

*Scheda di valutazione del farmaco*



# **Lumacaftor/ Ivacaftor**

**A cura della Commissione Regionale del Farmaco  
della Regione Emilia-Romagna**

**Doc PTR n. 305**

*Novembre 2017  
Recepito con determina n. 20720 del 21 dicembre 2017*

**Direzione Generale Cura della Persona Salute e Welfare**

## Lumacaftor/Ivacaftor

<b>Indicazioni registrate</b>	trattamento della fibrosi cistica (FC), in pazienti di età pari o superiore a 12 anni omozigoti per la mutazione F508 del nel gene CFTR.
<b>Posologia</b>	400 mg di lumacaftor / 250 mg di ivacaftor (2 compresse) BID. Deve essere assunto con alimenti contenenti grassi.
<b>ATC</b>	R07AX30
<b>Classe rimborsabilità e regime fornitura</b>	A RRL [prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: centri di cura Fibrosi Cistica ed erogazione tramite i centri stessi o le farmacie convenzionate (distribuzione diretta e per conto)] , PHT, Registro AIFA web-based.
<b>Procedura registrazione</b>	Centralizzata
<b>Confezioni disponibili e prezzo*</b>	112 cpr riv da 200 mg di lumacaftor + 125 mg di ivacaftor 12.899,80 €

\* exFactory + IVA

### Decisione della Commissione

La associazione lumacaftor/ivacaftor è inserita in PTR per il trattamento della fibrosi cistica (FC), in pazienti di età pari o superiore a 12 anni omozigoti per la mutazione F508 del nel gene CFTR.

La prescrizione da parte dei Centri per la cura della fibrosi cistica individuati dalla RER deve avvenire attraverso il Registro web based AIFA (disponibile attualmente come scheda cartacea).

La erogazione è limitata alla Distribuzione Diretta.

E' previsto un monitoraggio annuale dell'utilizzo, sulla base della casistica afferente ai Centri.

### Inquadramento del problema e analisi delle prove di efficacia

#### Contesto clinico e attuale standard di cura

La fibrosi cistica (FC) è una malattia rara (la prevalenza nella UE è compresa tra 1/8.000 e 1/10.000 individui), a carattere autosomico recessivo. L'insorgenza dei segni e sintomi avviene di solito nella prima infanzia o, più raramente, alla nascita (ileo da meconio); la malattia ha un andamento cronico ed in genere progressivo. [Orphanet]

Dal punto di vista genetico, la FC è caratterizzata da mutazioni nel gene CFTR (braccio lungo del cromosoma 7), che codifica per una proteina canale cAMP-dipendente che regola lo scambio di elettroliti attraverso la membrana cellulare.

Sono state descritte più di 1.500 mutazioni, ma nel 70% dei casi circa la mutazione riguarda l'allele delta F508 (F508del) mentre il 20% correla con altre 30 mutazioni.

Le mutazioni possono comportare deficit quantitativo o qualitativo della proteina canale codificata dal gene CFTR a livello di membrana.

In particolare, la mutazione F508del influisce sulla proteina CFTR, principalmente causando un difetto dell'elaborazione e del trafficking cellulare. Ne consegue una riduzione della quantità di proteina CFTR sulla superficie della cellula. Inoltre, la quantità di F508del CFTR che raggiunge la superficie della cellula ha una bassa probabilità di apertura del canale (gating del canale difettoso).

Lo squilibrio nei livelli di ioni cloro transmembrana e nei livelli di ioni bicarbonato che si verifica come conseguenza comporta una riduzione della solubilità e la aggregazione delle mucine con conseguente aumento della densità delle secrezioni. Gli organi più colpiti sono l'apparato respiratorio, il pancreas e, più raramente, l'intestino o il fegato, anche se possono essere inte-

ressati tutti gli organi interni. Nei maschi è presente sterilità.

Mortalità e morbilità dipendono dall'entità delle lesioni bronco-polmonari.

La diagnosi si basa sul test del sudore (concentrazione di cloro superiore a 60 mmol/L) ed è confermata dall'identificazione della mutazione nel gene CFTR.

