

Les directeurs des cliniques canadiennes de fibrose kystique (FK) et d'autres médecins œuvrant dans des cliniques de FK croient que la recommandation de l'ACMTS visant la couverture d'éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) pour le traitement de certains patients fibro-kystiques âgés de 12 ans et plus et présentant certaines mutations du gène CFTR constitue un pas dans la bonne direction.

Cependant, nous avons de sérieuses préoccupations concernant les conditions à respecter pour avoir droit à la couverture; des conditions qui empêcheront de nombreux patients fibro-kystiques qui pourraient grandement bénéficier de ce traitement d'y avoir accès.

### **3<sup>e</sup> condition – admissibilité à la couverture :**

La première condition qui nous préoccupe est la recommandation voulant que la valeur prédite du VEMS des patients soit inférieure à 90 % pour qu'ils soient admissibles à la couverture.

La FK est une maladie génétique, chronique, multisystémique et mortelle. Au cours des dernières années, l'âge médian de décès des personnes FK est passé de la mi-trentaine à la mi-quarantaine;<sup>1</sup> la plupart d'entre elles succombant à une maladie respiratoire. Cependant, le développement de la maladie respiratoire est un processus de toute une vie, et la manifestation dans d'autres d'organes, notamment la malabsorption causée par la défaillance de l'appareil digestif et le diabète associé à la FK contribuent à la progression de la maladie.

Nous savons que les manifestations physiques de la fibrose kystique débutent à un très jeune âge. Certains symptômes, comme un iléus méconial, des lésions au pancréas menant à une insuffisance pancréatique et l'absence congénitale du canal déférent, sont présents avant la naissance. Des anomalies dans les poumons des personnes FK se manifestent dès la petite enfance, et peuvent être détectées avant que les patients ne présentent des symptômes et sont initialement trop subtiles pour être mesurées au moyen d'un test de fonction pulmonaire traditionnel (incluant le VEMS), mais peuvent être décelées par des examens d'imagerie et d'autres mesures de la fonction pulmonaire.<sup>2,3</sup> Ces changements sont implicitement cumulatifs et progressifs. Nous savons également qu'un facteur important du déclin de la santé pulmonaire au fil du temps est lié à l'incapacité de revenir aux valeurs de base de la fonction pulmonaire suite à une exacerbation pulmonaire. Des essais cliniques ont démontré que Trikafta peut considérablement réduire les exacerbations pulmonaires.<sup>4</sup>

Comme pour la prise en charge d'autres maladies chroniques, l'un des principaux paradigmes des soins de la fibrose kystique est de mettre l'accent sur la prévention et le traitement précoce pour prévenir ou retarder la progression de la maladie et les effets cumulatifs des lésions aux organes. À cette fin, de multiples stratégies ont été adoptées, notamment le dépistage de la FK chez les nouveau-nés, des suivis réguliers et fréquents dans une clinique spécialisée en FK, un traitement précoce avec des enzymes pancréatiques pour prévenir la malnutrition, l'initiation précoce de la physiothérapie pour le dégagement des voies respiratoires, l'éradication et le traitement de l'infection initiale à *Pseudomonas aeruginosa*, le dépistage annuel ainsi le traitement rapide du diabète associé à la fibrose kystique. Au fil

des années, ces stratégies proactives ont mené à une augmentation du taux de survie, de même qu'à un développement tardif et un ralentissement de la progression des séquelles de la fibrose kystique.

Même si les essais cliniques consultés pour la soumission d'ELX/TEZ/IVA auprès de l'ACMTS ne comptaient que des patients dont la valeur du VEMS se situe entre 40 à 90 %, <sup>5,6</sup> ceci s'explique par les facteurs entourant la conception des essais cliniques et des considérations statistiques et ne reposait pas sur des indications cliniques et la pratique clinique du monde réel. Le VEMS est la seule mesure de santé pulmonaire reconnue et il est largement reconnu qu'il est insensible à la détection précoce de la maladie pulmonaire en présence de FK. <sup>7</sup> Bien que ce test soit généralement disponible et qu'il ait été utilisé comme norme dans les soins cliniques et les essais cliniques, il n'est pas le seul qui est employé pour évaluer la santé pulmonaire et l'état de santé globale des personnes FK. Il a des limites particulières et largement reconnues chez les personnes atteintes d'une maladie pulmonaire précoce (mais tout aussi importante). <sup>8</sup>

