphatase alcaline; PHQ-9 : Patient Health Questionnaire-9 (questionnaire sur la santé des patients en 9 items); RIN : rapport international normalisé						

Tableau 2b : Calendrier de l'évaluation de départ et suivi des patients de moins de 6 ans qui entreprennent un traitement modulateur de la CFTR

Visites de routine à la clinique (soins cliniques de suivi) : < 6 ans	Visite initiale	Visite à 1 mois	Visite à 3 mois	Visite à 6 mois	Visite à 9 mois	Visite à 1 an
Examen clinique et revue du génotype pour le <i>CFTR</i> , test de sudation initial et antécédents médicaux (y compris la fréquence des exacerbations de la maladie pulmonaire au cours des 2 dernières années)	X					
Taille, poids et tension artérielle	X	X	X	X	X	X
Test sanguin : FSC, GBT, PhoA, bilirubine, CK, RIN	X	X	X	X	X	X
Spirométrie/ICP ^a	X	X	X	X	X	X
Microbiologie des expectorations ^b	X	X	X	X	X	X
Examen ophtalmologique ^c	X			X		X
Examen de l'innocuité ^d	X	X	X	X	X	X
Revue des médicaments prescrits ^e	X		X	X	X	X
Test de sudation	X		X			X
Questionnaire CFQ-R (dom. respiratoire)	X	X	X	X	X	X
Élastase fécale	X		X			X
	Selon les normes de la clinique de FK ou les recommandations de la monographie du produit					
	Données cliniques requises en appui à la réponse au traitement modulateur de la CFTR					
	Pourrait avoir une portée clinique indiquant la réponse au traitement modulateur de la CFTR					
^a L'ICP doit être mesuré quand c'est possible au départ, après 3 mois et après 12 mois. ^b Échantillons obtenus par expectorations ou écouvillon de toux. ^c Réalisé au départ, après 6 mois, puis annuellement. ^d Manifestations à surveiller : éruption cutanée, SODI, pancréatite, santé mentale, nouveaux microorganismes isolés dans les expectorations ^e Revoir tous les médicaments prescrits, y compris ceux pour dégager les voies respiratoires. CFQ-R : <i>Cystic Fibrosis Questionnaire Revised</i> (version révisée du questionnaire sur la fibrose kystique); CK : créatine kinase; DIOS : syndrome d'occlusion distale de l'intestin; FSC : formule sanguine complète; GAD-7 : <i>General Anxiety Disorder-7</i> (questionnaire sur le trouble anxieux généralisé en 7 items); GBT : glutamate pyruvate transaminase; ICP : indice de clairance pulmonaire; PhoA : phosphatase alcaline; PHQ-9 : <i>Patient Health Questionnaire-9</i> (questionnaire sur la santé des patients en 9 items); RIN : rapport international normalisé						

Tableau 3 : Sommaire des résultats objectifs obtenus chez les patients qui ont entrepris un traitement modulateur de la CFTR approuvé par Santé Canada

Résultat	IVA	LUM-IVA	TEZ-IVA	ELX-TEZ-IVA
	> 1 an	> 2 ans	> 12 ans	> 12 ans
Fonction respiratoire ^a VEMS ICP		> 5 % de la valeur prédite Dim. de 15 %		> 5 % de la valeur prédite
Réduction de la teneur en chlorure de la sueur	> 20 %/20 mmol	> 20 %	> 20 %	> 20 %/20 mmol
Questionnaire CFQ-R (domaine respiratoire) ^{b,c}	4 points	4 points	4 points	4 points
Exacerbation de la maladie pulmonaire	Dim. de 20 %	Dim. de 20 %	Dim. de 20 %	Dim. de 20 %
IMC/variation du poids ^d	Amélioration	Amélioration	Amélioration	Amélioration
^a Les enfants < 3 ans ne peuvent pas faire une mesure officielle de la fonction respiratoire. ^b Selon l'évaluation des parents pour les enfants de moins de 6 ans. ^c Différence minimale cliniquement importante de 4 points. ^d Selon la clinique de FK. CFQ-R : version révisée du Questionnaire sur la fibrose kystique; ICP : indice de clairance pulmonaire; IMC : indice de masse corporelle				

Tableau 4 : Fréquence des effets indésirables signalés dans les essais cliniques pour tous les modulateurs de la CFTR homologués par Santé Canada.

