



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

Juin 2022

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

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

M<sup>me</sup> Eva Cho, Spécialiste des services pharmaceutiques cliniques, clinique pédiatrique de FK, BC Children's Hospital, Vancouver (C.-B.)

D<sup>re</sup> Renée Dagenais, Spécialiste des services pharmaceutiques cliniques, clinique de FK pour adultes, St. Paul's Hospital, Vancouver (C.-B.)

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

D<sup>re</sup> Annick Lavoie, Directrice de clinique de FK, clinique de FK pour adultes, CHUM, Montréal (Qc)

D<sup>re</sup> Martha McKinney, Directrice de clinique de FK, clinique pédiatrique de FK, Stollery Children's Hospital, Edmonton (Alb.)

D<sup>re</sup> Nancy Morrison, Directrice médicale, clinique de FK pour adultes, QEII Health Sciences Centre, Halifax (N.-É.)

D<sup>r</sup> Brad Quon, Directeur médical, FK ÉCLAIR, clinique de FK pour adultes, St. Paul's Hospital, Vancouver (C.-B.)

D<sup>r</sup> Felix Ratjen, Chef, division de médecine respiratoire; chef de programme, médecine translationnelle; professeur, University of Toronto, The Hospital for Sick Children (Ont.)

D<sup>r</sup> Julian Tam, Directeur de clinique de FK, clinique de FK pour adultes, Royal University Hospital, Saskatoon (Sask.)

D<sup>re</sup> Elizabeth Tullis, Directrice de clinique de FK, clinique de FK pour adultes, St. Michael's Hospital, Toronto (Ont.)

D<sup>r</sup> John Wallenburg, Chef des activités scientifiques, Fibrose kystique Canada

D<sup>r</sup> Pearce Wilcox, Directeur de clinique de FK, clinique de FK pour adultes, St. Paul's Hospital, Vancouver (C.-B.)

### **Conflits d'intérêts**

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

Date de la version définitive : Juin 2022  
Date de révision : Juillet 2023

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

**Président** : D<sup>r</sup> Mark A. Chilvers, Directeur de clinique de FK, clinique pédiatrique de FK, BC Children's Hospital, Vancouver (C.-B.)

**Vice-présidente** : D<sup>re</sup> Valerie Waters  
Médecin, Service des maladies infectieuses, clinique de FK, The Hospital for Sick Children, Toronto (Ont.)

**Membres :**

M. Ron Anderson, Représentant du conseil d'administration

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

M<sup>me</sup> Karen Doyle, inf. Praticienne, Infirmière-coordonnatrice de clinique de FK, Janeway Children's Health and Rehabilitation Centre and Health Sciences Centre, St. John's (T.-N.-L.)

M<sup>me</sup> Ena Gaudet, inf. Autorisée, Infirmière-coordonnatrice de clinique de FK, Hôpital d'Ottawa (Ont.)

D<sup>re</sup> Annick Lavoie, Directrice de clinique de FK, clinique de FK pour adultes, CHUM, Montréal (Qc)

M<sup>me</sup> Sandy Stevens, Représentante non scientifique

M<sup>me</sup> Patti Tweed, Représentante non scientifique

## INTRODUCTION

La fibrose kystique (FK) est la maladie génétique la plus répandue au Canada et touche plus de 4 300 Canadiens<sup>1</sup>. La FK est causée par des mutations du gène régulateur transmembranaire de la fibrose kystique (CFTR pour *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) ce qui entraîne l'absence ou le dysfonctionnement de la protéine CFTR, un canal pour le chlorure situé à la surface cellulaire dont le rôle est de réguler l'absorption et la sécrétion du sel et de l'eau par les cellules dans divers organes. Ce problème de transport du chlorure entraîne l'accumulation d'un mucus épais et persistant dans les bronches pulmonaires, la perte de la fonction exocrine du pancréas, une mauvaise absorption intestinale, un dysfonctionnement de l'appareil reproducteur et des concentrations élevées de chlorure dans la sueur<sup>2</sup>.

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 du volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) prédit est un paramètre important de mesure de la fonction respiratoire en présence de FK (et d'autres maladies pulmonaires)<sup>3</sup>. Les médicaments actuellement approuvés agissent en ralentissant le déclin de la fonction pulmonaire et en optimisant la croissance et l'apport nutritionnel. La stratégie en matière de soins de la FK est de ralentir les lésions pulmonaires évolutives et le déclin de la fonction respiratoire qui en découle, car ils mènent ultimement à l'insuffisance respiratoire et au décès.

Depuis 2012, les modulateurs de la CFTR ont été homologués pour traiter l'anomalie à la base de la FK. Bien qu'ils ne soient pas un traitement curatif, leur objectif est de rétablir la fonction de la protéine CFTR à la surface cellulaire. Les modulateurs de la CFTR sont conçus de manière à corriger des mutations précises du *CFTR* et sont un exemple de médecine de précision personnalisée. Les lignes directrices consensuelles incluent déjà les traitements modulateurs de la CFTR<sup>4</sup>. Ils sont recommandés en traitement d'appoint à la prise en charge actuelle, laquelle a depuis toujours misé sur le traitement des conséquences de l'anomalie, étant donné que des atteintes aux organes cibles sont déjà survenues et que ce type de traitement en aval demeurera sans doute nécessaire.

