



ACMTS

Programme commun d'évaluation  
des médicaments  
*Sommaires clinique et pharmacoéconomique*

Aout 2015

|                              |   |
|------------------------------|---|
| <b>Médicament</b>            | ivacaftor (Kalydeco), comprimés de 150 mg   |
| <b>Indication</b>            | Le traitement de la fibrose kystique (FK) chez les patients âgés de six ans ou plus qui sont porteurs de la mutation G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R ou G970R du gène régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique (CFTR). |
| <b>Demande d'inscription</b> | Conformément à l'indication   |
| <b>Fabricant(s)</b>          | Vertex Pharmaceuticals inc.   |

Le présent sommaire découle de rapports préparés par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Par l'entremise de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'ACMTS procède à l'examen de premières ou nouvelles présentations de médicaments et de demandes de conseils, et formule des recommandations relatives à la liste des médicaments assurés à l'intention de tous les régimes d'assurance médicaments publics fédéraux, provinciaux et territoriaux, hormis celui du Québec.

Les rapports à l'origine de ce sommaire renferment des examens cliniques et pharmacoéconomiques d'un médicament, fondés sur des données probantes retrouvées dans de la documentation publiée ou non publiée, dont des présentations de fabricants, des recherches documentaires systématiques et des présentations de groupes de patients. En vertu du [Point sur le PCEM — numéro 87](#), les fabricants peuvent demander que l'information confidentielle soit caviardée dans les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM.

L'information présentée dans le présent sommaire et les rapports connexes a pour but d'éclairer la prise de décisions des patients, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé au Canada afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu à la date de parution, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'ACMTS ne saurait être tenue responsable de la qualité, l'actualité, le bienfondé, l'exactitude ou le caractère raisonnable de tout énoncé, renseignement ou conclusion figurant dans la documentation de référence. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans le présent sommaire, les rapports desquels il est tiré, ou la documentation de source.

Ce document est destiné à un usage dans le contexte du système de santé canadien. Les autres systèmes de soins de santé sont différents ; les problèmes ou les renseignements relatifs au sujet faisant l'objet de ce document peuvent varier dans d'autres instances administratives ; tout usage (ou mésusage) de ce document en dehors du Canada se fait au propre risque de l'utilisateur. Les modalités d'utilisation et toute question ou cas de toute nature résultant du contenu ou de l'utilisation (malveillante ou non) de ce document seront régies par et interprétées selon les lois de la province de l'Ontario et les lois canadiennes applicables. Tout litige découlant des présentes modalités sera tranché exclusivement par une cour relevant de la compétence de la province de l'Ontario.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu final de ce document. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'ACMTS, et non celle de ses comités consultatifs et examinateurs. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés dans le présent sommaire ou les rapports connexes ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du Canada. La production de ce document a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Ontario, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

Vous pouvez utiliser, télécharger ou imprimer ce document à des fins personnelles non commerciales ou à des fins de recherche et d'étude privées uniquement, pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS soit dûment mentionnée. Il vous est autrement interdit de copier, de reproduire, de modifier, de traduire, de télécharger, d'enregistrer électroniquement, de publier à nouveau ou de redistribuer tout contenu de ce document de quelque façon ou par quelque moyen que ce soit, sans avoir obtenu le consentement écrit exprès de l'ACMTS.

Pour toute demande concernant cet avis ou toute autre question de nature légale relative aux services de l'ACMTS, veuillez communiquer avec la vice-présidence des services généraux de l'ACMTS à [corporateservices@cadth.ca](mailto:corporateservices@cadth.ca).

## **Sommaire de l'examen clinique**

### **Introduction**

La fibrose kystique (FK), à transmission autosomique récessive<sup>1</sup>, est la maladie héréditaire mortelle la plus courante chez les enfants et les jeunes adultes au Canada<sup>2</sup>. Elle est causée par des mutations du gène régulateur de la perméabilité transmembranaire de la FK (CFTR) situé sur le chromosome sept. Le gène code un canal chlorure qui régule le transport de sel et d'eau de part et d'autre des membranes cellulaires. En cas de dysfonction du gène CFTR, les sécrétions deviennent visqueuses et bloquent les conduits de plusieurs systèmes organiques, le plus souvent les poumons et le tractus gastro-intestinal.

