

Réponse de FK ÉCLAIR aux recommandations provisoires de l'ACMTS en matière de remboursement

Au nom des médecins et des patients fibro-kystiques qui participent au réseau Fibrose kystique Canada : études cliniques accélérées inter-régionales (FK ÉCLAIR), nous nous réjouissons de pouvoir répondre aux recommandations provisoires de l'ACMTS concernant le remboursement de la trithérapie par l'éléxacaftor-tézacaftor-ivacaftor (ETI). Nous sommes heureux de constater que les recommandations prévoient le remboursement de l'ETI, mais certains des critères énumérés dans ces recommandations nous préoccupent grandement. Nous trouvons important de faire connaître notre point de vue en tant que groupe, nous qui avons été impliqués depuis 2018 dans les essais cliniques de phase III ayant porté sur l'ETI.

### **Critères de remboursement**

#### **Instauration du traitement**

##### **Point n° 3 : VEMS < 90 % (prédit)**

**Réponse :** Nous nous opposons fortement à la limite supérieure imposée du pourcentage du VEMS prédit (% VEMSp). Ce seuil sous-entend que la maladie pulmonaire des personnes dont le VEMS > 90 % (prédit) n'est pas suffisamment importante pour tirer des bienfaits du traitement par Trikafta. Ce qui n'est tout simplement pas le cas. Des données convaincantes tirées d'études d'observation montrent que les patients dont le VEMS > 90 % (prédit) peuvent tout de même subir une détérioration de leur santé, se manifestant par exemple par un déclin accéléré de la fonction respiratoire, des hospitalisations fréquentes, de piètres résultats nutritionnels, une mauvaise qualité de vie et des atteintes pulmonaires structurales visibles sur les clichés d'imagerie<sup>1-6</sup>.

Dans le cadre des essais cliniques pivots de phase III qui visaient à évaluer l'association éléxacaftor-tézacaftor-ivacaftor (ETI), un des critères d'inclusion était un VEMS < 90 % (prédit), car on voulait éviter un « effet de plateau » dans la réponse du VEMS si cette valeur se trouvait dans l'intervalle normal au début de l'étude. Nous ne croyons pas qu'il soit justifié de priver de l'ETI les patients dont la fonction respiratoire est préservée en se basant uniquement sur le VEMS, en raison du plan d'un essai conservateur.

Au cours d'un essai clinique de phase III réalisé récemment auprès d'enfants âgés de 6 à 11 ans, l'ETI a permis d'obtenir une amélioration de 10 % du VEMSp, malgré une fonction respiratoire « préservée » au départ (% moyen du VEMSp : 89 %)<sup>7</sup>. De la même manière, dans un essai clinique de phase III réalisé auprès de jeunes adultes atteints de FK, l'ivacaftor a permis d'obtenir une amélioration ~ 9 % du VEMSp, malgré une fonction respiratoire préservée selon le résultat de spirométrie (VEMSp > 90 % )<sup>8</sup>. En fonction de ces données, tout porte à croire que les adultes dont le VEMS > 90 % (prédit) tireraient des bienfaits significatifs du traitement par l'ETI.

Les soins spécialisés de la FK reposent sur une approche prophylactique en vue d'améliorer les résultats sur la santé et de prévenir l'évolution de la maladie. Cette approche se reflète dans tous les aspects de la pratique clinique en FK, du dépistage néonatal (qui prévient les retards et le ralentissement de la croissance et les atteintes pulmonaires irréversibles), aux consultations

