

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Sommaire du rapport d'examen clinique

LUMACAFTOR/IVACAFTOR (ORKAMBI)

(Vertex Pharmaceuticals [Canada])

Indication : le traitement de la fibrose kystique chez le patient de six ans ou plus homozygote pour la mutation *F508del* du gène régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique.

Gamme de services :	Programme commun d'évaluation des médicaments
Version :	Finale (passages caviardés)
Date de publication :	Octobre 2018
Longueur du rapport :	17 pages

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Médicament	lumacaftor/ivacaftor (Orkambi)
Indication	Le traitement de la fibrose kystique chez les patients âgés de six ans ou plus qui sont homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique
Demande de remboursement	Conformément à l'indication
Forme pharmaceutique	Comprimés renfermant 200 mg de lumacaftor et 125 mg d'ivacaftor
Date de l'avis de conformité	Le 18 avril 2017
Fabricant	Vertex Pharmaceuticals (Canada)

Sommaire

Introduction

Orkambi est une association médicamenteuse renfermant du lumacaftor et de l'ivacaftor (LUM/IVA). Le médicament est indiqué dans le traitement de la fibrose kystique (FK) chez le patient de six ans ou plus homozygote pour la mutation *F508del* du gène régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique (gène CFTR). 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. 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.

L'ACMTS a évalué déjà l'association LUM/IVA dans le traitement de la FK chez les patients de 12 ans ou plus. Par après, l'indication a été élargie pour inclure les patients âgés de 6 à 11 ans. La présente demande d'examen adressée au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS porte sur l'indication étendue autorisée par Santé Canada.

Résultats et interprétation

Études retenues

La revue systématique du PCEM englobe quatre essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) à double insu et comparatifs avec placebo, TRAFFIC, TRANSPORT, étude 112 et étude 109, et un essai clinique pivot ouvert à un seul groupe d'intervention (étude 11B). La revue systématique porte en outre sur des études fournissant un supplément d'information : deux études de prolongation (PROGRESS et étude 110) et une étude à un seul groupe d'intervention menée auprès de patients atteints de maladie pulmonaire grave (étude 106). Les populations à l'étude se composent d'enfants de 6 à 11 ans pour les études 109, 110 et 11B, ou de patients de 12 ans ou plus pour les études TRAFFIC,

TRANSPORT, PROGRESS et les études 106 et 112. Toutes les études comportent une phase de sélection (jusqu'à 28 jours), une période de traitement expérimental (24 semaines) et une phase de suivi aux fins d'évaluation de l'innocuité (environ 4 semaines). Dans les ECR, le recours à un placebo à titre de comparateur est approprié vu que LUM/IVA est le seul médicament d'usage autorisé à l'heure actuelle dans le traitement de la FK chez les patients porteur de la mutation *F508del* du gène CFTR. Toutes les études comparent le médicament LUM/IVA couplé à la prise en charge continue standard de la FK au placebo combiné lui aussi avec cette prise en charge standard, ce qui correspond au mode d'utilisation de LUM/IVA qui aurait cours dans la pratique clinique courante.

Patients âgés de 12 ans ou plus

Les essais cliniques TRAFFIC (N = 559) et TRANSPORT (N = 563) sont les études pivots pour ce qui est des patients âgés de 12 ans ou plus. Ce sont des essais de phase III, 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 CFTR. L'évaluation de l'ACMTS porte exclusivement sur l'utilisation de LUM/IVA à la posologie autorisée par Santé Canada (c.-à-d. LUM à raison de 400 mg toutes les 12 heures et IVA à raison de 250 mg toutes les 12 heures [L400/IVA]). Les deux études examinent également l'association LUM/IVA à une autre dose (LUM à la dose de 600 mg par jour et IVA à la dose de 250 mg toutes les 12 heures). L'ACMTS n'a pas évalué le médicament à ce schéma posologique, car celui-ci n'est pas recommandé à l'heure actuelle dans la monographie du produit et il n'est pas possible d'administrer le médicament à cette dose en utilisant les préparations commercialisées au Canada (comprimés renfermant 100 mg ou 200 mg de LUM et 125 mg d'IVA). L'étude 112 (N = 70) est un essai clinique de phase 4, de petite envergure, à répartition aléatoire, comparative avec placebo qui évalue l'effet de L400/IVA sur les manifestations de la FK découlant de la tolérance à l'effort et de l'exercice physique.

Les critères d'admissibilité aux études TRAFFIC, TRANSPORT et 112 sont l'âge minimal de 12 ans, la présence de la mutation *F508del* du gène CFTR sur les deux allèles (homozygote), 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 de l'avis de l'investigateur et le pourcentage de la valeur normale prévue du volume expiratoire maximal par seconde (ppvVEMS) à la sélection devait se situer dans l'écart allant de 40 % à 90 %.

Patients âgés de 6 à 11 ans

Les études 11B et 106 évaluent l'innocuité et l'efficacité de LUM/IVA dans le traitement de la FK chez des patients âgés de 6 à 11 ans homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR. L'étude 11 est un essai clinique pivot, ouvert, en deux parties et à un seul groupe d'intervention. La partie A est une étude de phase I de 14 jours dont l'objectif est de déterminer la dose à utiliser à la partie B, étude de phase III de 24 semaines. Conformément à son protocole, la revue systématique se concentre exclusivement sur la partie B de l'étude (étude 11B). L'étude 109 est un ECR de phase III, à double insu et comparatif avec placebo dont les participants sont répartis de manière aléatoire selon un rapport de 1:1 dans deux groupes : LUM 200 mg/IVA 250 mg toutes les 12 heures et un placebo. Les patients âgés de 6 à 11 ans sont admissibles aux études 11B et 109 s'ils sont

homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR, s'ils ont un diagnostic de FK avec mutation *F508del* du gène CFTR sur les deux allèles et de maladie sinopulmonaire ou gastro-intestinale chronique ou d'anomalies nutritionnelles, si leur maladie est stable de l'avis de l'investigateur et si le pvpVEMS se situe dans l'écart allant de 40 % à 90 % pour l'étude 11B ou de 70 % à 90 % pour l'étude 109.