Bien que la maladie demeure toujours incurable, l'espérance de vie médiane des patients est désormais de 48 ans, selon des données statistiques canadiennes récentes, grâce aux traitements actuels<sup>3</sup>. À ce jour, les objectifs du traitement de la FK ont consisté (1) à préserver la fonction pulmonaire en réduisant au minimum les infections et l'inflammation pulmonaires; (2) à rétablir la fonction pulmonaire et à maîtriser les symptômes et l'inflammation à la suite d'une exacerbation respiratoire aiguë; (3) à maintenir une alimentation suffisante. La stratégie thérapeutique fait appel à la physiothérapie, à la pharmacothérapie (antibiotiques, anti-inflammatoires, mucolytiques, par exemple), au traitement diététique (régime hypercalorique et cétogène)<sup>4</sup> et à l'enzymothérapie pancréatique de remplacement en cas d'insuffisance pancréatique. Jusqu'à maintenant, aucun traitement n'a entrepris de s'attaquer à l'anomalie génétique sous-jacente ou de corriger le dysfonctionnement du gène CFTR.

L'ivacaftor est le premier potentialisateur du CFTR en administration orale d'usage autorisé par Santé Canada dans le traitement de la FK chez les patients âgés de six ans ou plus qui sont porteurs de la mutation G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R ou G970R du gène CFTR. Il prolonge la période d'ouverture des canaux activés par le CFTR, ce qui facilite le transport transmembranaire du chlorure et de l'eau dans les cellules<sup>5</sup>. Il est offert en comprimés de 150 mg. La posologie recommandée par Santé Canada est de 150 mg toutes les 12 heures avec des aliments riches en matière grasse. Le fabricant demande son inscription aux listes de médicaments assurés conformément à l'indication précisée par Santé Canada.

Le présent sommaire rend compte de l'examen méthodique entrepris pour évaluer les effets bénéfiques et les effets néfastes de l'ivacaftor en comprimés de 150 mg dans le traitement de la FK chez les patients âgés de six ans ou plus qui sont porteurs de la mutation G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R ou G970R du gène CFTR.

### **Résultats et interprétation**

#### **Études retenues**

Les preuves qui font l'objet du présent examen méthodique proviennent de trois essais cliniques de phase 3, à double insu, randomisés et comparatifs avec placebo (KONNECTION, STRIVE et ENVISION) qui rassemblent 251 patients atteints de FK légère ou modérée (volume expiratoire maximal par seconde [VEMS]  $\geq$  40 % de la valeur prévue) et porteurs d'une mutation à effet de blocage. L'étude KONNECTION, qui a exclu les porteurs de la mutation G551D, compte des participants porteurs de la mutation G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R ou G970R sur au moins un allèle. Les études STRIVE et ENVISION ont recruté des patients porteurs de la mutation G551D sur au moins un allèle. Les études KONNECTION et STRIVE ont recruté des enfants des adultes, alors que l'étude ENVISION ne compte que des enfants. L'étude KONNECTION est un essai en chassé-croisé de 20 à 24 semaines comportant les phases que voici : une période de huit semaines où les participants prennent l'ivacaftor ou le placebo, une période d'élimination de quatre à huit semaines et une période

de chassé-croisé de huit semaines où les participants sont soumis à l'autre intervention. La durée des études STRIVE et ENVISION est de 48 semaines. Dans les trois études, la dose d'ivacaftor est de 150 mg toutes les 12 heures, et il est recommandé de poursuivre le traitement de façon stable à l'exception de la solution salée hypertonique, laquelle n'est pas autorisée. Les trois essais cliniques ont pour critère d'évaluation principal la variation absolue du pourcentage du VEMS prévu.

En général, les études sont rigoureuses, sans lacunes méthodologiques majeures. Le mécanisme d'insu est approprié, et la dissimulation de l'allocation repose sur un système de réponse vocale interactif ou par le Web. Les abandons étaient rares. Dans l'étude en chassé-croisé KONNECTION, les patients sont leur propre témoin. Les caractéristiques des patients sont semblables dans les groupes d'intervention des études STRIVE et ENVISION. Le clinicien expert consulté dans le cadre du présent examen a confirmé la pertinence clinique des critères d'évaluation de l'efficacité sélectionnés dans les études et pris en considération par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) dans son examen méthodique. Le placebo comme comparateur est jugé approprié étant donné que l'ivacaftor est le premier médicament de sa classe. En raison de la taille de leur échantillon et de leur durée, les études ne sont pas en mesure d'évaluer la survie comme point d'arrêt.