Réponse de FK ÉCLAIR aux recommandations provisoires de l'ACMTS en matière de remboursement

trimestrielles de routine tout au long de la vie (afin de surveiller la fonction respiratoire de près et de traiter les exacerbations sans tarder avant la survenue d'atteintes permanentes, et de pouvoir déceler rapidement les agents pathogènes comme *Pseudomonas aeruginosa* dans les voies respiratoires et les éradiquer). Le fait d'attendre que la fonction respiratoire soit altérée va à l'encontre de notre approche préventive et ne tient pas compte d'autres indicateurs de santé qui ont de l'importance pour les patients, comme les exacerbations de la maladie pulmonaire, la qualité de vie, le fardeau lié au traitement et la santé mentale. Par ailleurs, ce critère de remboursement avantage injustement les enfants et les adolescents atteints de FK car ils sont plus susceptibles d'avoir une fonction respiratoire préservée. Selon le Rapport annuel 2019 du Registre canadien sur la fibrose kystique, ~ 60 % des enfants (de 6 à 17 ans) ont un VEMS > 90 % (prédit), comparativement à 20 % des adultes<sup>9</sup>.

En terminant, nous craignons réellement que ce critère engendre une situation dans laquelle des patients désespérés se causeront du tort à eux-mêmes afin de répondre à ce critère de VEMS < 90 % (prédit). Le fait qu'une politique en matière de santé encourage des patients à faire de l'autosabotage pour répondre à un critère visant le remboursement d'un traitement est contraire à l'éthique.

**Point n° 5 : L'état des patients doit être optimisé grâce aux meilleurs soins de soutien, leur maladie doit être stable et ils ne doivent pas présenter d'infection non traitée. Aucune exacerbation active de la maladie pulmonaire ne doit être présente et/ou aucun traitement antibiotique par i.v. ne doit être en cours au moment d'instaurer le traitement, et le patient ne doit pas être hospitalisé pour un motif lié à la FK.**

**Réponse :** En tout respect, nous sommes en désaccord avec le critère « maladie stable » (absence d'exacerbation) au moment de l'instauration du traitement. Nous savons qu'il s'agissait d'un critère d'admission à l'essai clinique sur l'ETI, mais ce critère est inclus à la plupart des essais cliniques contrôlés par placebo afin d'éliminer les facteurs de confusion et pour des motifs d'innocuité. En présence de FK, il est impossible d'atteindre une stabilité, malgré les meilleurs soins de soutien. Au sein de notre pratique collective à titre de médecins spécialisés en FK, nous comptons quelques patients qui ont entrepris un traitement par l'ETI à l'hôpital (en vertu d'un programme d'accès spécial) en raison d'une piètre réponse aux meilleurs soins de soutien (notamment des cycles répétés d'antibiotiques i.v.) et qui auraient nécessité une transplantation pulmonaire ou seraient décédés à l'hôpital s'ils n'avaient pas été secourus par l'ETI. C'est pourquoi ce critère de remboursement empêchera à tort l'accès au traitement à des personnes qui en ont désespérément besoin. « Une infection non traitée » est par ailleurs une notion difficile à mettre en application chez des patients fibro-kystiques. Bon nombre de nos patients présentent une infection chronique des voies respiratoires par des agents pathogènes qui sont difficiles à éradiquer en raison d'une multirésistance aux antibiotiques ou qu'on ne peut traiter par des traitements antibiotiques parce que les patients ne tolèrent pas les effets indésirables qui y sont associés.

### **Renouvellement**

Réponse de FK ÉCLAIR aux recommandations provisoires de l'ACMTS en matière de remboursement

**Point n° 1 : Le remboursement du traitement par éléxacaftor-tézacaftor-ivacaftor devrait se poursuivre si, après les six premiers mois de traitement, une amélioration du % VEMSp d'au moins 5 % par rapport à la valeur de départ est documentée.**