En ce qui a trait aux modulateurs de la CFTR, Ivacaftor (Kalydeco) est indiqué et remboursé pour les personnes présentant des mutations spécifiques du gène CFTR quel que soit la valeur du VEMS, malgré le fait que seuls les patients avec une valeur du VEMS de 40 à 90 % aient participé au principal essai clinique sur Ivacaftor. <sup>9</sup> Pour l'ELX/TEZ/IVA, les données d'un essai clinique ont démontré que les enfants âgés de 6 à 11 ans avec une valeur du VEMS supérieure à 90 % présentent un VEMS accru lorsqu'ils sont traités avec l'ELX/TEZ/IVA, ainsi que des résultats cliniquement significatifs. <sup>10</sup> D'après les observations concernant Ivacaftor, l'expérience clinique dans d'autres pays où l'ELX/TEZ/IVA est largement utilisé, et dans le cadre de l'étude chez les enfants âgés de 6 à 11 ans, une amélioration similaire est cliniquement plausible chez les personnes âgées de 12 ans et plus. Les études d'approbation après la mise en marché incluront des personnes âgées de 12 ans et plus dont la valeur du VEMS est supérieure à 90 %, de sorte que les données pour ce groupe d'âge seront disponibles sous peu.

Cependant, le report de la couverture pour les personnes âgées de 12 ans et plus qui ne satisfont pas à cette condition d'admissibilité, en attendant que d'autres données soient analysées et que les recommandations soient ajustées, pourrait les désavantager et les exposer à un risque important de progression irréversible de la maladie au cours de cette période d'attente. Tout retard pourrait entraîner la progression de la maladie ainsi que des exacerbations pulmonaires évitables. De plus, les facteurs nutritionnels et les effets sur la qualité de vie pourraient avoir des répercussions à court et à long terme sur la santé et le bien-être. <sup>11</sup> Cela n'est pas médicalement raisonnable et soulève des questions <sup>12</sup> en ce qui a trait à l'accès équitable si la couverture par les provinces ou autres régimes publics d'assurances médicaments continue d'être restreinte en fonction du critère se rapportant à une valeur du VEMS supérieure à 90 %.

Les adolescents sont d'autres personnes FK à risque d'un traitement insuffisant en raison de ce critère. Grâce au diagnostic précoce et à d'autres progrès dans le traitement de la FK, de nombreux adolescents FK affichent une valeur du VEMS supérieure au seuil de 90 %. En fait, la valeur médiane du VEMS chez les jeunes FK âgés de 6 à 17 ans était de 93,4 % au Canada selon le Rapport de données annuel de 2019 de Fibrose kystique Canada. <sup>1</sup> Donc, plusieurs adolescents ne pourront peut-être pas bénéficier de l'ELX/TEZ/IVA avant que leurs lésions pulmonaires soient assez importantes pour faire chuter la valeur de leur VEMS sous le seuil de 90 %. Il s'agit d'une période cruciale de développement, notamment

physique, pour les jeunes atteints de maladies chroniques. Il s'agit également d'une période où il existe un risque élevé d'aggravation de l'état de la fonction pulmonaire (particulièrement chez les jeunes femmes FK) et de développement d'autres complications importantes, dont le diabète lié à la fibrose kystique. C'est aussi une période où les jeunes adultes prennent des décisions au sujet de leur avenir (éducation, carrière et relations); des décisions qui sont influencées par la maladie chronique et qui entraîneront des répercussions sur leur vie adulte. En utilisant la valeur du VEMS comme unique critère pour la couverture du médicament pourrait empêcher beaucoup d'adolescents FK de bénéficier de l'ELX/TEZ/IVA durant cette période de croissance et de développement.