Les résultats des études ne sont applicables qu'aux patients de six ans ou plus atteints de FK d'intensité légère ou modérée. On ignore dans quelle mesure ils sont applicables à des patients plus jeunes ou lorsque la maladie est au stade avancé. À souligner que, même si les personnes âgées ( $\geq 65$  ans) étaient admissibles, aucune des études n'en compte; donc, le caractère applicable des résultats dans ce groupe d'âge est incertain. Enfin, étant donné que les études ont exclu les personnes souffrant de néphropathie ou d'hépatopathie grave, nous ne savons pas non plus si leurs résultats s'appliquent à ces patients.

### **Efficacité**

Aucun décès n'est survenu dans ces trois études. Comparativement au placebo, l'ivacaftor produit une amélioration statistiquement significative de 10 % ou plus du pourcentage de la valeur prévue du VEMS en 8 semaines dans l'étude KONNECTION et en 24 et 48 semaines dans les études STRIVE et ENVISION. Le PCEM n'a pas recensé de documentation publiée précisant l'amélioration minimale d'importance clinique du VEMS dans la FK, mais le clinicien expert consulté estime que l'amélioration signalée dans les études est effectivement d'importance clinique et que l'amélioration du VEMS prolonge la survie. La différence entre les interventions est également statistiquement significative dans les sous-groupes formés selon le VEMS et l'âge dans l'étude KONNECTION au terme de la période de huit semaines, sauf dans le groupe d'âge des 6 à 11 ans. Elle est également statistiquement significative dans les sous-groupes formés selon le VEMS et l'âge dans l'étude STRIVE au terme de 24 semaines et de 48 semaines. Dans l'étude ENVISION, la différence entre les interventions dans des sous-groupes formés selon le VEMS n'est pas indiquée ou n'est pas statistiquement significative.

Par ailleurs, la différence entre les interventions en ce qui a trait aux symptômes respiratoires mentionnés par les patients, pour lesquels l'ivacaftor se révèle plus efficace que le placebo, va dans le même sens que les constatations au sujet du VEMS. L'amélioration respiratoire statistiquement significative occasionnée par l'ivacaftor, tel qu'en témoignent les résultats du questionnaire révisé sur la fibrose kystique (CFQ-R) dans les études KONNECTION et STRIVE, dépasse l'écart minimal d'importance clinique. Enfin, dans les trois essais cliniques, l'ivacaftor engendre une augmentation accrue du poids et de l'indice de masse corporelle (IMC) selon l'âge (valeurs du z), et une plus diminution accrue du taux de chlorure dans la sueur par rapport au placebo, et ce, dans une proportion statistiquement significative.

Le PCEM a relevé deux études de prolongation à protocole ouvert : la phase 2 de l'étude KONNECTION comprenant les patients ayant achevé la phase 1, et l'étude PERSIST comprenant les patients ayant terminé l'étude STRIVE ou l'étude ENVISION. En général, les résultats ayant trait à l'efficacité constatés au terme de 24 semaines de la phase 2 de l'étude KONNECTION sont similaires à ceux observés au cours des huit semaines de traitement de la phase 1. L'amélioration du pourcentage de la valeur prévue du VEMS, des symptômes respiratoires mesurés au moyen du questionnaire CFQ-R et du poids attribuable à l'ivacaftor dans les études STRIVE et ENVISION se maintient au cours de l'étude PERSIST.

