



**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**

Mises à jour en 2024

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

Contributeurs canadiens aux lignes directrices sur les modulateurs de la CFTR (pour la mise à jour de 2024)

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^r Paul D. W. Eckford

Directeur en chef des activités scientifiques, Fibrose kystique Canada

M^{me} Jana Kocourek

Directrice des programmes, Soins de santé, Fibrose kystique Canada

D^{re} Annick Lavoie

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

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 Canada 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.)

Membres du groupe de travail ayant rédigé la version initiale des lignes directrices (non susmentionnés)

D^{re} Martha McKinney, anciennement médecin en clinique pédiatrique de fibrose kystique, Stollery Children's Hospital, Edmonton (Alb.)

D^r John Wallenburg (retraité), anciennement directeur en chef des activités scientifiques, Fibrose kystique Canada

D^r Pearce Wilcox (retraité), anciennement directeur de clinique de FK, clinique de FK pour adultes, St. Paul's Hospital, Vancouver (C.-B.)

Avant-propos

La version mise à jour en février 2024 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 a été élaborée pour fournir un ensemble de recommandations concises en vue d'aider les cliniciens canadiens du domaine de la FK à prendre des décisions quand vient le temps d'instaurer, de surveiller et de cesser les traitements modulateurs de la CFTR actuellement sur le marché canadien chez leurs patients. Les principaux modulateurs hautement efficaces sont l'ivacaftor (Kalydeco) et l'association éléxacaftor -tézacaftor-ivacaftor/ivacaftor (Trikafta). Ces lignes directrices ne sont pas des exigences ni des règles contraignantes. Elles sont plutôt conçues pour aider les cliniciens à prendre des décisions optimales pour leurs patients au sujet des modulateurs de la CFTR. Aucune directive écrite ne peut remplacer les connaissances, l'expérience et le meilleur jugement des cliniciens spécialisés en FK. Le contenu de ce document ne peut pas non plus tenir compte de la situation unique ni de l'expérience de chaque patient. Nous espérons qu'il sera une ressource précieuse pour la plupart des situations rencontrées par les patients FK canadiens en regard des modulateurs de la CFTR.

Nous tenons à souligner le dévouement et l'engagement des membres du groupe de travail ayant rédigé la version initiale de ce document, et les efforts déployés par le comité de révision pour la mettre à jour afin qu'elle demeure une ressource valable et pertinente pour les cliniciens canadiens de la FK. Nous voulons aussi reconnaître le dur labeur de nombreux employés de Fibrose kystique Canada qui ont participé à l'élaboration et à la publication de ces lignes directrices, et sans qui tout ce travail n'aurait pas pu être réalisé.

Cordialement,

D^r Mark A. Chilvers
Président, conseil consultatif des soins de santé,
Fibrose kystique Canada,
Directeur de clinique de FK, clinique pédiatrique de FK,
B.C. Children's Hospital, Vancouver (C.-B.)

D^r Paul D. W. Eckford
Directeur en chef des activités
scientifiques,
Fibrose kystique Canada,
Toronto (Ont.)

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. L'élaboration et la publication de ces lignes directrices ont été financées par Fibrose kystique Canada.

Date de la version définitive : Juin 2024

Date de révision : Juin 2025

Document revu et approuvé par les membres de 2023-2024 du conseil consultatif des soins de santé de Fibrose kystique Canada :

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

Coprésidente : M^{me} Jana Kocourek
Directrice des programmes, Soins de santé, Fibrose kystique Canada

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

Membres:

M^{me} Eva Cho

Pharmacienne, B.C. Children'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)

M^{me} Karen Doyle, infirmière 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} Erin Fleischer

Infirmière-praticienne de clinique de FK, London Health Sciences, London (Ont.)

M^{me} Ena Gaudet, infirmière autorisée

Infirmière-coordonnatrice de clinique de FK, Hôpital d'Ottawa (Ont.)

M^{me} Daina Kalnins

Diététiste, SickKids – The Hospital for Sick Children, Toronto (Ont.)

D^{re} Annick Lavoie

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

M^{me} Pat MacDiarmid

Travailleuse sociale, St. Paul's Hospital (adultes), Vancouver (C.-B.)

M^{me} Megan Parker, membre de la communauté FK

M^{me} Melissa Richmond

Physiothérapeute, B.C. Children's Hospital, Vancouver (C.-B.)

M. Kenneth Wu

Physiothérapeute, St. Michael's Hospital, Toronto (Ont.)

M^{me} Patti Tweed

Membre de la communauté FK (ancienne membre du conseil consultatif des soins de santé)

Table des matières

Introduction.....	7
Contexte entourant les traitements modulateurs de la CFTR actuels	8
Accès à des modulateurs pour d'autres mutations du gène <i>CFTR</i>	12
Indications approuvées des traitements modulateurs de la CFTR.....	14
Lignes directrices du groupe de travail composé de cliniciens FK canadiens portant sur la prescription d'un modulateur de la CFTR	16
Évaluation préalable au traitement modulateur	16
Instauration du traitement modulateur de la CFTR	16
Réponse au traitement	17
Traitement concomitant	19
Réponse au traitement	19
Surveillance.....	20
Effets indésirables	20
Principales préoccupations en matière d'innocuité :	20
Interruption d'un modulateur de la CFTR	23
Interactions médicament-médicament.....	24
Points particuliers à prendre en compte chez les patients sous IVA, LUM-IVA ou TEZ-IVA	25
Grossesse, allaitement et traitement modulateur de la CFTR	25
Patients FK qui ont subi une transplantation pulmonaire.....	26
Patients FK qui ont subi une transplantation hépatique	27
Autres points à prendre en compte	27
Sommaire	28
Tableaux et figures	30
References	45

Introduction

La fibrose kystique (FK) est la maladie génétique mortelle la plus répandue au Canada et touche plus de 4 445 Canadiens¹. La FK est causée par des mutations (ou variations) 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. Le pourcentage prédit du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) est un outil de mesure important de la fonction respiratoire chez les enfants plus âgés et les adultes atteints de FK³.

La stratégie en matière de soins de la FK est de ralentir l'aggravation des lésions pulmonaires et le déclin de la fonction respiratoire qui en découlent, 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 cibler directement la protéine CFTR afin de corriger l'anomalie qu'elle renferme, causée par des mutations précises du gène *CFTR* et sont un exemple de médecine personnalisée, ou de précision. Les lignes directrices consensuelles incluent déjà les traitements modulateurs de la CFTR⁴. 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 demeurera sans doute nécessaire. Chez les jeunes patients, toutefois, le fait de recevoir un modulateur avant que des atteintes importantes se soient produites est hautement prioritaire pour prévenir les conséquences en aval. On peut également s'attendre à une amélioration de la survie et de la qualité de vie chez ces patients.

L'approbation de la première trithérapie modulatrice, l'association éléxacaftor-tézacaftor-ivacaftor (ELX-TEZ-IVA; nom commercial Trikafta^{MD}) par Santé Canada et la recommandation positive formulée en plusieurs étapes par l'ACMTS à ce sujet, d'abord pour les 12 ans et plus⁵, puis pour les 6 ans et plus⁶, et plus récemment chez les 2 ans et plus⁷ ont rendu ce modulateur de la CFTR accessible à la majorité des patients canadiens atteints de FK.

Le groupe de travail composé de cliniciens et formé par 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 dans un contexte canadien, en misant sur les points suivants :

- Indications approuvées des traitements modulateurs de la CFTR
- Évaluation de la réponse à un traitement modulateur de la CFTR
- Surveillance des patients sous un traitement modulateur de la CFTR
- Prise en charge des effets indésirables chez les patients sous modulateurs de la CFTR
- Évaluation de l'absence de réponse à un traitement modulateur de la CFTR

Contexte entourant les traitements modulateurs de la CFTR actuels

D'importants travaux de recherche et de nombreux 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 de la pratique courante montrent une amélioration de la survie et une diminution du besoin de recourir à la transplantation pulmonaire^{8,9}.

En 2014, Kalydeco a été inscrit comme médicament remboursé par certains régimes d'assurance privés et publics, pour neuf mutations. En 2015, une mutation additionnelle a été approuvée par Santé Canada, et certains régimes ont élargi leur accès. En 2021, tous les régimes publics remboursaient le médicament, pour toutes les mutations indiquées, ainsi que certains régimes privés. En date de 2023, l'indication approuvée par Santé Canada visait 10 mutations et des patients aussi jeunes que 2 mois.

L'association lumacaftor-ivacaftor (LUM-IVA; Orkambi^{MD}) et, plus tard, 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* (environ 50 % des patients fibro-kystiques canadiens). Symdeko a été homologué pour les porteurs de deux copies de la *F508del* ou d'une copie de la *F508del* et d'une autre mutation appartenant à un petit groupe ([tableau 1d](#)). Des études appuient l'efficacité de l'association LUM-IVA et de TEZ-IVA dans la réduction des exacerbations de la maladie pulmonaire et l'amélioration de l'état nutritionnel, mais pas dans la même mesure que celle obtenue par les patients sous l'ivacaftor porteurs de mutations d'activation. Orkambi est remboursé par certains régimes publics et privés chez les patients qui répondent aux critères restrictifs d'âge et de santé. Symdeko est remboursé par certains régimes privés chez les patients qui répondent aux critères restrictifs d'âge et de santé.

L'arrivée d'une 2^e classe de correcteurs de la CFTR offre la possibilité d'une trithérapie composée d'éléxacaftor, de tézacaftor et d'ivacaftor (ELX-TEZ-IVA; Trikafta^{MD}). Le fait d'associer deux correcteurs

(TEZ et ELX) entraîne une meilleure correction des déplacements 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)¹⁰. 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 sueur¹¹. 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 d'âge approprié atteintes de FK et porteuses d'une seule copie de la mutation *F508del* (environ 87 % des Canadiens atteints de FK).

D'importants travaux de recherche et de nombreux 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 de la pratique courante montrent une amélioration de la survie et une diminution du besoin de recourir à la transplantation pulmonaire^{8,9}.

En 2014, Kalydeco a été inscrit comme médicament remboursé par certains régimes d'assurance privés et publics, pour neuf mutations. En 2015, une mutation additionnelle a été approuvée par Santé Canada, et certains régimes ont élargi leur accès. En 2021, tous les régimes publics remboursaient le médicament, pour toutes les mutations indiquées, ainsi que certains régimes privés. En date de 2023, l'indication approuvée par Santé Canada visait 10 mutations et des patients aussi jeunes que 2 mois.

L'association lumacaftor-ivacaftor (LUM-IVA; Orkambi^{MD}) et, plus tard, 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* (environ 50 % des patients fibro-kystiques canadiens). Symdeko a été homologué pour les porteurs de deux copies de la *F508del* ou d'une copie de la *F508del* et d'une autre mutation appartenant à un petit groupe ([tableau 1d](#)). Des études appuient l'efficacité de l'association LUM-IVA et de TEZ-IVA dans la réduction des exacerbations de la maladie pulmonaire et l'amélioration de l'état nutritionnel, mais pas dans la même mesure que celle obtenue par les patients sous l'ivacaftor porteurs de mutations d'activation. Orkambi est remboursé par certains régimes publics et privés chez les patients qui répondent aux critères restrictifs d'âge et de santé. Symdeko est remboursé par certains régimes privés chez les patients qui répondent aux critères restrictifs d'âge et de santé.

L'arrivée d'une 2^e classe de correcteurs de la CFTR offre la possibilité d'une trithérapie composée d'éléxacaftor, de tézacaftor et d'ivacaftor (ELX-TEZ-IVA; Trikafta^{MD}). Le fait d'associer deux correcteurs

(TEZ et ELX) entraîne une meilleure correction des déplacements 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)¹⁰. 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 sueur¹¹. 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 d'âge approprié atteintes de FK et porteuses d'une seule copie de la mutation *F508del* (environ 87 % des Canadiens atteints de FK).

