



Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Juin 2016

Médicament	lumacaftor/ivacaftor (Orkambi)
Indication	Le traitement de la fibrose kystique chez le patient de 12 ans ou plus qui est homozygote pour la mutation <i>F508del</i> du gène régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique.
Demande d'inscription	Conformément à l'indication
Forme pharmaceutique	Comprimés renfermant 200 mg de lumacaftor et 125 mg d'ivacaftor
Date de l'avis de conformité	Le 26 janvier 2016
Fabricant	Vertex Pharmaceuticals (Canada) 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'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.

Sommaire

Introduction

Orkambi est une association médicamenteuse renfermant 200 mg de lumacaftor et 125 mg d'ivacaftor (LUM/IVA). Le médicament est indiqué dans le traitement de la fibrose kystique (FK) chez le patient de 12 ans ou plus homozygote pour la mutation *F508del* du gène régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique (gène CFTR)¹. Il s'agit de la mutation à l'origine de la FK la plus courante dans le monde, et près de la moitié des Canadiens atteints de FK sont homozygotes pour cette mutation^{2,3}. L'association médicamenteuse LUM/IVA est le premier médicament précisément indiqué dans le traitement de la FK chez les patients homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR. Le fabricant demande le remboursement de son médicament conformément à l'indication autorisée par Santé Canada.

Le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS a procédé à une revue systématique pour évaluer les effets bénéfiques et les effets néfastes de l'association LUM/IVA dans le traitement de la FK chez le patient de 12 ans ou plus qui est homozygote pour la mutation *F508del* du gène CFTR.

Indication à l'étude
Le traitement de la fibrose kystique chez le patient de 12 ans ou plus qui est homozygote pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR.
Critères de remboursement demandés par le promoteur
Conformément à l'indication

Résultats et interprétation

Études retenues

La revue systématique du PCEM englobe deux essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) de phase 3, TRAFFIC et TRANSPORT, de devis identique, à répartition aléatoire, à double insu, comparatifs avec placebo qui évaluent l'efficacité et l'innocuité de l'association médicamenteuse LUM/IVA dans le traitement de la FK chez des patients de 12 ans ou plus homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR⁴. Les deux études comportent une phase de sélection (jusqu'à 28 jours), une période de traitement à double insu (24 semaines) et une phase de suivi aux fins d'évaluation de l'innocuité (environ 4 semaines). Les critères d'admissibilité aux deux études sont l'âge minimal de 12 ans, la présence de la mutation *F508del* du gène CFTR sur les deux allèles, le diagnostic de FK établi, qui s'entend d'un taux de chlorure dans la sueur égal ou supérieur à 60 mmol/l ou de la présence de deux mutations à l'origine de la FK et de la maladie sinopulmonaire ou gastro-intestinale chronique ou d'anomalies nutritionnelles. La maladie devait être stable et le pourcentage de la valeur normale prévue du volume expiratoire maximal par seconde (pvpVEMS) à la sélection devait se situer dans l'écart allant de 40 % à 90 %.

Les patients admissibles sont répartis selon un rapport de 1:1:1 dans trois groupes d'intervention : LUM à raison de 600 mg une fois par jour et IVA à raison de 250 mg toutes les 12 heures, LUM à raison de 400 mg et IVA à raison de 250 mg, les deux administrés toutes les 12 heures, et le placebo. Le PCEM, dans sa revue systématique, s'en tient aux résultats du traitement par LUM à la dose de 400 mg toutes les 12 heures et IVA à la dose de 250 mg toutes les 12 heures, conformément à la posologie autorisée par Santé Canada.

Il est approprié que le comparateur soit le placebo dans les essais cliniques TRAFFIC et TRANSPORT, car l'association LUM/IVA est un traitement inédit jusqu'ici de la FK chez le patient porteur de la mutation *F508del* du gène CFTR. Les deux essais cliniques comparent l'association LUM/IVA au placebo, les deux combinés aux traitements usuels dans la prise en charge de la FK, conformément à la façon dont l'association

médicamenteuse LUM/IVA serait utilisée en pratique clinique. Le clinicien expert consulté par le PCEM précise que les traitements de fond dont il est question dans les essais cliniques TRAFFIC et TRANSPORT sont représentatifs en général de ceux utilisés en pratique clinique au Canada.