### Effets néfastes

L'information collectée sur l'innocuité du médicament porte sur une période de traitement de huit semaines dans l'étude KONNECTION et sur une période de 48 semaines dans les études STRIVE et ENVISION. Aucun décès n'a été signalé au cours de ces trois études. Les événements indésirables graves (EIG) sont numériquement moins fréquents dans les groupes de l'ivacaftor que dans ceux du placebo, et l'exacerbation pulmonaire représente l'événement indésirable grave le plus courant. Les abandons pour cause d'événements indésirables sont rares, un seul patient, traité par l'ivacaftor, met un terme à sa participation à l'essai STRIVE en raison d'un événement indésirable. Les événements indésirables courants de l'ivacaftor sont l'infection des voies respiratoires supérieures, la céphalée, les étourdissements et l'éruption cutanée. Dans les trois études, le nombre d'événements indésirables indiquant un dommage hépatique possible est bas dans l'ensemble et l'on ne peut déceler de tendance nette entre les groupes d'intervention sur ce plan. Les événements indésirables hépatiques, notamment la hausse du taux de transaminase glutamo-pyruvique (GTP), de glutamate-oxaloacétate-transaminase (GOT) et de gamma-glutamyl-transpeptidase (GGT), et les enzymes hépatiques ont été examinés. Dans la phase 2 de l'essai KONNECTION, une étude de prolongation ouverte de la phase 1 de l'essai KONNECTION, aucune autre manifestation indésirable n'a été observée. Le profil d'innocuité tel qu'il est établi au cours de l'étude PERSIST, une étude de prolongation ouverte, était généralement semblable à celui observé au cours des études STRIVE et ENVISION.

### Autres observations

Un essai clinique randomisé, comparatif avec placebo, à groupes parallèles et à double insu de 16 semaines a étudié l'ivacaftor chez des patients homozygotes porteurs du F508del, la mutation la plus courante du gène CFTR de la FK; ce médicament ne s'est pas révélé efficace chez ces patients.

Les études prévues, en cours ou récemment terminées nous en diront plus sur l'efficacité et l'innocuité de l'ivacaftor dans le traitement de la FK. Nous avons relevé six études<sup>6-11</sup> menées auprès de patients atteints de FK porteurs d'une mutation à effet de blocage. L'une<sup>8</sup> de ces études est ouverte, mais ne recrute pas de patients, quatre autres<sup>6,9-11</sup> recrutent des patients et une<sup>7</sup> est terminée, mais n'a pas encore dévoilé ses résultats. Deux<sup>7,9</sup> de ces études comprennent des patients de moins de six ans, un groupe chez lequel nous ne connaissons pas l'effet de l'ivacaftor. L'une<sup>7</sup> d'elles est une étude ouverte évaluant l'innocuité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du médicament chez l'enfant de deux à cinq ans atteint de FK et porteur d'une mutation à effet de blocage sur au moins un allèle; l'autre,<sup>9</sup> également une étude ouverte, vise à examiner l'innocuité, la pharmacodynamie et l'efficacité du médicament à long terme chez les enfants de moins de six ans porteurs d'une mutation à effet de blocage sur un allèle au moins.

La Food and Drug Administration n'a pas autorisé l'usage de l'ivacaftor dans le traitement de la FK avec mutation G970R.

## **Sommaire de l'examen pharmacoéconomique**

### **Sommaire de l'analyse économique**

L'analyse cout-utilité du fabricant adopte la perspective du système de santé public canadien<sup>12</sup>. L'évaluation économique compare l'ivacaftor en combinaison avec le traitement de référence au traitement de référence seul, lequel se compose, sans toutefois s'y limiter, de mesures de soutien respiratoire, nutritionnel et de réadaptation, à savoir de mucolytiques, de médicaments à effet osmotique, d'antibiotiques, de bronchodilatateurs, d'enzymes pancréatiques, d'un traitement diététique et de kinésithérapie respiratoire, pour toute la durée de vie du patient (80 ans). La modélisation simule l'évolution de l'état de santé du patient afin d'estimer les résultats cliniques et les couts du traitement de la FK. Elle prévoit cinq états de santé : la fonction pulmonaire normale (VEMS  $\geq 90$  %), la maladie d'intensité légère (VEMS de 70 % à 90 % de la valeur prévue), la maladie d'intensité modérée (VEMS de 40 % à 70 % de la valeur prévue), la maladie grave (VEMS  $< 40$  % de la valeur prévue) et le décès. Le passage d'un état de santé à un autre est fonction d'équations de prévision de la survie en présence de FK. Le modèle incorpore des données sur les participants d'essais cliniques (KONNECTION, STRIVE, ENVISION et PERSIST). Dans son scénario de référence, le fabricant postule que l'ivacaftor produira une amélioration de la fonction pulmonaire durable, tandis que le traitement de référence seul ne pourra contrer le déclin progressif continu de la fonction pulmonaire. Il pose également comme hypothèse que le cout de l'ivacaftor diminuera de 82 % dans 12,5 ans à l'échéance du brevet. Pour chaque patient, l'estimation des couts et des années de vie pondérées en fonction de la qualité (QALY) est établie selon les hypothèses sur l'influence du pourcentage du VEMS prévu. Par conséquent, la modélisation prévoit le cout total, les QALY et la survie des patients traités par l'ivacaftor et des autres.