L'approbation de la nouvelle trithérapie modulatrice éléxacaftor-tézacaftor-ivacaftor (ELX-TEZ-IVA) par Santé Canada et la recommandation positive émise récemment par l'ACMTS<sup>5</sup> à ce sujet pourraient rendre accessible ce traitement modulateur de la CFTR à une grande partie des patients canadiens atteints de FK. Le conseil consultatif des soins de santé de Fibrose kystique Canada a mis au point ces lignes directrices pour appuyer les cliniques de FK au moment d'instaurer les traitements modulateurs de la CFTR en misant sur les points suivants :

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

### Traitements modulateurs actuels de la CFTR

D'importants travaux de recherche et essais cliniques ont été réalisés au cours des 15 dernières années pour mettre au point les modulateurs de la CFTR et y recourir dans le cadre de la pratique clinique. Le premier modulateur qui a été mis sur le marché est l'ivacaftor (IVA; Kalydeco<sup>MD</sup>); ce dernier est plus efficace chez les patients porteurs de mutations « d'activation » (4 % des patients fibro-kystiques canadiens). Ce médicament est hautement efficace chez ce sous-groupe de patients, rétablissant la fonction de la CFTR et conférant des bienfaits

cliniques comme l'amélioration de la fonction respiratoire, la réduction des hospitalisations et l'amélioration de l'état nutritionnel. Des données probantes tirées du monde réel montrent une amélioration de la survie et une diminution du besoin de recourir à la transplantation pulmonaire<sup>6,7</sup>. En 2021, il est couvert par les régimes provinciaux et des tiers payeurs (c'est-à-dire des régimes privés).

L'association lumacaftor-ivacaftor (LUM-IVA; Orkambi<sup>MD</sup>) et l'association tézacaftor-ivacaftor (TEZ-IVA; Symdeko<sup>MC</sup>) ont été mises au point pour les patients porteurs de deux copies de la mutation la plus courante dans la FK, la *F508del* (50 % des patients fibro-kystiques canadiens). Des études montrent leur efficacité chez les patients porteurs de mutations d'activation, quoiqu'elle ne soit pas aussi élevée que celle obtenue avec l'ivacaftor. Malgré leur homologation par Santé Canada, ces médicaments ne sont pas largement remboursés par les régimes provinciaux, sauf à titre humanitaire ou en vertu de la mesure du patient d'exception au Québec.

L'arrivée d'un 4<sup>e</sup> modulateur de la CFTR offre la possibilité d'une trithérapie composée d'éléxacaftor-tézacaftor-ivacaftor (ELX-TEZ-IVA; Trikafta<sup>MD</sup>). Le fait d'associer deux correcteurs (TEZ et ELX) entraîne une meilleure correction de la fonction de la CFTR dans la mutation *F508del*. Le traitement par ELX-TEZ-IVA entraîne des améliorations cliniques considérables chez les personnes porteuses d'une seule copie de la mutation *F508del* (peu importe la mutation présente sur l'autre allèle)<sup>8</sup>. 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 sueur<sup>9</sup>. La trithérapie modulatrice de la CFTR remplacera ultimement le traitement par LUM-IVA ou TEZ-IVA chez la plupart des personnes porteuses de deux copies de la mutation *F508del* et serait indiquée chez toutes les personnes atteintes de FK porteuses d'une seule copie de la mutation *F508del*.

Santé Canada a homologué quatre traitements modulateurs de la CFTR qui ciblent la protéine CFTR :

**1. Ivacaftor (IVA; Kalydeco<sup>MD</sup>)<sup>10-15</sup>**

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

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

**Âge :** 4 mois ou plus

Monographie du produit : [https://pi.vrtx.com/files/Canadapm\\_kalydeco\\_fr.pdf](https://pi.vrtx.com/files/Canadapm_kalydeco_fr.pdf)

**2. Lumacaftor-ivacaftor (LUM-IVA; Orkambi<sup>MD</sup>)<sup>16-19</sup>**

Le LUM corrige la mutation *F508del* en modifiant le défaut conformationnel et en permettant au canal de la protéine CFTR de retourner à sa bonne position à la surface de la cellule (transport). L'IVA potentialise ensuite la CFTR dans le but de prolonger le temps d'ouverture du canal afin d'améliorer le transport du chlorure.