Efficacité

Patients âgés de 12 ans ou plus

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. L'amélioration de la fonction pulmonaire, le cas échéant, peut être évaluée en fonction de critères à court terme (p. ex., la variation absolue ou relative du pvpVEMS ou l'indice de clairance pulmonaire 2,5 % [$LCI_{2,5}$] comme c'est le cas dans les essais cliniques) ou de critères à long terme pour déterminer l'effet d'une intervention sur l'évolution de la FK (p. ex., rythme du déclin tel qu'il est modélisé dans l'étude PROGRESS et l'étude de cohorte appariée). Pour ce qui est de l'évaluation de la fonction pulmonaire dans le contexte d'une affection chronique comme la FK, les changements à long terme que peut produire un traitement, comme LUM/IVA, sont en général considérés comme étant plus pertinents sur le plan clinique que l'amélioration à court terme du pvpVEMS par les organismes de réglementation, les agences d'évaluation des technologies de la santé et les cliniciens experts. Pour les besoins de la présente évaluation de LUM/IVA, le fabricant a présenté des analyses du pvpVEMS à court terme et à long terme.

Selon les données des études à court terme (24 semaines), l'association L400/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 essais cliniques TRAFFIC et TRANSPORT; cependant, l'intervalle de confiance (IC) est étendu dans certaines analyses par sous-groupe (p. ex., pvpVEMS < 40 % ou patients âgés de 12 à 18 ans) en raison du petit nombre de patients. Les patients prenant le placebo qui sont passés à L400/IVA dans l'étude PROGRESS ont également vu leur pvpVEMS augmenter (3,4 %) par rapport à la valeur initiale en 24 semaines. Les cliniciens experts consultés dans le cadre de la présente revue systématique estiment qu'un changement à court terme du pvpVEMS de l'ampleur observée dans les études TRAFFIC et TRANSPORT est modeste et d'importance incertaine sur le plan clinique. L'ACMTS 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, mais les cliniciens experts consultés indiquent que les spécialistes en matière de FK considéreraient en général comme étant importante dans la pratique clinique l'amélioration absolue du pvpVEMS qui serait minimalement de 5 %. Une analyse de la réponse au traitement révèle que chez 26,8 % des patients traités par L400/IVA dans les études TRAFFIC et TRANSPORT, il y a une hausse absolue minimale de 5 % du pvpVEMS, par comparaison avec 14,0 % des personnes du groupe du placebo (rapport de cotes : 2,26 [IC à 95 % de 1,55 à 3,29]). Même si l'amélioration dans les analyses à court terme est d'ampleur modeste, les examinateurs de Santé Canada, de l'Agence européenne des médicaments et de la Food and Drug Administration aux États-Unis concluent qu'elle pourrait être pertinente dans le traitement de la FK chez les porteurs de la mutation *F508del* au vu de la corrélation entre la variation du VEMS et la mortalité.

Conformément aux objectifs du traitement de la FK, les changements à long terme de la fonction pulmonaire que peut produire une intervention sont considérés comme étant plus pertinents dans la pratique clinique que des changements à brève échéance du pvpVEMS. La première revue systématique de L400/IVA par l'ACMTS prend en compte les données à la semaine 24 provenant de la première analyse intermédiaire de l'étude de prolongation PROGRESS, selon lesquelles les patients traités par L400/IVA manifestent toujours les effets observés lors des phases à double insu des essais cliniques TRAFFIC et TRANSPORT (amélioration absolue de 2,5 % par rapport à la valeur initiale; $P < 0,000 1$). Depuis cet examen initial de l'ACMTS, le fabricant a transmis d'autres données de suivi à long terme sur L400/IVA (c.-à-d. les données finales de la semaine 96 de l'étude PROGRESS). L'amélioration absolue du pvpVEMS s'amenuise progressivement au cours de l'étude PROGRESS, passant de 2,7 % (IC à 95 % de 1,8 à 3,6) la semaine 24 à 1,4 % (IC à 95 % de 0,5 à 2,4) la semaine 48 et à 0,5 % (IC à 95 % de -0,4 à 1,5) la semaine 72.

Afin d'évaluer l'effet de LUM/IVA sur la vitesse du déclin de la fonction pulmonaire chez des patients atteints de FK, le fabricant a effectué à une analyse rétrospective d'une cohorte appariée provenant d'un registre (voir l'annexe 6). Cette analyse compare les patients atteints de FK traités par L400/IVA de l'étude PROGRESS (N = 455) à des patients inscrits au registre de la Fondation de la fibrose kystique aux États-Unis (N = 1 588). Selon l'analyse, le déclin de la fonction pulmonaire (soit le pvpVEMS) est moins rapide chez les patients traités par L400/IVA que chez les patients de la cohorte appariée du registre américain (-1,33 % versus -2,29 % par an sur une période de deux ans). L'ACMTS a cerné un certain nombre de limites importantes dans l'analyse de cohorte, de sorte qu'il est difficile de tirer une conclusion quant à l'effet de L400/IVA sur la fonction pulmonaire à long terme des patients canadiens atteints de FK. Voici les principaux aspects de l'étude qui peuvent avoir biaisé les résultats d'une manière favorable à L400/IVA : la comparaison avec des patients d'un registre américain parce qu'il est connu que l'évolution de l'état de santé des patients atteints de FK aux États-Unis est moins bonne que celle des patients canadiens atteints de FK, la génération de scores de propension qui ne tient pas compte d'importants facteurs de confusion potentiels (p. ex., fréquence de l'exacerbation pulmonaire et statut socioéconomique), l'absence de mention de l'équilibre parmi tous les patients et des sous-groupes importants, donc rien ne dit s'il y a un parfait équilibre et sinon en quoi cela peut avoir influé sur les résultats. En somme, de l'incertitude persiste quant à l'effet à long terme du traitement par LUM/IVA sur la fonction pulmonaire des patients atteints de FK en raison des limites des données de la prolongation à long terme et de la comparaison avec une cohorte appariée (à savoir, l'absence d'un groupe témoin, le taux d'abandon élevé et les préoccupations au sujet de la généralisabilité).