Pour l'essentiel, la modélisation s'inspire de l'analyse cout-efficacité originale présentée par le fabricant au PCEM, avec les modifications que voici :

- Incorporation des caractéristiques de base de 39 patients porteurs d'une mutation autre que G551D et ayant participé à l'étude KONNECTION, soit un échantillon total de 252 personnes, porteuses de la mutation G551D ou d'une autre mutation.
- Estimation des valeurs utilitaires par sept directeurs de centres de traitement de la FK en Australie dans le cadre d'un sondage, alors que les valeurs utilitaires de l'analyse initiale proviennent d'essais cliniques.
- Utilisation de la valeur moyenne du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) contrairement à l'utilisation de la valeur médiane dans l'analyse initiale.
- Incorporation des données à long terme de l'étude de prolongation PERSIST à l'appui de l'efficacité soutenue de l'ivacaftor durant 144 semaines.
- Hypothèse du fabricant selon laquelle le patient consommera ■■■ de la dose annuelle d'ivacaftor (pour refléter l'observance du traitement et l'adaptation posologique selon la pharmacocinétique du médicament).

### **Résultats de l'analyse du fabricant**

Les résultats de l'analyse de référence indiquent que le rapport cout-efficacité différentiel de l'ivacaftor combiné au traitement de référence, par comparaison avec le traitement de référence seul, est de 356 349 \$ la QALY et de 444 746 \$ par année de vie gagnée.

### Interprétation et principales limites

Le PCEM a relevé plusieurs limites dans l'analyse du fabricant. Il a procédé à sa propre analyse selon les paramètres que voici :

- Des coefficients d'utilité tirés d'essais cliniques, jugés plus exacts que ceux du fabricant, estimés par un groupe de très petite taille (N = 7).
- Maintien du prix de l'ivacaftor à l'expiration du brevet.
- Pas d'influence du VEMS sur les coûts de la FK.
- Le patient consomme 93 % de la dose annuelle de l'ivacaftor (d'après des données canadiennes présentées par le fabricant dans sa demande d'examen) plutôt que ■■■, selon l'hypothèse du fabricant dans son scénario de référence.

En tenant compte d'hypothèses et d'éléments de modèle plus prudents, le PCEM en arrive au rapport coût-utilité différentiel de 850 932 \$ la QALY et au rapport coût-efficacité différentiel de 844 236 \$ par année de vie pour l'ivacaftor combiné au traitement de référence comparativement au traitement de référence seulement.

### Conclusion

Comparativement au placebo, l'ivacaftor amène une amélioration constante, statistiquement significative et d'importance clinique du VEMS en pourcentage de la valeur prévue au cours des huit semaines de traitement dans l'étude KONNECTION et au cours de 24 et de 48 semaines dans les études STRIVE et ENVISION, chez les enfants comme chez les adultes. L'ampleur de cet effet (~ 10 %) a été atteinte lorsque l'ivacaftor a été utilisé en appoint au traitement de fond stable de la FK. En outre, l'ivacaftor produit une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique du point de vue des symptômes respiratoires rapportés par les patients selon le questionnaire CFQ-R dans les études KONNECTION et STRIVE. Dans les trois études, le gain de poids observé chez les patients traités par l'ivacaftor est statistiquement supérieur à celui observé dans le groupe du placebo. Il n'y a pas de différence notable entre l'ivacaftor et le placebo quant aux épisodes d'exacerbation pulmonaire conduisant à l'hospitalisation.

Le traitement par l'ivacaftor entraîne très peu d'abandons pour cause d'effets indésirables et d'événements indésirables graves. Néanmoins, la Food and Drug Administration aux États-Unis et Santé Canada recommandent la surveillance initiale et périodique des transaminases hépatiques au vu du risque déjà présent d'élévation des enzymes hépatiques dans ce groupe de la population. Notons l'absence d'information comparative au-delà d'une période de 48 semaines, mais des études de prolongation à protocole ouvert indiquent que l'efficacité du médicament est soutenue sur les plans du VEMS, des symptômes respiratoires (questionnaire CFQ-R), du poids et de l'indice de masse corporelle. Ces études ne soulèvent pas de nouvelles préoccupations en matière d'innocuité.