Approbation par Santé Canada de quatre traitements modulateurs de la CFTR qui ciblent la protéine CFTR

1. **Ivacaftor (IVA; Kalydeco^{MD})**¹²⁻¹⁷

L'ivacaftor est efficace chez les patients porteurs d'une mutation d'activation (classe III) ou d'une mutation de conductance (*R117H 5T* ou *7T*). 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 FK porteurs d'au moins une des neuf mutations d'activation indiquées ou d'une mutation *R117H*

Âge : 2 mois ou plus

Monographie du produit : https://pi.vrtx.com/files/Canadapm_kalydeco_fr.pdf

2. **Lumacaftor-ivacaftor (LUM-IVA; Orkambi^{MD})**^{18,21}

Le lumacaftor corrige la mutation *F508del*, améliorant sa stabilité conformationnelle et permettant à la protéine CFTR de retourner à sa bonne position à la surface de la cellule pour servir de canal (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* (2 copies)

Âge : 1 an ou plus (jusqu'à 65 ans, selon la monographie)

Monographie du produit : https://pi.vrtx.com/files/Canadapm_orkambi_fr.pdf

3. **Tézacaftor-ivacaftor (TEZ-IVA; Symdeko^{MD})**²²⁻²⁵

Comme le LUM, le TEZ est un correcteur conçu pour faciliter le pliage adéquat de la protéine CFTR défectueuse de manière à ce qu'elle puisse être transportée à la surface de la cellule. Il agit de concert avec l'IVA comme potentialisateur de la protéine CFTR. L'efficacité de l'association TEZ-IVA se compare à celle de l'association LUM-IVA, mais elle est associée à moins d'interactions avec d'autres médicaments et à moins de signalements d'effets indésirables aigus.

L'association TEZ-IVA a été étudiée chez des patients homozygotes pour la mutation *F508del* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* avec d'autres mutations du *CFTR* à fonction résiduelle (FR).

Indication : *F508del/F508del* ou *F508del* en plus d'autres mutations du *CFTR* à FR (annexe 1)

Âge : 12 ans ou plus

Monographie du produit : https://pi.vrtx.com/files/Canadapm_symdeko_fr.pdf

4. **Éléxacaftor-tézacaftor-ivacaftor** (ELX-TEZ-IVA; Trikafta^{MD})[26,28](#)

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

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

Âge : 2 ans ou plus

Monographie du produit : https://pi.vrtx.com/files/Canadapm_trikafta_fr.pdf

Se reporter aux [tableaux 1a à 1d](#) pour consulter les recommandations posologiques usuelles des modulateurs susmentionnés.

Accès à des modulateurs pour d'autres mutations du gène *CFTR*

Les traitements modulateurs de la *CFTR* améliorent le déplacement ou le fonctionnement de la protéine *CFTR*. Ces traitements peuvent avoir des effets positifs sur d'autres variants du gène *CFTR*, en présence desquels une protéine de pleine ou quasi pleine longueur est produite. Au moment de rédiger ces lignes directrices, la base de données sur les mutations *CFTR*²⁹ comprenait 2114 mutations, dont 816 mutations faux-sens et 269 variations de séquence. Ces mutations ne sont pas toutes pertinentes sur le plan clinique; un sous-groupe d'entre elles entraînera une protéine défectueuse dans ses déplacements ou son fonctionnement et pourrait bien répondre, ou du moins répondre partiellement, au traitement modulateur. De plus, on peut s'attendre à ce que quelques mutations par décalage du cadre de lecture, de sites d'épissage, non-sens, ou mutations à grande échelle par insertion/délétion (342, 231, 177 et 59, respectivement) répondent au traitement modulateur.

On ne dispose pas de données d'essais cliniques suffisantes sur le recours aux modulateurs chez les patients porteurs de mutations autres que la *F508del*, ou de mutations d'activation ou de la conductance. Au moins un essai a été mené par Vertex portant sur l'association ELX-TEZ-IVA chez des non-porteurs de la mutation *F508del* mais porteurs d'au moins une mutation parmi les principales d'une brève liste de mutations identifiées comme ayant le potentiel de répondre au traitement, selon des données *in vitro* obtenues en laboratoire (tableau 2). À ce moment, aucun Canadien n'était porteur de telles mutations, or un nombre significatif de Canadiens avaient d'autres mutations (de 10 à plus de 30 pour chacune d'entre elles), y compris *A455E*, *D1152H*, *L206W* et *M1101K*. Ces résultats n'ont pas encore été publiés, mais le fabricant du médicament a indiqué que la cohorte de l'étude avait connu une augmentation de 9,2 points de pourcentage du VEMS prédit ($p < 0,0001$; IC à 95 %; 7,2 à 11,3)³⁰.

Bien qu'il soit important de mener des essais contrôlés par placebo, rigoureusement conçus et menés à double insu pour évaluer l'efficacité des modulateurs quand c'est possible de le faire, dans la plupart des cas, il est impossible de réaliser de tels essais étant donné le nombre restreint de patients porteurs de chaque mutation ayant le potentiel de répondre au traitement. Reconnaisant ce fait, la FDA a homologué l'ivacaftor (Kalydeco^{MD}) chez les porteurs de 23 mutations différentes en fonction de données tirées d'essais cliniques et de données *in vitro* sur la réponse au médicament de la protéine *CFTR* mutante surexprimée dans des cellules thyroïdiennes de rats Fischer (cellules FRT)³¹. Des essais subséquents réalisés *in vitro* ont permis d'élargir l'indication des modulateurs de la *CFTR* aux États-Unis. Voici le nombre de mutations approuvées pour chaque médicament : Trikafta : 177; Symdeko : 154; et Kalydeco : 96 (tableau 3)³²⁻³⁵. Cet élargissement a permis à plus de patients d'accéder aux traitements modulateurs en fonction des données sur l'innocuité tirées d'essais sur la *F508del* et de données *in vitro* sans avoir besoin de mener des essais pour chaque mutation précise

de la CFTR. Des données tirées de la pratique courante appuieront un jour le recours aux modulateurs hautement efficaces chez les patients porteurs des nombreuses mutations désormais approuvées dans les monographies respectives.

Des programmes d'étude ont été réalisés au Canada³⁶⁻³⁹ et en Europe⁴⁰⁻⁴² pour examiner la réponse aux modulateurs de la CFTR de cellules nasales et d'organoïdes intestinaux⁴³, en vue d'appuyer l'accès à ces traitements pour les patients. Des études portant sur la mutation *H609R* dans le système de surexpression *HEK293*⁴⁴ et dans les organoïdes intestinaux (non publiées) laissent entendre que cette mutation répond au traitement par ELX-TEZ-IVA. Des données canadiennes menées sur des cellules nasales d'une personne israélienne porteuse du génotype *N1303K/N1303K* ont montré une réponse potentielle à Trikafta³⁹. Ces données, parmi d'autres, ont permis d'accéder à une cohorte composée de huit patients israéliens porteurs d'au moins une copie de la mutation *N1303K* et d'une autre mutation que l'on présume ne pas répondre au traitement par ELX-TEZ-IVA et de démontrer un bienfait clinique du médicament⁴⁵. Un essai a été mené plus récemment aux États-Unis, indépendamment de Vertex, sur l'efficacité de l'association ELX-TEZ-IVA chez 12 porteurs d'au moins une copie de la mutation *N1303K*, sans autre mutation répondant au médicament. Les résultats provisoires montrent peu de changement dans la teneur en chlorure de la sueur, mais des changements significatifs de la fonction respiratoire (% VEMS prédit) et des scores au questionnaire CFQ-R, ce qui laisse croire à une réponse de la *N1303K* au traitement par ELX-TEZ-IVA³².

En outre, une étude menée dans la pratique courante en France a examiné des patients FK, certains porteurs de mutations non indiquées pour Trikafta, atteints de maladie respiratoire sévère et traités par l'association ELX-TEZ-IVA dans le cadre d'un programme d'accès humanitaire. Ceux chez qui un bienfait clinique était observé pouvaient poursuivre le traitement après la période d'évaluation initiale. Des données ont été consignées sur 84 sujets, des bienfaits ont été observés chez 45 (54 %), parmi ceux-ci, 50 pour cent (22/45) ont répondu au traitement malgré qu'ils ne portaient aucune mutation du *CFTR* actuellement approuvée par la FDA (tableaux 4a et 4b). Ces données laissent croire qu'un nombre significativement plus élevé de patients FK pourraient tirer des bienfaits d'un traitement modulateur que ceux chez qui ces traitements sont indiqués⁴⁶. Le programme d'étude a désormais été élargi pour inclure les personnes âgées de 6 ans ou plus qui ne sont pas porteuses de deux mutations dont on sait qu'elles ne répondent pas au traitement (comme deux mutations non-sens) et, fait important, le critère excluant les personnes dont la fonction respiratoire est faible a été éliminé⁴⁷. D'autres études ont montré que certaines mutations rares ont répondu *in vivo* à l'association ELX-TEZ-IVA, y compris *c.3700A>G*⁴⁸, *G85E*^{49,50} et *N1303K*⁵¹.

Ces exemples appuient les données probantes de plus en plus nombreuses montrant que le traitement ELX-TEZ-IVA peut être utilisé chez des patients porteurs de mutations autres que la *F508del*, y compris celles en présence desquelles des bienfaits ont été montrés *in vitro* (tableau 5) ou *ex vivo* et qui ne sont pas actuellement approuvées par Santé Canada. Toutes les preuves dont on dispose à ce jour, tirées de la pratique courante ou obtenues en laboratoire, devraient être examinées au moment d'envisager un accès non conforme à la monographie chez les personnes porteuses de mutations non indiquées par Santé Canada.

Indications approuvées des traitements modulateurs de la CFTR

Tous les Canadiens qui ont reçu un diagnostic confirmé de FK 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 *CFTR* responsables de la maladie;
- 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* ou toute mutation/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. Toutefois, comme il est expliqué plus haut, des données probantes laissent croire que des mutations du CFTR n'ayant pas été approuvées par Santé Canada pourraient montrer une réponse in vitro ou clinique à l'association ELX-TEZ-IVA, et qu'un traitement modulateur devrait être envisagé en présence de telles mutations. La décision doit être prise au cas par cas.

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 pourrait renverser l'évolution de la maladie, par exemple en restaurant la fonction pancréatique¹¹. 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. Cette démarche irait à l'encontre de l'objectif énoncé de prévenir les dommages pulmonaires et le déclin de la fonction respiratoire.

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

Au Canada, en raison de l'amélioration des soins, les premiers stades de maladie pulmonaire associée à la FK, tels que définis par les résultats de la spirométrie classique, apparaissent de moins en moins avant l'adolescence ou le début de l'âge adulte⁵². Cependant, le pourcentage du VEMS prédit 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 aériennes⁵³. Cela s'observe quand des personnes FK sans anomalie connue de la fonction respiratoire subissent une tomographie; malgré un pourcentage du VEMS prédit normal, les clichés révèlent la présence de dommages structuraux importants dans les poumons⁵⁴. 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 valeur¹², ce qui indique qu'une amélioration est possible dans les cas d'atteinte pulmonaire légère. Les données de 2021 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 %²⁶. 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 ne plus avoir besoin de transplantation^{8,55-57}. On ne devrait donc pas non plus fixer de limite inférieure de la fonction respiratoire.

Étant donné que les patients ont accès aux modulateurs de la CFTR à un plus jeune âge, les tests standard pour mesurer la fonction respiratoire ne sont pas fiables et ne sont pas réalisés de manière systématique, en particulier chez les enfants de moins de 6 ans. Le recours à l'ICP, comme le rapporte l'étude, n'est pas approuvé dans la pratique clinique au Canada. L'instauration du traitement ne devrait pas reposer sur l'évaluation formelle de la fonction respiratoire dans ce groupe d'âge.

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 plupart 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 pancréatique⁴⁷ ou de retarder la survenue d'une insuffisance de cet organe^{15,55}. Chez les patients dont la fonction pancréatique est normale, les modulateurs de la CFTR protégeront fort probablement cette fonction, ou retarderont son déclin.

Lignes directrices du groupe de travail composé de cliniciens FK canadiens portant sur la prescription d'un modulateur de la CFTR

Évaluation préalable au traitement modulateur

Idéalement, un test de sudation confirmant la maladie ou un génotypage de la FK doivent être tous deux effectués avant d'entreprendre un traitement modulateur, si de tels tests n'ont pas déjà été réalisés. On recommande la présence d'au moins deux mutations du *CFTR* connues pour causer la maladie et deux résultats distincts > 60 mmol/L au test de sudation avant de début du traitement. Les [tableaux 6a](#) et [6b](#) indiquent les évaluations cliniques de base à effectuer avant le début d'un traitement modulateur de la CFTR. Ils doivent être réalisés quand le patient est stable sur le plan clinique.