D'autres facteurs, autre que la fibrose kystique, peuvent avoir un effet sur les valeurs du VEMS. Les facteurs génétiques, l'origine ethnique, la taille et la croissance, ainsi que d'autres facteurs peuvent influencer le positionnement de la valeur de base du VEMS d'une personne par rapport à la valeur pour la population générale qui est utilisée dans les calculs de la valeur du VEMS. Par exemple, une personne souffrant d'une maladie pulmonaire légère pourrait maintenir une valeur du VEMS de 85 % pendant plusieurs années, alors qu'une personne dont la valeur du VEMS est généralement de 110 % pourrait voir cette valeur chuter rapidement à 95 % et connaître ainsi détérioration rapide de sa maladie pulmonaire. Utiliser une seule valeur isolée du VEMS pour déterminer l'accès ne représente pas une réelle représentation des réalités cliniques.

Nous apprécions le fait que les personnes dont la valeur du VEMS est inférieure ou égale à 40 % soient admissibles au remboursement du médicament. Ces personnes représentent nos patients les plus vulnérables; les données d'analyse post hoc des essais cliniques et l'expérience concrète démontrant des solides réponses positives. Ces patients étaient intentionnellement exclus des essais cliniques puisque leur capacité à démontrer des améliorations à la valeur du VEMS est limitée par des lésions pulmonaires structurales, mais l'expérience clinique et les données de l'étude appuient très favorablement leur inclusion dans les recommandations pour le remboursement. Même si d'autres groupes de patients ont été exclus des essais cliniques en raison de facteurs entourant la conception de l'étude, tels que ceux infectés par le complexe *Burkholderia cepacia* ou des mycobactéries non tuberculeuses; nous sommes soulagés qu'ils soient admissibles au remboursement.

L'effet de ce critère sur la santé mentale et la qualité de vie des personnes FK n'a pas été abordé dans le rapport de l'ACMTS. Les cliniciens spécialistes de la FK et d'autres membres de la communauté fibro-kystique ont soulevé une autre problématique éthique à savoir que les personnes FK et leurs familles peuvent se sentir dans l'obligation de faire des choix difficiles tels que l'ajustement de leurs traitements ou le recours à d'autres mesures pour aggraver temporairement leur fonction pulmonaire afin de répondre aux critères arbitraires associés à la valeur du VEMS et être admissible à la couverture et augmenter leurs chances de répondre aux critères d'accès continu. En pesant les risques d'une diminution à court terme de la fonction pulmonaire par rapport aux avantages potentiels à long terme du traitement ELX/TEZ/IVA, certains pourraient décider de prendre le risque.

En résumé, le critère d'une valeur du VEMS inférieur à 90 % reposait sur la façon dont étaient conçus les essais cliniques, et non sur l'expérience clinique de l'évolution naturelle de la fibrose kystique, la nature multisystémique de la maladie, l'expérience dans d'autres pays où l'ELX/TEZ/IVA est utilisé par un plus vaste éventail de patients, ou sur l'expérience avec d'autres modulateurs de la CFTR. Ces autres facteurs

appuient l'usage de l'ELX/TEZ/IVA chez un éventail plus large de personnes FK, et s'alignent avec l'objectif de traiter et de ralentir les nombreuses manifestations de la maladie le plus tôt possible.

#### **5<sup>e</sup> condition – admissibilité à la couverture :**

La disposition voulant que pour être admissible à la couverture, l'état d'un patient soit stable, qu'il ne soit pas hospitalisé et qu'il n'ait pas reçu d'antibiothérapie peut être inutilement restrictive pour certains patients atteints d'une maladie pulmonaire grave. Bien que cette recommandation puisse ne poser aucun problème pour l'admissibilité au traitement chez les patients atteints d'une maladie pulmonaire légère ou modérée, certaines personnes FK atteintes d'une maladie pulmonaire grave peuvent nécessiter des antibiothérapies fréquentes ou des hospitalisations prolongées. Tenter de trouver le moment propice pour commencer le traitement ELX/TEZ/IVA peut être difficile pour ces personnes et entraîner un retard inutile dans l'initiation du traitement et l'apparition des bienfaits cliniques potentiels. L'initiation du traitement d'ELX/TEZ/IVA à un moment autre que pendant des périodes de stabilité clinique peut être nécessaire pour optimiser l'état fonctionnel, tel que le démontre l'expérience clinique (programme d'accès spécial) et la recherche auprès de patients dont la valeur du VEMS est <40 %. Il fut recommandé que la prescription d'ELX/TEZ/IVA se limite aux spécialistes de la FK puisque ces médecins sont en mesure d'évaluer les risques et les bienfaits potentiels d'un traitement par modulateur de la CFTR pendant une période de vulnérabilité clinique. L'absence de couverture pour commencer le traitement dans ces situations peut être contraire à l'objectif thérapeutique, se traduisant ainsi par de moins bons résultats.