En général, les études sont rigoureuses. Le clinicien expert note que les critères diagnostiques appliqués lors de la sélection dans les deux essais cliniques correspondent à ceux utilisés dans la pratique clinique au Canada pour identifier les patients atteints de FK homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR. Les études ont exclu les patients atteints de FK dont la maladie pulmonaire est de stade avancé (c.-à-d. pvpVEMS < 40 %) ou dont le pvpVEMS est normal (c.-à-d. ≥ 90 %) à la sélection; par conséquent, leurs résultats sont applicables avant tout aux patients dont la maladie pulmonaire est de gravité légère ou modérée.

La période de traitement de 24 semaines dans les essais cliniques TRAFFIC et TRANSPORT est suffisante pour observer des différences entre les interventions sur le plan du principal paramètre d'intérêt et de bien des paramètres d'intérêt secondaire; toutefois, cette période est insuffisante pour savoir si le traitement par LUM/IVA peut modifier l'évolution de la maladie chez les porteurs de la mutation *F508del* du gène CFTR.

Effacité

Les études TRAFFIC et TRANSPORT évaluent divers paramètres jugés importants dans la prise en charge de la FK, notamment la fonction respiratoire, l'état nutritionnel et la croissance, la qualité de vie liée à la santé et l'exacerbation pulmonaire. En 24 semaines de traitement, l'association LUM/IVA produit une amélioration du pvpVEMS statistiquement significative comparativement au placebo (augmentation absolue de 2,6 % à 3,0 %). Cet effet de l'association est relativement uniforme dans tous les sous-groupes étudiés dans les deux essais cliniques; cependant, certaines analyses (p. ex., pvpVEMS < 40 % ou patients âgés de 12 à 18 ans) sont éminemment incertaines en raison du petit nombre de patients. Une analyse des personnes ayant répondu au traitement révèle que moins du tiers des patients traités par LUM/IVA présentent une hausse absolue minimale de 5 % du pvpVEMS.

Le PCEM n'a pas cerné d'écrits publiés précisant l'écart minimal d'importance clinique dans la variation du pvpVEMS chez les personnes atteintes de FK. Selon le clinicien expert consulté pour les besoins de la revue systématique, l'importance clinique d'une variation du pvpVEMS de l'ampleur observée dans les études TRAFFIC et TRANSPORT est incertaine. Bien que le PCEM n'ait rien recensé au sujet de l'écart minimal d'importance clinique dans la variation absolue du pvpVEMS, le clinicien expert estime que l'augmentation absolue du pvpVEMS d'une ampleur ≥ 5 % serait jugée importante dans la pratique par les spécialistes dans le domaine de la FK. Les organismes de réglementation sur la scène internationale notent que l'amélioration est d'ampleur « petite » ou « modérée », mais qu'elle pourrait être pertinente dans le traitement de la FK vu la corrélation entre la variation du VEMS et la mortalité⁵⁻⁷. Par contre, le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) au Royaume-Uni est d'avis que l'augmentation du pvpVEMS observée dans les études pivots de l'association LUM/IVA n'est probablement pas importante en pratique clinique⁸.

Tant dans l'essai clinique TRAFFIC que dans l'essai clinique TRANSPORT, les taux d'épisodes d'exacerbation pulmonaire et d'épisodes d'exacerbation pulmonaire motivant une hospitalisation ou une antibiothérapie intraveineuse sont moindres avec le traitement par LUM/IVA qu'avec le placebo. Le rapport des risques instantanés pour chacun de ces paramètres illustre l'effet thérapeutique favorable de l'association LUM/IVA comparativement au placebo. L'on ne peut conclure à la signification statistique de la différence entre les interventions quant au nombre d'épisodes d'exacerbation pulmonaire, important paramètre d'intérêt secondaire des études pivots, car la séquence d'analyse statistique hiérarchique prévue s'est interrompue avant d'en arriver à ce paramètre. Les résultats au sujet d'autres aspects de l'exacerbation pulmonaire sont statistiquement significatifs, mais ils ont été analysés hors du cadre du plan d'analyse hiérarchique établi au préalable; ils prêtent donc flanc à une erreur de type 1. Toutefois, le clinicien expert ayant participé à la revue systématique souligne que l'amélioration sur le plan de l'exacerbation pulmonaire est probablement importante en pratique clinique. Santé Canada, l'Agence européenne des médicaments, la Food and Drug Administration aux États-Unis et NICE s'entendent pour dire que la réduction des épisodes d'exacerbation pulmonaire observée dans les études TRAFFIC et TRANSPORT est probablement importante sur le plan clinique^{5,6,8}.

