Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec

TRIKAFTA[MC]

Traitement de la fibrose kystique

Avis transmis au ministre en novembre 2023

Marque de commerce : Trikafta
Dénomination commune : Éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor et ivacaftor (emballage combiné)
Fabricant : Vertex
Forme : Trousse (orale solide)
Teneurs : 100 mg – 50 mg – 75 mg et 75 mg; 80 mg – 40 mg – 60 mg et 59,5 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Trikafta[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la fibrose kystique (FK) chez les personnes âgées de 2 ans ou plus, si les conditions suivantes sont respectées. Cette recommandation inclut :

- la modification de l'indication reconnue pour le paiement en vigueur pour y inclure la population âgée de 2 à 5 ans;
  et
- l'inscription d'une nouvelle présentation sous forme de granules en sachet de Trikafta[MC] à 2 teneurs adaptées selon le poids corporel pour le traitement des enfants âgés de 2 à 5 ans.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue pour le paiement

Advenant son inscription pour la population âgée de 2 ans ou plus, l'indication de paiement deviendrait la suivante :

- pour le traitement de la fibrose kystique, chez les personnes :

  - âgées de ~~6 ans ou plus~~**2 ans ou plus;**
    et
  - présentant une mutation ΔF508 sur au moins un allèle du gène régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique (gène *CFTR*);
    et
  - n'ayant pas reçu de greffe pulmonaire.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

~~Lors de la demande initiale, le médecin doit fournir :~~

- ~~le pourcentage de la valeur prédite du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS);~~
- ~~le score du domaine respiratoire du questionnaire révisé sur la fibrose kystique (CFQ-R);~~
- ~~l'indice de masse corporelle (IMC), ou le score-z de l'IMC selon l'âge;~~
- ~~le nombre d'exacerbations pulmonaires ayant nécessité une antibiothérapie au cours des 12 derniers mois.~~

~~L'autorisation initiale est donnée pour une période maximale de 12 mois.~~
Les autorisations sont données pour une période maximale de 12 mois.

~~Lors de la première demande pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir les données permettant de démontrer les effets cliniques bénéfiques du traitement, soit :~~

- ~~une amélioration de la valeur prédite du VEMS de 5 % ou plus par rapport à la valeur prétraitement;~~
  ~~ou~~
- ~~une amélioration de la qualité de vie, démontrée par une amélioration d'au moins 4 points sur le score du domaine respiratoire du CFQ-R par rapport à la valeur prétraitement;~~
  ~~ou~~
- ~~l'absence de déclin de l'IMC, ou du score-z de l'IMC selon l'âge pour la population pédiatrique, par rapport à la valeur prétraitement;~~
  ~~ou~~
- ~~une diminution de la fréquence des exacerbations pulmonaires ayant nécessité une antibiothérapie d'au moins 20 % par rapport à la valeur prétraitement.~~

Lors des demandes ~~subséquentes~~ pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données permettant de démontrer ~~le maintien des~~ **les** effets cliniques bénéfiques du traitement.

~~Les demandes subséquentes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de 12 mois.~~

~~Il est à noter que dans tous les cas, le VEMS doit être mesuré lorsque l'état du patient est stable, en l'absence d'exacerbation pulmonaire.~~

Il est à noter que le traitement d'association éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor n'est pas autorisé en combinaison avec un autre médicament correcteur ou potentialisateur de la protéine CFTR.

~~Les autorisations sont accordées à raison de deux comprimés d'association triple (éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor) le matin et d'un comprimé d'ivacaftor le soir.~~

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès (CDP – Remboursement et accès). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'un épidémiologiste biostatisticien, d'un infirmier praticien,

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un physicien, d'un gestionnaire du réseau, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences, sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé, de l'inscription du médicament sur la liste. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, comme la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants. Dans les présents travaux, un comité consultatif constitué de pédiatres, dont la pratique est axée notamment sur le traitement de la fibrose kystique, a été mis en place. Les membres de ce comité ont participé à l'appréciation des données afin de les contextualiser dans la pratique québécoise, et fait part de leurs savoirs expérientiels pour soutenir l'évaluation du produit par le CDP – Remboursement et accès.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Trikafta[MC] est une association médicamenteuse à doses fixes regroupant l'éléxacaftor, le tézacaftor et l'ivacaftor (ELX/TEZ/IVA), qui agit de façon synergique sur la protéine régulatrice de la conduction transmembranaire (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator)*, ou protéine CFTR, laquelle est un canal ionique permettant l'hydratation des sécrétions dans plusieurs organes, dont les poumons. L'éléxacaftor et le tézacaftor sont des correcteurs de la protéine CFTR; ils favorisent sa maturation et son transport jusqu'à la surface des cellules. L'ivacaftor est un potentialisateur de cette protéine; il augmente la probabilité d'ouverture du canal afin d'améliorer le transport transmembranaire des ions chlorure. Ces mécanismes d'action complémentaires ont pour but d'augmenter le nombre et la fonctionnalité des protéines CFTR à la surface des cellules. Cette association s'administre par voie orale et est indiquée pour le traitement de la FK chez les personnes qui présentent une mutation ΔF508 sur au moins 1 allèle du gène *CFTR.*

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Trikafta[MC] a récemment été évalué par l'INESSS pour le traitement de la FK chez les personnes âgées de 12 ans ou plus (INESSS 2021), puis de 6 ans ou plus (INESSS 2022). Il figure actuellement dans la section des médicaments d'exception des listes des médicaments pour le traitement des personnes atteintes de FK et âgées de 6 ans ou plus qui présentent au moins 1 mutation ΔF508 du gène *CFTR*.

Les présents travaux portent sur l'évaluation de Trikafta[MC] pour le traitement de la FK chez les personnes âgées de 2 ans ou plus; ils découlent de l'extension de l'indication reconnue par Santé Canada à cette population. Ils intègrent les données supplémentaires provenant d'une étude menée sur des enfants âgés de 2 à 5 ans, de même que de données de prolongation d'une étude menée chez des patients âgés de 6 à 11 ans. Par ailleurs, une nouvelle présentation sous forme de granules en sachet de Trikafta[MC] à 2 teneurs adaptées selon le poids corporel pour le traitement des enfants âgés de 2 à 5 ans est également considérée.

Il s'agit de la 1re évaluation de Trikafta[MC] par l'INESSS pour la population atteinte de FK âgée de 2 à 5 ans, évaluation commencée avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada et réalisée dans le cadre

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

d'un processus d'évaluation aligné sur Santé Canada et l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS).

Bref historique

Juillet 2022	Trikafta[MC] (fibrose kystique – 6 ans ou plus) Inscription – Avec conditions
Septembre 2021	Trikafta[MC] (fibrose kystique – 12 ans ou plus) Inscription – Avec conditions

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La FK est une maladie rare, multisystémique et mortelle touchant 1 nouveau-né sur 3 850 au Canada (Fibrose kystique Canada, 2023) et 1 nouveau-né sur 2 500 au Québec (gouvernement du Québec, 2023). En 2020, 1 240 personnes étaient atteintes de cette maladie au Québec (Fibrose kystique Canada). Depuis la mise en place en 2018 d'un programme provincial de dépistage néonatal, la FK est diagnostiquée dès les 1[res] semaines de vie dans la majorité des cas. Bien qu'aucun traitement ne puisse la guérir, l'amélioration et la précocité de sa prise en charge, notamment par les thérapies respiratoires, la nutrition et l'antibiothérapie, ont permis, au cours des dernières décennies, de prolonger considérablement l'espérance de vie médiane des personnes atteintes, qui est maintenant de plus de 50 ans (Fibrose kystique Canada). Toutefois, malgré les avancements, le décès prématuré des personnes atteintes demeure inévitable.