Effet indésirable	IVA	LUM-IVA	TEZ-IVA	ELX-TEZ-IVA
Augmentation de la toux, oppression thoracique		++		+
Déclin du VEMS		++		
Tension artérielle élevée		+		+
Transaminases élevées	++	++	+	+
Créatine kinase élevée	+	+	+	++
Éruption cutanée	++	++	+	++
Cataractes	+	+	+	+
Symptômes neurologiques, dépression ou anxiété	+	+	+	+
Douleurs abdominales	++	++		
Nausées et vomissements	+	++	+	
Syndrome d'occlusion distale de l'intestin				+

(++ : courant [$> 10\%$], + : peu courant)

Ce sommaire ne reflète pas tous les effets secondaires signalés. Il faut se reporter à la monographie de chaque modulateur de la CFTR.

Tableau 5 : Surveillance des hausses de transaminases hépatiques et de la bilirubine et mesure recommandée

Paramètre de laboratoire	> 2 x LSN	> 3 x LSN	> 5 x LSN	> 8 x LSN
GBT		Répéter dans 1 mois	- CESSER le modulateur - Surveiller le SGOT et la GBT - Réessayer le modulateur quand le SGOT et la GBT < 2 x LSN*	- CESSER le modulateur
SGOT		Répéter dans 1 mois	- CESSER le modulateur - Surveiller le SGOT et la GBT - Réessayer le modulateur quand le SGOT et la GBT < 2 x LSN*	- CESSER le modulateur
Bilirubine	Et SGOT ou GBT > 3 x LSN : CESSER Faire le suivi dans 2 semaines, reprendre le traitement quand la bilirubine < 1 x LSN*			
GBT : glutamate pyruvate transaminase; LSN : limite supérieure de la normale; SGOT : sérum glutamo-oxalacétique transaminase				

* Reprendre le traitement à la dose normale, à la première occurrence.

Figure 1 :

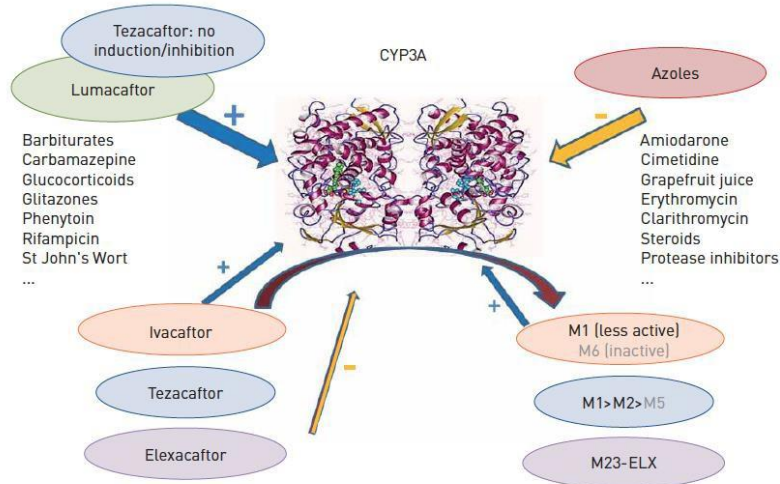


FIGURE 1 A summary of interactions between cystic fibrosis transmembrane regulator modulators and other drugs/compounds and cytochrome P450 3A4 (CYP3A). Blue arrows: induction of the cytochrome; yellow arrow: inhibition of the cytochrome; curved arrow: metabolism of a drug by the cytochrome. Adapted from [28–32].

Tirée de 42 : <https://doi.org/10.1183/16000617.0112-2019>.

Annexe 1

Liste des mutations approuvées par Santé Canada tirée des références suivantes : 9, 15, 19 et 25.