Instauration du traitement modulateur de la CFTR

Avant d'entreprendre un traitement modulateur de la CFTR, il est recommandé de bien éduquer les patients (et leurs aidants) et de leur donner tous les conseils requis à propos du traitement, en plus de leur offrir le suivi et la surveillance nécessaires par la suite. Il convient de confirmer la dose du modulateur en fonction de l'âge et de la fonction hépatique du patient, et du risque d'interactions avec d'autres médicaments avant le début du traitement. Cette dose devra être réévaluée si ces paramètres changent en cours de traitement. Dagenais et ses collègues ont réalisé une revue systématique dans laquelle ils résument les protocoles proposés 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 avant qu'elle soit augmentée par la suite⁵⁸.

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose ni de recourir à une posologie dégressive/progressive chez les patients qui passent d'un modulateur de la CFTR à l'association ELX-TEZ-IVA. Le patient prendra sa dernière dose du soir du modulateur initial, puis la première dose de l'association ELX-TEZ-IVA le matin suivant, puis poursuivra normalement par la suite. Deux semaines pourraient s'écouler avant que des effets soient observés quand on passe de l'association LUM-IVA à ELX-TEZ-IVA⁵⁹.

Les enfants qui atteignent 30 kg et qui devraient passer à la dose pour adultes pourraient devoir maintenir la dose moins élevée, car des effets indésirables comportementaux ont été observés durant cette transition.

Les patients peuvent présenter des effets indésirables après une augmentation de la dose en fonction de leur âge et de leur poids conformément aux recommandations du fabricant. Les cliniciens pourraient décider de revenir à la dose inférieure efficace chez les patients qui éprouvent des effets indésirables qui l'emportent sur les bienfaits associés à la dose plus élevée. Dans ce cas, une évaluation risques-bienfaits devra être effectuée, et si les critères d'évaluation de l'efficacité ne sont pas atteints, il faudra envisager d'augmenter la dose en fonction de l'âge et du poids du patient.

Réponse au traitement

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 de manière globale 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 potentielle du risque de déshydratation ou de coup de chaleur), il s'agit d'un biomarqueur de l'effet des modulateurs de la CFTR, et des essais ont montré que ce type de traitement est souvent associé à une réduction du chlorure dans la sueur. Des exceptions dans les effets observés des modulateurs de la CFTR sur la teneur en chlorure de la sueur sont possibles. Chez les porteurs de *N1303K*, comme c'est indiqué plus haut, il est possible de n'observer qu'un changement minime, voire nul, dans la teneur en chlorure de la sueur après le début du traitement par ELX-TEZ-IVA^{8,46,61}. On ne sait pas encore quelles autres mutations pourraient répondre de manière similaire ni quel est le fondement moléculaire de cette absence de réponse en présence d'une mutation *N1303K*.

Les études de suivi menées à long terme ont évalué les répercussions des modulateurs de la CFTR sur le taux de déclin du VEMS^{55,57,62,63}. 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^{55,57,62,64}. Des études longitudinales additionnelles sont requises pour comprendre les effets à long terme des traitements modulateurs sur la fonction respiratoire, en particulier l'association ELX-TEZ-IVA chez les patients de plus de 5 ans. Les patients fibro-kystiques présentent une bronchiectasie associée à l'infection chronique et des atteintes pulmonaires structurales qui influenceront sur le rétablissement et le tracé du VEMS. Des données probantes émergentes permettent de penser que les bienfaits du traitement pourraient persister au fil du temps. Le VEMS pourrait ne pas diminuer chez les patients sous ELX-TEZ-IVA, et on constate à la radiographie une atténuation de la bronchiectasie^{65,66}.

Chez les enfants de moins de 12 ans, le VEMS – qui n'est pas une mesure sensible des premiers signes de maladie pulmonaire – est souvent dans la plage de valeurs normales malgré la présence d'une maladie pulmonaire significative, comme le montrent les résultats de tests comme l'indice de clairance pulmonaire (ICP) et l'IRM⁶⁷. On ne peut donc pas s'attendre à constater un changement marqué du VEMS, même chez les patients qui tirent autrement des bienfaits du traitement. On ne peut pas non plus mesurer le VEMS chez les enfants de moins de 6 ans, et l'efficacité du traitement est difficile à évaluer en raison des symptômes respiratoires limités chez ce groupe d'âge. Chez les enfants de 2 à 5 ans, l'évaluation objective de la fonction respiratoire n'est pas fiable ni réalisée de manière systématique. Par conséquent, elle n'est pas utile pour mesurer la réponse thérapeutique. Le recours à l'ICP, comme le rapporte l'étude, n'est pas approuvé dans la pratique clinique au Canada. Par ailleurs, la tomodensitométrie requiert une anesthésie, et un tel examen n'est pas recommandé dans la pratique clinique courante.

La cohorte des 2 à 5 ans, comme pour les patients plus âgés, devrait tirer des bienfaits du traitement en regard des exacerbations de la maladie pulmonaire, du recours aux antibiotiques, du poids et de l'état nutritionnel, et de la qualité de vie. Dans la pratique clinique, des patients ont dit se sentir mieux, ressentir moins de symptômes – comme la toux et l'essoufflement – avoir moins de

difficulté à maintenir un poids santé, s'absenter moins de l'école ou du travail en raison d'une exacerbation nécessitant l'hospitalisation et connaître une stabilisation de la maladie.

La modélisation des répercussions d'un traitement modulateur de la CFTR et l'expérience en pratique courante 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^{7,68}. 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. Après avoir débuté le traitement, 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 terme⁶⁸.

Il faut aussi tenir compte des troubles comorbides accompagnant la FK. Bien qu'ils ne soient pas rapportés dans les essais 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 FK⁶⁹⁻⁷³. En outre, un effet d'intérêt particulier est le rétablissement de la fonction pancréatique. Quarante-vingt-quinze pour cent des patients fibro-kystiques ont une insuffisance pancréatique. L'instauration précoce d'un traitement modulateur a entraîné le rétablissement de cette fonction, d'après les observations.

Des données laissent croire que certains sujets répondent aux traitements modulateurs et d'autres n'y répondent pas, ou très peu⁷⁴. 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 de la fréquence 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'ICP (quand ce test est offert), obtenue en période de stabilité clinique, chez les personnes de 6 ans ou plus
2. Prévention des exacerbations pulmonaires ou réduction de leur fréquence
3. Stabilisation de la fonction respiratoire au fil du temps (p. ex. atténuation du déclin usuel de la fonction respiratoire dans la FK)
4. Réduction ou stabilisation des symptômes respiratoires
5. Aucune détérioration de l'état nutritionnel ou de la croissance, ou une amélioration
6. Amélioration des scores de la qualité de vie
7. Réduction de la teneur en chlorure de la sueur

Les réponses secondaires observées sous modulateurs de la CFTR sont notamment :

1. Réduction au minimum des complications de la FK ou renversement de celles-ci
2. Modifications à la fonction psychosociale
3. Possibilité d'aller à l'école/à l'université ou au travail, avec un minimum de perturbations
4. Allègement du fardeau des soins et réduction du nombre de médicaments requis pour le maintien de la santé
5. Modification du cours de la maladie

Traitement concomitant

Actuellement, tous les patients chez qui un traitement par un modulateur de la CFTR est instauré doivent poursuivre le traitement standard 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 des changements dans les soins de la FK peuvent être apportés en toute sécurité, le cas échéant, après le début d'un traitement modulateur. Tout changement apporté dans le plan de traitement doit être revu après 12 mois sous traitement modulateur.

Les tableaux [6a](#) et [6b](#) indiquent le calendrier des évaluations cliniques et de la surveillance recommandées chez les patients à qui l'on a prescrit un traitement modulateur de la CFTR.

Réponse au traitement

On s'attend à ce que les répondants de 6 ans ou plus

connaissent après : 3 mois

une amélioration absolue du VEMS prédit $\geq 5\%$, mesuré en période de stabilité clinique

ou

une diminution de la teneur en chlorure de la sueur de 20 % ou de 20 mmol/L p/r au départ

ou

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 (c.-à-d. la différence minimale cliniquement importante)

12 mois

Aucun effet indésirable limitant le traitement ou d'enjeu lié à l'innocuité du médicament **et** au moins un des critères suivants :

une réduction des exacerbations de la maladie pulmonaire (antibiothérapie i.v. ou orale) de 20 %

ou

une stabilisation du taux de déclin de la fonction respiratoire, supérieure à celle de départ

ou

aucune détérioration ou une amélioration de l'état nutritionnel et une normalisation de la croissance et de l'alimentation

ou

une amélioration d'après les résultats radiologiques ou une stabilité d'après la tomодensitométrie

Chez les enfants de 2 à 5 ans, étant donné qu'il est difficile d'obtenir des données cliniques objectives, la réponse thérapeutique devrait être évaluée par le médecin traitant la FK. Les évaluations cliniques de routine réalisées dans le cadre des soins standard et en fonction de l'âge du patient viendront appuyer l'évaluation de la réponse.

Le [tableau 7](#) résume les changements qui devraient être obtenus dans les résultats chez les répondants aux modulateurs de la CFTR.

Surveillance

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 [6a](#) et [6b](#). Les cliniques devraient suivre le calendrier proposé pour mesurer la réponse au traitement.

Effets indésirables

Après l'instauration d'un traitement modulateur de la CFTR et lorsque la posologie est ajustée à la hausse en fonction de l'âge et du poids, il est important de s'assurer de l'innocuité du traitement et de surveiller l'apparition d'effets indésirables ([tableau 8](#)). Une revue systématique des résultats liés à l'innocuité rapportés lors d'études menées dans la pratique courante sur les quatre modulateurs de la CFTR commercialisés a été publiée antérieurement et constitue une excellente source de référence, or il y a très peu de rapports sur l'expérience tirée de la pratique courante à long terme, surtout avec l'association ELX-TEZ-IVA⁷⁵. Par conséquent, une pharmacovigilance rigoureuse des effets indésirables attendus et inattendus s'impose après la commercialization.

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 les modulateurs ont été bien tolérés dans le passé. Elles nécessitent rarement le changement du traitement modulateur, mais une surveillance fréquente est de mise, par prudence. Le degré d'élévation des transaminases et de la bilirubine déterminera le besoin d'interrompre le traitement modulateur, de réduire la dose ou de mettre fin au traitement ([tableau 9](#)). Il convient de mesurer les enzymes hépatiques un mois après le début du traitement, tous les trois mois pendant la première année (et au besoin), puis au moins une fois par année par la suite (une surveillance plus fréquente est recommandée chez les patients qui ont connu des élévations). Des recommandations ont été formulées concernant l'ajustement posologique empirique chez les personnes atteintes d'une maladie hépatique modérée ou sévère associée à la FK²⁸. 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. Toutefois, des données tirées de la pratique courante ont montré que des variations des taux de transaminases sous traitement modulateur mènent rarement à une atteinte hépatique^{76,9} et peuvent être gérées par l'interruption du traitement ou un ajustement posologique.

ii) Éruption cutanée ou réactions d'hypersensibilité (dermatologiques)

Une éruption cutanée survient relativement souvent après le début du traitement modulateur. Cet effet a été signalé lors d'études menées dans la pratique courante portant sur l'IVA, l'association LUM-IVA ou l'association TEZ-IVA. Des manifestations 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. De rares cas de réactions d'hypersensibilité retardées ont aussi été rapportés. L'incidence des éruptions cutanées rapportée dans les essais cliniques était 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.

La plupart des cas d'éruption cutanée sont légers et se résorbent d'eux-mêmes. Peu de sujets doivent interrompre le traitement ou y mettre fin en raison d'une éruption cutanée ou de réactions d'hypersensibilité. En cas d'interruption ou de cessation du traitement en raison d'une éruption cutanée ou d'une réaction d'hypersensibilité, il est possible de refaire l'essai du traitement modulateur sous étroite surveillance une fois les symptômes disparus, si cela est jugé approprié (*Journal of Cystic Fibrosis*, 2024). Des protocoles de désensibilisation ont été publiés à ce sujet⁷⁷⁻⁸⁰, autrement les cliniques de FK peuvent adopter d'autres stratégies guidées par la pratique clinique courante.

iii) Déclin du VEMS et aggravation des symptômes respiratoires

Des effets secondaires de nature respiratoire, incluant l'oppression thoracique, la dyspnée et le déclin du pourcentage du VEMS prédit ont été rapportés avec l'association LUM-IVA, mais non avec les autres modulateurs sur le marché. Les bronchodilatateurs pourraient atténuer l'oppression thoracique, la respiration sifflante et la difficulté à respirer chez certains sujets. L'atténuation ou la disparition des symptômes survient généralement de 1 à 4 semaines après le début du traitement, mais les symptômes et le VEMS prédit sous les valeurs de départ pourraient persister plus longtemps. On peut devoir réduire la dose ou cesser le traitement par LUM-IVA chez certains patients afin de faire disparaître ces symptômes.

iv) Effets indésirables gastro-intestinaux

Les symptômes suivants ont été signalés dans des études menées en pratique courante, mais ont rarement entraîné l'arrêt du traitement : douleurs abdominales, diarrhée, constipation, 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 optimiser leur hygiène intestinale et éliminer la constipation avant l'instauration du traitement. De plus, ils doivent faire l'objet d'une surveillance étroite après le début du traitement. Selon plusieurs rapports produits, des patients sous modulateur dont la fonction pancréatique s'était rétablie (selon l'élastase fécale) seraient exposés à un risque accru de pancréatite⁸¹.