Le traitement par LUM/IVA étant systémique, les études TRAFFIC et TRANSPORT ont examiné les paramètres de

l'indice de masse corporelle (IMC), du poids et de la taille pour évaluer l'effet du traitement sur l'état nutritionnel des patients. Les résultats à propos de la variation de l'IMC et du poids dans la période à l'étude sont disparates : l'étude TRANSPORT observe une amélioration statistiquement significative alors que l'étude TRAFFIC ne détecte pas de différence statistiquement significative. Ni l'une ni l'autre ne constatent de différence statistiquement significative entre l'association LUM/IVA et le placebo quant à la variation de la taille chez les patients de moins de 20 ans.

Le traitement par LUM/IVA ne produit pas d'amélioration statistiquement significative ou d'importance clinique des aspects de la qualité de vie liée à la santé évalués dans les études TRAFFIC et TRANSPORT (c.-à-d. Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised [CFQ-R] et EuroQol 5-Dimensions Health-Related Quality of Life Questionnaire-3 Levels [EQ-5D-3L]).

Effets indésirables

Dans les études TRAFFIC et TRANSPORT, l'association LUM/IVA est bien tolérée en général. La proportion de patients ayant subi un incident indésirable grave à tout le moins est plus grande dans le groupe du placebo (28,6 %) que dans le groupe de LUM/IVA (17,3 %); l'écart est attribuable principalement aux épisodes d'exacerbation pulmonaire infectieuse en nombre supérieur dans le groupe du placebo (24,1 % pour le placebo contre 11,1 % pour LUM/IVA). Les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables sont plus fréquents dans les groupes de LUM/IVA que dans les groupes du placebo (4,6 % contre 1,6 %); néanmoins, plus de 95 % des patients traités par LUM/IVA ont poursuivi le traitement pendant les 24 semaines.

La proportion globale de patients ayant subi un incident indésirable à tout le moins est du même ordre dans les groupes du placebo (95,9 %) et de LUM/IVA (95,1 %). Les incidents indésirables associés à l'association LUM/IVA les plus courants sont de nature respiratoire ou gastro-intestinale. Les incidents indésirables rapportés par ≥ 5 % des patients traités par LUM/IVA et survenant plus fréquemment que dans les groupes du placebo sont la dyspnée (13 % contre 8 %), la respiration anormale (9 % contre 6 %), la rhinorrhée (6 % contre 4 %), la rhinopharyngite (13 % contre 11 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (10 % contre 5 %), la grippe (5 % contre 2 %), la nausée (13 % contre 8 %), la diarrhée (12 % contre 8 %), la flatulence (7 % contre 3 %), la fatigue (9 % contre 8 %), l'élévation du taux sanguin de créatinine kinase (7 % contre 5 %) et l'éruption cutanée (7 % contre 2 %).

Les incidents indésirables respiratoires (p. ex., dyspnée et essoufflement) sont plus fréquents avec l'association LUM/IVA qu'avec le placebo. Ces incidents sont presque tous d'intensité légère ou modérée, surviennent en début de traitement et disparaissent en quelques semaines en général. Ils sont plus fréquents chez les patients dont la fonction respiratoire est mal en point; cependant, la gravité de ces incidents est sensiblement la même, quel que soit l'état de la fonction pulmonaire au début de l'étude⁹.