**Indication :** *F508del/F508del*

**Âge :** 2 ans ou plus

Monographie du produit : [https://pi.vrtx.com/files/Canadapm\\_orkambi\\_fr.pdf](https://pi.vrtx.com/files/Canadapm_orkambi_fr.pdf)

**3. Tézacaftor-ivacaftor (TEZ-IVA; Symdeko<sup>MD</sup>)<sup>20-23</sup>**

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](https://pi.vrtx.com/files/Canadapm_symdeko_fr.pdf)

#### **4. Éléxacaftor-tézacaftor-ivacaftor (ELX-TEZ-IVA; Trikafta<sup>MD</sup>)<sup>24-26</sup>**

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 et son activité à la surface cellulaire. Les essais cliniques ont montré d'importants bienfaits chez des patients porteurs d'au moins une mutation du *F508del*.

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

**Âge :** 6 ans ou plus

Monographie du produit : [https://pi.vrtx.com/files/Canadapm\\_triakta\\_fr.pdf](https://pi.vrtx.com/files/Canadapm_triakta_fr.pdf)

## Indications des traitements modulateurs de la CFTR

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

Le diagnostic de la FK nécessite :

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

1. deux mutations du *CFTR* causant la maladie

OU

2. une concentration du chlorure dans la sueur > 60 mmol/L (à 2 occasions si une seule mutation du *CFTR* est connue).

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

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

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

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

Les modulateurs de la CFTR doivent être instaurés au **PLUS JEUNE ÂGE** que possible en vue de ralentir l'évolution de la maladie et d'améliorer l'état clinique. Des données suggèrent qu'une instauration précoce peut renverser l'évolution de la maladie, par exemple en restaurant la fonction pancréatique<sup>9</sup>. Il n'existe **AUCUNES** données suggérant d'attendre l'apparition de symptômes cliniques importants ou un déclin de la fonction respiratoire avant d'instaurer le traitement par un modulateur de la CFTR.

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

Au Canada, grâce aux améliorations apportées aux soins, on décèle de plus en plus les premiers stades de maladie pulmonaire seulement chez les adolescents et les jeunes adultes fibro-kystiques, en fonction des valeurs obtenues aux tests spirométriques conventionnels<sup>27</sup>. Cependant, le VEMS n'est pas un marqueur utile de la maladie pulmonaire légère, en partie car il est relativement peu sensible à la destruction précoce des petites voies aériennes<sup>28</sup>. On peut le constater quand des patients FK dont les résultats ne signalent aucune anomalie de la fonction respiratoire subissent une tomographie thoracique; malgré une valeur normale du VEMS, on constate des variations structurales pulmonaires significatives évoquant la maladie<sup>29</sup>. 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 valeur<sup>12</sup>, 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 %<sup>24</sup>. Par conséquent, on ne devrait pas fixer de limite supérieure de la fonction respiratoire pour être admissible au traitement, étant donné que des gains considérables de la santé respiratoire peuvent être obtenus chez les patients fibro-kystiques dont l'atteinte pulmonaire est légère.

Les patients ayant une faible fonction respiratoire (VEMS prédit < 40 %) ou qui sont en attente de transplantation pulmonaire connaissent aussi des améliorations de leur état avec ce traitement, qui peuvent aller jusqu'à annuler le besoin de recourir à la transplantation<sup>6,30</sup>. On ne devrait donc pas non plus fixer de limite inférieure de la fonction respiratoire.

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

L'état de la fonction pancréatique n'influe pas sur l'admissibilité au traitement. La majorité des patients fibro-kystiques ont une insuffisance pancréatique, mais certains n'en ont pas. L'instauration précoce d'un traitement modulateur de la CFTR a le potentiel de rétablir la fonction pancréatique<sup>31</sup> ou de retarder la survenue d'une insuffisance de cet organe<sup>13,30</sup>. Chez les patients dont la fonction pancréatique est normale, les modulateurs de la CFTR sont susceptibles de protéger cette fonction.



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

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

### Évaluation préalable au traitement modulateur

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

### Réponse au traitement

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

Les études de suivi menées à long terme ont évalué les répercussions des modulateurs de la CFTR sur le taux de déclin du VEMS<sup>30,32,33</sup>. 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<sup>30,32,34</sup>. Les patients fibro-kystiques présentent une broncheectasie associée à l'infection chronique et des atteintes pulmonaires structurales irréversibles qui influenceront sur le rétablissement et le tracé du VEMS. Des données émergentes laissent présager que les bienfaits découlant du traitement pourraient persister au fil du temps et que le VEMS des patients sous ELX-TEZ-IVA pourrait ne pas décliner<sup>35,36</sup>.

Chez les patients de moins de 12 ans, le VEMS est souvent dans les valeurs normales, malgré une maladie respiratoire importante. 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.

La modélisation des répercussions d'un traitement modulateur de la CFTR et l'expérience en contexte réel avec ce type de traitement montrent une réduction significative de la gravité de la maladie et une amélioration des paramètres de mesure cliniques chez les patients pour qui le fardeau de la maladie est lourd<sup>7,37</sup>. 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 l'instauration du 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 terme<sup>37</sup>.

Il faut aussi tenir compte des troubles comorbides accompagnant la FK. Bien qu'ils ne soient pas rapportés dans les études cliniques, le début du traitement par un modulateur de la CFTR peut entraîner une atténuation des enjeux liés à la FK comme la maladie sinusale, la pancréatite et le diabète associé à la FK<sup>38</sup>.