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 pour cent 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 pour cent 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 imprécis³⁴.

Plus récemment, on a signalé des cas bénins d'hypertension intracrânienne chez des patients sous modulateurs lesquels, dans certains cas, pourraient avoir un lien avec l'hypervitaminose A. Une interruption du traitement a été requise pour certains, alors que pour d'autres, les symptômes se sont résorbés après une diminution du supplément vitaminique⁷³.

vi) Créatinine kinase (CK)

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 inconnue, certains cas peuvent être suffisamment graves pour nécessiter l'interruption ou l'arrêt définitif du traitement.

vii) Effets indésirables neuropsychiatriques/sur la santé mentale

On se penche de plus en plus sur la santé mentale au sein de la collectivité de la FK, étant donné la prévalence élevée des troubles de cette nature au sein de cette population comparativement à la population générale^{82,83}. Des cas de répercussions sur la santé mentale 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 ce traitement. Les effets neuropsychiatriques incluent les sautes d'humeur, l'anxiété, la fatigue, les perturbations neurocognitives (« brouillard mental ») et le suicide^{47,84-86}.

Les résultats d'une étude récente ont indiqué qu'il n'y avait aucun lien de causalité entre l'association ELX-TEX-IVA et les épisodes de dépression et les idées suicidaires/tentatives de suicide. Des études cliniques de longue durée et des études observationnelles additionnelles doivent être menées. Il est essentiel d'observer les changements à la santé mentale et d'en prendre conscience, y compris de potentielles conséquences sur le comportement et une augmentation de l'anxiété, comme cela a été observé récemment chez certains patients FK.

En Europe, le libellé de la monographie de l'association ELX-TEZ-IVA a été modifié récemment pour inclure la dépression en tant qu'effet indésirable possible⁸⁷. Cet effet survient habituellement dans les trois premiers mois du traitement ou en présence d'antécédents de troubles psychiatriques. Le dépistage des troubles de santé mentale à trois reprises au cours de la première année du traitement modulateur et annuellement par la suite est recommandé (tableau 2a)

Une clinique de FK canadienne a publié un article sur son expérience avec un protocole conçu pour la prise en charge et la surveillance des patients dont la santé mentale se détériore après le

début de l'association ELX-TEZ-IVA et chez qui la dose doit être ajustée^{84,85}. Le risque d'interactions médicament-médicament notables entre LUM-IVA et certains agents psychotropes (p. ex. antidépresseurs, anti-anxiolytiques, antipsychotiques, stabilisateurs de l'humeur) doit être évalué chez les patients qui prennent au moins un de ces médicaments, avant le début du modulateur⁸².

viii) Cataractes

Des cas d'opacification du cristallin et de cataractes non congénitales ont été signalés chez des patients pédiatriques traités par un schéma à base d'ivacaftor³⁵. 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 au début du traitement et lors du suivi (voir les tableaux [6a](#) et [6b](#)).

Interruption d'un modulateur de la CFTR

Les professionnels de la santé et les patients cherchent souvent à trouver l'équilibre entre la résolution/la réduction au minimum des effets indésirables tout en maintenant les bienfaits de la poursuite du traitement modulateur de la CFTR et en évitant l'aggravation considérable de l'état clinique en mettant fin au traitement. Les patients pourraient avoir besoin d'ajuster la posologie à la baisse ou d'interrompre le traitement modulateur de la CFTR, ou même de cesser ce traitement de façon permanente. C'est le cas en particulier pour les patients qui subissent des effets indésirables de nature cutanée, hépatique ou neurocognitive, comme indiqué en détail ci-dessus.

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, au cas par cas. Les interruptions suggérées de la dose sont détaillées au tableau 10. De plus, la mesure de la teneur en chlorure de la sueur peut être utile pour évaluer le degré de modulation de la CFTR avec la dose réduite⁵².

Dans certains cas, à la reprise du traitement modulateur de la CFTR, la posologie pourrait devoir être réduite avant d'être augmentée graduellement. Un suivi étroit est requis pour déceler le retour des effets indésirables, et le rapport risques-bienfaits doit être évalué avant chaque augmentation posologique. Dans certains cas, la dose indiquée pour l'âge et le poids pourrait ne pas être atteignable, et la posologie réduite pourrait devoir être conservée. La décision de poursuivre le traitement à la dose tolérée, tout en conservant l'équilibre entre les critères d'efficacité et les effets indésirables, doit être revue sur une base individuelle par le médecin prescripteur.

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 x LSN) ou 3 x LSN pour le taux de transaminases et de bilirubine (> 2 x LSN)
2. Réactions allergiques au traitement et échec de la désensibilisation

3. Effets indésirables neuropsychiatriques/sur la santé mentale

En fin de compte, le profil risques-bienfaits de l'arrêt du traitement doit être pris en compte, 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, n'observent pas le traitement ou ne respectent pas les rendez-vous de suivi. La décision de mettre fin au traitement doit être prise par le médecin traitant, selon son jugement, quand l'état du patient est stable sur le plan clinique, après un examen de l'ensemble des données cliniques, et après l'évaluation des troubles comorbides et la prise en compte des problèmes de non-observance.

Interactions médicament-médicament

Il est important d'évaluer les interactions ([figure 1](#))⁸⁸ 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 sériques³⁴. 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^{12,18,22,28}. 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. 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). Il s'agit d'un point important à prendre en compte chez les patients qui passent de LUM-IVA à soit TEZ-IVA ou ELX-TEZ-IVA, en particulier chez les patients qui prennent un substrat du CYP3A et/ou des UGT en concomitance. Après l'arrêt de LUM-IVA et la fin de son effet inducteur sur ces enzymes, certains médicaments qui sont aussi des substrats de ces enzymes pourraient devoir être réduits afin de diminuer le risque de toxicité. De plus, l'arrêt de LUM-IVA peut élargir les options de traitement de rechange dans l'éventualité où l'on doit éviter certains médicaments en raison de l'effet inducteur du lumacaftor (p. ex. contraceptifs hormonaux pour les femmes).

Points particuliers à prendre en compte chez les patients sous IVA, LUM-IVA ou TEZ-IVA

Étant donné que Santé Canada a approuvé l'association ELX-TEZ-IVA pour les porteurs d'une mutation du *CFTR F508del*/toute mutation âgés de 2 ans ou plus, certains enfants poursuivront le traitement par LUM-IVA ou IVA, et certains adultes poursuivront le traitement par IVA.

Les données montrent que l'association ELX-TEZ-IVA entraîne des résultats supérieurs à ceux obtenus avec l'association TEZ-IVA chez des patients porteurs de deux copies de la *F508del*¹¹. 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 obtenus⁸⁹. On croit que les patients sous LUM-IVA connaîtront une amélioration du VEMS semblable à celle obtenue par ceux qui étaient sous TEZ-IVA.

Tous les patients sous IVA, LUM-IVA ou TEZ-IVA devraient avoir la possibilité de passer à la trithérapie ELX-TEZ-IVA, s'ils y sont admissibles. Les 10 mutations indiquées pour l'IVA au Canada figurent sur la liste des 177 mutations qui répondent au traitement par ELX-TEZ-IVA, selon l'indication approuvée par la FDA des États-Unis, et les patients qui passent de l'IVA à la trithérapie pourraient en tirer des bienfaits cliniques additionnels. Veuillez prendre connaissance des importantes interactions médicament-médicament ci-dessous à prendre en compte lors de la transition de l'association LUM-IVA à la trithérapie.

Grossesse, allaitement et traitement modulateur de la CFTR

Les modulateurs de la CFTR peuvent améliorer la fertilité chez les femmes FK^{90,91} 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 ou qui envisagent un tel traitement utilisent une méthode de contraception fiable 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.

Les modulateurs de la CFTR traversent la barrière placentaire⁹² et peuvent être décelés dans le lait maternel des femmes qui suivent ce traitement⁹³. Les risques et les bienfaits potentiels du traitement modulateur de la CFTR pendant la grossesse et l'allaitement doivent faire l'objet d'une discussion, idéalement avant la grossesse. L'expérience dans la pratique courante est limitée; des rapports/séries de cas et une enquête internationale ont montré que les modulateurs de la CFTR semblent être bien tolérés pendant la grossesse^{94,95}. L'arrêt des modulateurs de la CFTR a été associé à un déclin significatif de l'état clinique de la mère, ayant nécessité la reprise de ce traitement chez certaines femmes qui y avaient mis fin durant la grossesse⁹⁵.

La plupart des cliniciens sont toutefois à l'aise de poursuivre le traitement modulateur⁸⁴, et certaines femmes le poursuivent jusqu'au 2^e trimestre. La décision de poursuivre ou d'interrompre le traitement modulateur au cours de la grossesse doit être prise en prenant en compte des risques pour la mère et pour l'enfant à naître⁸⁴.

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 ou qui ont été allaités (voir le tableau [6a](#) pour le calendrier des examens recommandés).

Un rapport produit en 2021 a montré un risque de résultat faux négatif au dépistage néonatal de la FK chez des nourrissons fibro-kystiques nés de mères sous traitement modulateur. On recommande donc le dépistage de mutations du gène *CFTR* chez tous les nourrissons nés de mères sous traitement modulateur pendant la grossesse^{63,64}.

De récentes recommandations canadiennes ont été conçues afin d'assurer le suivi des grossesses et des nouveau-nés de femmes qui reçoivent un modulateur de la CFTR^{96,97}. Elles renferment des conseils sur les analyses sanguines, le dépistage néonatal et les examens ophtalmologiques qui devraient être réalisés pendant la période de suivi du nourrisson.

Patients FK qui ont subi une transplantation pulmonaire

La transplantation pulmonaire peut être 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 extrapulmonaires de la FK, comme la rhinosinusite chronique et la maladie gastrointestinale⁹⁸. 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 intervention^{99,102}.

Des données probantes émergent au sujet de l'usage de l'association ELX-TEZ-IVA après une transplantation pulmonaire depuis son arrivée sur le marché¹⁰³⁻¹⁰⁶. Des interactions médicament-médicament entre les modulateurs de la CFTR et les immunosuppresseurs, comme les inhibiteurs de la calcineurine, sont à prévoir¹⁰⁷. 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, toutefois les effets extrapulmonaires pourraient être pertinents. 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.

Patients FK qui ont subi une transplantation hépatique

La transplantation du foie peut être une option pour les personnes qui présentent une maladie hépatique en phase terminale associée à la FK. Les données dont on dispose au sujet du recours aux modulateurs de la CFTR après une transplantation hépatique sont limitées. Il est important de prendre en compte le risque de lésion hépatique et d'interactions médicament-médicament avec les immunosuppresseurs avant d'utiliser un modulateur de la CFTR au sein de cette population.

La plupart des données dont on dispose au sujet du recours aux modulateurs de la CFTR après une transplantation hépatique portent sur l'association ELX-TEZ-IVA. En fonction des données probantes dont on dispose, de nombreux patients ayant subi une telle intervention tolèrent le traitement et ne subissent pas d'effets toxiques de nature hépatique. Si les enzymes hépatiques augmentent après l'instauration du traitement modulateur, cette augmentation pourrait être légère, et les valeurs pourraient se stabiliser par la suite. Une interruption ou une réduction de la dose du modulateur pourrait parvenir à maîtriser efficacement une élévation plus préoccupante des enzymes hépatiques. Certains patients pourraient toutefois devoir cesser le traitement. On pourrait devoir ajuster la dose d'immunosuppresseur après le début du traitement modulateur afin de maintenir les concentrations thérapeutiques visées.