Les données collectées durant 24 semaines dans l'étude de prolongation PROGRESS (c.-à-d. 48 semaines de traitement par LUM/IVA) indiquent que l'amélioration du pvpVEMS observée durant la phase à double insu des études TRAFFIC et TRANSPORT se maintient. De même, le taux d'épisodes d'exacerbation pulmonaire chez les patients de l'étude PROGRESS est toujours moindre que celui noté dans les groupes du placebo des études à double insu, et l'on observe également une amélioration graduelle des scores z de l'IMC et du poids. Toutefois, en raison de la relative brièveté du suivi, de l'absence de groupe témoin et de l'incertitude au sujet des valeurs initiales prises en compte dans l'analyse intermédiaire, on ne peut tirer de conclusion quant à l'efficacité à long terme de l'association LUM/IVA sur la foi des données de l'étude PROGRESS connues jusqu'à maintenant.

Autres considérations

NICE au Royaume-Uni, dans une version préliminaire (en attente de la version définitive en juillet 2016), recommande de ne pas financer l'association LUM/IVA dans le traitement de la FK chez le patient de 12 ans ou plus homozygote pour la mutation *F508del* du gène CFTR⁸. Le comité d'évaluation des technologies de NICE estime que l'amélioration du pvpVEMS observée dans les études TRAFFIC et TRANSPORT n'est probablement pas importante sur le plan clinique, mais que la réduction des épisodes d'exacerbation pulmonaire l'est. Somme toute, le comité conclut que le rapport cout/efficacité différentiel estimatif de l'association LUM/IVA dépasse ce qui est considéré en général comme étant un usage efficient (rentable) de ressources en soins de santé. De même, le Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) en Australie ne recommande pas l'inscription du médicament à la liste des

médicaments assurés (Pharmaceutical Benefits Scheme). Il fonde sa décision sur le rapport cout/efficacité différentiel trop élevé et incertain et sur le fait que l'effet à long terme de LUM/IVA sur la fonction pulmonaire et la survie demeure incertain¹⁰. Enfin, le Scottish Medicines Consortium (SMC) abonde dans le même sens en recommandant de ne pas couvrir l'utilisation du médicament dans les établissements relevant du NHS en Écosse. Il précise que le bénéfice pour la santé qu'offre LUM/IVA est insuffisant pour justifier son cout¹¹.

Conclusion

La revue systématique du PCEM porte sur deux ECR de phase trois qui évaluent l'innocuité et l'efficacité comparatives de l'association LUM/IVA dans le traitement de la FK chez des patients de 12 ans ou plus homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR. Les participants des études TRAFFIC et TRANSPORT, âgés de 12 ans ou plus, présentent une maladie pulmonaire de gravité légère ou modérée au moment de la sélection. Les deux études démontrent que le traitement par LUM/IVA durant 24 semaines se traduit par une amélioration du pvpVEMS statistiquement significative (augmentation absolue de 2,6 % à 3,0 % et augmentation relative de 4,3 % à 4,5 %); toutefois, l'importance clinique d'une amélioration de cette ampleur est incertaine. Une étude de prolongation en cours (PROGRESS) illustre que l'amélioration du pvpVEMS se maintient en 48 semaines de traitement. Comparativement au placebo, l'association LUM/IVA amène une réduction, importante sur le plan clinique, du nombre et de la gravité des épisodes d'exacerbation pulmonaire, y compris les épisodes menant à l'hospitalisation ou à l'antibiothérapie intraveineuse; mais il est impossible de se prononcer sur la portée statistique de ces résultats. Les résultats au sujet de l'IMC sont disparates, seul l'essai clinique TRANSPORT démontre qu'ils sont statistiquement significatifs; cependant, une analyse des données regroupées prévue initialement indique que le traitement par LUM/IVA est associé à une amélioration de l'IMC, quoique l'importance clinique d'une amélioration de cette ampleur soit incertaine. Le traitement par LUM/IVA ne produit pas une amélioration de la qualité de vie liée à la santé statistiquement significative ou d'importance clinique.

En général, l'association LUM/IVA est bien tolérée, plus de 95 % des patients traités par le médicament ont poursuivi le traitement pendant les 24 semaines. Les incidents indésirables respiratoires (p. ex., dyspnée et respiration anormale) sont plus fréquents avec LUM/IVA qu'avec le placebo, mais ils sont de gravité légère ou modérée et surviennent en début de traitement.