La FK résulte d'une anomalie du gène *CFTR* codant pour la protéine CFTR, laquelle régule l'absorption et la sécrétion de sel et d'eau à travers les épithéliums de divers tissus, dont ceux des voies respiratoires, des glandes sudoripares, du tractus gastro-intestinal et du système reproducteur masculin (Edmondson 2021; Shteinberg 2021). Lorsque ce gène est muté, l'expression des protéines CFTR à la surface des cellules peut être réduite et leur fonctionnement peut être altéré. Sur le plan respiratoire, cela se traduit par une accumulation de mucus visqueux et épais menant à l'obstruction des voies respiratoires, de l'inflammation, des infections pulmonaires récurrentes, des lésions pulmonaires progressives et, ultimement, au déclin de la fonction pulmonaire (Edmondson; Shteinberg). La maladie pulmonaire est responsable de la majorité des décès des personnes atteintes de FK (Edmondson). Sur le plan digestif, la dysfonction des protéines CFTR engendre dans la majorité des cas une insuffisance pancréatique exocrine, laquelle affecte la digestion des aliments et l'absorption des vitamines, et peut induire un retard de croissance durant l'enfance ainsi qu'un diabète lié à la FK, à un âge plus avancé. Parmi les autres complications possibles de la maladie, notons les troubles gastro-intestinaux, les troubles hépatiques, les troubles sinusaux, l'ostéopénie, ainsi que l'infertilité masculine (Edmondson).

Bien que des lésions pulmonaires puissent être présentes dès la naissance (Sly 2009), la maladie est généralement plus légère durant l'enfance et s'aggrave au fil des années. En bas âge, les symptômes de la maladie sont souvent moins apparents et incommodants; lorsqu'ils surviennent, ils incluent principalement la toux, la congestion nasale chronique, les infections respiratoires et l'inconfort abdominal. Selon le rapport annuel de 2023 du Registre canadien sur la fibrose kystique, les enfants âgés de 6 à 17 ans atteints de FK présentent un volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) prédit médian de 94,9 %, ce qui correspond à une fonction pulmonaire normale, et 75 % des enfants âgés de 2 à 17 ans présentent un poids adéquat.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

La nature des symptômes, la vitesse de leur survenue et la gravité de l'atteinte clinique varient d'un individu à l'autre selon le type de mutation génétique en cause et certains facteurs encore mal connus. Selon Fibrose kystique Canada, la FK est associée à plus de 2 000 mutations différentes du gène *CFTR*. Ces mutations peuvent être regroupées en 5 catégories principales en fonction de leur impact sur la production et la fonction de la protéine CFTR. Les mutations de classe I interrompent la synthèse de la protéine CFTR, celles de classe II (*ΔF508*), provoquent un repliement anormal de la protéine CFTR et sa dégradation prématurée, tandis que les mutations de classe III (*G551D*) entraînent un défaut d'ouverture du canal. Les mutations de classe IV affectent la circulation des ions chlorure dans le canal alors que celles de classe V entraînent une insuffisance de la production de protéines CFTR. Les patients présentant une mutation de classe I à III sur les 2 allèles du gène *CFTR* sont plus susceptibles de développer la forme classique de la maladie, laquelle se caractérise par une insuffisance pancréatique, une atteinte pulmonaire plus importante et une évolution plus rapide de la maladie. Les patients présentant 1 mutation associée à une fonction résiduelle de la protéine CFTR sur au moins 1 allèle du gène *CFTR* développent généralement une maladie plus légère dont l'évolution est moins rapide. La prévalence des diverses mutations causant la FK présente des disparités régionales. Selon le rapport annuel de 2023 du Registre canadien sur la fibrose kystique, près de 90 % des patients atteints de FK seraient porteurs d'une mutation ΔF508 sur au moins 1 allèle du gène *CFTR*, et près de la moitié d'entre eux seraient homozygotes pour cette mutation.

Grâce au dépistage néonatal, des traitements sont instaurés à un très jeune âge, bien avant que les enfants atteignent l'âge de 2 ans. Ces traitements visent à réduire les symptômes et à prévenir les complications. Les soins de soutien usuels de la FK comprennent notamment la physiothérapie respiratoire (comme la pression expiratoire positive et le drainage postural avec percussion), les suppléments nutritionnels et les traitements pharmacologiques. Parmi les traitements inscrits sur les listes des médicaments, on compte des bronchodilatateurs, des anti-inflammatoires, des agents mucolytiques, des antibiotiques, des vitamines liposolubles ainsi que des préparations d'enzymes pancréatiques. La prise en charge précoce et agressive de la maladie par ces traitements permet de retarder le déclin de la fonction respiratoire, mais la prise quotidienne de nombreux médicaments, dont certains nécessitent un temps important d'administration, impose un lourd fardeau aux patients et aux proches aidants. Au cours de l'évolution de la maladie, une greffe pulmonaire peut être envisagée chez certains patients dont l'insuffisance respiratoire est particulièrement avancée.

Au cours des dernières années, des modulateurs de la protéine CFTR visant les défauts à l'origine des symptômes de la maladie ont été commercialisés au Canada pour le traitement de la FK : l'ivacaftor (IVA, Kalydeco[MC]), l'association lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA, Orkambi[MC]), l'association tézacaftor/ivacaftor (TEZ/IVA, Symdeko[MC]) et l'association ELX/TEZ/IVA (Trikafta[MC]). Dans la population âgée de moins de 6 ans, seul l'ivacaftor est actuellement inscrit sur les listes des médicaments, mais son indication de paiement cible les patients présentant une mutation G551D du gène *CFTR*, dont la prévalence est faible au Québec.

Dans la population âgée de moins de 6 ans, l'efficacité des modulateurs de la protéine CFTR est difficile à mesurer. En effet, la santé pulmonaire et la fonction respiratoire ne peuvent être évaluées de manière fiable qu'à partir de l'âge de 6 ans avec la mesure du VEMS (Davies 2009). Bien que la mesure de l'indice de clairance pulmonaire ($LCI_{2,5}$) soit utilisée dans les essais cliniques pour évaluer l'état pulmonaire des enfants âgés de moins de 6 ans (Davies, Stanojevic 2017), ce test est peu reproductible et n'est pas utilisé

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

en pratique clinique. Quant aux exacerbations pulmonaires, elles sont peu fréquentes chez les enfants en bas âge et leur survenue peut être variable selon le contexte familial. L'absence de déclin du score-z de l'indice de masse corporelle (IMC) sur 12 mois pourrait représenter une mesure de suivi adéquate dans certains cas, mais des fluctuations au cours de la croissance des enfants sont possibles, ce qui limite la portée de ce critère. En ce qui concerne le test à la sueur, sa corrélation avec la fonction pulmonaire n'est pas bien établie, ce qui en limite l'interprétation. Finalement, il n'existe pas de questionnaire validé pour évaluer la qualité de vie chez les enfants âgés de moins de 6 ans.

Besoin de santé

La FK est une maladie multisystémique affectant la qualité de vie des patients et entraînant le décès prématuré. Chez les enfants âgés de 2 à 5 ans, l'accès aux modulateurs CFTR étant limité, la prise en charge de la maladie repose essentiellement sur les traitements usuels de la FK, lesquels visent le soulagement des symptômes de la maladie et la prévention de certaines complications. Ces traitements ne peuvent toutefois pas renverser le cours de la maladie ou empêcher le déclin prématuré de la fonction respiratoire. De plus, leur administration quotidienne représente un fardeau important pour les patients et les proches aidants. Ainsi, dans cette population, il existe un besoin de nouvelles options capables d'atteindre efficacement les objectifs thérapeutiques, et dont l'administration et la gestion seraient facilitées. Des options bien tolérées pouvant améliorer la qualité de vie et prolonger la survie des patients sont également recherchées.