Des données laissent croire qu'il y aurait des sujets qui répondent aux traitements modulateurs et d'autres non<sup>39</sup>. 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'indice de clairance pulmonaire (ICP) (quand ce test est offert), obtenue en période de stabilité clinique
2. Réduction du nombre d'exacerbations pulmonaires
3. Stabilisation de la fonction respiratoire au fil du temps (p. ex. atténuation du déclin usuel de la fonction respiratoire en présence de FK)
4. Réduction ou stabilisation des symptômes respiratoires
5. Amélioration de l'état nutritionnel
6. Amélioration des scores de la qualité de vie
7. Réduction de la teneur en chlorure de la sueur

#### **Traitement concomitant**

Actuellement, tous les patients chez qui un traitement par un modulateur de la CFTR est instauré doivent poursuivre les traitements en cours, selon les directives de leur clinique de FK (p. ex. enzymes pancréatiques, mucolytiques, antibiotiques par inhalation, bronchodilatateurs)

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

## Réponse au traitement

On s'attend à ce que les répondants connaissent :

Après 3 mois

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

Après 12 mois

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

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

## Surveillance

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

## Effets indésirables

Après l'instauration d'un traitement modulateur de la CFTR, il est important de s'assurer de son innocuité et de surveiller l'apparition d'effets indésirables potentiels (tableau 4). Une revue systématique des résultats liés à l'innocuité rapportés lors d'études menées en contexte réel sur les quatre modulateurs de la CFTR commercialisés a été publiée récemment et constitue une excellente source de référence, or il y a très peu de rapports sur l'expérience en contexte réel à long terme, surtout avec l'association ELX-TEZ-IVA<sup>40</sup>. Par conséquent, une pharmacovigilance rigoureuse des effets indésirables attendus et inattendus s'impose après la commercialisation.

Principales préoccupations en matière d'innocuité :

### i. Enzymes hépatiques et/ou bilirubine

Un taux élevé de transaminases a été observé chez des patients sous modulateur de la CFTR. Des hausses isolées de la bilirubine peuvent aussi être observées dans certains cas. Ces élévations peuvent se produire à tout moment au cours du traitement, même si le modulateur a été bien toléré dans le passé. Cet effet entraîne rarement l'interruption du traitement, la réduction de la dose ou l'arrêt définitif du modulateur. Un taux élevé de

transaminases ou de bilirubine doit faire l'objet d'un suivi en vue de déterminer le besoin d'arrêter temporairement ou définitivement le traitement ou d'en réduire la dose (tableau 5). On recommande que les enzymes hépatiques fassent l'objet d'un suivi un mois après le début du traitement, tous les trois mois pendant la première année de celui-ci, puis au moins une fois l'an par la suite. Des recommandations ont été formulées concernant l'ajustement posologique chez les personnes atteintes d'une maladie hépatique modérée ou sévère associée à la FK<sup>26</sup>. Une aggravation de l'atteinte hépatique a été observée chez des patients qui présentaient déjà une cirrhose ou une hypertension portale et qui ont entrepris un traitement modulateur.

#### **ii. Éruption cutanée ou réactions d'hypersensibilité**

Une éruption cutanée survient relativement souvent après le début du traitement modulateur. Cet effet a été signalé lors d'études menées en contexte réel portant sur l'IVA, l'association LUM-IVA ou l'association TEZ-IVA. Des occurrences similaires ont été observées lors d'essais cliniques. En effet, des cas d'éruption cutanée ont été rapportés avec les quatre modulateurs de la CFTR, et une éruption cutanée grave ou l'arrêt du traitement en raison d'une éruption cutanée ont été signalés avec l'association ELX-TEZ-IVA et l'association LUM-IVA. De rares cas de réactions d'hypersensibilité retardées ont aussi été rapportés. L'incidence des éruptions cutanées semble être plus élevée chez les femmes fibro-kystiques, 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. Quelques personnes ont dû interrompre temporairement ou définitivement le traitement en raison d'une éruption cutanée ou d'une réaction d'hypersensibilité. En cas d'interruption 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. Des protocoles de désensibilisation ont été publiés à ce sujet<sup>41-43</sup>, autrement les cliniques de FK peuvent adopter d'autres stratégies guidées par la pratique en contexte réel.

#### **iii. Déclin du VEMS et 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. Les bronchodilatateurs peuvent atténuer l'oppression thoracique, la respiration sifflante et la difficulté à respirer chez certains sujets. L'atténuation ou la disparition des symptômes est survenue de 1 à 4 semaines après le début du traitement, mais les symptômes et le pourcentage du VEMS prédit sous les valeurs de départ pouvaient 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 en contexte réel, mais ont rarement entraîné l'arrêt du traitement : douleurs abdominales, nausées et vomissements. La crainte d'apparition d'un syndrome d'occlusion distale de l'intestin (SODI) a été soulevée après l'instauration d'un modulateur de la CFTR hautement efficace. Par conséquent, les patients qui souffrent de constipation chronique ou qui ont d'autres facteurs de risque de SODI doivent optimiser leur hygiène intestinale et éliminer la constipation avant l'instauration du traitement. Ils doivent de plus être surveillés étroitement après le début du traitement.