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 L400/IVA qu'avec le placebo. Le rapport des risques instantanés pour chacun de ces paramètres illustre l'effet thérapeutique favorable de l'association L400/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 critère d'évaluation 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 un risque amplifié d'erreur de type 1. Toutefois, les cliniciens experts ayant participé à la revue systématique soulignent que l'amélioration sur

le plan de l'exacerbation pulmonaire est importante en pratique clinique. Santé Canada, l'Agence européenne des médicaments, la Food and Drug Administration aux États-Unis et le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) s'entendent pour dire que la réduction des épisodes d'exacerbation pulmonaire observée dans les études TRAFFIC et TRANSPORT est probablement importante en pratique clinique pour les patients atteints de FK.

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 atteints de FK. 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. Dans l'analyse globale prévue au préalable, la différence entre L400/IVA et le placebo est statistiquement significative (0,24 kg/m² [IC à 95 % de 0,11 à 0,37]). Ni l'une ni l'autre des études ne constatent de différence statistiquement significative entre l'association L400/IVA et le placebo quant à la variation de la taille chez les patients de moins de 20 ans. Le traitement par L400/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 questionnaire EuroQol 5 -Dimensions 3-Levels [EQ-5D-3L]).

L'étude 112 est une étude de petite envergure qui n'est par conçue ni n'a la puissance pour détecter des différences sous l'angle des critères d'évaluation d'intérêt pour l'ACMTS. Dans cette étude, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre L400/IVA et le placebo quant à la variation absolue du pvpVEMS par rapport à la valeur initiale (3,4 % [IC à 95 % de -1,2 à 8,1]), à la variation relative du pvpVEMS par rapport à la valeur initiale (3,5 % [IC à 95 % de -3,4 à 10,4]), à la variation absolue de l'IMC par rapport à la valeur initiale (0,2 [IC à 95 % de -0,3 à 0,6]) ou à la variation absolue du score au domaine respiratoire du CFQ-R par rapport au score initial (5,0 [IC à 95 % de -2,6 à 12,7]).

L'étude 106 est un essai clinique prospectif, ouvert et non comparatif, mené auprès de patients (N = 46) de 12 ans ou plus atteints de FK, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR, et dont la maladie pulmonaire est de stade avancé (pvpVEMS < 40 %). Les patients sont traités par L400/IVA pendant 24 semaines au maximum. À la semaine 24, la variation moyenne du pvpVEMS par rapport à la valeur initiale est de -0,4 (IC à 95 % de -1,9 à 1,1) et chez trois patients (7 %), la hausse absolue du pvpVEMS est d'au moins 5 %. Il n'y a pas de variation statistiquement significative du score au domaine respiratoire du CFQ-R ni de l'IMC en 24 semaines. La durée totale moyenne normalisée de l'antibiothérapie IV pour traiter les signes et les symptômes sinopulmonaires est de 11,4 jours (écart type de 18,2) durant la période à l'étude de 24 semaines, alors qu'elle est de 19,9 jours (écart type de 25,9) dans les 24 semaines précédant l'étude. Durant la période de 24 semaines à l'étude, 16 patients (35 %) ont été hospitalisés (23 hospitalisations au total) pour un taux d'évènements annuel de 1,14 (IC à 95 % de 0,70 à 1,84); ce taux est inférieur au taux d'hospitalisations annuel de 2,87 (IC à 95 % de 1,74 à 4,74) dans les 24 semaines précédant l'étude. L'on ne peut tirer de conclusion quant à l'efficacité de L400/IVA dans cette population au vu de l'absence de groupe témoin en parallèle, de la petite taille de l'échantillon et de la quantité de données manquantes.

Patients âgés de 6 à 11 ans

Le traitement par L200/IVA amène une amélioration statistiquement significative de l'indice LCI_{2,5} (principal critère d'évaluation) comparativement au placebo (différence entre les moyennes des moindres carrés [DMMC] de -1,09 [IC à 95 % de -1,43 à -0,75]) et de l'indice LCI_{5,0} comparativement au placebo (DMMC de -0,54 [IC à 95 % de -0,72 à -0,35]). Selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, la pertinence clinique des résultats est incertaine, car rien de probant n'atteste de la validité de l'indice LCI_{2,5} en tant qu'indicateur de substitution et le paramètre n'est pas en usage dans la pratique clinique au Canada.