Analyse des données

Évaluations antérieures (INESSS 2021, INESSS 2022)

Les travaux réalisés par l'INESSS en 2021 et 2022 ont mené à la reconnaissance de la valeur thérapeutique de l'association ELX/TEZ/IVA chez les patients atteints de FK, âgés de 6 ans ou plus, qui présentent une mutation ΔF508 sur au moins 1 allèle du gène *CFTR,* sans égard à leur fonction pulmonaire. Cette décision s'appuyait notamment sur les éléments suivants :

- Chez les patients âgés de 12 ans ou plus présentant un VEMS de départ d'au moins 40 % et d'au plus 90 % de la valeur prédite, les résultats d'essais cliniques de bonne qualité méthodologique (VX17-445-102 [Middleton 2019], VX17-445-103 [Heijerman 2019], VX18-445-104 [Barry 2021], VX-17-445-105 [Griese 2021] et VX18-445-109 [Sutharsan 2022]) et de méta-analyses en réseau montrent que l'association ELX/TEZ/IVA améliore significativement le pourcentage de la valeur prédite du VEMS (ppVEMS), la qualité de vie, la fréquence des exacerbations pulmonaires et l'IMC. De plus, les données suggèrent que l'association ELX/TEZ/IVA réduit les hospitalisations liées aux exacerbations pulmonaires, de même que les exacerbations pulmonaires nécessitant une antibiothérapie intraveineuse. Les résultats de ces études permettent de reconnaître que l'association ELX/TEZ/IVA procure des bénéfices cliniques significatifs dans toutes les catégories de génotypes évaluées (ΔF508/ΔF508, ΔF508/mutation associée à fonction minimale, ΔF508/mutation affectant l'activation du canal, ΔF508/mutation associée à une fonction résiduelle), en dépit d'une certaine hétérogénéité de l'ampleur des résultats sur le ppVEMS et l'IMC.
- Chez les patients âgés de 12 ans ou plus présentant un VEMS de départ inférieur à 40 % de la valeur prédite, les résultats issus d'études observationnelles non comparatives (O'Shea 2021, Burgel 2021) suggèrent que l'association ELX/TEZ/IVA améliore la fonction respiratoire et préviendrait le recours à la greffe pulmonaire.
- Les résultats issus d'une analyse de sous-groupe exploratoire de l'étude observationnelle PROMISE menée chez les patients âgés de 12 ans ou plus (Nichols 2022), de même que les résultats d'analyses

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

post hoc réalisées par le fabricant chez les patients âgés de 6 à 11 ans, suggèrent que l'association ELX/TEZ/IVA procure également des bénéfices cliniques chez les patients présentant une fonction pulmonaire dite normale (VEMS de départ supérieur à 90 % de la valeur prédite).

- Chez les patients âgés de 6 à 11 ans, les résultats d'essais cliniques de bonne qualité méthodologique VX18-445-106 (Zemanick 2021), VX19-445-116 (Mall 2021) et d'une comparaison indirecte montrent que l'association ELX/TEZ/IVA améliore significativement le ppVEMS, la qualité de vie, la fréquence des exacerbations pulmonaires et l'IMC, sans égard à la fonction pulmonaire de base. Bien qu'aucune donnée ne soit fournie en ce qui concerne les patients âgés de 6 à 11 ans hétérozygotes pour la mutation ΔF508 avec une mutation associée à une fonction résiduelle de la protéine CFTR ou une mutation affectant l'activation du canal, l'efficacité de l'association ELX/TEZ/IVA dans ces génotypes est extrapolée à partir des données obtenues chez les patients âgés de 12 ans ou plus.
- Il est estimé que l'amélioration soutenue de tous les paramètres intermédiaires d'efficacité reconnus devrait se traduire à long terme par un avantage de survie, bien que l'ampleur de celui-ci soit difficile à estimer.
- Globalement, l'association ELX/TEZ/IVA est bien tolérée.

Présente évaluation

Parmi les publications analysées, l'étude VX20-445-111 (Goralski 2023) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié une comparaison indirecte non publiée, soumise par le fabricant. Par ailleurs, en appui aux données examinées lors de la précédente évaluation, les données de l'étude VX19-445-107 (Wainwright 2023), prolongation de l'étude VX18-445-106, menée sur des patients âgés de 6 à 11 ans, ont été considérées.

Étude VX20-445-111

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à devis ouvert et sans comparateur, qui a pour but d'évaluer la pharmacocinétique (partie A) ainsi que l'innocuité et l'efficacité (partie B) de l'association ELX/TEZ/IVA. La partie B a été réalisée sur 75 enfants âgés de 2 à 5 ans, présentant un diagnostic de FK. Pour y être admis, les patients devaient peser au moins 10 kg au moment de l'enrôlement dans l'étude et être homozygotes pour la mutation ΔF508 du gène *CFTR,* ou hétérozygotes pour la mutation ΔF508 avec une mutation associée à une activité minimale. Les patients présentant un poids corporel d'au moins 14 kg recevaient, par voie orale, un sachet de granules comprenant 100 mg d'éléxacaftor, 50 mg de tézacaftor et 75 mg d'ivacaftor le matin, ainsi qu'un sachet de granules comprenant 75 mg d'ivacaftor le soir. Ceux dont le poids corporel était inférieur à 14 kg recevaient le traitement à la dose réduite de 80 mg d'éléxacaftor, 40 mg de tézacaftor et 59,5 mg d'ivacaftor le matin, ainsi que 59,5 mg d'ivacaftor le soir. Tous poursuivaient leurs traitements usuels pour la FK, mais devaient avoir cessé tout modulateur de la protéine CFTR depuis au moins 28 jours.

Le paramètre d'évaluation principal est l'innocuité. Les mesures d'efficacité, telles la variation absolue du $LCI_{2,5}$ et la variation de l'IMC, constituent des paramètres d'évaluation secondaires. Les principaux résultats d'efficacité issus de la partie B, obtenus sur la population en intention de traiter modifiée après 24 semaines de traitement, sont présentés dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principaux résultats d'efficacité de l'étude VX20-445-111 (Goralski 2023)

Paramètre d'évaluation à la semaine 24	**ELX/TEZ/IVA (n = 75)**
Variation absolue du $LCI_{2,5}$ (en unités)[a]	(n = 50) -0,83 IC95 % (-1,01 à -0,66)
Variation absolue de l'excrétion de chlore dans la sueur (mmol/l)	(n = 69) -57,9 IC95 % (-61,3 à -54,6)
Variation absolue de l'IMC (kg/m^2)	+0,03 IC95 % (-0,1 à 0,17)
Variation absolue du score-z de l'IMC selon l'âge	+0,10 IC95 % (0,00 à 0,20)
Taux annuel d'exacerbations pulmonaires estimé	0,32

ELX/TEZ/IVA : Éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; IMC : Indice de masse corporelle; $LCI_{2,5}$: Indice de clairance pulmonaire.

a Test effectué chez les enfants âgés d'au moins 3 ans.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Le paramètre d'évaluation principal est l'innocuité. La courte durée de l'étude et le petit échantillonnage limitent toutefois la capacité à détecter des effets indésirables peu fréquents ou rares. Par ailleurs, le devis ouvert pourrait avoir influencé les résultats d'innocuité.
- Les paramètres d'efficacité sont pertinents. Toutefois, étant donné que le suivi de l'efficacité des modulateurs de la protéine CFTR est difficilement objectivable chez les personnes âgées de moins de 6 ans, l'interprétation des résultats d'efficacité est limitée. L'absence de comparateur, la courte période de l'étude et le petit échantillonnage limitent également l'appréciation de ces données.
- Le taux d'observance des traitements à l'étude est très élevé et le nombre d'abandons, très faible.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Dans la partie B, ceux-ci présentent un âge moyen de 4,1 ans, une concentration moyenne de chlore dans la sueur de 100,7 mmol/l, un IMC moyen de 15,79 et un score-z de l'IMC selon l'âge de 0,09.
- Les traitements à l'étude sont administrés en ajout aux traitements usuels pour la prise en charge des symptômes de la maladie, ce qui reflète la façon dont l'association ELX/TEZ/IVA serait utilisée dans la pratique clinique au Québec.
- De l'avis des cliniciens consultés, malgré quelques différences, la population étudiée est somme toute représentative de celle âgée de 2 à 5 ans qui serait traitée au Québec.