Chez les patients ayant subi une transplantation hépatique, il faut décider si le traitement sera instauré à une dose complète ou réduite, et suivre de près les résultats de la fonction hépatique, ainsi que les interactions possibles avec les immunosuppresseurs, ce qui exige une collaboration étroite entre l'équipe de soins de la FK et celle chargée des soins entourant la transplantation^{108,112}.

Autres points à prendre en compte

Critères médicaux/couverture du médicament

Les régimes d'assurance publics et privés se fondent sur les critères médicaux de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) et, au Québec, de l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS). Ces critères sont généralement mis à jour quand des changements surviennent aux indications approuvées par Santé Canada. Les critères sont généralement uniformes entre les régimes publics et privés, mais le pourcentage et la durée de la couverture peuvent varier d'un régime à un autre. On recommande par conséquent que les professionnels de la santé collaborent avec les patients afin de déterminer le degré et la durée de couverture qui leur sont offerts. Les patients pourraient devoir payer une franchise, une prime ou une coassurance pour accéder à leur traitement modulateur.

Recours aux modulateurs de la CFTR de manière non conforme au libellé en présence de mutations non indiquées

Étant donné le profil d'innocuité établi des modulateurs actuellement approuvés, en fonction des deux essais cliniques ayant servi à l'approbation des indications par Santé Canada et des données probantes tirées de la pratique courante auprès de patients sous modulateurs depuis plusieurs années, en plus des données de laboratoire, des données d'essais cliniques et des données de la pratique courante recueillies auprès de nombreux porteurs de mutations autres que la *F508del*, il

est raisonnable d'envisager le recours aux modulateurs de la CF de manière non conforme à leur monographie respective chez des porteurs de mutations non indiquées actuellement au Canada.

On ne sait pas encore si les régimes publics et privés donneront accès aux porteurs de mutations rares susceptibles de répondre aux traitements modulateurs qui ne sont pas approuvées par Santé Canada et recommandées par les organismes canadiens d'évaluation des technologies de la santé. Ceci est particulièrement vrai pour ceux qui pourraient répondre à Trikafta et qui pourraient être porteurs d'une mutation qui ne figure pas à la liste des 177 approuvées par la FDA. Les régimes publics et privés canadiens s'appuient fortement sur les recommandations formulées par les organismes de réglementation du Canada, soit l'ACMTS et l'INESSS. Les recommandations de l'ACMTS sont non contraignantes : les régimes publics et privés canadiens peuvent décider d'élargir l'accès aux modulateurs. Plus d'efforts sont requis pour promouvoir cet accès.

La question de l'accès élargi peut être compliquée à débattre en raison du manque de données tirées d'essais cliniques ou de données *in vitro*. On estime qu'environ 70 Canadiens porteurs de mutations ultrarares, de mutations dont la réponse à l'ELX-TEZ-IVA n'a pas encore été entièrement caractérisée ou dont les mutations n'ont pas été identifiées n'ont pas accès aux modulateurs en vertu de la réglementation. Par conséquent, les professionnels de la santé doivent militer en faveur de l'accès de ces patients au moyen des régimes d'assurance privés et publics. Le Programme de thérapie individualisée de la fibrose kystique ([PTIFK](#)) est une ressource pouvant servir à montrer la réponse d'un patient donné au traitement, et peut contribuer à donner un accès à certains de ces patients.

Sommaire

L'homologation soutenue des modulateurs de la CFTR par Santé Canada marque une étape dans les soins de la FK au Canada, 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 pratique clinique courante suggèrent que les modulateurs de la CFTR ralentiront l'évolution de la maladie, réduiront la mortalité et amélioreront la qualité de vie. Les modulateurs de la CFTR doivent être instaurés au plus jeune âge que possible chez tous les patients admissibles en vue de prévenir l'évolution de la maladie pulmonaire et d'autres troubles comorbides liés à la FK.

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 stratégies posologiques pour minimiser les effets indésirables doivent être poursuivies, et des mesures de la teneur en chlorure de la sueur peuvent être utiles pour déterminer l'efficacité du modulateur de la CFTR. Il faut mettre fin au traitement modulateur chez des patients qui éprouvent des effets indésirables significatifs, qui sont jugés comme non répondeurs au traitement après un an d'essai, ou qui n'observent pas le traitement ou ne peuvent pas respecter les rendez-vous de suivi, malgré toutes les stratégies de soutien qui existent. Ultiment, la décision de poursuivre le traitement modulateur sera guidée par la préférence du patient et les recommandations cliniques. Les données

sur l'efficacité doivent être recueillies dans le cadre du Registre canadien sur la fibrose kystique ou d'une étude prospective.

Il faut prendre en compte les porteurs de mutations rares du *CFTR* qui pourraient tirer des bienfaits à la suite de l'essai d'un traitement modulateur.

Tableaux et figures

Tableaux 1a à d- Recommandations posologiques des modulateurs en fonction du poids et de l'âge

Tableau 1a- Éléxacaftor-tézacaftor-ivacaftor (Trikafta^{MD})

Âge	Poids	Posologie standard
2 à < 6 à	< 14 kg	1 sachet de granulés d'éléxacaftor à 80 mg/tézacaftor à 40 mg/ivacaftor à 60 mg, PO, chaque matin ET 1 sachet de granulés d'ivacaftor à 59,5 mg, PO, chaque soir
	≥ 14 kg	1 sachet de granulés d'éléxacaftor à 100 mg/tézacaftor à 50 mg/ivacaftor à 75 mg, PO, chaque matin ET 1 sachet de granulés d'ivacaftor à 75 mg, PO, chaque soir
6 à < 12 ans	< 30 kg	2 comprimés, chacun contenant de l'éléxacaftor à 50 mg/tézacaftor à 25 mg/ivacaftor à 37,5 mg, PO, chaque matin ET 1 comprimé d'ivacaftor à 75 mg, PO, chaque soir
	≥ 30 kg	2 comprimés, chacun contenant de l'éléxacaftor à 100 mg/tézacaftor à 50 mg/ivacaftor à 75 mg, PO, chaque matin ET 1 comprimé d'ivacaftor à 150 mg, PO, chaque soir
12 ans ou plus	N.A.	2 comprimés, chacun contenant de l'éléxacaftor à 100 mg/tézacaftor à 50 mg/ivacaftor à 75 mg, PO, chaque matin ET 1 comprimé d'ivacaftor à 150 mg, PO, chaque soir

** Indication *F508del* / toute mutation

Éléxacaftor-tézacaftor-ivacaftor (Trikafta^{MD})

Personnes atteintes de fibrose kystique (FK) âgées de 2 ans ou plus qui présentent au moins une copie de la mutation *F508del*.

Tableau 1b- Ivacaftor (Kalydeco^{MD})

Âge	Poids	Posologie standard
2 mois à < 4 mois	≥ 3 kg	1 sachet (granulés d'ivacaftor à 13,4 mg), PO, 2 f.p.j.
4 mois à < 6 mois	≥ 5 kg	1 sachet (granulés d'ivacaftor à 25 mg), PO, 2 f.p.j.
6 mois ou plus	≥ 5 kg à < 7 kg	1 sachet (granulés d'ivacaftor à 25 mg), PO, 2 f.p.j.
	≥ 7 kg à < 14 kg	1 sachet (granulés d'ivacaftor à 50 mg), PO, 2 f.p.j.
	≥ 14 kg à < 25 kg	1 sachet (granulés d'ivacaftor à 75 mg), PO, 2 f.p.j.

6 ans ou plus	≥ 25 kg	1 comprimé (ivacaftor à 150 mg), PO, 2 f.p.j.
----------------------	---------	---

**Mutation d'activation (classe III) variant, *R117H*

Ivacaftor (Kalydeco^{MD})

Personnes atteintes de fibrose kystique (FK) âgées de 2 mois ou plus qui présentent au moins une copie d'une mutation *CFTR* parmi celles-ci :

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>
	<i>R117H</i>		

Tableau 1c- Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi^{MD})

Âge	Poids	Posologie standard
1 à < 2 ans	7 à < 9 kg	1 sachet (granulés de lumacaftor à 75 mg/ivacaftor à 94 mg), PO, 2 f.p.j.
	9 à < 14 kg	1 sachet (granulés de lumacaftor à 100 mg/ivacaftor à 125 mg), PO, 2 f.p.j.
	≥ 14 kg	1 sachet (granulés de lumacaftor à 150 mg/ivacaftor à 188 mg), PO, 2 f.p.j.
2 à 5 ans	< 14 kg	1 sachet (granulés de lumacaftor à 100 mg/ivacaftor à 125 mg), PO, 2 f.p.j.
	≥ 14 kg	1 sachet (granulés de lumacaftor à 150 mg/ivacaftor à 188 mg), PO, 2 f.p.j.
6 à 11 ans	N.A.	2 comprimés (lumacaftor à 100 mg/ivacaftor à 125 mg), PO, 2 f.p.j.
12 ans ou plus	N.A.	2 comprimés (lumacaftor à 200 mg/ivacaftor à 125 mg), PO, 2 f.p.j.

** Indication *F508del / F508del*

Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi^{MD})

Personnes atteintes de fibrose kystique (FK) qui sont homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*.

Tableau 1d- Tézacaftor/Ivacaftor (Symdeko^{MD})

Âge	Posologie standard
12 ans ou plus	1 comprimé (tézacaftor à 100 mg/ivacaftor à 150 mg), PO, chaque matin ET 1 comprimé d'ivacaftor à 150 mg, PO, chaque soir

** Indication *F508del / F508del*, *F508del /* mutation à FR

Tézacaftor/Ivacaftor (Symdeko^{MD})

Personnes atteintes de fibrose kystique (FK) qui sont homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*

OU

Nom de la mutation à fonction résiduelle	Hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> et :		
	<i>P67L</i>	<i>A455E</i>	<i>P67L</i>
	<i>D110H</i>	<i>D579G</i>	<i>D110H</i>
	<i>R117C</i>	<i>711+3A→G</i>	<i>R117C</i>
	<i>L206W</i>	<i>S945L</i>	<i>L206W</i>
	<i>R352Q</i>	<i>S977F</i>	<i>R352Q</i>

Tableau 2: Mutations rares étudiées dans le cadre de l'essai clinique de Vertex (aucune mutation *F508del*)

L'analyse par variante a montré une cohérence entre les variantes^a

	n	ppFEV1	n	Chlorure de sueur	n	Score CFQ-R RD
		Changement moyen (SD) (points de pourcentage)		Changement moyen (SD) (mmol/L)		Changement moyen (SD) (points)
		ELX / TÉZIVA		ELX / TÉZIVA		ELX / TÉZIVA
<i>3849+10KBC>T^b</i>	30	11.6 (8.8)	30	-16.4 (9.6)	30	17.7 (19.4)
<i>2789+5G>A^b</i>	26	5.8 (7.9)	25	-16.4 (13.3)	26	17.5 (18.7)
<i>3272-26A>G^b</i>	23	8.8 (8.9)	25	-13.1 (7.8)	25	18.1 (20.6)
<i>D1152H</i>	18	3.4 (5.1)	18	-9.3 (7.3)	19	12.7 (18.8)
<i>R347P</i>	17	9.8 (9.9)	18	-38.5 (15.2)	18	13.6 (17.9)
<i>L206W</i>	13	3.9 (5.6)	15	-43.5 (18.0)	14	11.7 (18.9)
<i>A455E</i>	12	8.6 (9.2)	14	-33.3 (11.2)	14	19.5 (15.7)
<i>R1066H</i>	6	4.6 (7.4)	6	-59.2 (14.6)	6	10.4 (13.8)

<i>G85E</i>	29	12.4 (11.9)	33	-37.3 (17.6)	32	23.4 (20.2)
<i>M1101K</i>	8	12.0 (9.5)	8	-49.2 (19.0)	8	31.4 (17.8)
<i>R347H</i>	5	5.7 (6.1)	5	-21.3 (4.5)	5	8.1 (23.2)
<i>L1077P</i>	5	17.3 (10.0)	<5	--	<5	--

^a Les résultats sont indiqués lorsqu'au moins 5 participants présentaient cette variante dans le groupe de traitement actif.

^b Variants d'épissage non canoniques

CFQ-R RD : Cystic fibrosis Questionnaire-Revised Respiratory Domain (Questionnaire sur la mucoviscidose - Domaine respiratoire révisé) ; **ppFEV1** : pourcentage du volume expiratoire forcé prédit en 1 seconde ; **SD** : déviation standard.