#### **v. Élévation de la tension artérielle**

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

augmentation d'au moins 5 mm Hg p/r au départ à au moins deux occasions. Le mécanisme par lequel les modulateurs de la CFTR peuvent provoquer une augmentation de la tension artérielle demeure imprécis.

#### **vi. Créatinine kinase**

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

#### **vii. Santé mentale**

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

#### **viii. Effets neurologiques**

Un « brouillard mental », la fatigue et des troubles du sommeil ont été rapportés chez des personnes sous ELX-TEZ-IVA<sup>40</sup>. Dans certains cas, un ajustement posologique peut aider à réduire les symptômes. Le mécanisme expliquant ces effets demeure obscur, et un lien de cause à effet ne peut être établi.

#### **ix. Cataractes**

Des cas d'opacification du cristallin non congénitale ont été signalés chez des patients pédiatriques traités par un schéma à base d'IVA. 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'IVA ne peut être exclu. Des examens ophtalmologiques sont recommandés chez les patients pédiatriques qui entreprennent un traitement modulateur de la CFTR au début du traitement, 6 mois après le début et annuellement par la suite, jusqu'à ce que le patient atteigne 18 ans.

### **Interactions médicament-médicament (Figure 144)**

Il est important d'évaluer les interactions entre médicaments à l'instauration ou à l'arrêt d'un traitement chez un sujet sous modulateur de la CFTR ou lors du passage d'un modulateur à un autre. L'IVA, le TEZ et l'ELX 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'IVA, au TEZ et à l'ELX, alors que les inducteurs (p. ex. rifampine) peuvent en diminuer les taux sériques. Des recommandations ont été formulées pour ajuster la dose du modulateur quand il est pris en concomitance avec un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A, mais il est préférable d'éviter l'administration concomitante avec un inducteur<sup>10-16-20-26</sup>. 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'IVA et l'un de ses métabolites inhibent faiblement le CYP3A et la glycoprotéine P (P-gp), et potentiellement le CYP2C9. En raison de l'effet potentiel sur le CYP3A et le CYP2C9, le rapport international normalisé (RIN) doit être surveillé de près chez des sujets qui prennent de la warfarine au moment de commencer ou d'arrêter un traitement modulateur de la CFTR. À l'inverse, le LUM 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 importe d'en tenir compte chez les patients qui passent de l'association LUM-IVA à l'association TEZ-IVA ou à la trithérapie par ELX-TEZ-IVA, en particulier chez ceux qui prennent des médicaments en concomitance qui sont des substrats de ces enzymes et pour lesquels il faudrait **réduire** la dose pour atténuer le risque de toxicité. De plus, l'arrêt de l'association LUM-IVA peut élargir les options thérapeutiques appropriées dans les cas où certains médicaments doivent être évités en raison de l'effet inducteur du LUM (p. ex. contraceptifs hormonaux chez les femmes).

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

Santé Canada a homologué l'association ELX-TEZ-IVA en juin 2021 pour les porteurs d'une mutation *F508delCFTR*/tout patient âgé de 12 ans ou plus, et en avril 2022 pour les patients de 6 ans ou plus. Un petit nombre d'enfants continueront le traitement par l'association LUM-IVA ou l'IVA seul.

Les données montrent que l'association ELX-TEZ-IVA entraîne des résultats supérieurs à ceux obtenus avec l'association TEZ-IVA chez des patients hétérozygotes pour la *F508del*<sup>9</sup>. 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 au CFQ-R : domaine de la fonction respiratoire, en plus d'une réduction additionnelle de la teneur en chlorure de la sueur ont été obtenus<sup>45</sup>.

Tous les patients admissibles sous IVA, LUM-IVA ou TEZ-IVA devraient avoir la possibilité de passer à la trithérapie ELX-TEZ-IVA. Voir le facteur important à considérer plus haut au sujet des interactions médicament-médicament chez les patients qui passent à la trithérapie après un traitement par LUM-IVA.

#### Grossesse/allaitement et traitement modulateur de la CFTR

Les modulateurs de la CFTR peuvent améliorer la fertilité chez les femmes atteintes de FK<sup>46,47</sup> 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 prévoient commencer un tel traitement utilisent une méthode de contraception afin d'éviter toute grossesse non planifiée. Les essais cliniques sur les modulateurs de la CFTR ont exclu les femmes qui n'utilisaient pas de méthode de contraception efficace, l'effet de ces médicaments sur le fœtus en développement est donc inconnu. Les études menées sur les animaux portant sur l'IVA, le LUM, le TEZ et l'ELX pris seuls n'ont montré aucun effet sur l'organogenèse à des doses normales chez l'humain.