Les résultats d'efficacité de l'étude VX20-445-111 suggèrent que l'association ELX/TEZ/IVA génère à court terme de légers bénéfices sur la fonction pulmonaire, mesurés par la variation du $LCI_{2,5}$. Cependant, il est difficile de transposer ce résultat à la pratique clinique, notamment en raison de l'absence de comparateur, de l'absence d'un seuil de signification clinique minimal et du manque de reproductibilité associé à ce test.

Quant au taux annualisé d'exacerbation pulmonaire observé, il est considéré comme très faible, notamment lorsqu'il est comparé à celui d'une étude menée chez des enfants âgés de moins de 5 ans atteints de FK non traités par modulateur CFTR, qui était de 3,66 (Byrnes 2013). Considérant que l'étude

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

a été menée pendant la pandémie de COVID-19, dans un contexte particulier de distanciation sociale où l'exposition aux virus et bactéries était réduite, la validité de ce résultat est remise en doute. Par ailleurs, le devis de 24 semaines est trop court pour bien apprécier ces données.

Les résultats de l'étude suggèrent également le maintien à court terme de l'IMC et du score-z de l'IMC des enfants âgés de 2 à 5 ans atteints de FK. Considérant la difficulté des jeunes patients atteints de FK à obtenir le maintien ou l'amélioration de ces paramètres, les résultats observés sur ces marqueurs de l'état nutritionnel sont jugés d'intérêt clinique. Toutefois, le suivi de 24 semaines n'est pas suffisant pour bien apprécier ces données.

Finalement, les résultats indiquent que l'association ELX/TEZ/IVA augmente l'activité de la protéine CFTR, laquelle est impliquée dans la physiopathologie de la FK, comme illustré par la diminution du taux de chlorure dans la sueur, à l'instar de ce qui a été observé chez la population âgée de 6 ans ou plus. Notons qu'aucune donnée ne fournit de renseignement sur la capacité de l'association ELX/TEZ/IVA à prévenir ou à retarder des conséquences de la maladie, tels les dommages pulmonaires irréversibles, si le médicament est administré dès l'âge de 2 ans, plutôt qu'à 6 ans, comme le permet l'indication de paiement actuellement en vigueur.

En résumé, les résultats d'efficacité de l'étude VX20-445-111 dans la population âgée de 2 à 5 ans sont empreints d'incertitudes et leur interprétation est hasardeuse.

Au cours de l'étude, 98,7 % des patients ont présenté des effets indésirables, lesquels étaient pour la plupart de gravité légère (62,7 %) ou modérée (36 %). Les effets indésirables communs incluent la toux, la pyrexie et la rhinorrhée. Les effets indésirables graves et les abandons en raison des effets indésirables ont été peu fréquents (2,7 % et 1,3 %, respectivement). L'élévation des enzymes hépatiques et les éruptions cutanées comptent parmi les événements d'intérêt particulier devant être suivis en cours de traitement. Toutefois, leur incidence n'est pas jugée inquiétante par les cliniciens consultés. Globalement, l'association ELX/TEZ/IVA est bien tolérée chez les enfants âgés de 2 à 5 ans; son profil d'innocuité dans cette population est similaire à celui observé chez les enfants plus âgés, les adolescents et les adultes.

Pharmacocinétique
Comme rapporté dans la monographie de produit de Trikafta[MC], les résultats d'une analyse pharmacocinétique populationnelle montrent que les concentrations d'ELX, TEZ et IVA chez les enfants âgés de 2 à 5 ans se situent dans les fourchettes d'exposition dont l'innocuité et l'efficacité ont été précédemment démontrées chez les adolescents et les adultes. Ces résultats appuient la nouvelle présentation sous forme de granules de l'association ELX/TEZ/IVA.

Comparaison indirecte
Le fabricant a soumis une comparaison indirecte non publiée ayant pour but d'estimer l'efficacité clinique de Trikafta par rapport au placebo chez les patients atteints de FK âgés de 2 à 5 ans. La comparaison a été faite en extrapolant les comparaisons indirectes effectuées chez les populations de 6 à 11 ans et de 12 ans ou plus à la population d'intérêt.

Plusieurs limites méthodologiques ont été relevées lors de l'analyse de cette comparaison indirecte. Parmi celles-ci, notons que le paramètre d'efficacité sélectionné, soit la variation du ppVEMS, n'est pas un

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

paramètre mesurable chez la population de 2 à 5 ans et n'est donc pas approprié. Par ailleurs, les hypothèses d'extrapolation des populations de 6 à 11 ans et de 12 ans ou plus à la population d'intérêt ne peuvent être retenues en raison de la présentation distincte de la maladie chez les enfants âgés de moins de 6 ans. Ainsi, les résultats de cette comparaison indirecte ne peuvent être considérés dans les présents travaux.

Étude VX19-445-107
Dans la population âgée de 6 ans ou plus, les données de prolongation de l'étude VX18-445-106, issues de l'étude VX19-445-107, semblent indiquer que les bénéfices de l'association ELX/TEZ/IVA sur les différents paramètres d'efficacité se maintiennent jusqu'à 96 semaines. Au cours des 96 semaines de traitement par l'association ELX/TEZ/IVA, 7 des 66 enfants de l'étude ont présenté une exacerbation pulmonaire (taux annualisé de 0,04) et 1 enfant a été hospitalisé. Ces données appuient l'efficacité à long terme de l'association ELX/TEZ/IVA dans une jeune population.

Considérations éthiques concernant la réalisation d'un essai clinique comparatif
D'un point de vue éthique, il serait difficile aux parents d'enfants âgés de 2 à 5 ans atteints de FK et porteurs d'une mutation ΔF508 sur au moins 1 allèle du gène *CFTR* de consentir à la conduite d'une étude longitudinale comparative contre placebo qui évaluerait la capacité de l'association ELZ/TEZ/IVA à prévenir ou à retarder les complications de la maladie, puisque ce traitement a déjà été démontré comme étant efficace chez des populations plus âgées. En absence d'une telle étude, il demeure difficile de démontrer les bénéfices de commencer le traitement par l'association ELX/TEZ/IVA chez les enfants de 2 à 5 ans. Lors de telles études, il est important de veiller à ne pas exposer les participants à un risque superflu, particulièrement chez les populations de jeunes enfants. Cette situation rend incertaine la possibilité d'obtenir des résultats sur ce type de comparaison.

Perspective du patient
Au cours de l'évaluation du Trikafta[MC], des communications de proches aidants et de l'association de patients *Fibrose kystique Canada* ont été reçues. Les informations mentionnées ci-dessous sont issues de témoignages de parents d'enfants de 2 à 12 ans atteints de FK ainsi que d'un sondage canadien mené en 2021 chez des patients adultes et des proches aidants d'adultes ou d'enfants atteints de FK.

La FK est une maladie multisystémique qui affecte grandement l'existence de la personne atteinte. Elle implique des traitements quotidiens intensifs tout au long de la vie du patient, comme la physiothérapie respiratoire, les suppléments nutritionnels, les bronchodilatateurs et les agents mucolytiques, lesquels requièrent un temps important d'administration et représentent un lourd fardeau. Par ailleurs, ils offrent peu de promesses d'amélioration ou de guérison de la maladie, seulement un espoir de ralentir sa progression.