**Réponse :** Nous sommes en désaccord avec le critère exigeant une amélioration du VEMSp d'au moins 5 % après les six premiers mois de traitement. Aucune différence minimale cliniquement importante (DMCI) n'a été établie pour le % VEMSp, par conséquent, le seuil de 5 % est en quelque sorte arbitraire. De plus, une étude d'observation évaluant l'ivacaftor (un modulateur de la CFTR dont l'efficacité est comparable chez les patients porteurs de la mutation G551D) a démontré que la réponse à court terme au traitement (selon la variation du % VEMSp après 1 mois  $>$  ou  $\leq$  0 %) ne permet pas de prédire les améliorations cliniques à long terme<sup>10</sup>. Aucune différence significative n'a été constatée dans les résultats sur la santé après deux ans de traitement par l'ivacaftor, notamment le nombre d'exacerbations, la variation de l'IMC et le déclin du VEMS par année, entre le groupe de sujets ayant obtenu une réponse à court terme et celui n'en ayant pas obtenu<sup>10</sup>. Au cours d'une étude d'observation ayant porté sur les sujets dont la maladie pulmonaire était à un stade avancé au début du traitement par l'ETI, une très faible corrélation a été observée entre la variation du % VEMSp et le poids au cours d'une période médiane de suivi de 84 jours, ce qui laisse croire que des améliorations de l'état nutritionnel peuvent survenir sans qu'il n'y ait de variation correspondante du % VEMSp<sup>11</sup>. D'autres résultats cliniques sont aussi significatifs pour les patients et, par conséquent, mettre fin au traitement en raison de ce seuil arbitraire ne tient pas compte de ces importants facteurs.

Nous sommes aussi grandement préoccupés par l'aspect sécuritaire lié à l'arrêt du traitement chez des patients qui tireraient des bienfaits cliniques autres que le VEMS; on a montré que l'arrêt de l'ivacaftor menait à une détérioration marquée de l'état clinique des patients<sup>12</sup>. Bien que les données concernant l'arrêt de l'ETI soient actuellement limitées, une interruption temporaire en cours de grossesse en raison des risques inconnus pour le fœtus a entraîné une détérioration de l'état clinique chez 5 des 6 patientes enceintes qui recevaient ce traitement, si bien qu'il a dû être repris<sup>13</sup>.

**Point n° 2 : Une évaluation subséquente du remboursement devrait être réalisée chaque année. Le maintien documenté de l'amélioration de plus de 5 % du % VEMSp par rapport à la valeur de départ doit être pris en compte lors de chaque évaluation subséquente pour que le traitement continue d'être remboursé.**

**Réponse :** Selon le critère de remboursement n° 3 du rapport de l'ACMTS, il ne sera pas possible d'intervenir à l'aide de l'ETI assez rapidement pour prévenir l'apparition d'atteintes pulmonaires structurales. Par conséquent, on s'attend à un déclin de la fonction respiratoire sous ETI et ce, malgré un modulateur de la CFTR, comme c'est le cas avec d'autres affections qui entraînent une bronchectasie. Bien qu'on ne dispose d'aucunes données à long terme évaluant le taux de déclin de la fonction respiratoire chez des patients traités par l'ETI à l'heure actuelle, on s'attend à ce que ce taux soit comparable à celui rapporté dans les études d'observation de longue durée portant sur l'ivacaftor<sup>5,14</sup>. Si la valeur de départ est le point de référence pour le renouvellement, et considérant que le % VEMSp a connu un déclin de 0,3 à 0,9 % par année dans les études sur l'ivacaftor<sup>5,14</sup>, les patients qui connaissent une amélioration initiale de 6 à

Réponse de FK ÉCLAIR aux recommandations provisoires de l'ACMTS en matière de remboursement

10 % du VEMS<sub>p</sub> seront vite inadmissibles au renouvellement, soit quelques années après l'instauration du traitement, malgré les autres bienfaits cliniques obtenus. De plus, le stress et l'anxiété générés par chaque visite de renouvellement annuel seront considérables étant donné que les patients auront l'impression que leur vie en dépend. Cette situation pourrait entraîner plusieurs problèmes de santé mentale au sein d'une population qui présente déjà un très haut taux d'anxiété et de dépression, surtout si le seuil de 5 % n'est pas atteint en raison de circonstances hors du contrôle des patients.