SOMMAIRE DU PCEM SUR ORKAMBI

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES PRINCIPAUX RÉSULTATS SUR L'EFFICACITÉ

	TRAFFIC		TRANSPORT		Données regroupées	
	Placébo	LUM/IVA	Placébo	LUM/IVA	Placébo	LUM/IVA
Variation absolue du pvpVEMS les semaines 16 et 24 (%)						
Moyenne initiale (ÉT)	60,45 (13,221)	60,48 (14,289)	60,37 (14,318)	60,59 (14,014)	60,41 (13,767)	60,54 (14,131)
Variation moyenne MC (ET)	-0,44 (0,524)	2,16 (0,530)	-0,15 (0,539)	2,85 (0,540)	-0,32 (0,376)	2,49 (0,379)
DMMC (IC à 95 %) ^a	2,6 (1,8 à 4,0)		3,0 (1,6 à 4,4)		2,81 (1,80 à 3,82)	
Valeur P	0,0003		< 0,0001		< 0,0001	
Hausse absolue du pvpVEMS ≥ 5 % les semaines 16 et 24 (%)						
n (%)						
Rapport de cotes (IC à 95 %)						
Valeur P						
Variation relative du pvpVEMS les semaines 16 et 24 (%)						
Moyenne initiale (ÉT)	60,45 (13,221)	60,48 (14,289)	60,37 (14,318)	60,59 (14,014)	60,41 (13,767)	60,54 (14,131)
Variation moyenne MC (ET)	-0,34 (0,913)	3,99 (0,923)	0,00 (0,960)	5,25 (0,961)	-0,17 (0,662)	4,64 (0,666)
DMMC (IC à 95 %) ^a	4,33 (1,86 à 6,80)		5,25 (2,69 à 7,81)		4,81 (3,03 à 6,59)	
Valeur P	0,0006		< 0,0001		< 0,0001	
Hausse relative du pvpVEMS ≥ 5 % les semaines 16 et 24 (%)						
n (%)	41 (22,3)	67 (36,8)	42 (22,5)	77 (41,2)	83 (22,4)	144 (39,0)
Rapport de cotes (IC à 95 %)	2,06 (1,29 à 3,28)		2,38 (1,52 à 3,73)		2,22 (1,61 à 3,07)	
Valeur P	0,0023 ^b		0,0001 ^b		< 0,0001	
Exacerbation pulmonaire en 24 semaines						
Épisodes (par an)	112 (1,07)	73 (0,71)	139 (1,18)	79 (0,67)	251 (1,14)	152 (0,70)
Rapport de taux (IC à 95 %)	0,66 (0,47 à 0,93)		0,57 (0,42 à 0,76)		0,61 (0,49 à 0,76)	
Valeur P	0,0169 ^b		0,0002 ^b		< 0,0001	
Exacerbation pulmonaire menant à l'hospitalisation en 24 semaines						
Épisodes (par an)	46 (0,36)	17 (0,14)	59 (0,46)	23 (0,18)	105 (0,45)	40 (0,17)
Rapport de taux (IC à 95 %)	0,38 (0,22 à 0,67)		0,39 (0,24 à 0,64)		0,39 (0,26 à 0,56)	
Valeur P	0,0008		0,0002		< 0,0001	
Exacerbation pulmonaire menant à une antibiothérapie intraveineuse en 24 semaines						
Épisodes (par an)	62 (n.d.)	33 (n.d.)	87 (0,64)	31 (0,23)	149 (0,58)	64 (0,25)
Rapport de taux (IC à 95 %)	Pas d'estimation		0,36 (0,24 à 0,54)		0,44 (0,32 à 0,59)	
Valeur P	0,0050		< 0,0001		< 0,0001	
Décal de première exacerbation pulmonaire en 24 semaines						
n (%)	73 (39,7)	55 (30,2)	88 (47,1)	54 (28,9)	161 (43,4)	109 (29,5)
RRI	0,691 (IC à 95 % PI)		0,533		0,607 (IC à 95 % PI)	
Valeur P	0,0385		0,0003		< 0,0001	
IMC (kg/m²) en 24 semaines						
Moyenne initiale (ÉT)	21,03 (2,956)	21,68 (3,169)	21,02 (2,887)	21,32 (2,894)	21,02 (2,918)	21,50 (3,034)
Variation moyenne MC (ET)	0,19 (0,070)	0,32 (0,071)	0,07 (0,066)	0,43 (0,066)	0,13 (0,048)	0,37 (0,048)
DMMC (IC à 95 %)	0,13 (-0,07 à 0,32)		0,36 (0,17 à 0,54)		0,24 (0,11 à 0,37)	
Valeur P	0,1938		0,0001		0,0004	
Score z de l'IMC en 24 semaines						
Moyenne initiale (ÉT)						
Variation moyenne MC (ET)	0,015 (0,049)	0,093 (0,054)	-0,067 (0,047)	0,154 (0,045)		
DMMC (IC à 95 %) ^a	0,078 (-0,062 à 0,218)		0,222 (0,096 à 0,347)			
Valeur P	0,2713		0,0006			
Poids (kg) en 24 semaines						
Moyenne initiale (ÉT)						
Variation moyenne MC (ET)	0,93 (0,202)	1,23 (0,205)	0,44 (0,187)	1,38 (0,187)	0,69 (0,138)	1,31 (0,139)
DMMC (IC à 95 %) ^a	0,30 (-0,26 à 0,86)		0,95 (0,43 à 1,46)		0,62	
Valeur P	0,2992		0,0003		0,0013	
Score domaine respiratoire du CFQ-R en 24 semaines						
Moyenne initiale (ÉT)	70,54 (16,032)	69,29 (17,424)	67,05 (18,394)	67,36 (18,540)	68,78 (17,328)	68,31 (17,998)
Variation moyenne MC (ET)	1,10 (1,161)	2,60 (1,192)	2,81 (1,153)	5,66 (1,169)	1,88 (0,818)	4,10 (0,834)
DMMC (IC à 95 %) ^a	1,50 (-1,69 à 4,69)		2,85 (-0,27 à 5,98)		2,22 (-0,01 à 4,45)	
Valeur P	0,3569 ^a		0,0736		0,0512	
Score d'utilité EQ-5D-3L en 24 semaines						
Moyenne initiale (ÉT)	0,9237 (0,10371)	0,9217 (0,09774)	0,9171 (0,10837)	0,9267 (0,10462)	Données non regroupées	
Variation moyenne MC (ET)	0,0006 (0,0074)	0,01 (0,0076)	0,0117 (0,00673)	0,0108 (0,00683)		
DMMC (IC à 95 %) ^a	0,0095 (-0,0109 à 0,0298)		-0,0009 (-0,0192 à 0,0174)			
Valeur P	0,3613		0,9214			