Dans l'étude 109, le traitement par L200/IVA se traduit par une plus grande variation absolue du pvpVEMS (DMMC de 2,4 % [IC à 95 % de 0,4 à 4,4]) et une plus grande variation relative (DMMC de 3,2 % [IC à 95 % de 0,6 à 5,7]) que le placebo. Dans l'étude 11B, il n'y a pas d'amélioration statistiquement significative pour ce qui est de la variation absolue du pvpVEMS (DMMC de 2,5 % [IC à 95 % de -0,2 à 5,2]) ou de la variation relative (DMMC de 1,5 % [IC à 95 % de -1,3 à 4,9]) avec L200/IVA. Contrairement aux études TRAFFIC et TRANSPORT, l'étude 109 ne comprend pas d'analyse de la réponse thérapeutique en fonction du pvpVEMS. En raison de la petite ampleur de l'amélioration et de la brièveté de l'étude 109 (24 semaines), les différences ayant trait au pvpVEMS sont de portée clinique incertaine.

Pour ce qui est des patients âgés de 6 à 11 ans, seule l'étude 109 examine les exacerbations pulmonaires à titre de critère d'évaluation de l'efficacité. Dans cette étude, les exacerbations de la FK sont peu fréquentes, malgré que la définition de l'exacerbation pulmonaire soit la même que celle dans les études TRAFFIC et TRANSPORT. De l'avis du clinicien expert consulté par l'ACMTS, le diagnostic et l'évaluation de l'exacerbation pulmonaire sont différents chez l'enfant que chez les patients plus vieux. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes de L200/IVA et du placebo quant à la fréquence des exacerbations pulmonaires dans l'étude 109 (rapport de taux de 1,33 [IC à 95 % de 0,70 à 2,53]). L'étude n'établit pas de comparaisons statistiques pour ce qui est du délai de première exacerbation pulmonaire, de l'hospitalisation pour cause d'exacerbation pulmonaire ou d'épisodes d'exacerbation pulmonaire nécessitant une antibiothérapie intraveineuse.

La variation de l'IMC par rapport à la valeur initiale est un important critère d'évaluation secondaire dans l'étude 109, et il n'y a pas de différence statistiquement significative entre L200/IVA et le placebo quant à la variation absolue de l'IMC (DMMC de 0,11 [IC à 95 % de -0,08 à 0,31]) et à l'écart réduit de l'IMC pour l'âge (DMMC de 0,03 [IC à 95 % de -0,07 à 0,13]). De même, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre L200/IVA et le placebo pour ce qui est de la variation du poids (DMMC de 0,3 [IC à 95 % de -0,1 à 0,7]), de l'écart réduit du poids pour l'âge (DMMC de 0,04 [IC à 95 % de -0,03 à 0,10]), de la taille (DMMC de 0,3 [IC à 95 % de 0,0 à 0,6]) et de l'écart réduit de la taille pour l'âge (DMMC de 0,03 [IC à 95 % de -0,01 à 0,08]). Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS estiment qu'un suivi plus long est nécessaire pour vérifier si le traitement par L200/IVA amène une amélioration notable de l'IMC chez les enfants atteints de FK.

Dans l'étude 109, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre L200/IVA et le placebo pour ce qui est de la variation du score au domaine respiratoire du CFQ-R en 24 semaines, que ce soit la version du patient ou celle du parent/aidant (DMMC respective de 2,5 [IC à 95 % de -0,1 à 5,1] et de 2,6 [IC à 95 % de -1,4 à 6,5]). Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS font remarquer que les patients recrutés dans l'étude 109 ont une

fonction pulmonaire relativement normale; il serait donc difficile d'observer des différences entre L200/IVA et le placebo selon le volet respiratoire du CFQ-R.

Dans l'étude 110 (étude de prolongation ouverte de patients âgés de 6 à 11 ans), les données sur la variation absolue du pvpVEMS et de l'écart réduit de l'IMC indiquent que les résultats durant la période de prolongation sont du même ordre que ceux durant l'étude primaire (étude 11B); toutefois, il convient d'interpréter ces données en tenant compte des limites de l'étude (étude non comparative, petite taille de l'échantillon, devis ouvert et grande quantité de données manquantes).

Effets néfastes

Patients âgés de 12 ans ou plus

Dans les essais cliniques TRAFFIC et TRANSPORT, la proportion de patients ayant subi au moins un événement indésirable grave (EIG) est plus grande avec le placebo (28,6 %) qu'avec l'association L400/IVA (17,3 %); la différence est principalement attribuable aux exacerbations pulmonaires infectieuses plus fréquentes dans le groupe du placebo que dans le groupe de L400/IVA (24,1 % contre 11,1 %). Dans l'étude 112, la proportion de patients subissant au moins un EIG est plus grande dans le groupe de L400/IVA (44,1 %) que dans le groupe du placebo (25,0 %). Contrairement à ce qui est observé dans les études TRAFFIC et TRANSPORT, la proportion de patients aux prises avec une exacerbation pulmonaire grave est plus grande dans le groupe de L400/IVA que dans le groupe du placebo (23,5 % contre 16,7 %, mais cela représente une différence de deux patients seulement).

Les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables sont plus fréquents dans le groupe de L400/IVA que dans le groupe du placebo (4,6 % contre 1,6 %) des deux études pivots; cependant, plus de 95 % des patients traités par L400/IVA ont poursuivi le traitement pendant les 24 semaines. Dans l'étude 112, il n'y a pas d'abandons pour cause d'effets indésirables. La proportion de patients subissant des événements indésirables menant à l'interruption du traitement est du même ordre dans les groupes de L400/IVA et du placebo des études TRAFFIC et TRANSPORT (respectivement 6,0 % et 6,8 %), mais, dans l'étude 112, elle est plus grande dans le groupe L400/IVA (5,9 % contre 0 %).