Pour conclure, les recommandations proposées en matière de remboursement se basent sur les critères d'inclusion à des essais cliniques conservateurs et une efficacité qui est fondée sur les résultats obtenus à l'échelle de la population. Toutefois, la FK est une maladie très hétérogène, qui touche plusieurs appareils et organes. Par conséquent, les recommandations en matière de remboursement sont trop simplistes et engendreront plusieurs conséquences non voulues, comme la discrimination entre les groupes d'âge. Elles risquent aussi de causer de graves préjudices aux patients fibro-kystiques (autosabotage pour répondre aux critères d'admissibilité, stress/anxiété pendant la période de renouvellement et détérioration de l'état clinique si on met fin au traitement).

## Références

1. Dasenbrook EC, Fink AK, Schechter MS, Sanders DB, Millar SJ, Pasta DJ, *et al.* Rapid lung function decline in adults with early-stage cystic fibrosis lung disease. *J Cyst Fibros.* 2020;19(4):527-33.
2. Mott LS, Park J, Murray CP, Gangell CL, de Klerk NH, Robinson PJ, *et al.* Progression of early structural lung disease in young children with cystic fibrosis assessed using CT. *Thorax.* 2012;67(6):509-16.
3. Davies G, Stanojevic S, Raywood E, Duncan JA, Stocks J, Lum S, *et al.* An observational study of the lung clearance index throughout childhood in cystic fibrosis: early years matter. *Eur Respir J.* 2020;56(4).
4. Marshall H, Horsley A, Taylor CJ, Smith L, Hughes D, Horn FC, *et al.* Detection of early subclinical lung disease in children with cystic fibrosis by lung ventilation imaging with hyperpolarised gas MRI. *Thorax.* 2017;72(8):760-2.
5. 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.
6. Aurora P, Stanojevic S, Wade A, Oliver C, Kozłowska W, Lum S, *et al.* Lung clearance index at 4 years predicts subsequent lung function in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(6):752-8.
7. 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 Respir Crit Care Med.* 2021;203(12):1522-32.

**Commented [MF1]:** Peux-tu valider ma compréhension stp? Je pense qu'en anglais on devrait lire -0.3 et -0.9.  
English sentence:

If baseline is used as the reference point for renewal, and assuming a rate of FEV1 decline on ETI of -0.3 to 0.9% per year as observed in the ivacaftor studies (5, 14), patients experiencing an initial 6-10% improvement in ppFEV1 will quickly find themselves ineligible for renewal within a few years of starting the drug despite deriving significant clinical benefit otherwise.

**Commented [JW2R1]:** yes, this is correct.

**Commented [MF3]:** Même chose ici : pas certaine du sens...

English sentence:

In conclusion, the proposed reimbursement recommendations align with the conservative inclusion criteria from clinical trials and efficacy based on population level effects.

Réponse de FK ÉCLAIR aux recommandations provisoires de l'ACMTS en matière de remboursement

8. Davies J, Sheridan H, Bell N, Cunningham S, Davis SD, Elborn JS, et al. Assessment of clinical response to ivacaftor with lung clearance index in cystic fibrosis patients with a G551DCFTR mutation and preserved spirometry: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2013;1(8):630-8.
9. Fibrose kystique Canada (2020). Rapport de données annuel 2019 du Registre canadien sur la fibrose kystique. Toronto CCFC.
10. Heltshe SL, Rowe SM, Skalland M, Baines A, Jain M, Network GlotCFFTD. Ivacaftortreated Patients with Cystic Fibrosis Derive Long-Term Benefit Despite No Short-Term Clinical Improvement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(11):1483-6.
11. 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 Respir Crit Care Med.* 2021;204(1):64-73.
12. Trimble AT, Donaldson SH. Ivacaftor withdrawal syndrome in cystic fibrosis patients with the G551D mutation. *J Cyst Fibros.* 2018;17(2):e13-e6.
13. Taylor-Cousar JL, Jain R. Maternal and fetal outcomes following elexacaftor-tezacaftorivacaftor use during pregnancy and lactation. *J Cyst Fibros.* 2021;20(3):402-6.
14. Sawicki GS, McKone EF, Pasta DJ, Millar SJ, Wagener JS, Johnson CA, et al. Sustained Benefit from ivacaftor demonstrated by combining clinical trial and cystic fibrosis patient registry data. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(7):836-42.