Chez les enfants âgés de 2 à 5 ans, la routine exigeante qu'impose la maladie altère de façon significative la qualité de vie des proches aidants, qui sont responsables de l'administration et la gestion des traitements, en plus de celle des patients. Les repas et les activités sont planifiés en fonction des soins et les activités sociales sont souvent limitées afin de prévenir les infections. De plus, de nombreuses visites en clinique de soins sont nécessaires, ce qui peut engendrer des coûts importants. Les proches aidants rapportent également un impact sur leur santé mentale, leur assiduité au travail ainsi que sur les relations avec leurs familles et amis.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Les attentes des proches aidants sont fondées sur les résultats observés chez la population âgée de 6 ans ou plus, soit l'amélioration de la qualité de vie, le maintien de la fonction pulmonaire, la réduction de l'utilisation des divers traitements de soutien ainsi que la prolongation de la survie. Les proches aidants souhaiteraient que tous les patients admissibles à l'association ELX/TEZ/IVA selon l'indication de Santé Canada y aient accès et fondent beaucoup d'espoir sur ce traitement dont les bénéfices ont largement été démontrés chez la population plus âgée.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu 1 communication de clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent également de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

De l'avis des cliniciens consultés, l'ensemble des données connues sur l'association ELX/TEZ/IVA appuie adéquatement l'extension de son accès aux patients âgés de 2 ans ou plus qui présentent une mutation ΔF508 sur au moins 1 allèle du gène *CFTR*. En effet, les résultats issus des études menées sur les patients âgés de 2 à 5 ans indiquent que ce traitement est bien toléré chez cette population. Le profil d'innocuité est jugé cohérent avec celui observé chez les enfants plus âgés, les adolescents et les adultes, ce qui est rassurant. Bien que l'efficacité de l'association ELX/TEZ/IVA soit difficilement mesurable chez les enfants âgés de moins de 6 ans, elle n'est pas remise en doute par les cliniciens, considérant le mécanisme d'action de la molécule qui cible la cause de la maladie, ainsi que les résultats d'efficacité obtenus chez la population âgée de 6 à 11 ans et de 12 ans ou plus. Par ailleurs, selon les cliniciens, il est rassurant de constater que dans l'étude de prolongation menée chez les enfants âgés de 6 à 11 ans l'efficacité et l'innocuité se maintiennent dans le temps. Ce résultat est d'intérêt clinique puisque l'association ELX/TEZ/IVA sera introduite chez des patients encore plus jeunes et utilisée sur une plus longue période. Bien qu'aucune donnée ne soit connue en ce qui concerne les enfants âgés de 2 à 5 ans hétérozygotes pour la mutation ΔF508 du gène *CFTR* avec une mutation associée à une activité résiduelle de la protéine CFTR ou affectant l'ouverture du canal, les cliniciens estiment que les données issues des études menées sur les patients âgés de 12 ans ou plus présentant ces génotypes peuvent être extrapolées à cette population. Ils mentionnent qu'il n'y a aucune raison de croire que les patients ayant ces génotypes présenteraient des réponses différentes. L'ensemble des données consultables suscitent ainsi l'espoir d'une meilleure prise en charge chez les cliniciens consultés. Cet espoir serait également perceptible chez les familles des enfants atteints.

Les cliniciens considèrent que l'association ELX/TEZ/IVA devrait être utilisée le plus tôt possible dans la thérapie afin de prévenir des dommages irréversibles dans l'arbre bronchique et les différentes conséquences de la maladie. Puisque ce traitement cible le défaut à l'origine de la maladie, ils jugent plausible qu'il prévienne ou retarde l'apparition des dommages pulmonaires chez les enfants encore asymptomatiques. De plus, ils soulignent que le Québec s'est doté d'un programme de dépistage néonatal afin d'être en mesure de traiter précocement les enfants, de prévenir les complications et, ultimement, de prolonger leur survie.

Les cliniciens consultés rapportent que l'association ELX/TEZ/IVA, en ajout aux meilleurs soins de soutien, a modifié le paradigme de la prise en charge de la FK. En effet, les bénéfices cliniques que procure cette approche thérapeutique, notamment sur le plan de la fonction respiratoire et de l'état nutritionnel, sont jugés importants et permettent d'espacer les visites médicales. Les cliniciens considèrent que

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

l'amélioration soutenue de tous les indicateurs d'efficacité reconnus devrait se traduire par un avantage de survie, bien que son ampleur soit difficile à estimer. Par ailleurs, puisque près de 90 % des patients atteints de FK seraient porteurs d'au moins 1 mutation ΔF508 du gène *CFTR*, la grande majorité de la population atteinte de FK au Québec pourrait en bénéficier.

Bien que les patients espèrent que l'efficacité de l'association ELX/TEZ/IVA leur permettra de réduire ou de cesser les traitements usuels pour la prise en charge des symptômes de la maladie, les cliniciens soulignent que ce traitement devrait être administré en ajout aux soins de soutien. En effet, en attendant les résultats d'études portant sur l'impact de l'association ELX/TEZ/IVA sur les soins de soutien, les cliniciens insistent sur l'importance d'encourager les patients à poursuivre leurs traitements usuels afin d'éviter la détérioration de leur condition.

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

Contexte

- La FK est une maladie génétique mortelle touchant 1 nouveau-né sur 2 500 au Québec. Près de 90 % des patients atteints de FK seraient porteurs d'une mutation ΔF508 sur au moins 1 allèle du gène *CFTR.*
- Cette maladie affecte différents organes, dont les poumons. La majorité des décès qui surviennent sont liés à l'atteinte pulmonaire.
- Au Québec, un programme de dépistage néonatal de la FK est instauré depuis 2018.
- Les traitements de soutien usuels de la FK incluent la physiothérapie respiratoire, des bronchodilatateurs, des anti-inflammatoires, des agents mucolytiques, des antibiotiques, des suppléments nutritionnels, des vitamines liposolubles et des préparations d'enzymes pancréatiques.
- Il existe un besoin de nouvelles options capables d'atteindre efficacement les objectifs thérapeutiques, et dont l'administration et la gestion seraient facilitées. Des options bien tolérées pouvant améliorer la qualité de vie et prolonger la survie des patients sont également recherchées.
- L'association ELX/TEZ/IVA est actuellement inscrite sur les listes des médicaments pour le traitement des personnes atteintes de FK âgées de 6 ans ou plus et qui présentent au moins 1 mutation ΔF508 du gène *CFTR*.
- Dans la population âgée de moins de 6 ans, seul l'ivacaftor est actuellement inscrit sur les listes des médicaments et son indication de paiement cible les patients présentant une mutation G551D du gène *CFTR*, dont la prévalence est faible au Québec. Ainsi, dans cette population, il existe un besoin de nouvelles options capables de renverser le cours de la maladie ou d'empêcher le déclin prématuré de la fonction respiratoire et d'améliorer leur qualité de vie.

Données cliniques

- Le suivi de l'efficacité des modulateurs de la protéine CFTR est difficilement objectivable chez les personnes âgées de moins de 6 ans. Les résultats d'une étude de faible qualité méthodologique ne permettent pas d'apprécier quantitativement l'efficacité de l'association ELX/TEZ/IVA chez des

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

patients âgés de 2 à 5 ans. L'association ELX/TEZ/IVA entraîne une augmentation de l'activité de la protéine CFTR, laquelle est impliquée dans la physiopathologie de la FK.

- Aucune donnée ne fournit de renseignement sur la capacité de l'association ELX/TEZ/IVA à prévenir ou à retarder des conséquences de la maladie telles que les dommages pulmonaires irréversibles, si le médicament est administré dès l'âge de 2 ans plutôt qu'à 6 ans, comme le permet l'indication de paiement actuellement en vigueur.
- L'association ELX/TEZ/IVA est bien tolérée chez les enfants âgés de 2 à 5 ans. Son profil d'innocuité est similaire entre les jeunes enfants, les adolescents et les adultes.
- Selon les cliniciens consultés, l'efficacité de l'association ELX/TEZ/IVA pour contrôler la maladie, bien que difficilement mesurable chez les enfants de moins de 6 ans, n'est pas remise en doute. Ils insistent sur l'importance de commencer le traitement le plus tôt possible afin de prévenir des dommages pulmonaires irréversibles et les conséquences de la maladie.
- Les données actuellement consultables appuient la nouvelle présentation sous forme de granules de l'association ELX/TEZ/IVA.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis de reconnaître la valeur thérapeutique de l'association éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) chez les patients atteints de fibrose kystique (FK), âgés de 2 ans ou plus et qui présentent une mutation ΔF508 sur au moins 1 allèle du gène *CFTR*.