La proportion globale de patients ayant subi un EI à tout le moins est du même ordre dans les groupes du placebo (95,9 %) et de L400/IVA (95,1 %). Les EI associés à L400/IVA les plus courants sont de nature respiratoire et gastro-intestinale. Les EI rapportés par au moins 5 % des patients traités par L400/IVA et survenant plus fréquemment que dans le groupe 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 EI de nature respiratoire (p. ex., dyspnée et respiration anormale) sont plus fréquents avec L400/IVA qu'avec le placebo. Presque tous ces événements sont d'intensité légère ou modérée, surviennent en début de traitement et disparaissent en général en quelques semaines de traitement. Les EI respiratoires sont plus fréquents chez les patients dont la fonction respiratoire est moins bonne; cependant, la gravité de ces événements est en

général semblable pour tous les patients, sans égard à l'état initial de leur fonction respiratoire.

Dans l'étude 106, la majorité des patients ont subi un EI durant la période de 24 semaines à l'étude; les plus courants sont les exacerbations pulmonaires infectieuses (59 %), la respiration anormale (57 %), la toux (46 %) et la dyspnée (44 %). Huit patients ont cessé le traitement en raison d'EI, notamment la respiration anormale pour trois patients et la dyspnée ou la dyspnée à l'effort pour trois patients; 18 patients (39 %) ont subi au moins un EIG.

Patients âgés de 6 à 11 ans

Dans l'étude 109, la proportion de patients ayant subi au bas mot un EIG est de 12,6 % dans le groupe de L200/IVA et de 10,9 % dans le groupe du placebo. Dans les deux groupes, l'EIG le plus courant est l'exacerbation pulmonaire de nature infectieuse (7,8 % et 5,0 %). La proportion de patients ayant subi un EIG à tout le moins est plus basse dans l'étude 11B (6,9 %) où 3,5 % des patients ont subi une exacerbation pulmonaire de nature infectieuse. Dans l'étude 109, la proportion de patients qui se retirent de l'étude pour cause d'effets indésirables est semblable dans le groupe de L200/IVA (2,9 %) et le groupe du placebo (2,0 %). Dans l'étude 11B, cette proportion est du même ordre (3,4 %). Dans les deux études, les abandons sont motivés pour la plupart par l'élévation des enzymes hépatiques.

La proportion globale de patients ayant subi un EI à tout le moins est semblable dans les groupes de L200/IVA et du placebo (respectivement 95,2 % et 97,0 %) dans l'étude 109. La toux est l'EI le plus fréquent dans les études menées auprès de patients âgés de 6 à 11 ans (44,7 % dans le groupe de L200/IVA et 46,5 % dans le groupe du placebo de l'étude 109, et 50,0 % dans l'étude 11B). Dans l'étude 109, les EI plus fréquents chez les patients traités par L200/IVA que chez les patients prenant un placebo sont la toux productive (17,5 % contre 5,9 %), la congestion nasale (16,5 % contre 7,9 %), la douleur oropharyngée (14,6 % contre 9,9 %), la céphalée (12,6 % contre 8,9 %), les expectorations accrues (10,7 % contre 2,0 %), la douleur abdominale (12,6 % contre 6,9 %), la rhinorrhée (9,7 % contre 5,0 %) et l'éruption cutanée (5,8 % contre 1,0 %). Comme le dégagement des voies respiratoires est un objectif important de la prise en charge continue de la FK, un clinicien expert consulté par l'ACMTS estime que la toux productive et les expectorations accrues, ainsi que la congestion nasale pourraient être bénéfiques pour les patients et être une indication que le traitement est efficace (c.-à-d. évacuation du mucus des voies aériennes et des sinus).

Il n'y a pas de signes d'autres problèmes d'innocuité avec L200/IVA dans l'étude 110 (durée de traitement médiane totale de 492 jours). Les exacerbations pulmonaires infectieuses sont l'EI (37 %) et l'EIG (12 %) les plus courants. La toux (37 %), la congestion nasale (18 %), la douleur oropharyngée (18 %) et la pyrexie (16 %) sont d'autres EI courants.

Conclusion

L'ACMTS a examiné les données probantes sur LUM/IVA dans l'indication étendue autorisée par Santé Canada, à savoir le traitement de la FK chez les patients âgés de 12 ans ou plus et les patients âgés de 6 à 11 ans qui sont homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR. Sa revue systématique porte sur quatre ECR à double insu et comparatifs avec placebo (TRAFFIC, TRANSPORT, étude 112 et étude 109) et un

essai clinique pivot ouvert à un seul groupe d'intervention (étude 11B). En outre, l'ACMTS a passé en revue deux études de prolongation (PROGRESS et étude 110) et une étude à un seul groupe d'intervention menée auprès de patients dont la maladie pulmonaire est grave (étude 106).

Les études TRAFFIC et TRANSPORT ont recruté des patients âgés de 12 ans ou plus dont la maladie pulmonaire est légère ou modérée au moment de la sélection. Les deux études démontrent que le traitement par L400/IVA pendant 24 semaines produit une amélioration statistiquement significative du pvpVEMS (augmentation absolue allant de 2,6 % à 3,0 % et augmentation relative allant de 4,3 % à 4,5 %). Le fabricant a effectué une analyse de cohorte appariée provenant d'un registre, qui indique que le déclin de la fonction respiratoire est ralenti chez les patients traités par L400/IVA dans l'étude PROGRESS comparativement aux patients de la cohorte appariée issue d'un registre américain (-1,33 % versus -2,29 % par an sur une période de deux ans). En raison des limites de l'analyse, des préoccupations que suscite la comparabilité des patients participant aux essais cliniques et des patients inscrits à un registre et de la question de la généralisabilité des constats observés chez des patients atteints de FK inscrits à un registre américain à des patients canadiens atteints de FK, l'on ne sait pas vraiment si le traitement par L400/IVA aurait le même effet sur la vitesse du déclin de la fonction pulmonaire chez les patients canadiens.