ÉVA EQ-5D-3L en 24 semaines

Moyenne initiale (ÉT)					Données non regroupées
Variation moyenne MC (ET)	1,4 (1,03)	2,8 (1,04)	3,3 (1,07)	6,6 (1,08)	
DMMC (IC à 95 %) ^a	1,4 (-1,3 to 4,2)		3,3 (0,4 to 6,2)		
Valeur P	0,3071		0,0262		

CFQ-R = CYSTIC FIBROSIS QUESTIONNAIRE-REVISED; DMMC = DIFFÉRENCE MOYENNE PAR LES MOINDRES CARRÉS; EQ-5D-3L = EUROQOL 5-DIMENSIONS HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE-3 LEVELS; ET = ERREUR TYPE; ÉT = ÉCART TYPE; ÉVA = ÉCHELLE VISUELLE ANALOGIQUE; IC = INTERVALLE DE CONFIANCE; IMC = INDICE DE MASSE CORPORELLE; LUM/IVA = LUMACAFTOR 400 MG Q12H + IVACAFTOR 250 MG Q12H; MC = PAR LES MOINDRES CARRÉS; N = NOMBRE DE PATIENTS AYANT SUBI DES INCIDENTS; PI = PAS INDIQUÉ; PVPVEMS = POURCENTAGE DE LA VALEUR NORMALE PRÉVUE DU VOLUME EXPIRATOIRE MAXIMAL PAR SECONDE; Q12H = TOUTES LES 12 HEURES; RRI = RAPPORT DES RISQUES INSTANTANÉS.