Motifs de la position unanime

- La valeur thérapeutique de l'association ELX/TEZ/IVA a déjà été reconnue par l'INESSS chez les patients âgés de 6 ans ou plus présentant une mutation ΔF508 sur au moins 1 allèle du gène *CFTR*. À l'instar des cliniciens consultés, les membres reconnaissent que ce traitement a modifié le paradigme de traitement de la FK.
- Les membres soulignent la faiblesse des données soumises pour évaluer la capacité de l'association ELX/TEZ/IVA à contrôler la maladie chez les patients âgés de 2 à 5 ans ou pour apprécier les bénéfices de son administration dès l'âge de 2 ans plutôt qu'à partir de 6 ans, comme le permet actuellement l'indication de paiement en vigueur. Néanmoins, ils reconnaissent que la FK se déclare dès la naissance et qu'elle est difficilement objectivable par des paramètres standards reconnus chez les enfants âgés de moins de 6 ans.
- Malgré l'absence d'une démonstration robuste et quantifiable des bénéfices cliniques de l'amorce de l'association ELX/TEZ/IVA avant l'âge de 6 ans, les membres estiment plausible que le traitement administré dès l'âge de 2 ans puisse contrôler l'évolution de la maladie, considérant son activité sur la protéine CFTR chez les patients âgés de 2 ans ou plus et son efficacité démontrée dans les populations âgées de 6 ans ou plus.
- Les membres sont sensibles aux propos des cliniciens concernant l'importance de traiter la FK le plus précocement possible afin de prévenir ou, du moins, retarder les conséquences de la maladie à long terme. Ils mentionnent que le programme de dépistage néonatal de la FK mis en place au Québec en 2018 vise à détecter et à offrir de façon précoce des traitements. Ainsi, les membres jugent que l'instauration précoce d'un modulateur du gène *CFTR* pourrait se traduire à long terme par un avantage de survie, bien que son ampleur soit difficile à estimer.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Le profil d'innocuité de l'association ELX/TEZ/IVA rapporté chez les enfants âgés de 2 à 5 ans est semblable à celui observé chez les patients âgés de 6 ans ou plus, ce qui est jugé rassurant par les membres.
- Les membres considèrent que la nouvelle présentation de l'association ELX/TEZ/IVA sous forme de granules est adaptée à l'administration chez des enfants âgés de 2 à 5 ans. Les données consultables appuient son utilisation dans cette population.
- L'association ELX/TEZ/IVA pourrait combler un besoin de santé jugé comme important dans la population âgée de 2 ans ou plus.

JUSTESSE DU PRIX

Le coût d'acquisition du Trikafta[MC] se trouve dans le tableau suivant.

Coût d'acquisition du Trikafta[MC]

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition du traitement par année[c]
Éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor et ivacaftor Granules, Trikafta[MC]	Moins de 14 kg : 1 sachet éléxacaftor (80 mg)/tézacaftor (40 mg)/ivacaftor (60 mg) le matin et 1 sachet ivacaftor (59,5 mg) le soir 14 kg ou plus : 1 sachet éléxacaftor (100 mg)/tézacaftor (50 mg)/ivacaftor (75 mg) le matin et 1 sachet ivacaftor (75 mg) soir	23 520 $ par emballage combiné[d] de 28 jours	306 810 $

a La posologie considérée, selon le poids de l'enfant, est celle recommandée dans la monographie de produit.
b Il s'agit des prix de vente garantis soumis par le fabricant.
c Ce calcul tient compte d'une utilisation parfaite des médicaments. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, le cas échéant.
d Selon le poids de l'enfant, 2 trousses procurant 28 jours de traitement sont fournies. La 1re, destinée aux enfants de moins de 14 kg, contient 4 enveloppes de 7 sachets de granules combinant éléxacaftor (80 mg), tézacaftor (40 mg) et ivacaftor (60 mg), ainsi que 7 sachets d'ivacaftor (59,5 mg). La 2e, pour les enfants de 14 kg ou plus, contient 4 enveloppes de 7 sachets de granules combinant éléxacaftor (100 mg), tézacaftor (50 mg) et ivacaftor (75 mg), ainsi que 7 sachets d'ivacaftor (75 mg).

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Une analyse coût-utilité comparant l'association ELX/TEZ/IVA aux meilleurs soins de soutien chez les enfants atteints de fibrose kystique âgés de 2 à 5 ans a été soumise par le fabricant. Elle repose sur les données d'efficacité tirées de la comparaison indirecte précitée. Au sein de celle-ci, les bienfaits de l'association ELX/TEZ/IVA sur la fonction pulmonaire (maintien du ppVEMS et réduction des exacerbations pulmonaire) des enfants âgés de 2 à 5 ans sont extrapolés à partir de résultats d'études réalisées chez des patients âgés de 6 à 11 ans et de 12 ans ou plus.

Selon l'INESSS, la comparaison indirecte retenue comporte des limites méthodologiques et aucune conclusion ne peut être tirée de ses résultats. Pour cette raison, l'analyse coût-utilité du fabricant ne peut être retenue. En l'absence de donnée d'efficacité comparative, l'INESSS ne peut se prononcer sur l'efficience d'une amorce précoce de l'association ELX/TEZ/IVA, soit chez des enfants âgés de 2 à 5 ans comparativement à la population des 6 à 11 ans. Toutefois, il convient de noter que l'amorce dès l'âge de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

2 ans impliquerait un coût additionnel d'environ 1,2 M$ par personne, et ce, pour des bénéfices cliniques non démontrés sur la prévention des conséquences de la maladie.

À titre de rappel, le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) mesuré pour les enfants de 6 à 11 ans était de 1 082 650 $/QALY gagné (INESSS, 2022). Avec un coût additionnel de 1,2 M$ et des bénéfices cliniques à ce jour inconnus, si un RCUI pouvait être calculé pour une population âgée de 2 à 5 ans, il serait vraisemblablement plus élevé que celui mesuré pour les enfants de 6 à 11 ans.

Enfin, il n'est pas attendu que les modifications suggérées de l'indication reconnue pour le paiement, autres que celle concernant l'âge au début du traitement, aient une incidence sur les constats économiques émis antérieurement (INESSS 2021, INESSS 2022). Rappelons également que l'association ELX/TEZ/IVA a déjà fait l'objet d'ententes d'inscription confidentielles (RAMQ 2022, RAMQ 2023).

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX, ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

En raison des divers symptômes de la maladie, les patients souffrant de FK ont fréquemment recours aux services de santé et de services sociaux. Leur prise en charge est réalisée par des équipes multidisciplinaires pouvant faire appel à un nombre élevé de spécialités (pneumologie, gastro-entérologie, infectiologie, inhalothérapie, nutrition, endocrinologie, pharmacie, oto-rhino-laryngologie, génétique, psychologie/psychiatrie, travail social).

En 2021, les patients canadiens atteints de FK ont été hospitalisés en moyenne de 10 (enfants) à 11 jours (adultes) et ont reçu des traitements intraveineux à domicile, en médiane, de 12 (enfants) à 14 jours (adultes) (Fibrose kystique Canada). Les hospitalisations sont principalement liées aux exacerbations pulmonaires et, dans une moindre mesure, aux obstructions intestinales. Elles sont coûteuses en raison de leur durée et du nombre important de ressources qu'elles sollicitent.

Bien que la maladie soit généralement plus légère durant l'enfance, la nature des symptômes, la vitesse de leur survenue et la gravité de l'atteinte clinique varient d'un individu à l'autre. Par conséquent, le niveau d'utilisation des ressources du système de santé pour le traitement des enfants âgés de 2 à 5 ans, par rapport à celui des enfants plus âgés, est difficile à estimer. Advenant que le traitement par l'association ELX/TEZ/IVA dès l'âge de 2 ans prévienne ou retarde des conséquences de la maladie comme les exacerbations pulmonaires et les dommages irréversibles dans l'arbre bronchique, il pourrait réduire l'utilisation des ressources liées à la prise en charge des complications de la FK.