Comparativement au placebo, L400/IVA amène une réduction d'importance clinique du nombre et de la gravité des exacerbations pulmonaires chez les patients de 12 ans ou plus, y compris les exacerbations nécessitant une hospitalisation ou une antibiothérapie IV, mais l'on ne peut tirer de conclusion quant à la signification statistique de ces résultats des essais cliniques TRAFFIC et TRANSPORT puisque la séquence d'analyse statistique hiérarchique s'est interrompue à un paramètre d'un ordre supérieur. Les résultats sur la variation de l'IMC sont disparates, ils ne sont statistiquement significatifs que dans l'un des essais (TRANSPORT); toutefois, une analyse globale prévue constate que le traitement par L400/IVA est associé à une amélioration de l'IMC, quoique l'importance clinique d'une amélioration de cette ampleur soit incertaine. Le traitement par L400/IVA n'est pas associé à une amélioration statistiquement significative ou d'importance clinique de la qualité de vie liée à la santé en 24 semaines. Le traitement par L400/IVA produit le même effet sur le pvpVEMS, l'IMC et les exacerbations pulmonaires chez les patients qui ont pris un placebo dans les études TRAFFIC et TRANSPORT et qui sont passés ensuite au L400/IVA dans l'étude PROGRESS.

Chez les patients âgés de 6 à 11 ans, L200/IVA est associé à une amélioration statistiquement significative de l'indice $LC_{12,5}$ en 24 semaines de traitement (réduction absolue de -1,09), comparativement au placebo. La portée clinique de cette constatation est incertaine, car la différence minimale d'importance clinique pour ce paramètre n'a pas été établie et que ce paramètre n'est pas examiné dans la pratique clinique actuelle au Canada. Le traitement par L200/IVA produit une amélioration du pvpVEMS en 24 semaines comparativement au placebo (2,4 %); cependant, l'importance clinique de ce résultat est incertaine. L200/IVA n'amène pas d'amélioration statistiquement significative des paramètres de l'état nutritionnel (c.-à-d., IMC, écart réduit de l'IMC pour l'âge, poids, écart réduit du poids pour l'âge, taille ou écart réduit de la taille pour l'âge), de la fréquence des exacerbations pulmonaires ou du domaine respiratoire du CFQ-R comparativement au placebo. Aucun des critères d'évaluation secondaires de l'étude 109 n'a fait l'objet d'un ajustement pour tenir compte de la multiplicité des analyses.

Tant L400/IVA que L200/IVA ont été bien tolérés dans les populations à l'étude, 95 % des patients traités par LUM/IVA ayant poursuivi le traitement pendant les 24 semaines. Chez les patients âgés de 12 ans ou plus, L400/IVA a entraîné des EI respiratoires (p. ex., dyspnée, respiration anormale) à une fréquence accrue comparativement au placebo; mais, ces événements ont été d'intensité légère ou modérée en général et sont survenus en début de traitement. Les patients âgés de 6 à 11 ans traités par L200/IVA ont subi moins d'EI respiratoires que les patients plus vieux, probablement parce que leur fonction respiratoire était meilleure au point de départ.

Tableau 1 : Résumé des principaux résultats sur l'efficacité chez les patients de 12 ans ou plus

	TRAFFIC		TRANSPORT		Données regroupées	
	Placébo (N = 184)	LUM/IVA (N = 182)	Placébo (N = 187)	LUM/IVA (N = 187)	Placébo (N = 370)	L400/IVA (N = 369)
Variation absolue du pvpVEMS en % les semaines 16 et 24 (moyenne)						
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 des MMC (SE)	-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 %) ^p	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 % en % les semaines 16 et 24 (moyenne)						
n (%)	28 (15,2)	43 (23,6)	24 (12,8)	56 (29,9)	52 (14,0)	99 (26,8)
RC (IC à 95 %) ^c	1,73 (1,02 à 2,94)		2,93 (1,72 à 5,00)		2,26 (1,55 à 3,29)	
Valeur P	0,0428		< 0,0001		< 0,0001	
Variation relative du pvpVEMS en % les semaines 16 et 24 (moyenne)						
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 des MMC (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 %) ^p	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 % en % les semaines 16 et 24 (moyenne)						
n (%)	41 (22,3)	67 (36,8)	42 (22,5)	77 (41,2)	83 (22,4)	144 (39,0)
RC (IC À 95 %) ^c	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 ^a		0,0001 ^a		< 0,0001	
Exacerbation pulmonaire en 24 semaines						
Évènements (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 ^a		0,0002 ^a		< 0,0001	
Exacerbation pulmonaire nécessitant l'hospitalisation en 24 semaines						
Évènements (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 nécessitant une antibiothérapie IV en 24 semaines						
Évènements (par an)	62 (s. o.)	33 (s. o.)	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)	