#### **1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> conditions – accès continu :**

Nous sommes également préoccupés par l'exigence visant l'amélioration d'au moins 5 % de la valeur du VEMS après une période de 6 mois pour continuer d'avoir accès au traitement, puis à la nécessité d'évaluations annuelles par la suite.

Tel que discuté ci-dessus, la valeur du VEMS n'est qu'une mesure de la gravité de la maladie et de la réponse au traitement contre la FK.

Les périodes de manifestation et de perte d'efficacité des bienfaits des modulateurs de la CFTR sont courtes et l'effet thérapeutique est perdu dès l'arrêt du traitement. Nous ne connaissons pas les effets potentiels associés au fait de cesser, puis de reprendre le traitement ELX/TEZ/IVA si la couverture est interrompue et si cela peut atténuer les effets à long terme du traitement. Les effets indésirables potentiels de l'interruption du traitement comprennent notamment l'exacerbation pulmonaire et autres lésions pulmonaires, un mauvais état nutritionnel et une déstabilisation du diabète associé à la FK. De plus, dans sa décision, l'ACMTS n'a pas tenu compte des effets négatifs sur la santé mentale des personnes FK, du stress et de l'insécurité quant à savoir si la couverture sera interrompue en raison de la valeur du VEMS, et des répercussions de tous ces facteurs sur la qualité de vie et la productivité.

Il y a aussi le risque qu'une personne FK présentant une réponse modérée au modulateur « perde tranquillement l'accès au médicament » si la valeur de son VEMS au moment du renouvellement est constamment comparée à la valeur de base du VEMS. Nous savons qu'en vieillissant, la baisse de la

valeur du VEMS est plus importante chez les personnes FK qu'au sein de la population générale non atteinte de fibrose kystique. Des études de cas ont démontré que les modulateurs de la CFTR peuvent contribuer à ralentir le taux de diminution, mais qu'il y a tout de même un déclin. Par exemple, une personne présentant une réponse modérée au modulateur de la CFTR avec une amélioration de la valeur du VEMS de 6% par rapport à la valeur de base pourrait voir cette marge s'effriter au fil du temps si la baisse de la valeur du VEMS pendant le traitement par modulateur est encore plus grande que la baisse au sein de la population non atteinte de fibrose kystique, pour laquelle les valeurs du VEMS sont calculées. Bien qu'une personne FK puisse tout de même ressentir l'effet thérapeutique positif du médicament par le ralentissement de la baisse de la valeur du VEMS, et une amélioration d'autres mesures de l'état de santé, elle pourrait perdre son droit à la couverture en vertu du critère de 5 %. En outre, les complications de la FK qui peuvent se traduire par une baisse soudaine de la valeur du VEMS, notamment un pneumothorax, une hémoptysie majeure ou une aspergillose bronchopulmonaire allergique, pourraient indûment empêcher une personne FK de bénéficier d'un accès continu à ELX/TEZ/IVA.

L'importance accordée au VEMS pour déterminer le droit à l'accès continu ne tient pas compte d'autres résultats importants liés à la FK, comme les exacerbations pulmonaires, qui ont une incidence sur la survie, la qualité de vie et les coûts en soins de santé, ainsi que sur le déclin de la fonction pulmonaire. La fibrose kystique est une maladie multisystémique, et les systèmes sont interdépendants. Par exemple, une amélioration de l'état nutritionnel en raison d'une meilleure absorption intestinale peut également avoir un effet positif sur la santé pulmonaire ou la gestion du diabète associé à la FK ou des aspects de la maladie. La prise en compte de l'effet du traitement par modulateur sur l'état de santé général d'une personne semble être une façon cliniquement raisonnable et juste de définir l'efficacité du traitement.

La FK est une maladie complexe. La détermination de l'efficacité des traitements contre la FK actuellement disponibles (comme les mucolytiques ou les antibiotiques par inhalation) ne se limite pas à une seule mesure avec un seuil strict. L'utilisation à lui seul du critère de 5 % empêche les médecins spécialistes de la FK, en consultation avec leurs patients, de prendre des décisions concernant l'efficacité et le maintien du traitement. Les analyses de traitement complexes et la prise de décision ne devraient pas empêcher les spécialistes d'offrir les meilleurs soins à leurs patients.