Tableau 3: Mutations approuvées par la FDA des É.-U., à des fins de référence

Type de modulateur	Lien vers les mutations approuvées par la FDA
Éléxacaftor/Tézacaftor/Ivacaftor (Trikafta^{MD})	https://www.cff.org/sites/default/files/2022-02/Trikafta-Approved-Mutations.pdf
Tézacaftor/Ivacaftor (Symdeko^{MD})	https://www.cff.org/sites/default/files/2022-02/Symdeko-Approved-Mutations.pdf
Ivacaftor (Kalydeco^{MD})	https://www.cff.org/sites/default/files/2022-02/Kalydeco-Approved-Mutations.pdf

Tableau 4a: Programme d'accès humanitaire français – réponse au traitement par ETI des mutations approuvées ou non par la FDA

Mutations approuvées par la FDA	Mutations non approuvées par la FDA
S364P	N1303K
R347P	R334W
H1085R	R1066C
G85E	A561E
I601F	3041-15T>G
M1101K	T1086I
S492F	Q552P
R74W;V201M;D1270N	1341G>A
D1152H	4374+1G>A
S549N	1717-1G>A
S977F	2789+5G>A

I601F	3849+10kb C>T
S549N	
G551D	
D1152H	

Source: (49)

Tableau 4b: Programme d'accès humanitaire français : mutations n'ayant pas répondu

Allèle 1	Allèle 2
2789+5G>A	3120+1G>A
2789+5G>A	2789+5G>A
2789+5G>A	K710X
1811+1.6kb A>G	1811+1.6kb A>G
4096-3C>G	4096-3C>G
L558S	2183 AA>G
c.2989-313A>T	2942 insT
I507del	711+1G>T
I507del	R553X
K464N	3659delC
1717-1G>A	3659delC
M1T	M1T
357delC	357delC
c.3469-2880_3717+2150del	c.3469-2880_3717+2150del
711+1G>T	711+1G>T
1525-1G>A	1525-1G>A
2183AA>G	2183AA>G
3120+1G>A	3120+1G>A
Q493X	2183AA>G
G542X	2183AA>G
G542X	4271delC
G542X	1717-1G>A
G542X	G542X
R553X	394delTT
R553X	1717-1G>A
R553X	4374+1G>T
R1162X	3129delAATT
W846X	4374+1G>A/3170delA

W846X	3791delC
W1282X	1078delT
W1282X	W1282X
Y122X	Y122X

Source: (49)

Tableau 5: Réponse à l'ETI selon les données *in vitro* approuvées par la FDA des É.-U.

Mutations de l'essai <i>in vitro</i>	Mutations de l'essai <i>in vitro</i>	Mutations de l'essai <i>in vitro</i>	Mutations de l'essai <i>in vitro</i>
3141del9	G1349D	L453S	R75Q
546insCTA	G178E	L967S	R792G
A1006E	G178R	L997F	R933G
A1067T	G194R	M1101K	S1159F
A120T	G194V	M152V	S1159P
A234D	G27R	M265R	S1251N
A349V	G314E	M952I	S1255P
A455E	G463V	M952T	S13F
A46D	G480C	P205S	S341P
A554E	G551D	P574H	S364P
D110E	G551S	P5L	S492F
D110H	G576A	P67L	S549N
D1152H	G576A;R668C†	Q1291R	S549R
D1270N	G622D	Q237E	S589N
D192G	G628R	Q237H	S737F
D443Y	G85E	Q359R	S912L
D443Y;G576A;R668C†	G970D	Q98R	S945L
D579G	H1054D	R1066H	S977F
D614G	H1085P	R1070Q	T1036N
D836Y	H1085R	R1070W	T1053I
D924N	H1375P	R1162L	T338I
D979V	H139R	R117C	V1153E
E116K	H199Y	R117G	V1240G
E193K	H939R	R117H	V1293G
E403D	I1027T	R117L	V201M
E474K	I1139V	R117P	V232D

E56K	I1269N	R1283M	V456A
E588V	I1366N	R1283S	V456F
E60K	I148T	R170H	V562I
E822K	I175V	R258G	V754M
E92K	I336K	R31L	W1098C
F1016S	I502T	R334L	W1282R
F1052V	I601F	R334Q	W361R
F1074L	I618T	R347H	Y1014C
F1099L	I807M	R347L	Y1032C
F191V	I980K	R347P	Y109N
F311del	K1060T	R352Q	Y161D
F311L	L1077P	R352W	Y161S
F508C	L1324P	R553Q	Y563N
F508C;S1251N†	L1335P	R668C	
F575Y	L1480P	R74Q	
G1061R	L15P	R74W	
G1069R	L165S	R74W;D1270N†	
G1244E	L206W	R74W;V201M;D1270N†	
G1249R	L320V	R74W;V201M†	
G126D	L346P	R751L	

† Mutations complexes/composées où un seul allèle du gène CFTR a plusieurs mutations; elles existent sans égard à la présence de mutations sur l'autre allèle.

Source: https://pi.vrtx.com/files/uspi_elexacaftor_tezacaftor_ivacaftor.pdf

Tableau 6a: 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, GPT, SGOT, PhoA, GGT, bilirubine, CK	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
Revue de l'innocuité ^f	X	X	X	X	X	X
Revue des médicaments prescrits ^h	X		X	X	X	X
Test de sudation	X		X			X
CFQ-R : domaine de la fonction respiratoire ^g	X	X	X	X	X	X
Spirométrie/ICP ^{a,b}	X	X	X	X	X	X
Thomodensitométrie 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					
<p>^a L'ICP doit être mesuré quand c'est possible au départ, après 3 mois et après 12 mois (outil de recherche clinique utilisé uniquement dans les cliniques qui mènent des projets de recherche).</p> <p>^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.</p> <p>^c Échantillons obtenus par expectorations ou écouvillon de toux.</p> <p>^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.</p> <p>^e Questionnaires PHQ-9 et GAD-7 pour les patients de 12 ans ou plus, tous les six mois (tous les 3 mois en cas de scores anormaux).</p> <p>^f Manifestations à surveiller : éruption cutanée, syndrome occlusif intestinal distal, pancréatite, santé mentale, nouveaux microorganismes isolés dans les expectorations.</p> <p>^g Le questionnaire CFQ-R peut être rempli à divers moments, mais habituellement il est rempli à la visite initiale puis au moment du renouvellement de l'assurance provinciale.</p> <p>^h Revoir tous les traitements (y compris les médicaments prescrits et ceux pour dégager les voies respiratoires).</p> <p>CK : créatine kinase; CFQ-R : <i>Cystic Fibrosis Questionnaire Revised</i> (version révisée du questionnaire sur la fibrose kystique); FSC : formule sanguine complète; GAD-7 : <i>General Anxiety Disorder-7</i> (questionnaire sur le</p>						

trouble anxieux généralisé en 7 items); **GGT** : gammaglutamyl transpeptidase; **GPT** : 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); **SGOT** : sérum glutamo-oxalacétique transaminase

Tableau 6b: Calendrier de l'évaluation de départ suggérée 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, GPT, SGOT, PhoA, GGT, bilirubine, CK bilirubine, CK, RIN	X	X	X	X	X	X
Microbiologie des expectorations ^a	X	X	X	X	X	X
Microbiologie des expectorations ^b	X			X		X
Examen de l'innocuité ^c	X	X	X	X	X	X
Revue des médicaments prescrits ^d	X		X	X	X	X
Test de sudation	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 Échantillons obtenus par expectorations ou écouvillon de toux.

^b Réalisé au départ, après 6 mois, puis annuellement.

^c Manifestations à surveiller : éruption cutanée, SODI, pancréatite, santé mentale, nouveaux microorganismes isolés dans les expectorations

^d Revoir tous les traitements (y compris les médicaments prescrits et ceux pour dégager les voies respiratoires).

CK : créatine kinase; **FSC** : formule sanguine complète; **GGT** : gammaglutamyl transpeptidase; **GPT** : glutamate pyruvate transaminase; **PhoA** : phosphatase alcaline; **SODI** : syndrome d'occlusion distale de l'intestin; **SGOT** : sérum glutamo-oxalacétique transaminase

Tableau 7: 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
	≥2 mois	≥2 ans	≥12 ans	≥2 ans
Function respiratoire ^a VEMS				> 5 % de la valeur prédite si ≥ 6 ans
Réduction de la teneur en chlorure de la sueur	>20%/20mmol	>20%	>20%	>20%/20mmol
CFQ-R (domaine de la fonction respiratoire) ^{bc}	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 OU variation du poids ^d	Amélioration	Amélioration	Amélioration	Amélioration

^a On ne peut pas mesurer officiellement la fonction respiratoire chez les enfants < 6 ans.

^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; **CFTR** : *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*; **ELX** : éléxacaftor; **ICP** : indice de clairance pulmonaire; **IMC** : indice de masse corporelle **IVA** : ivacaftor; **LUM** : lumacaftor; **TEZ** : tézacaftor; **VEMS** : volume expiratoire maximal par seconde

Adaptation de Enberink EO, Ratjen F, Davis SD, Retsch-Bogart G, Amin R, and Stanojevic S. Inter-test reproducibility of the lung clearance index measured by multiple breath washout. *Eur Respir J*. 2017;Oct 5;50(4):1700433. doi: 10.1183/13993003.00433-2017

Tableau 8: 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
Maux de tête	++	++	++	++
Infection des voies respiratoires supérieures	++			++
Rhinite	++			
Congestion nasale	++			
Arthralgie	++			
Bactéries dans les expectorations	++			
Augmentation de la toux, oppression thoracique		++		+
Déclin du VEMS		++		
Hypertension		+		+
Transaminases élevées	++	++	+	+
Créatine kinase élevée	+	+	+	++
Diarrhée		++		++
Dyspnée		++		
Rhinopharyngite		++	++	
Éruption cutanée	++	++	+	++
Influenza				++
Cataractes	+	+	+	+
Symptômes neurologiques, dépression ou anxiété	+	+	+	+
Douleurs abdominales	++	++		+
Nausées et vomissements	++	++	+	
Syndrome d'occlusion distale de l'intestin			++	+
Enzymes hépatiques élevées	+			
Hypoglycémie	+			
Pneumonie*		+		
Hémoptysie*		+		
Toux*		+		
Créatine kinase sanguine élevée*		+		
Transaminases élevées*		+		

Hépatite cholestatique*		+		
Encéphalopathie hépatique*		+		

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

* Ces manifestations sont survenues chez $\leq 1\%$ des patients.