Analyse d'impact budgétaire

Un examen sommaire de l'analyse d'impact budgétaire fournie par le fabricant a été effectué. Au cours de celui-ci, des analyses de sensibilité ont été réalisées sur les valeurs et paramètres ayant une incidence sur la population admissible au traitement, le marché et les parts de marché, ainsi que le coût des traitements et les facteurs influençant ce coût. Après cet examen, l'INESSS s'attend à ce que le remboursement de l'association ELX/TEZ/IVA pour ce groupe d'âge ait une incidence sur 3 ans supérieure à 10 M$ sur le budget de la RAMQ. Comme fixé par les modalités de sa mesure temporaire d'allègement des évaluations scientifiques économiques (Avis aux fabricants, 2023), il a donc réalisé une analyse d'impact budgétaire.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Les principales hypothèses de ces analyses ainsi que leurs résultats sont présentés ci-dessous.

Principales hypothèses des analyses d'impact budgétaire

Paramètre	**Valeurs** (valeurs autres)	
	Fabricant	**INESSS**
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre annuel cumulatif de personnes admissibles au traitement (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	23, 23 et 23[a]
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de l'association ELX/TEZ/IVA (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	90, 92 et 96 %
Principale provenance de ces parts de marché	Meilleurs soins de soutien et 1 autre modulateur de CFTR	Ajout aux meilleurs soins de soutien
Intégration des patients dans l'analyse	Annuel	Annuel
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Coût moyen par personne traitée (sur 3 ans) ELX/TEZ/IVA	[redacted] $	887 011 $

ELX/TEZ/IVA : Association éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor; CFTR: *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*.

a Il s'agit de patients-années. En effet, à partir de l'année 2, la cohorte de patients atteignant les 2 ans est considérée dans l'analyse en remplaçant progressivement celle de 5 ans atteignant les 6 ans. Pour rappel, à partir de 6 ans, l'association éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor est déjà remboursée.

L'analyse d'impact budgétaire réalisée par l'INESSS comprend notamment ces différences :

- Nombre annuel cumulatif de personnes admissibles au traitement : Pour estimer le nombre de patients québécois âgés de 2 à 5 ans admissibles à l'association ELX/TEZ/IVA, l'INESSS a utilisé les données récentes du Rapport de données annuel 2021 du Registre canadien sur la fibrose kystique (Fibrose kystique Canada, 2023). Également, un taux de couverture par le régime public d'assurance médicaments (28 %) inférieur à celui suggéré par le fabricant est retenu dans l'analyse de l'INESSS.
- Parts de marchés de l'association ELX/TEZ/IVA : L'INESSS a revu à la hausse les parts de marché estimées par le fabricant. Selon les cliniciens consultés, compte tenu du fait que ces enfants sont diagnostiqués et pris en charge dès la naissance grâce à un dépistage néonatal, ils s'attendent à ce que la quasi-totalité des patients commencent à recevoir l'association ELX/TEZ/IVA dès son inscription.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Impacts budgétaires de la modification de l'indication reconnue pour le paiement de Trikafta[MC] sur la *Liste des médicaments* pour le traitement de la fibrose kystique pour y inclure la population âgée de 2 à 5 ans présentant au moins 1 mutation F508del dans le gène régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique

Perspective du budget de la RAMQ		An 1	An 2	An 3	Total
FABRICANT	Nombre de personnes	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Impact brut[a]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
	Impact net[b]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
INESSS[c]	Nombre de personnes	21	21	22	33[d]
	Impact brut[a]	6 443 010 $	6 443 010 $	6 749 820 $	19 635 840 $
	Impact net[b]	6 459 339 $	6 459 339 $	6 766 927 $	19 685 606 $
	Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur[e]		18 438 967 $
			Scénario supérieur[f]		20 620 607 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, le cas échéant.
c À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la RAMQ, alors que dans les faits, certaines catégories de bénéficiaires en assument une partie par le biais d'une franchise et d'une coassurance.
d Nombre total de personnes distinctes qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.
e Les estimations sont réalisées, sur l'impact net, en tenant compte de parts de marché de l'association ELX/TEZ/IVA plus faibles (85, 87 et 90 %) sur 3 ans.
f Les estimations sont réalisées, sur l'impact net, en tenant compte des parts de marchés de l'association ELX/TEZ/IVA plus élevés (95, 98 et 100 %) sur 3 ans.

Cette incidence budgétaire estimée pour les enfants âgés de 2 à 5 ans s'ajoute à celle estimée lors de ses précédentes évaluations (INESSS 2021, INESSS 2022).

Enfin, il n'est pas attendu que les modifications suggérées de l'indication reconnue pour le paiement, autres que celle concernant l'âge à l'instauration du traitement, aient une incidence additionnelle sur le budget de la RAMQ.

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

Valeur thérapeutique

- L'association ELX/TEZ/IVA est actuellement inscrite sur les listes des médicaments pour le traitement des personnes atteintes de FK et âgées de 6 ans ou plus qui présentent au moins 1 mutation ΔF508 du gène *CFTR*.
- Chez les enfants âgés de 2 à 5 ans, l'accès aux modulateurs CFTR étant limité, la prise en charge de la maladie repose essentiellement sur les traitements usuels, lesquels incluent la physiothérapie respiratoire, des bronchodilatateurs, des anti-inflammatoires, des agents mucolytiques, des antibiotiques, des suppléments nutritionnels, des vitamines liposolubles et des préparations d'enzymes pancréatiques.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Dans la population âgée de moins de 6 ans, il existe un besoin de nouvelles options capables de renverser le cours de la maladie ou d'empêcher le déclin prématuré de la fonction respiratoire et d'améliorer leur qualité de vie.
- Le suivi de l'efficacité des modulateurs de la protéine CFTR est difficilement objectivable chez les personnes âgées de moins de 6 ans. Les résultats d'une étude menée chez des patients âgés de 2 à 5 ans indiquent que l'association ELX/TEZ/IVA augmente l'activité de la protéine CFTR.
- Les bénéfices cliniques de l'instauration d'un traitement par l'association ELX/TEZ/IVA chez les patients âgés de 2 à 5 ans reposent sur une plausibilité biologique basée sur le mécanisme d'action qui cible la cause de la maladie, ainsi que sur les résultats d'efficacité obtenus chez la population âgée de 6 à 11 ans et de 12 ans ou plus.
- L'association ELX/TEZ/IVA est bien tolérée chez les enfants âgés de 2 à 5 ans. Son profil d'innocuité est similaire entre les jeunes enfants, les adolescents et les adultes.
- Selon les cliniciens consultés, le traitement par l'association ELX/TEZ/IVA doit être amorcé le plus tôt possible afin de prévenir des dommages pulmonaires irréversibles et les conséquences de la maladie.
- Les données actuellement consultables appuient la nouvelle présentation sous forme de granules de l'association ELX/TEZ/IVA.

Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- Le coût annuel d'acquisition de l'association ELX/TEZ/IVA est de 306 810 $.
- En l'absence de données cliniques comparatives quantifiables chez les enfants âgés de 2 à 5 ans, l'efficience de l'association ELX/TEZ/IVA ne peut être évaluée pour cette indication. Cependant, avec un coût additionnel de 1,2 M$ et des bénéfices cliniques à ce jour inconnus, si un RCUI pouvait être calculé pour une population âgée de 2 à 5 ans, il serait vraisemblablement plus élevé que celui mesuré pour les enfants de 6 à 11 ans (1 082 650 $/QALY gagné).