D'un point de vue pratique, la recommandation ne précise pas à quel moment un patient dont la couverture a été retirée pour ne pas avoir maintenu une amélioration de 5 % de la valeur du VEMS peut présenter une nouvelle demande d'évaluation après une nouvelle baisse de la fonction pulmonaire ou une détérioration de son état de santé. Les patients n'ont-ils qu'une seule chance à vie d'accéder à ELX/TEZ/IVA ou peuvent-ils s'attendre à ce que leur couverture soit retirée, puis accordée de nouveau en fonction de la valeur de leur VEMS?

Bien que d'autres mesures visant l'évaluation de l'efficacité et le droit d'accès continu (comme l'état nutritionnel, les événements indésirables et la qualité de vie liée à la santé) soient mentionnées dans la section portant sur les lignes directrices de mise en œuvre, si elles ne sont pas incluses dans le tableau 1, elles peuvent être omises par les régimes d'assurance-médicaments provinciaux ou autres qui se

réfèrent au rapport de l'ACMTS. Le processus d'inclusion de ces critères ne devrait pas être excessivement pénible et devrait être conçu pour tenter d'éviter les lacunes sur le plan de la couverture qui pourraient mener à l'interruption du traitement.

## Résumé

En bref, en tant que spécialistes canadiens de la FK, nous croyons que certaines conditions imposées à l'admissibilité à ELX/TEZ/IVA empêcheront d'importants sous-ensembles de Canadiens atteints de FK qui pourraient bénéficier de ce traitement révolutionnaire d'y avoir accès. De plus, l'importance accordée à la valeur du VEMS dans la prise de décision concernant l'admissibilité et l'accès continu au traitement ne tient pas compte d'autres avantages cliniques importants et de l'évolution naturelle de la maladie, des manifestations multisystémiques de la FK, ou de l'ampleur potentielle des effets positifs de ce nouveau traitement pour les personnes FK. Le rapport et les critères de couverture ont suscité de l'incertitude et de l'inquiétude chez certaines personnes FK, leurs familles et leurs équipes de soins.

Nous encourageons vivement les décideurs des programmes provinciaux, territoriaux et fédéraux qui participent à la détermination de l'admissibilité à tenir compte de ces facteurs afin d'assurer un accès équitable, efficace et bénéfique à ce médicament pour les personnes FK. Nous sommes disponibles pour collaborer avec les prestataires de régime pour définir, maintenir et évaluer ces programmes à mesure que d'autres expériences et données probantes sont disponibles.

Signé par 34 directeurs et médecins de cliniques FK à travers le Canada.

## Références

1. Fibrose kystique Canada (2020). Registre canadien de données sur la fibrose kystique, 2019.
2. Toronto, Canada: Fibrose kystique Canada.
3. Grasemann H, et al. Early lung disease in cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2013;1(2):148-157.
4. Nissenbaum C, et al. Monitoring early stage lung disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2020;26(6):671-678.
5. Sanders, DB et al. Pulmonary exacerbations are associated with subsequent FEV1 decline in both adults and children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(4):393-400.
6. Middleton PG et al. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N Engl J Med*. 2019;381(19):1809-19.
7. Heijerman HG, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10212):1940-48.
8. de Jong PA, et al. Progression of lung disease on computed tomography and pulmonary function tests in children and adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2006;51:80-85.
9. Cohen-Cymbarknoh M, et al. How abnormal is the normal? Clinical characteristic of CF patients with normal FEV1. *Pediatric Pulmonology*. 2021;56:2007-2013.
10. Ramsey BW, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011;265(18):1663-72.

11. Zemanick ET, et al. A Phase 3 Open-Label Study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(12):1522-32.
12. Solem, et al. Impact of pulmonary exacerbations and lung function on generic health-related quality of life in patients with cystic fibrosis. *Health Qual Life Outcomes.* 2016;14:63.
13. Zimmermann BM, et al. A systematic review of moral reasons on orphan drug reimbursement. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):292. doi:10.1186/s13023-021-01925-y