Les modulateurs de la CFTR traversent le placenta<sup>48</sup> et sont présents dans le lait maternel<sup>49</sup>. Le rapport risques-bienfaits associé à la prise d'un modulateur de la CFTR pendant la grossesse et l'allaitement doit faire l'objet d'une discussion, idéalement avant le début d'une grossesse. L'expérience en contexte réel est limitée, mais des rapports de cas et une enquête internationale ont montré que les modulateurs de la CFTR semblent être bien tolérés pendant la grossesse<sup>50,51</sup>. L'interruption des modulateurs de la CFTR a été associée à un déclin significatif de l'état clinique<sup>52</sup>, parfois nécessitant la reprise du traitement pendant la grossesse chez les femmes qui y avaient mis fin<sup>51</sup>. 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. 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<sup>53</sup>.

### Patients fibro-kystiques qui ont subi une transplantation pulmonaire

La transplantation pulmonaire est une option pour les personnes atteintes de FK qui présentent une maladie pulmonaire en phase terminale. Alors qu'on ne s'attend pas à ce que les modulateurs de la *CFTR* améliorent directement la fonction du greffon, ils ont le potentiel d'atténuer les manifestations extra-pulmonaires de la FK, comme la rhinosinusite chronique et la maladie gastro-intestinale. 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<sup>54-57</sup>.

Des données probantes émergent au sujet de l'usage de l'association TEZ-IVA-ELX après une transplantation pulmonaire depuis son arrivée sur le marché<sup>58-60</sup>. Des interactions médicament-médicament entre les modulateurs de la *CFTR* et les immunosuppresseurs, comme les inhibiteurs de la calcineurine, sont à prévoir<sup>61</sup>. De plus, des lésions hépatiques entraînées par le recours à un modulateur pourraient compliquer la prise en charge d'un patient ayant subi une transplantation pulmonaire à qui on aurait prescrit des antimicrobiens et des médicaments immunodépresseurs associés à une hépatotoxicité.

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

### Arrêt du traitement

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

Voici des exemples de ces réactions :

1. Augmentation des transaminases (tableau 5) au-dessus de la limite supérieure des fluctuations observées chez les patients atteints de FK (> 8 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

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

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

## Instauration du traitement modulateur de la CFTR

Avant l'instauration d'un traitement modulateur de la CFTR, on recommande de bien renseigner et conseiller les patients (et les aidants) à propos du traitement, ainsi que des suivis et de la surveillance qui devront être effectués. La dose du modulateur dépendra de l'âge du patient, de sa fonction hépatique et des risques d'interactions médicament-médicament et elle devra être confirmée avant le début du traitement (et réévaluée en cas de changement de l'un de ses paramètres). Des protocoles sont proposés par Dagenais et ses collègues<sup>40</sup> dans une revue systématique pour les patients qui présentent une réaction indésirable importante associée à un modulateur de la CFTR et qui doivent reprendre le traitement s'il est approprié de le faire ou ceux chez qui il est préférable d'instaurer le traitement à une dose réduite puis de l'augmenter par la suite.

Aucun ajustement posologique ni réduction graduelle du traitement initial/augmentation graduelle du nouveau traitement n'est nécessaire chez les patients qui passent d'un modulateur de la CFTR à l'association ELX-TEZ-IVA. Les patients prendront leur dernière dose du soir du traitement en cours, puis la première dose de trithérapie le matin suivant. Ils poursuivront la trithérapie par la suite. Le début d'action pourrait prendre jusqu'à deux semaines lors du passage de l'association LUM-IVA à l'association ELX-TEZ-IVA<sup>62</sup>.

## Sommaire

L'homologation des modulateurs de la CFTR par Santé Canada marque une étape dans les soins de la FK, et pour la première fois, un traitement cible l'anomalie de base de la FK plutôt que les conséquences de la maladie. Les données obtenues en contexte réel suggèrent que les modulateurs de la CFTR ralentiront l'évolution de la maladie, réduiront la mortalité et amélioreront la qualité de vie. Tous les patients qui sont admissibles devraient commencer le traitement aussitôt que possible afin de prévenir la progression de la maladie pulmonaire et les autres comorbidités associées 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 patients qui éprouvent des effets indésirables importants doivent cesser le traitement modulateur, ainsi que ceux qui n'obtiennent pas de réponse après un an ou qui ne parviennent pas à observer le traitement ou les suivis requis malgré toutes les stratégies de soutien offertes. Les données sur l'efficacité doivent être recueillies dans le cadre du Registre canadien sur la fibrose kystique ou d'une étude prospective.