	TRAFFIC		TRANSPORT		Données regroupées	
	Placébo (N = 184)	LUM/IVA (N = 182)	Placébo (N = 187)	LUM/IVA (N = 187)	Placébo (N = 370)	L400/IVA (N = 369)
Valeur <i>P</i>	0,0050		< 0,0001		< 0,0001	
Délai 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 ^e	0,691 (IC à 95 % NR)		0,533		0,607 (IC à 95 % NR)	
Valeur <i>P</i>	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 des MMC (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 <i>P</i>	0,1938		0,0001		0,0004	
Écart réduit de l'IMC en 24 semaines						
Moyenne initiale (ÉT)	-0,5897 (0,976)	-0,3645 (0,814)	-0,4997 (0,890)	-0,3330 (0,902)	-0,5499 (0,937)	-0,3489 (0,855)
Variation des MMC (ET)	0,015 (0,049)	0,093 (0,054)	-0,067 (0,047)	0,154 (0,045)	-0,024 (0,034)	0,122 (0,035)
DMMC (IC À 95 %) ^p	0,078 (-0,062 à 0,218)		0,222 (0,096 à 0,347)		0,145 (0,051 à 0,239)	
Valeur <i>P</i>	0,2713		0,0006		0,0025	
Poids (kg) en 24 semaines						
Moyenne initiale (ÉT)	59,09 (11,720)	60,62 (12,240)	58,46 (13,133)	59,19 (12,049)	58,77 (12,440)	59,90 (12,148)
Variation des MMC (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 %) ^p	0,30 (-0,26 à 0,86)		0,95 (0,43 à 1,46)		0,62 (0,24 à 1,00)	
Valeur <i>P</i>	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 des MMC (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 %) ^p	1,50 (-1,69 à 4,69)		2,85 (-0,27 à 5,98)		2,22 (-0,01 à 4,45)	
Valeur <i>P</i>	0,3569 ^a		0,0736		0,0512	
Score d'utilité EQ-5D-3L en 24 semaines						
Moyenne initiale (ÉT)					Données non regroupées	
Variation des MMC (ET)	0,0006 (0,0074)	0,01 (0,0076)	0,0117 (0,00673)	0,0108 (0,00683)		
DMMC (IC À 95 %) ^p	0,0095 (-0,0109 à 0,0298)		-0,0009 (-0,0192 à 0,0174)			
Valeur <i>P</i>	0,3613		0,9214			

	TRAFFIC		TRANSPORT		Données regroupées	
	Placébo (N = 184)	LUM/IVA (N = 182)	Placébo (N = 187)	LUM/IVA (N = 187)	Placébo (N = 370)	L400/IVA (N = 369)
ÉVA EQ-5D-3L en 24 semaines						
Moyenne initiale (ÉT)	75,4 (16,42)	73,7 (17,30)	72,8 (17,36)	71,8 (21,76)	Données non regroupées	
Variation des MMC (ET)	1,4 (1,03)	2,8 (1,04)	3,3 (1,07)	6,6 (1,08)		
DMMC (IC À 95 %) ^b	1,4 (-1,3 à 4,2)		3,3 (0,4 à 6,2)			
Valeur <i>P</i>	0,3071		0,0262			

CFQ-R = Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; ÉVA = échelle visuelle analogique; DMMC = différence entre les moyennes des moindres carrés; EQ-5D-3L = EuroQol 5-Dimensions 3 -Levels; ET = erreur type; ÉT = écart type; ÉVA = échelle visuelle analogique; IC = intervalle de confiance; IMC = indice de masse corporelle; IV = intraveineux; LUM/IVA = lumacaftor/ivacaftor; L400/IVA = lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg toutes les 12 heures; MMC = moyennes des moindres carrés; NR = non rapporté; pvpVEMS = pourcentage de la valeur normale prévue du volume expiratoire maximal par seconde; RC = rapport de cotes; s. o. = sans objet; RRI = rapport des risques instantanés.

^a Principaux paramètres d'intérêt secondaire déterminés au préalable; donc, le plan d'analyse statistique hiérarchique s'applique ici et l'on ne peut se prononcer quant à la portée statistique du résultat.

^b Modèle 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)^{1,2}.

^c Test de Cochran–Mantel–Haenszel stratifié selon le sexe (homme ou femme), le groupe d'âge au début (< 18 ans ou ≥ 18 ans) et le pvpVEMS à la sélection (< 70 % ou ≥ 70 %)^{1,2}.

^d Comparaison 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^{1,2}.

^e Calculé à l'aide d'un modèle de régression des hasards proportionnels de Cox avec ajustement pour le sexe, le groupe d'âge (< 18 ans ou ≥ 18 ans) et le pvpVEMS à la sélection (< 70 % ou ≥ 70 %)^{1,2}.

Sources : Wainwright et coll., 2015³, parties 2.7.4⁴ et 5.3.5.3⁵ du document technique commun et rapports d'étude clinique^{1,2}.

Tableau 2 : Résumé des principaux résultats sur l'efficacité chez les patients âgés de 6 à 11 ans