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

ELX : éléxacaftor; **IVA** : ivacaftor; **LUM** : lumacaftor; **TEZ** : tézacaftor; **VEMS** : volume expiratoire maximal par seconde

Tableau 9: 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
GPT		Répéter dans 1 mois	- - CESSER le modulateur - Surveiller le SGOT et la GPT - Réessayer le modulateur quand le SGOT et la GPT $< 2 \times$ LSN*	- CESSER le modulateur
SGOT		Répéter dans 1 mois	- - CESSER le modulateur - Surveiller le SGOT et la GPT Réessayer le modulateur quand le SGOT et la GPT $< 2 \times$ LSN*	- CESSER le modulateur
Bilirubine	Et SGOT ou GPT $> 3 \times$ LSN : CESSER Faire le suivi dans 2 semaines, reprendre le traitement quand la bilirubine $< 1 \times$ LSN*			

GPT : glutamate pyruvate transaminase; **SGOT** : sérum glutamo-oxalacétique transaminase; **LSN** : limite supérieure de la normale

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

Tableau 10: Ajustements posologiques de l'association ELX-TEZ-IVA suggérés en raison d'effets indésirables

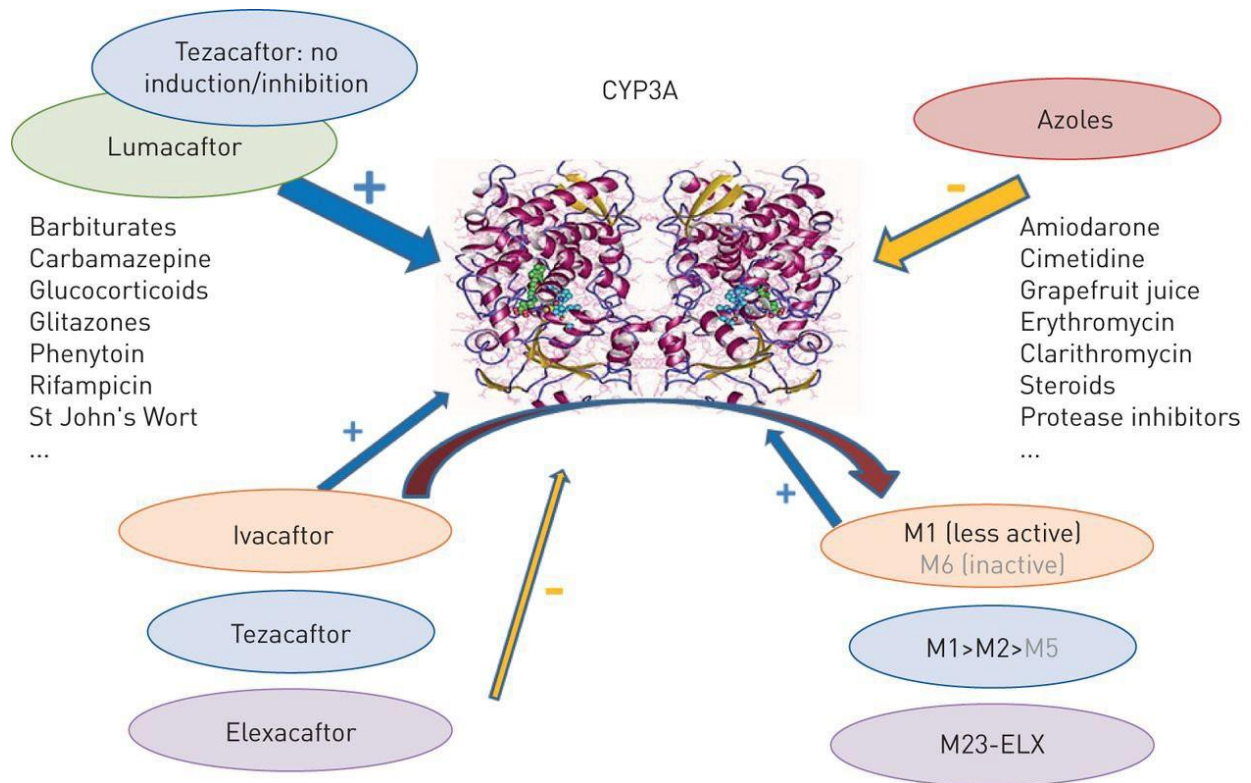
Manifestation	Gravité	Ajustement posologique	Reprise du traitement	Autres mesures
Éruption cutanée	Légère	Poursuivre à la posologie standard	S.O.	Traiter par des antihistaminiques, corticostéroïdes topiques
	Sévère	Cesser	Une fois les symptômes résolus, reprendre à la posologie complète, ou commencer une démarche de désensibilisation	Traiter par des antihistaminiques, corticostéroïdes topiques
	> 3 x LSN > 5 x LSN	Poursuivre à la posologie standard Ajuster la posologie à la baisse	S.O. Reprendre le traitement à une posologie réduite Ajuster la posologie en fonction de la réponse clinique + teneur en chlorure de la sueur	Répéter TFH tous les mois Répéter TFH après deux sem.
	> 8 x LSN	Cesser	Reprendre le traitement à une posologie réduite Ajuster la posologie en fonction de la réponse clinique + teneur en chlorure de la sueur	Répéter TFH 1-2 par sem.

Manifestation	Gravité	Ajustement posologique	Reprise du traitement	Autres mesures
Maladie hépatique préexistante	Insuffisance hépatique modérée Traiter en fonction de la mutation si clairement justifié sur le plan médical et que les bienfaits l'emportent sur les risques	Ajuster la posologie à la baisse	Reprendre le traitement à une posologie réduite Ajuster la posologie en fonction de la réponse clinique + teneur en chlorure de la sueur	
Insomnie/fatigue diurne	Modérée	Posologie standard	Envisager d'inverser les doses matinales et du soir	
Symptômes neuropsychiatriques, sautes d'humeur ou anxiété	Modérés Sévères	Ajuster la posologie à la baisse Cesser	12 semaines après la résolution des symptômes, augmenter la posologie Ajuster la posologie en fonction de la réponse clinique + teneur en chlorure de la sueur Une fois les symptômes résolus, envisager de reprendre en diminuant la posologie ou changer de médicament Ajuster la posologie en fonction de la réponse clinique + teneur en chlorure de la sueur	Envisager l'instauration d'un traitement psychopharmacologique ou l'ajustement posologique d'un tel traitement Envisager l'instauration d'un traitement psychopharmacologique ou l'ajustement posologique d'un tel traitement
Grossesse		Posologie standard ou cesser le traitement propre à la mutation au 2 ^e trimestre		Revoir avec l'obstétricien de la clinique de FK

Abréviations : LSN : limite supérieure de la normale; TFH : test de la fonction hépatique

Tableau tiré de Spoletini G, Gillgrass L, Pollard K, Shaw N, Williams E, Etherington C, Clifton IJ, Peckham DG. Dose adjustments of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in response to mental health side effects in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2022;21:1061-65⁸⁵

Figure 1: Résumé des interactions entre les modulateurs de la CFTR et d'autres médicaments/composés et le cytochrome P450 3A4 (CYP3A). Flèches bleues : induction du cytochrome; flèches jaunes : inhibition du cytochrome; flèche courbe : métabolisme d'un médicament par le cytochrome.



Tiré de [88](https://doi.org/10.1183/16000617.0112-2019) : <https://doi.org/10.1183/16000617.0112-2019>

References

1. Rapport de données annuel 2022 du Registre canadien sur la fibrose kystique [Internet]. Fibrose kystique Canada; En ligne à : <https://www.fibrosekystique.ca/uploads/Rapports-De-Donnees-Annuel-2022-AODA.pdf>
2. Goor FV, Yu H, Burton B, Hoffman BJ. Effect of ivacaftor on CFTR forms with missense mutations associated with defects in protein processing or function. *J Cyst Fibros*. 2014 Jan;13(1):29–36.
3. Davies JC, Alton EW. Monitoring Respiratory Disease Severity in Cystic Fibrosis. *Respir Care*. 2009;54(5):606–17.
4. Ren CL, Morgan RL, Oermann C, Resnick HE, Brady C, Campbell A, et al. Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Guidelines. Use of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy in Patients with Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(3):271–80.
5. Health CA for D and T in. Reimbursement review of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. [Internet]. 2022. En ligne à : <https://cadth.ca/elexacaftortezacaftorivacaftor-and-ivacaftor>
6. Burgel PR, Durieu I, Chiron R, Ramel S, Danner-Boucher I, Prevotat A, et al. Rapid Improvement after Starting Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and Advanced Pulmonary Disease. *Am J Resp Crit Care*. 2021;204(1):64–73.
7. Stanojevic S, Vukovojac K, Sykes J, Ratjen F, Tullis E, Stephenson AL. Projecting the impact of delayed access to elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor for people with Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2020 Aug 5;109(12):1521. En ligne à : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1569199320308092>
8. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 2019 Nov 7;381(19):1809–19.
9. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Braeckel EV, Rowe SM, Tullis E, 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* (London, England). 2019 Nov 23;394(10212):1940–8.

10. Monographie de Kalydeco^{MD} [Internet]. [Citation le 28 mai 2022]. En ligne à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00073975.PDF
11. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, et al. A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. *New Engl J Medicine*. 2011;365(18):1663–72.
12. Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstine MS, Munck A, et al. Efficacy and Safety of Ivacaftor in Patients Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibrosis with a G551D Mutation. *Am J Resp Crit Care*. 2013;187(11):1219–25.
13. Rosenfeld M, Cunningham S, Harris WT, Lapey A, Regelmann WE, Sawicki GS, 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):838–43.
14. Boeck KD, Munck A, Walker S, Faro A, Hiatt P, Gilmartin G, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. *J Cyst Fibros*. 2014;13(6):674–80.
15. Moss RB, Flume PA, Elborn JS, Cooke J, Rowe SM, McColley SA, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have an Arg117His-CFTR mutation: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Medicine*. 2015;3(7):524–33.
16. Monographie d'Orkambi^{MD}. [Internet]. En ligne à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00070665.PDF
17. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16;373(3):220–31.
18. Ratjen F, Hug C, Marigowda G, Tian S, Huang X, Stanojevic S, 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 Respir Medicine*. 2017;5(7):557–67.
19. Hoppe JE, Chilvers M, Ratjen F, McNamara JJ, Owen CA, Tian S, 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 Medicine*. 2021;9(9):977–88.
20. Monographie de Symdeko^{MD}. [Internet]. En ligne à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00058409.PDF

21. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, Ent CK van der, Moeller A, Simard C, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *New Engl J Medicine*. 2017;377(21):2013–23.
22. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *New Engl J Medicine*. 2017;377(21):2024–35.
23. Walker S, Flume P, McNamara J, Solomon M, Chilvers M, Chmiel J, 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;18(5):708–13.
24. Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J, Gibson RL, Mall MA, McKone EF, 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*. 2021;203(12):1522– 32.
25. Griese M, Costa S, Linnemann RW, Mall MA, McKone EF, Polineni D, 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 Resp Crit Care*. 2021;203(3):381–5.
26. Monographie de Trikafta^{MD}. [Internet]. En ligne à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00073174.PDF
27. Cystic Fibrosis Mutation Database. (2011). CFMD Statistics. Cystic fibrosis mutation database: Statistics. <http://genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html>
28. Cystic Fibrosis Foundation. (2020). FDA approves expansion of modulators for people with certain rare mutations. <https://www.cff.org/news/2020-12/fda-approves-expansion-modulators-people-certain-rare-mutations>
29. Vertex. (2023). Trikafta Highlights of Prescribing Information. https://pi.vrtx.com/files/uspi_elexacaftor_tezacaftor_ivacaftor.pdf
30. Vertex. (2023). Kalydeco Highlights of Prescribing Information. [uspi_ivacaftor.pdf \(vrtx.com\)](#)
31. Vertex. (2023). Symdeko Highlights of Prescribing Information. [uspi_tezacaftor_ivacaftor.pdf \(vrtx.com\)](#)

32. Gunawardena, T. N. A., Bozóky, Z., Bartlett, C., Ouyang, H., Eckford, P. D. W., Moraes, T. J., Ratjen, F., et al. (2023). Correlation of Electrophysiological and Fluorescence-Based Measurements of Modulator Efficacy in Nasal Epithelial Cultures Derived from People with Cystic Fibrosis. *Cells*, 12(8), 1174. MDPI AG. Tiré de : <http://dx.doi.org/10.3390/cells12081174>
33. Laselva, O., Bartlett, C., Gunawardena, T. N. A., Ouyang, H., Eckford, P. D. W., Moraes, T. J., Bear, C. E., & Gonska, T. (2021). Rescue of multiple class II CFTR mutations by elexacaftor+tezacaftor+ivacaftor mediated in part by the dual activities of elexacaftor as both corrector and potentiator. *The European respiratory journal*, 57(6), 2002774. <https://doi.org/10.1183/13993003.02774-2020>
34. Eckford, P. D. W., McCormack, J., Munsie, L., He, G., Stanojevic, S., Pereira, S. L., Ho, K., Avolio, J., Bartlett, C., Yang, J. Y., Wong, A. P., Wellhauser, L., Huan, L. J., Jiang, J. X., Ouyang, H., Du, K., Klingel, M., Kyriakopoulou, L., Gonska, T., Moraes, T. J., ... Bear, C. E. (2019). The CF Canada-Sick Kids Program in individual CF therapy: A resource for the advancement of personalized medicine in CF. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 18(1), 35-43. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.03.013>
35. Laselva, O., McCormack, J., Bartlett, C., Ip, W., Gunawardena, T. N. A., Ouyang, H., Eckford, P. D. W., Gonska, T., Moraes, T. J., & Bear, C. E. (2020). Preclinical Studies of a Rare CF-Causing Mutation in the Second Nucleotide Binding Domain (c.3700A>G) Show Robust Functional Rescue in Primary Nasal Cultures by Novel CFTR Modulators. *Journal of personalized medicine*, 10(4), 209. <https://doi.org/10.3390/jpm10040209>
36. Tomati, V., Costa, S., Capurro, V., Pesce, E., Pastorino, C., Lena, M., Sondo, E., Di Duca, M., Cresta, F., Cristadoro, S., Zara, F., Galietta, L. J. V., Bocciardi, R., Castellani, C., Lucanto, M. C., & Pedemonte, N. (2023). Rescue by elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor of the G1244E cystic fibrosis mutation's stability and gating defects are dependent on cell background. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 22(3), 525-537. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.12.005>
37. Terlizzi, V., Pesce, E., Capurro, V., Tomati, V., Lena, M., Pastorino, C., Bocciardi, R., Zara, F., Centrone, C., Taccetti, G., Castellani, C., & Pedemonte, N. (2023). Clinical Consequences and Functional Impact of the Rare S737F CFTR Variant and Its Responsiveness to CFTR Modulators. *International journal of molecular sciences*, 24(7), 6576. <https://doi.org/10.3390/ijms24076576>