Formatted: French (Canada)

Ivacaftor (Kalydeco^{MD})

Chez les patients atteints de fibrose kystique (FK) âgés de 12 mois ou plus qui présentent au moins une des mutations suivantes du gène *CFTR* :

Formatted: French (Canada)

Nom de la mutation	<i>G551D</i>	<i>G178R</i>	<i>S1255P</i>
	<i>G1244E</i>	<i>G551S</i>	<i>S549N</i>
	<i>G1349D</i>	<i>S1251N</i>	<i>S549R</i>

OU

Chez les patients atteints de fibrose kystique (FK) âgés de 18 ans ou plus qui présentent au moins une copie de la *R117H*

Lumacaftor-ivacaftor (Orkambi^{MD})

Chez les patients atteints de fibrose kystique (FK) qui sont homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique* (gène *CFTR*).

Formatted: French (Canada)

Tezacaftor-Ivacaftor (Symdeko^{MC})

Chez les patients atteints de fibrose kystique (FK) qui sont homozygotes pour la mutation *F508del*

OU

Formatted: French (Canada)

Noms des mutations à fonction résiduelle	Hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> et :		
	<i>P67L</i>	<i>A455E</i>	<i>R1070W</i>
	<i>D110H</i>	<i>D579G</i>	<i>D1152H</i>
	<i>R117C</i>	<i>711+3A→G</i>	<i>2789+5G→A</i>
	<i>L206W</i>	<i>S945L</i>	<i>3272-26A→G</i>
	<i>R352Q</i>	<i>S977F</i>	<i>3849+10kbC→T</i>

Trikafta^{MD}

Chez les patients atteints de fibrose kystique (FK) de 12 ans et plus qui présentent au moins une mutation *F508del* du gène *régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique* (*CFTR*) et une autre mutation du *CFTR* sur l'allèle opposé.

À des fins de référence uniquement : liste des mutations à fonction minimale (adaptation de la référence 52)

Q2X	L218X	Q525X	R792X	E1104X
S4X	Q220X	G542X	E822X	W1145X
W19X	Y275X	G550X	W882X	R1158X
G27X	C276X	Q552X	W846X	R1162X
Q39X	Q290X	R553X	Y849X	S1196X
W57X	G330X	E585X	R851X	W1204X
E60X	W401X	G673X	Q890X	L1254X
R75X	Q414X	Q685X	S912X	S1255X
L88X	S434X	R709X	Y913X	W1282X
E92X	S466X	K710X	Q1042X	Q1313X
Q98X	S489X	Q715X	W1089X	Q1330X
Y122X	Q493X	L732X	Y1092X	E1371X
E193X	W496X	R764X	W1098X	Q1382X
W216X	C524X	R785X	R1102X	Q1411X
<hr/>				
185+1G>T	711+5G>A	1717-8G>A	2622+1G>A	3121-1G>A
296+1G>A	712-1G>T	1717-1G>A	2790-1G>C	3500-2A>G
296+1G>T	1248+1G>A	1811+1G>C	3040G>C (G970R)	3600+2insT
405+1G>A	1249-1G>A	1811+1.6kbA>G		3850-1G>A
405+3A>C	1341+1G>A	1811+1643G>T	3120G>A	4005+1G>A
406-1G>A	1525-2A>G	1812-1G>A	3120+1G>A	4374+1G>T
621+1G>T	1525-1G>A	1898+1G>A	3121-2A>G	
711+1G>T		1898+1G>C		
<hr/>				
182delT	1119delA	1782delA	2732insA	3791delC
306insA	1138insG	1824delA	2869insG	3821delT
365-366insT	1154insTC	1833delT	2896insAG	3876delA
394delTT	1161delC	2043delG	2942insT	3878delG
442delA	1213delT	2143delT	2957delT	3905insT
444delA	1259insA	2183AA>G ³	3007delG	4016insT
457TAT>G	1288insTA	2184delA	3028delA	4021dupT
541delC	1343delG	2184insA	3171delC	4022insT
574delA	1471delA	2307insA	3171insC	4040delA
663delT	1497delGG	2347delG	3271delGG	4279insA
849delG	1548delG	2585delT	3349insT	4326delTC
935delA	1609del CA	2594delGT	3659delC	
1078delT	1677delTA	2711delT	3737delA	