^AMODÈLE À EFFETS MIXTES À MESURES RÉPÉTÉES AVEC AJUSTEMENT POUR LES COVARIABLES DU SEXE, DU GROUPE D'ÂGE AU DÉBUT (< 18 ANS OU ≥ 18 ANS) ET DU PVPVEMS À LA SÉLECTION (< 70 % OU ≥ 70 %). LES VARIABLES CONTINUES OUTRE LE PVPVEMS ONT FAIT L'OBJET D'UN AJUSTEMENT EN FONCTION DE LA VALEUR INITIALE DE LA VARIABLE DÉPENDANTE (P. EX., IMC INITIAL)^{15,16}.

^BPRINCIPAUX PARAMÈTRES D'INTÉRÊT SECONDAIRE DÉTERMINÉS AU PRÉALABLE; LE PLAN D'ANALYSE STATISTIQUE HIÉRARCHIQUE S'APPLIQUE ICI ET L'ON NE PEUT SE PRONONCER QUANT À LA PORTÉE STATISTIQUE DU RÉSULTAT.

^CSTRATIFIÉ SELON LE SEXE, LE GROUPE D'ÂGE AU DÉBUT (< 18 ANS OU ≥ 18 ANS) ET LE PVPVEMS À LA SÉLECTION (< 70 % OU ≥ 70 %)^{15,16}.

^DCOMPARAISON ENTRE LES TRAITEMENTS SELON L'ANALYSE DE RÉGRESSION EN FONCTION DE LA LOI BINOMIALE NÉGATIVE OÙ LES COVARIABLES SONT LE SEXE, LE GROUPE D'ÂGE AU DÉBUT (< 18 ANS OU ≥ 18 ANS) ET LE PVPVEMS À LA SÉLECTION (< 70 % OU ≥ 70 %) ET OÙ LE LOGARITHME DE LA PÉRIODE À L'ÉTUDE EST LA VARIABLE DE DÉCALAGE^{15,16}.

^EAJUSTEMENT EN FONCTION DU SEXE, DU GROUPE D'ÂGE AU DÉBUT (< 18 ANS OU ≥ 18 ANS) ET DU PVPVEMS À LA SÉLECTION (< 70 % OU ≥ 70 %).

SOURCES : WAINWRIGHT ET COLL., 2015¹², PARTIES 2.7.4¹³ ET 5.3.5.3¹⁴ DU COMMON TECHNICAL DOCUMENT ET RAPPORTS D'ÉTUDE CLINIQUE TRAFFIC¹⁵ ET TRANSPORT¹⁶

TABLEAU 2 : RÉSUMÉ DES INCIDENTS INDÉSIRABLES

II, n (%)	TRAFFIC		TRANSPORT		Données regroupées	
	Placébo	LUM/IVA	Placébo	LUM/IVA	Placébo	LUM/IVA
Tous les II	174 (94.6)	174 (95.6)	181 (97.3)	177 (94.7)	355 (95.9)	351 (95.1)
IIG	49 (26.6)	33 (18.1)	57 (30.6)	31 (16.6)	106 (28.6)	64 (17.3)
ACEI	4 (2.2)	6 (3.3)	2 (1.1)	11 (5.9)	6 (1.6)	17 (4.6)
II menant à la cessation					25 (6.8)	22 (6.0)
II de grade 3 ou 4					59 (15.9)	45 (12.2)
II respiratoires					51 (13.8)	81 (22.0)
II entraînant le décès	0	0	0	0	0	0

ACEI = abandon de traitement pour cause d'effets indésirables; II = incident indésirable; IIG = incident indésirable grave; LUM/IVA = lumacaftor 400 mg q12h + ivacaftor 250 mg q12h; n = nombre de patients ayant subi des incidents; q12h = toutes les 12 heures.

Sources : Wainwright et coll., 2015¹², partie 2.7.4¹³ du Common Technical Document et rapports d'étude clinique TRAFFIC¹⁵ et TRANSPORT¹⁶