38. Noel, S., Serval, N., Hatton, A., Golec, A., Rodrat, M., Ng, D. R. S., Li, H., Pranke, I., Hinzpeter, A., Edelman, A., Sheppard, D. N., & Sermet-Gaudelus, I. (2022). Correlating genotype with phenotype using CFTR-mediated whole-cell Cl⁻ currents in human nasal epithelial cells. *The Journal of physiology*, 600(6), 1515–1531. <https://doi.org/10.1113/JP282143>
39. Aalbers, B. L., Brunsveld, J. E., van der Ent, C. K., van den Eijnden, J. C., Beekman, J. M., & Heijerman, H. G. M. (2022). Forskolin induced swelling (FIS) assay in intestinal organoids to guide eligibility for compassionate use treatment in a CF patient with a rare genotype. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 21(2), 254–257. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.01.008>
40. Sadras, I., Kerem, E., Livnat, et al. (2023). Clinical and functional efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis carrying the N1303K mutation. *Journal of Cystic Fibrosis*. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2023.06.001>
41. Burgel, P.-R., Sermet-Gaudelus, I., Durieu, I., et al. (2023). WS10.01 the French compassionate programme of elexacaftor/Tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis with advanced lung disease and NO F508DEL CFTR variant. *Journal of Cystic Fibrosis*, 22. [https://doi.org/10.1016/s1569-1993\(23\)00241-2](https://doi.org/10.1016/s1569-1993(23)00241-2)
42. Ratignier-Carbonneil, C. (2023). *Décision du 01/06/2023 - extension de l'indication du cadre de prescription compassionnelle de Kaftrio (ivacaftor, tezacaftor, élexacaftor) et Kalydeco (ivacaftor)*. ANSM. <https://ansm.sante.fr/actualites/decision-du-01-06-2023-extension-de-lindication-du-cadre-de-prescription-compassionnelle-de-kaftrio-ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor-et-kalydeco-ivacaftor>
43. Nissenbaum C, Davies G, Horsley A, Davies JC. Monitoring early stage lung disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2020;26(6):671–8.
44. Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D, Davies JC. Cystic fibrosis. *Lancet Lond Engl*. 2021;397(10290):2195–211.
45. Tiddens HAWM. Detecting early structural lung damage in cystic fibrosis. *Pediatr Pulm*. 2002;34(3):228–31.
46. Duckers J, Leshner B, Thorat T, Lucas E, McGarry LJ, Chandarana K, et al. Real-World Outcomes of Ivacaftor Treatment in People with Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *J Clin Medicine*. 2021;10(7):1527.

47. Bower JK, Volkova N, Ahluwalia N, Sahota G, et al. Real-world safety and effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis: Interim results of a long-term registry-based study. *J Cyst Fibros*. 2023; E pub ahead of print.
Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2023.03.002>
48. Burgel PR, Sermet-Gaudelus I, Dureiu I, Kanaan R, et al. The French Compassionate Program of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis with advanced lung disease and no F508del CFTR variant. *Eur Respir J*. 2023;61:2202437. Doi: 10.1183/13993003.02437-2022
49. Sergeev V, Chou FY, Lam GY, Hamilton CM, Wilcox PG, Quon BS. The Extrapulmonary Effects of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulators in Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(2):147–54.
50. Kawala CR, Ma X, Sykes J, Stanojevic S, Coriati A, Stephenson AL. Real-world use of ivacaftor in Canada: A retrospective analysis using the Canadian Cystic Fibrosis Registry. *J Cyst Fibros*. 2021;20(6):1040–5.
51. Flume PA, Biner RF, Downey DG, Brown C, Jain M, Fischer R, 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 Medicine*. 2021;9(7):733–46.
52. Volkova N, Moy K, Evans J, Campbell D, Tian S, Simard C, et al. Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: Data from national US and UK registries. *J Cyst Fibros*. 2020;19(1):68–79.
53. Griese M, Costa S, Linnemann RW, Mall MA, McKone EF, Polineni D, 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 Resp Crit Care*. 2021;203(3):381–5.
54. Carnovale V, Iacotucci P, Terlizzi V, Colangelo C, Ferrillo L, Pepe A, et al. Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for the F508del Mutation and Advanced Lung Disease: A 48-Week Observational Study. *J Clin Medicine*. 2022;11(4):1021.
55. Martin C, Burnet E, Ronayette-Preira A, Carli P de, Martin J, Delmas L, et al. Patient perspectives following initiation of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis and advanced lung disease. *Respir Medicine Res*. 2021;80:100829.

56. Ronan NJ, Elborn JS, Plant BJ. Current and emerging comorbidities in cystic fibrosis. *La Press Médicale*. 2017;46(6):e125–38.
57. Shakir S, Echevarria C, Doe S, Brodli M, Ward C, Bourke SJ. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor improve gastro-oesophageal reflux and sinonasal symptoms in advanced cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2022;21:807-10.
58. Rabsey ML, Li SS, Gukun Y, Akshintala VS, Conwell DL, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators and the exocrine pancreas: A scoping review. *J Cyst Fibros*. 2023;22:193-200.
59. Nichols AL, Davies JC, Jones D, Carr SB. Restoration of exocrine pancreatic function in older children with cystic fibrosis on ivacaftor. *Ped Respir Rev*. 2020;35:99-102.
60. Cuevas-Ocaña S, Laselva O, Avolio J, Nenna R. The era of CFTR modulators: improvements made and remaining challenges. *Breathe*. 2020;16(2):200016.
61. Dagenais RVE, Su VC, Quon BS. Real-World Safety of CFTR Modulators in the Treatment of Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *J Clin Medicine*. 2020;10(1):23.
62. Cheng A, Baker O, Hill U. Elexacaftor, tezacaftor and ivacaftor: a case of severe rash and approach to desensitization. *BMJ Case Rep*. 2022;15:e247042.
63. Hu MK, Wood G, Dempsey O. 'Triple therapy' (elexacaftor, tezacaftor, ivacaftor) skinrash in patients with cystic fibrosis. *Postgrad Med J*. 2022;98:86.
64. Leonhardt K, Autry EB, Kuhn RJ, Wurth MA. CFTR modulator drug desensitization: Preserving the hope of long term improvement. *Pediatr Pulm*. 2021;56(8):2546–52.
65. Balijepally R, Kwong D, Zhu L, Camacho JV, Liu A. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor outpatient desensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol Official Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2021;128(1):104–5.
66. Patterson A, Autry E, Kuhn R, Wurth M. Ivacaftor drug desensitization. *Pediatr Pulm*. 2019;54(6):672–4.

67. Jordan CL, Noah TL, Henry MM. Therapeutic challenges posed by critical drug-drug interactions in cystic fibrosis. *Ped Pulmonol.* 2016;51:S61-70.
68. Quittner AL, Goldbeck L, Abbott J, Duff A, Lambrecht P, Sole A, Tibosch MM, Bergsten Brucefors A, Yuksel H, Catastini P, Blackwell L, Barker D. Prevalence of depression and anxiety in patients with cystic fibrosis and parent caregivers: results of The International Depression Epidemiological Study across 9 countries. *Thorax.* 2014;69:1090-97.
69. Spoletini G, Gillgrass L, Pollard K, Shaw N, Williams E, Etherington C, Clifton IJ, Peckham DG. Dose adjustments of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in response to mental health side effects in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2022;21:1061-65.
70. Heo S, Young DC, Safirstein J, Bourque B, Antell MH, Diloreto S, Rotolo SM. Mental status changes during elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy. *J Cyst Fibros.* 2022;21:339-43.
71. Shteinberg M, Taylor-Cousar JL. Impact of CFTR modulator use on outcomes in people with severe cystic fibrosis lung disease. *European Respir Rev.* 2020;29(155):190112.
72. Kaftrio™ monograph [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information_en.pdf
73. Kendle AM, Roekner JT, Santillana EC, Kis LE, Cain MA. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulators During Pregnancy: A Case Series. *Cureus.* 2021;13(8):e17427.
74. Jain R, Taylor-Cousar JL. Fertility, Pregnancy and Lactation Considerations for Women with CF in the CFTR Modulator Era. *J Personalized Medicine.* 2021;11(5):418.
75. Collins B, Fortner C, Cotey A, Jr CRE, Trimble A. Drug exposure to infants born to mothers taking Elexacaftor, Tezacaftor, and Ivacaftor. *J Cyst Fibros.* 2021;
76. Trimble A, McKinzie C, Terrell M, Stringer E, Esther CR. Measured fetal and neonatal exposure to Lumacaftor and Ivacaftor during pregnancy and while breastfeeding. *J Cyst Fibros.* 2018;17(6):779-82.

77. Taylor-Cousar JL, Jain R. Maternal and fetal outcomes following elexacaftor-tezacaftor- ivacaftor use during pregnancy and lactation. *J Cyst Fibros.* 2021;20(3):402–6.
78. Nash EF, Middleton PG, Taylor-Cousar JL. Outcomes of pregnancy in women with cystic fibrosis (CF) taking CFTR modulators – an international survey. *J Cyst Fibros.* 2020;19(4):521–6.
79. Carpino EA, Fowler RE, Uluer AZ, Sawicki GS. Acute Clinical Outcomes Following Participation in Short-Term CFTR Modulator Trials in Adults with Cystic Fibrosis: A Retrospective Chart Review. *Pediatr Pulmonol.* 2018;(53):260–1.
80. Fortner CN, Seguin JM, Kay DM. Normal pancreatic function and false-negative CF newborn screen in a child born to a mother taking CFTR modulator therapy during pregnancy. *J Cyst Fibros.* 2021;20(5):835–6.
81. Johnson BJ, Choby GW, O'Brien EK. Chronic rhinosinusitis in patients with cystic fibrosis— Current management and new treatments. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology.* 2020;5(3):368–74.
82. Mainz JG, Hentschel J, Schien C, Cramer N, Pfister W, Beck JF, et al. Sinonasal persistence of *Pseudomonas aeruginosa* after lung transplantation. *J Cyst Fibros.* 2012;11(2):158–61.
83. Choi KJ, Cheng TZ, Honeybrook AL, Gray AL, Snyder LD, Palmer SM, et al. Correlation between sinus and lung cultures in lung transplant patients with cystic fibrosis. *Int Forum Allergy Rh.* 2018;8(3):389–93.
84. Morlacchi LC, Greer M, Tudorache I, Blasi F, Welte T, Haverich A, et al. The burden of sinus disease in cystic fibrosis lung transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2018;20(5):e12924.
85. Hayes D, Darland LK, Hjelm MA, Mansour HM, Wikenheiser-Brokamp KA. To treat or not to treat: CFTR modulators after lung transplantation. *Pediatr Transplant.* 2021;25(4):e14007.
86. Ramos KJ, Guimbellot JS, Valapour M, Bartlett LE, Wai TH, Goss CH, et al. Use of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor among cystic fibrosis lung transplant recipients. *J Cyst Fibros.* 2022;
87. Potter LM, Vargas B, Rotolo SM, McEwen CQ, Tsui K. Elexacaftor/Ivacaftor/Tezacaftor in Lung Transplant Recipients: A Case Series. *J Hear Lung Transplant.* 2021;40(4):S375.

88. Smith M, Ryan KJ, Gutierrez H, Sanchez LHG, Anderson JN, Acosta EP, et al. Ivacaftor- elexacaftor-tezacaftor and tacrolimus combination in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2021;21(1):e8-10.
89. Galetin A, Burt H, Gibbons L, Houston JB. Prediction of Time-Dependent Cyp3A4 Drug-Drug Interactions: Impact of Enzyme Degradation, Parallel Elimination Pathways, and Intestinal Inhibition. *Drug Metab Dispos*. 2006;34(1):166-75.