Conséquences de l'inscription sur la santé de la population et sur le système de santé et des services sociaux

- Advenant que le traitement par l'association ELX/TEZ/IVA dès l'âge de 2 ans prévienne ou retarde des conséquences de maladie, comme des exacerbations pulmonaires et des dommages irréversibles dans l'arbre bronchique, elle pourrait réduire l'utilisation des ressources liées à la prise en charge des complications de la FK.
- Des coûts d'environ 19,6 M$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant la modification de l'indication reconnue proposée à l'association ELX/TEZ/IVA sur les listes de médicaments pour le traitement de la fibrose kystique chez les enfants de 2 à 5 ans présentant au moins 1 mutation ΔF508 sur le gène régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique. Ces estimations reposent sur l'hypothèse selon laquelle 33 patients seraient traités au cours de ces années.

Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis d'inscrire Trikafta[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement des personnes âgées de 2 ans ou plus atteintes de la fibrose kystique (FK) et qui présentent une mutation ΔF508 sur au moins 1 allèle du gène *CFTR*. Cette décision comprend :

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- la modification de l'indication reconnue pour le paiement pour y inclure la population âgée de 2 à 5 ans;
  et
- l'inscription d'une nouvelle présentation sous forme de granules en sachet de Trikafta[MC] à deux teneurs adaptées selon le poids corporel pour le traitement des enfants âgés de 2 à 5 ans.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- La valeur thérapeutique de l'association ELX/TEZ/IVA a déjà été reconnue par l'INESSS chez les patients âgés de 6 ans ou plus, présentant une mutation ΔF508 sur au moins 1 allèle du gène *CFTR*.
- Les membres reconnaissent que la FK est présente dès la naissance et qu'elle est difficilement objectivable par des paramètres standards reconnus chez les enfants âgés de moins de 6 ans. Ils estiment, en s'appuyant notamment sur les opinions des cliniciens consultés, plausible que le traitement administré dès l'âge de 2 ans puisse retarder l'évolution de la maladie, considérant son activité sur la protéine CFTR chez les patients âgés de 2 ans ou plus et son efficacité démontrée dans les populations âgées de 6 ans ou plus.
- Malgré la faiblesse de la preuve d'efficacité dans la population âgée de 2 à 5 ans, les membres reconnaissent l'importance de traiter précocement la FK afin de prévenir ou, du moins, retarder les conséquences de la maladie à long terme. Ils rappellent que la prise en charge précoce de la FK constitue un objectif du programme de dépistage néonatal de la FK mis en place au Québec en 2018.
- Les membres jugent que l'instauration plus précoce d'un modulateur du gène *CFTR* pourrait se traduire à long terme par un avantage de survie, bien que son ampleur soit difficile à estimer.
- Le profil d'innocuité de l'association ELX/TEZ/IVA rapporté chez les enfants âgés de 2 à 5 ans est semblable à celui observé chez les patients âgés de 6 ans ou plus, ce qui est jugé rassurant par les membres.
- Les membres considèrent que la nouvelle présentation de l'association ELX/TEZ/IVA sous forme de granules est adaptée à l'administration chez des enfants âgés de 2 à 5 ans. Les données consultables appuient son utilisation dans cette population.
- Les membres estiment que le traitement par l'association ELX/TEZ/IVA pourrait réduire l'utilisation des ressources liées à la prise en charge des complications de la FK, particulièrement advenant que son instauration dès l'âge de 2 ans prévienne ou retarde des conséquences de maladie, comme des exacerbations pulmonaires et des dommages irréversibles dans l'arbre bronchique.
- Les membres jugent que le coût de l'association ELX/TEZ/IVA est très élevé. En l'absence de données cliniques comparatives valides, les coûts supplémentaires engendrés par une amorce plus précoce de ce traitement ne peuvent être justifiés par la démonstration de bienfaits cliniques.
- L'incidence budgétaire est jugée très importante pour un faible nombre de patients, ce qui justifie l'atténuation du fardeau économique comme condition d'inscription.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'association ELX/TEZ/IVA pour le traitement de la fibrose kystique dès l'âge de 2 ans constituerait une décision responsable, juste et équitable si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Barry PJ, Mall MA, Álvarez A, et coll.** Triple Therapy for Cystic Fibrosis *Phe508del*-Gating and -Residual Function Genotypes. N Engl J Med. 2021 Aug 26;385(9):815-25.
- **Burgel PR, Durieu I, Chiron R et coll**. Rapid improvement after starting elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2021;18:18.
- **Byrnes CA, Vidmar S, Cheney JL et coll.** ACFBAL Study Investigators. Prospective evaluation of respiratory exacerbations in children with cystic fibrosis from newborn screening to 5 years of age. *Thorax* 2013;68:643–651.
- **Davies JC et Alton EW**. Monitoring respiratory disease severity in cystic fibrosis. Respir Care 2009;54(5):606-17.
- **Edmondson C, Course CW, Doull I**. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators for cystic fibrosis: a new dawn? Arch Dis Child 2021;106(10):941-5.
- **Fibrose kystique Canada**. Rapport de données annuel du Registre Canadien sur la Fibrose Kystique. 2023. Disponible à : https://www.fibrosekystique.ca/uploads/Rapports-De-Donnees-Annuel-2021-AODA.pdf
- **Goralski JL, Hoppe JE, Mall MA et coll**. Phase 3 Open-Label Clinical Trial of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children Aged 2-5 Years with Cystic Fibrosis and at Least One *F508del* Allele. Am J Respir Crit Care Med. 2023 Jul 1;208(1):59-67.
- **Gouvernement du Québec**. Santé; Fibrose kystique. [En ligne. Page consultée le 6 septembre 2023]: https://www.quebec.ca/sante/problemes-de-sante/a-z/fibrose-kystique
- **Griese M, Costa S, Linnemann RW, et coll.** 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 Respir Crit Care Med 2021;203(3):381-5.
- **Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, et coll.** 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):1940-8.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Avis aux fabricants de médicaments, de dispositifs médicaux liés à l'administration de médicaments et de produits du système du sang. Québec. Qc :INESSS;2022. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_fabricants/20230330_Avis_aux_fabricants_Evaluation_economique.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Trikafta[MC]-Traitement de la fibrose kystique.Québec. Qc :INESSS;2021. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Septembre_2021/Trikafta_2021_08.pdf.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Trikafta[MC]-Traitement de la fibrose kystique.Québec. Qc :INESSS;2022. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2022/Trikafta_2022_07.pdf
- **Mall M, Brugh R, Gartner S, et coll.** Wirksamkeit und Sicherheit von ELX/TEZ/IVA bei kindern mit CF, die heterozygot für F508del und eine Minimalfunktionsmutation sind: eine randomisierte, placebokontrollierte Phase-IIIb-Studie. Deutsche Mukoviszidose Tagung (digital), 19-20 november 2021.
- **Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, et coll.** Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. N Engl J Med 2019;381(19):1809-19.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Nichols DP, Paynter AC, Heltshe SL et coll**. PROMISE Study group. Clinical Effectiveness of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in People with Cystic Fibrosis: A Clinical Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2022 Mar 1;205(5):529-539.
- **O'Shea KM, O'Carroll OM, Carroll C, et coll.** The efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease. Eur Respir J 2021;57(2):2003079.
- **Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D et coll**. Cystic fibrosis. Lancet 2021;397(10290):2195-211.
- **Sly PD, Brennan S, Gangell C et coll**. Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. Am J Respir Crit Care Med 2009;180(2):146-52.
- **Stanojevic S, Davis SD, Retsch-Bogart G et coll**. Progression of Lung Disease in Preschool Patients with Cystic Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2017;195(9):1216-25.
- **Sutharsan S, McKone EF, Downey DG, et coll**. Efficacy and safety of elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a 24-week, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3b trial. Lancet Respir Med. 2022;10(3):267-77.
- **Vertex Pharmaceuticals (canada) Inc**. Monographie de produit TRIKAFTA[MC]. Toronto; octobre 2023.
- **Wainwright C, McColley SA, McNally P et coll.** Long-Term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children Aged ≥6 Years with Cystic Fibrosis and At Least One F508del Allele: A Phase 3, Open-Label Clinical Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2023 Jul 1;208(1):68-78.
- **Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J et coll.** 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.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).