Les résultats des études sont applicables aux patients âgés de six ans ou plus atteints de FK légère ou modérée (VEMS > 40 % valeur prévue) et porteurs de la mutation G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R ou G970R sur au moins un allèle. Aucun essai clinique comparatif et randomisé n'évalue l'efficacité de l'ivacaftor chez l'enfant de moins de six ans présentant une mutation du gène CFTR ni chez le patient atteint de FK grave (VEMS < 40 % valeur prévue).

**TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS**

| Critère d'évaluation                               | KONNECTION (étude 111) |            | STRIVE (étude 102)   |           | ENVISION (étude 103) |          |
|--|------------------------|------------|----------------------|-----------|----------------------|----------|
|  | IVA                    | PL         | IVA                  | PL        | IVA                  | PL       |
| <b>Mortalité</b>                                   |                        |            |                      |           |                      |          |
| n (%)  | 0                      | 0          | 0                    | 0         | 0                    | 0        |
| <b>VEMS (% valeur prévue)</b>                      |                        |            |                      |           |                      |          |
| N  | 38                     | 37         | 83                   | 78        | 26                   | 25       |
| Moyenne initiale                                   | 76,37                  | 79,34      | 63,46                | 63,67     | 84,73                | 83,01    |
| Variation moyenne MC                               | 7,49                   | -3,19      | 10,13                | -0,37     | 10,67                | 0,68     |
| Différence moyenne (IC à 95 %)                     | 10,67 (7,26 à 14,10)   |            | 10,50 (8,50 à 12,50) |           | 9,99 (4,52 à 15,46)  |          |
| Valeur de <i>P</i> par rapport à PL                | < 0,0001               |            | < 0,0001             |           | 0,0006               |          |
| <b>Exacerbation</b>                                |                        |            |                      |           |                      |          |
| Nombre d'incidents (taux d'évènements)             | 10 (0,159)             | 10 (0,197) | 47 (0,59)            | 99 (1,38) | 8                    | 4        |
| Rapport de taux (IC à 95 %)                        | 0,81 (0,39 à 1,69)     |            | 0,43 (0,27 à 0,68)   |           | NS                   |          |
| Valeur de <i>P</i> par rapport à PL                | 0,5687                 |            | 0,0003               |           | 0,4986               |          |
| <b>CFQ-R (symptômes respiratoires)<sup>a</sup></b> |                        |            |                      |           |                      |          |
| N  | 38                     | 37         | 80                   | 70        | 26                   | 25       |
| Moyenne initiale                                   | 70,61                  | 74,55      | PI                   | PI        | 78,20                | 80,13    |
| Variation de la moyenne de base des MC             | 8,96                   | -0,68      | 5,94                 | -2,65     | 3,69                 | -1,19    |
| Différence moyenne (IC à 95 %)                     | 9,63 (4,53 à 14,73)    |            | 8,60 (5,32 à 11,87)  |           | 4,88 (-0,44 à 10,20) |          |
| Valeur de <i>P</i> par rapport à PL                | 0,0004                 |            | < 0,0001             |           | 0,0713               |          |
| <b>Évènements indésirables graves</b>              |                        |            |                      |           |                      |          |
| n (%)  | 4 (10,5)               | 8 (21,6)   | 20 (24,10)           | 33 (42,3) | 5 (19,2)             | 6 (23,1) |
| <b>Abandons pour cause d'effets indésirables</b>   |                        |            |                      |           |                      |          |
| n (%)  | 0                      | 0          | 1 (1,2)              | 4 (5,1)   | 0                    | 1 (3,8)  |

CFQ-R = Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; IC = intervalle de confiance; IVA = ivacaftor; MC = méthode des moindres carrés; n = nombre de patients subissant un évènement; N = nombre de patients; NS = non signalé; PL = placebo; VEMS= volume expiratoire maximal par seconde.

<sup>a</sup> Données provenant des réponses des patients.

Note : Les résultats présentés sont ceux de la période de traitement de huit semaines de l'étude KONNECTION et de la période de 48 semaines des études STRIVE et ENVISION.

Sources : rapport d'étude clinique KONNECTION<sup>13</sup>, rapport d'étude clinique STRIVE<sup>14</sup> et rapport d'étude clinique ENVISION<sup>15</sup>.