CFTRdele1	CFTRdele16-17b	991del5
CFTRdele2	CFTRdele17a,17b	1461ins4
CFTRdele2,3	CFTRdele17a-18	1924del7
CFTRdele2-4	CFTRdele19	2055del9>A
CFTRdele3-10,14b-16	CFTRdele19-21	2105-2117del13insAGAAA
CFTRdele4-7	CFTRdele21	2372del8
CFTRdele4-11	CFTRdele22-24	2721del11
CFTR50kdel	CFTRdele22,23	2991del32
CFTRdup6b-10	124del23bp	3121-977_3499+248del2515
CFTRdele11	306delTAGA	3667ins4
CFTRdele13,14a	602del14	4010del4
CFTRdele14b-17b	852del22	4209TGTT>AA

A46D	V520F	Y569D	N1303K
G85E	A559T	L1065P	
R347P	R560T	R1066C	
L467P	R560S	L1077P	
I507del	A561E	M1101K	

Références

- 1) Fibrose kystique Canada. Registre canadien de données sur la fibrose kystique, 2019.
- 2) Van Goor F, *et al.* Effect of ivacaftor on CFTR forms with missense mutations associated with defects in protein processing or function. *Journal of Cystic Fibrosis* 13 (2014) 29–36.
- 3) Ren CL, *et al.* Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Guidelines: Use of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy in Patients with Cystic Fibrosis. *Ann Am Thor Soc* Vol 15, No 3, pp 271–280, 2018.
- 4) <https://cadth.ca/fr/elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor-et-ivacaftor>
- 5) Burgel PR, *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 Février 18. doi: 10.1164/rccm.202011-4153OC. Publication en ligne avant impression.
- 6) Stanojevic S, *et al.* Projecting the impact of delayed access to elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor for people with Cystic Fibrosis. *J CF*. 20 (2021) 243–249.
- 7) Middleton PG, *et al.* Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med* 2019;381:1809-19.
- 8) Heijerman H, *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.
- 9) Monographie de Kalydeco^{MD} : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00033357.PDF.
- 10) Ramsey BW, *et al.* A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the GLY551ASP mutation. *N Engl J Med* 2011; 365:1663–1672.
- 11) Davies JC, *et al.* Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:1219–1225.
- 12) Rosenfeld M, *et al.* An Open-label Extension Study of Ivacaftor in Children With CF and a CFTR Gating Mutation Initiating Treatment at Age 2-5 Years (KLIMB). *J Cyst Fibros*. 2019; 18(6): 838–843.
- 13) De Boeck, *et al.* Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. *Journal of Cystic Fibrosis* 13 (2014) 674–680.
- 14) Moss RB, *et al.*; VX11-770-110 (KONDUCT) Study Group. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have an Arg117His-CFTR mutation: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2015;3:524–533.
- 15) Monographie d'Orkambi^{MD} : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00048664.PDF.
- 16) Wainwright CE, *et al.* Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR *N Engl J Med* 2015 16;373(3):220-31.
- 17) Ratjen F, *et al.* Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for *F508del-CFTR* : a randomised, placebo-controlled phase 3 trial/ *Lancet Resp Med*, 2017, 5(7)557-567.
- 18) Hoppe JE, *et al.* [Long-term safety of lumacaftor-ivacaftor in children aged 2-5 years with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation: a multicentre, phase 3, open-label, extension study.](#) *Lancet Respir Med*. 2021 May 6:S2213-2600(21)00069-2.
- 19) Monographie de Symdeko^{MC} : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00046210.PDF.
- 20) Taylor-Cousar JL, *et al.*: Tezacaftor–ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del. *N Engl J Med* 2017; 377: 2013-2023.