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

Modulateur de la CFTR	Indication	Âge indiqué	Durée minimale de l'essai
IVA *	Mutation d'activation (classe III)	≥ 4 mois	1 an
	<i>R117H</i>	≥ 4 mois	
LUM-IVA *	<i>F508del/F508del</i>	≥ 2 ans	1 an
TEZ-IVA *	<i>F508del/F508del</i>	≥ 12 ans	1 an
	<i>F508del/mutation à FR</i>		
ELX-TEZ-IVA*	<i>F508del/toutes</i>	≥ 6 ans	1 an
* Santé Canada a approuvé les mutations du <i>CFTR</i> indiquées à l'annexe 1. FR : à fonction résiduelle			

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

Visites de routine à la clinique (soins cliniques de suivi) : ≥ 6 ans	Au départ	Visite à 1 mois	Visite à 3 mois	Visite à 6 mois	Visite à 9 mois	Visite à 1 an
Examen clinique et revue du génotype pour le <i>CFTR</i> , 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, RIN	X	X	X	X	X	X
Spirométrie/ICP <sup>a,b</sup>	X	X	X	X	X	X
Microbiologie des expectorations <sup>c</sup>	X	X	X	X	X	X
Examen ophtalmologique <sup>d</sup>	X			X		X
Questionnaires PHQ-9 et GAD-7 <sup>e</sup>	X			X		X
Examen de l'innocuité <sup>f</sup>	X	X	X	X	X	X
Revue des médicaments prescrits <sup>g</sup>	X		X	X	X	X
Test de sudation	X		X			X
Questionnaire CFQ-R	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					

<sup>a</sup> L'ICP doit être mesuré quand c'est possible au départ, après 3 mois et après 12 mois. <sup>b</sup> Si le VEMS prédit < 40 %, inclure un test d'effort cardiorespiratoire ou le test de marche de 6 minutes après 6 et 12 mois.

- Échantillons obtenus par expectorations ou écouvillon de toux.
- 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.
- Pour les patients âgés de 12 ans ou plus.
- Manifestations à surveiller : éruption cutanée, SODI, pancréatite, santé mentale, nouveaux microorganismes isolés dans les expectorations. <sup>g</sup> Revoir tous les médicaments prescrits, y compris ceux pour dégager les voies respiratoires.

**CFQ-R** : *Cystic Fibrosis Questionnaire Revised* (version révisée du questionnaire sur la fibrose kystique); **CK** : créatine kinase; **DIOS** : syndrome d'occlusion distale de l'intestin; **FSC** : formule sanguine complète; **GAD-7** : *General Anxiety Disorder-7* (questionnaire sur le trouble anxieux généralisé en 7 items); **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); **RIN** : rapport international normalisé; **SGOT** : sérum glutamo-oxalacétique transaminase

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

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

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

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

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

Effet indésirable	IVA	LUM-IVA	TEZ-IVA	ELX-TEZ-IVA
Augmentation de la toux, oppression thoracique		++		+
Déclin du VEMS		++		
Tension artérielle élevée		+		+
Transaminases élevées	++	++	+	+
Créatine kinase élevée	+	+	+	++
Éruption cutanée	++	++	+	++
Cataractes	+	+	+	+
Symptômes neurologiques, dépression ou anxiété	+	+	+	+
Douleurs abdominales	++	++		

Nausées et vomissements	+	++	+	
Syndrome d'occlusion distale de l'intestin				+

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

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

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

Paramètre de laboratoire	$> 2 \times \text{LSN}$	$> 3 \times \text{LSN}$	$> 5 \times \text{LSN}$	$> 8 \times \text{LSN}$
<b>GPT</b>		Répéter dans 1 mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>– CESSER le modulateur</li> <li>– Surveiller le SGOT et la GBT</li> <li>– Réessayer le modulateur quand le SGOT et la GBT <math>&lt; 2 \times \text{LSN}^*</math></li> </ul>	- CESSER le modulateur
<b>SGOT</b>		Répéter dans 1 mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>– CESSER le modulateur</li> <li>– Surveiller le SGOT et la GBT</li> <li>– Réessayer le modulateur quand le SGOT et la GBT <math>&lt; 2 \times \text{LSN}^*</math></li> </ul>	- CESSER le modulateur
<b>Bilirubine</b>	Et SGOT ou GBT $> 3 \times \text{LSN}$ : CESSER Faire le suivi dans 2 semaines, reprendre le traitement quand la bilirubine $< 1 \times \text{LSN}^*$			

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

\* Reprendre le traitement à la moitié de la dose, à la première occurrence.

Figure 1:

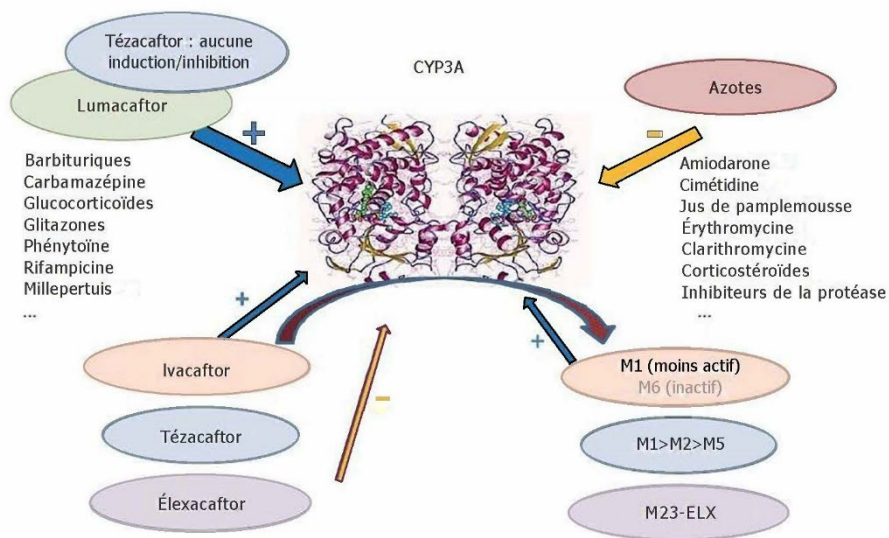


FIGURE 1 : Résumé des interactions entre les modulateurs du régulateur transmembranaire de la fibrose kystique (CFTR) et d'autres médicaments/composés et le cytochrome P450 3A4 (CYP3A). Flèches bleues : induction du cytochrome; flèche jaune : inhibition du cytochrome; flèche arquée : métabolisme d'un médicament par le cytochrome. Adaptation de [28-32].

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

## Annexe 1

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

### Ivacaftor (Kalydeco<sup>MD</sup>)

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

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

OU

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

**Lumacaftor-ivacaftor (Orkambi<sup>MD</sup>)**

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

**Tezacaftor-ivacaftor (Symdeko<sup>MD</sup>)**

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

OU

<b>Noms des mutations à fonction résiduelle</b>	<b>Hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> et :</b>		
	<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>

**Trikafta<sup>MD</sup>**

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

À des fins de référence uniquement : liste des mutations à fonction minimale<sup>1</sup>

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

<sup>[1]</sup> (Tiré de : <https://www.cff.org/sites/default/files/2021-12/Study-VX18-445-106-Eligible-Mutations-June-2019.pdf>)



---

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

---

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

---

# RÉFÉRENCES

1. Rapport de données annuel 2020 du Registre canadien sur la fibrose kystique [en ligne]. Fibrose kystique Canada; En ligne au : [https://www.cysticfibrosis.ca/registry/RapportsDeDonneesAnnuel2020.pdf?\\_gl=1\\*1t0fb1p\\*\\_ga\\_NjAxNDIxNjk5LjE2NTk4ODEzODM.\\*\\_ga\\_XS4S4VEYDL\\*MTY1OTg4MTM4Mi4xLjEuMTY1OTg4MTM4My4w&\\_ga=2.174478690.1952507259.1659881383-601421699.1659881383](https://www.cysticfibrosis.ca/registry/RapportsDeDonneesAnnuel2020.pdf?_gl=1*1t0fb1p*_ga_NjAxNDIxNjk5LjE2NTk4ODEzODM.*_ga_XS4S4VEYDL*MTY1OTg4MTM4Mi4xLjEuMTY1OTg4MTM4My4w&_ga=2.174478690.1952507259.1659881383-601421699.1659881383).
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 [en ligne]. 2022. En ligne au : <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* [en ligne]. 2020 Aug 5;109(12):1521. En ligne au : <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<sup>MD</sup> [en ligne]. [Cité le 28 mai 2022]. En ligne au : [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00065348.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00065348.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, Regelman 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<sup>MD</sup> [en ligne]. En ligne au : [https://pi.vrtx.com/files/Canadapm\\_orkambi\\_fr.pdf](https://pi.vrtx.com/files/Canadapm_orkambi_fr.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<sup>MD</sup> [en ligne]. En ligne au : [https://pi.vrtx.com/files/Canadapm\\_symdeko\\_fr.pdf](https://pi.vrtx.com/files/Canadapm_symdeko_fr.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<sup>MD</sup> [en ligne]. En ligne au : [https://pi.vrtx.com/files/Canadapm\\_triakafta\\_fr.pdf](https://pi.vrtx.com/files/Canadapm_triakafta_fr.pdf).
27. 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.
28. Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D, Davies JC. Cystic fibrosis. *Lancet Lond Engl*. 2021;397(10290):2195–211.
29. Tiddens HAWM. Detecting early structural lung damage in cystic fibrosis. *Pediatr Pulm*. 2002;34(3):228–31.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.

34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Ronan NJ, Elborn JS, Plant BJ. Current and emerging comorbidities in cystic fibrosis. *La Presse Médicale.* 2017;46(6):e125–38.
39. Cuevas-Ocaña S, Laselva O, Avolio J, Nenna R. The era of CFTR modulators: improvements made and remaining challenges. *Breathe.* 2020;16(2):200016.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. Patterson A, Autry E, Kuhn R, Wurth M. Ivacaftor drug desensitization. *Pediatr Pulm.* 2019;54(6):672–4.
44. 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.
45. Monographie de Kaftrio<sup>MC</sup> [en ligne]. En ligne au : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information_fr.pdf).

46. 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.
47. 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.
48. 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;
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.

59. 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;
60. 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.
61. 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.
62. 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.