	Étude 109		Étude 11B L200/IVA N = 58
	Placébo N = 101	L200/IVA N = 103	
Variation absolue du pvpVEMS en 24 semaines			
Moyenne initiale (ÉT)	90,7 (10,8)	88,8 (13,7)	91,4 (13,7)
MMC (ET)	-1,3 (0,8)	1,1 (0,8)	1,0 (1,1) ^d
DMMC (IC À 95 %)	2,4 (0,4 à 4,4) ^a		s. o.
Valeur P	0,0182		0,3942
Variation relative du pvpVEMS en 24 semaines			
Moyenne initiale (ÉT)	90,7 (10,8)	88,8 (13,7)	91,4 (13,7)
MMC (ET)	-0,9 (1,0)	2,2 (1,0)	1,8 (1,5) ^d
DMMC (IC À 95 %)	3,2 (0,6 à 5,7) ^a		s. o.
Valeur P	0,0141		0,2539
Variation absolue de l'indice LCI_{2,5} en 24 semaines			
Moyenne initiale (ÉT)	10,26 (2,24)	10,30 (2,36)	9,99 (2,67)
MMC (ET)	0,08 (0,13)	-1,01 (0,13)	-0,97 (0,21) ^d
DMMC (IC À 95 %)	-1,09 (-1,43 à -0,75) ^a		s. o.
Valeur P	< 0,0001		0,0002
Variation absolue de l'écart réduit de l'IMC pour l'âge			
Moyenne initiale (ÉT)	-0,14 (0,88)	-0,14 (0,84)	0,01 (0,90)
Moyenne des MC (ET)	0,05 (0,04)	0,08 (0,04)	0,15 (0,04) ^d
DMMC (IC À 95 %)	0,03 (-0,07 à 0,13) ^a		s. o.
Valeur P	0,5648		< 0,0001
Variation absolue du score domaine respiratoire du CFQ-R (patients)			
Moyenne initiale (ÉT)	77,1 (15,5)	78,7 (14,0)	78,3 (14,9)
MMC (ET)	3,0 (1,0)	5,5 (1,0)	5,4 (2,0) ^d
DMMC (IC À 95 %)	2,5 (-0,1 à 5,1) ^a		s. o.
Valeur P	0,0628		0,0085
Variation absolue du score domaine respiratoire du CFQ-R (parents/aidants)			
Moyenne initiale (ÉT)	██████████	██████████	██████████
MMC (ET)	██████████	██████████	██████████
DMMC (IC À 95 %)	██████████		█
Valeur P	██████████		██████████
Exacerbation pulmonaire en 24 semaines			
Patients qui en ont subi, n (%)	█ (14,9)	█ (19,4)	██████████
Nombre d'évènements	18	24	s. o.
Évènements par année-patient (IC à 95 %)	██████████		
RC (IC à 95 %)	██████████		
Rapport de taux, IC à 95 %	██████████		
Valeur P par rapport au placébo	██████████		
Délai de première exacerbation pulmonaire			
Patients qui en ont subi, n (%)	█ (14,9 %)	█ (19,4 %)	s. o.
Probabilité d'absence d'évènements (IC à 95 %) ^c	0,849 (0,761 à 0,906)	0,800 (0,707 à 0,866)	
Délai de première hospitalisation pour cause d'exacerbation pulmonaire			

	Étude 109		Étude 11B L200/IVA N = 58
	Placébo N = 101	L200/IVA N = 103	
Patients hospitalisés, n (%)			s. o.
Probabilité d'absence d'évènements (IC à 95 %) ^c			
Délai de première exacerbation pulmonaire nécessitant une antibiothérapie IV			
Patients qui en ont subi, n (%)			s. o.
Probabilité d'absence d'évènements (IC à 95 %) ^c			

CFQ-R = Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; ÉVA = échelle visuelle analogique; DMMC = différence entre les moyennes des moindres carrés; EQ-5D-3L = EuroQol 5-Dimensions 3 -Levels; ET = erreur type; ÉT = écart type; IC = intervalle de confiance; IMC = indice de masse corporelle; IV = intraveineux; LCI = indice de clairance pulmonaire; L200/IVA = lumacaftor 200 mg/ivacaftor 250 mg toutes les 12 heures; MMC = moyennes des moindres carrés; pvpVEMS = pourcentage de la valeur normale prévue du volume expiratoire maximal par seconde; RC = rapport de cotes; s. o. = sans objet; RRI = rapport des risques instantanés.

Sources : rapports d'étude clinique^{6,7}.

^a Modèle à effets mixtes à mesures répétées avec ajustement pour le poids (< 25 kg ou ≥ 25 kg), le pvpVEMS à la sélection (< 90 % ou ≥ 90 %) et la valeur initiale du paramètre.

^b Analyses de régression en fonction de la loi binomiale négative où les covariables sont le poids (< 25 kg ou ≥ 25 kg) et le pvpVEMS à la sélection (< 90 % ou ≥ 90 %).

^c Méthode de Kaplan–Meier pour estimer le taux cumulé de survie sans exacerbation pour chaque traitement.

^d Modèle à effets mixtes à mesures répétées où la variation de la valeur du paramètre d'intérêt est la variable dépendante, le patient est l'effet aléatoire et le traitement, la visite et l'interaction entre le traitement et la visite sont les effets fixes, et avec ajustement pour le sexe, le poids (< médian ou ≥ médian), le pvpVEMS à la sélection (< 70 % ou ≥ 70 %) et la valeur initiale du paramètre.

Tableau 3 : Résumé des évènements indésirables

Évènements indésirables n (%)	≥ 12 ans				6 à 11 ans		
	TRAFFIC et TRANSPORT		Étude 112		Étude 109		Étude 11B
	Placébo (N = 370)	L400/IVA (N = 369)	Placébo (N = 36)	L400/IVA (N = 34)	Placébo (N = 101)	L200/IVA (N = 103)	L200/IVA (N = 58)
Tous les EI	355 (95,9)	351 (95,1)	35 (97,2)	30 (88,2)	98 (97,0)	98 (95,1)	55 (94,8)
EI motivant l'arrêt du traitement	6 (1,6)	17 (4,6)	0	2 (5,9)	2 (2,0)	3 (2,9)	2 (3,4)
EI motivant l'interruption du traitement	25 (6,8)	22 (6,0)	0	1 (2,9)	3 (3,0)	9 (8,7)	6 (10,3)
EI de grade 3 ou 4	59 (15,9)	45 (12,2)	2 (5,6)	6 (17,6)	8 (7,9)	3 (2,9)	4 (6,9)
EIG	106 (28,6)	64 (17,3)	0	2 (5,9)	11 (10,9)	13 (12,6)	4 (6,9)
EI causant un décès	0	0	0	0	0	0	0

EI = évènement indésirable; EIG = évènement indésirable grave; L200/IVA = lumacaftor 200 mg/ivacaftor 250 mg toutes les 12 heures; L400/IVA = lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg toutes les 12 heures.

Sources : partie 2.7.4 du document technique commun⁴, rapports d'étude clinique^{1,2,6-8}