Field Code Changed

- 21) Rowe SM, *et al.*: Tezacaftor-ivacaftor in residual-function heterozygotes with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2017; 377: . 2024-2035.
- 22) Walker S, *et al.* A phase 3 study of tezacaftor in combination with ivacaftor in children aged 6 through 11 years with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2019 Sep;18(5):708-713.
- 23) Zemanick ET, *et al.* A Phase 3 Open-Label Study of ELX/TEZ/IVA in Children 6 Through 11 Years of Age With CF and at Least One F508del Allele. *Am J Respir Crit Care Med* 2021 Mar 18. doi: 10.1164/rccm.202102-0509OC. Publication en ligne avant impression.
- 24) Griese M, *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 Crit Care Med.* 2021 203(3) | 381-384.
- 25) Monographie de Trikafta^{MD} : https://pi.vrtx.com/files/Canadapm_triakfta_fr.pdf.
- 26) Sly P, *et al.* Risk factors for bronchiectasis in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2013 May 23;368(21):1963-70.
- 27) Shteinberg M, *et al.* Cystic fibrosis. *Lancet* 2021; 397: 2195–211.
- 28) Tiddens HAWM. Detecting Early Structural Lung Damage in Cystic Fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 34:228–231 (2002).
- 29) Nissenbaum C, *et al.* Monitoring early stage lung disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2020;26(6):671-678.
- 30) Davies J, *et al.* Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013 Jun 1;187(11):1219-25.
- 31) Zemanick ET, *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; 1522–1532.
- 32) Duckers J, *et al.* Real-World Outcomes of Ivacaftor Treatment in People with Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 1527.
- 33) Sergeev V, *et al.* The Extrapulmonary Effects of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulators in Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc.* 2020 Feb; 17(2): 147–154.
- 34) Kawala CR, *et al.* Real-world use of ivacaftor in Canada: A retrospective analysis using the Canadian Cystic Fibrosis Registry. <https://doi.org/10.1016/j.icf.2021.03.008>.
- 35) Flume P, *et al.* Long-term safety and efficacy of tezacaftor–ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years or older who are homozygous or heterozygous for Phe508del CFTR (EXTEND): an open-label extension study. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 733–46.
- 36) Volkova N *et al.* Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: Data from national US and UK registries. *J CF.* 2020: 19;68-79.
- 37) Kerstjens HAM, *et al.* Decline of FEV₁ by age and smoking status: facts, figures, and fallacies. *Thorax* 1997; 52:820–827.
- 38) Martin C, *et al.* Patient perspectives following initiation of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis and advanced lung disease. *Respir. Med and Res* 80 (2021) 100829.
- 39) Ronan NJ, *et al.* Current and emerging comorbidities in cystic fibrosis. *Presse Med.* 2017; 46: e125–e138.

- 40) Cuevas-Ocana S, Laselva O, Avolio J, *et al.* The era of CFTR modulators: improvements made and remaining challenges. *Breathe* 2020; 16: 200016.
- 41) Dagenais RVE, *et al.* Real-World Safety of CFTR Modulators in the Treatment of Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 23.
- 42) Shteinberg M, *et al.* Impact of CFTR modulator use on outcomes in people with severe cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir Rev* 2020; 29: 190112.
- 43) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information_en.pdf.
- 44) Nash EF, *et al.* Outcomes of pregnancy in women with CF taking CFTR modulators- an international review. *J CF* 2020;19(4):521-26.
- 45) Carpino EA, *et al.* Acute Clinical Outcomes Following Participation in Short-Term CFTR Modulator Trials in Adults with Cystic Fibrosis: A Retrospective Chart Review. *Pediatric Pulmonol.* 2018, 53, 260–261.
- 46) Johnson BJ, *et al.* Chronic rhinosinusitis in patients with cystic fibrosis-Current management and new treatments. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2020 Jun 13;5(3):368-374.
- 47) Mainz JG, *et al.* Sinonasal persistence of *Pseudomonas aeruginosa* after lung transplantation. *J Cyst Fibros.* 2012 Mar;11(2):158-61.
- 48) Choi KJ, *et al.* Correlation between sinus and lung cultures in lung transplant patients with cystic fibrosis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018 Mar;8(3):389-393.
- 49) Morlacchi LC, *et al.* The burden of sinus disease in cystic fibrosis lung transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2018 Oct;20(5):e12924.
- 50) Potter LM, *et al.* Elexacaftor/Ivacaftor/Tezacaftor in Lung Transplant Recipients: A Case Series. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2021 Apr 1;40(4):S375.
- 51) Smith M, *et al.* Ivacaftor-elexacaftor-tezacaftor and tacrolimus combination in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2021 Jun 12:S1569-1993(21)00159-4.
- 52) Minimal Function mutations: <https://cff.org/PDF-Archive/Study-VX18-445-106-Eligible-Mutations-June-2019.pdf>.

Formatted: French (Canada)

Field Code Changed

Formatted: French (Canada)

Field Code Changed

Formatted: French (Canada)

Formatted: French (Canada)