Il trattamento sintomatico è mirato ad ottenere il controllo dei sintomi/segni della malattia, delle infezioni respiratorie ed alla correzione di problemi digestivi e nutrizionali.

### Meccanismo d'azione

Ivacaftor è un "modulatore" della proteina CFTR. In vitro aumenta il gating del canale CFTR potenziando il trasporto di cloruro.

Lumacaftor è un "correttore" di CFTR, che ne migliora la elaborazione e il trafficking cellulare, aumentando così la quantità di CFTR funzionale sulla superficie della cellula. [EPAR EMA]

### Prove di efficacia

Due RCT di fase III con disegno simile (studi TRAFFIC e TRANSPORT), multicentrici, in doppio cieco, durati 24 settimane e pubblicati come unico report, hanno valutato l'efficacia di lumacaftor/ivacaftor (2 dosaggi: lumacaftor 600 mg QD + ivacaftor 250 mg BID oppure lumacaftor 400 mg BID + ivacaftor 250 mg BID) rispetto a placebo in pazienti con FC omozigoti per la mutazione F508del nel gene CFTR, con età  $\geq$  12 anni, malattia stabile ed un FEV<sub>1</sub> pari al 40-90% rispetto all'atteso [Wainwright CE et al. 2015].

L'**esito primario** era rappresentato per entrambi gli studi dalla variazione assoluta del FEV<sub>1</sub> alla 24° settimana rispetto al valore al baseline, calcolata come media della variazione media assoluta alla 16° settimana e alla settimana 24. Era predefinita l'analisi per i seguenti sottogruppi: età, provenienza geografica, sesso e funzione polmonare (valore del FEV<sub>1</sub> al baseline <70% o  $\geq$ 70% dell'atteso).

Tra gli **esiti secondari** sono stati valutati: la variazione relativa del FEV<sub>1</sub> rispetto al baseline; la variazione assoluta del BMI alla 24° settimana; la variazione assoluta del punteggio nel dominio respiratorio della scala CFQ-R; la percentuale di pazienti in cui la variazione del FEV<sub>1</sub> medio rispetto al baseline era stata  $\geq$ 5% ed il

numero di riacutizzazioni polmonari.

L'analisi statistica dei risultati dei singoli studi è stata condotta secondo la seguente gerarchia: esito primario; esiti secondari (a 24 settimane) nel seguente ordine: variazione relativa del FEV<sub>1</sub>; variazione assoluta del BMI; variazione assoluta del punteggio nel dominio respiratorio del CFQ-R; incremento relativo del FEV<sub>1</sub>  $\geq$ 5%; numero di riacutizzazioni polmonari. Tale gerarchia non è stata utilizzata nella analisi statistica dei dati complessivi dei 2 studi.

Per ulteriori dettagli vedi Tabelle delle evidenze in Allegato.

I pazienti che hanno completato i due studi sono stati arruolati in uno studio in doppio cieco ed estensione (PROGRESS) durato 96 settimane in cui sono stati tutti trattati con lumacaftor (LUMA) + ivacaftor (IVA). Coloro che avevano assunto il trattamento attivo (l'uno o l'altro dosaggio) durante TRAFFIC e TRANSPORT ha proseguito il trattamento, mentre i pazienti inizialmente allocati a placebo sono stati rirandomizzati a ricevere l'una o l'altra dose di LUMA. [Konstan MW et al. 2017]

L'obiettivo primario era di valutare la sicurezza del trattamento sul lungo termine; la valutazione dell'efficacia, in termini di mantenimento del beneficio clinico ottenuto negli studi iniziali, era l'obiettivo secondario. Inoltre, è stata effettuata una valutazione del declino della funzionalità respiratoria nei pazienti che avevano assunto LUMA/IVA fino a 120 settimane complessive, utilizzando come confronto un controllo storico (match 1:1 fino a 1:5) costituito da pazienti con caratteristiche analoghe inseriti nel US Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry (CFFPR). [Konstan MW et al. 2016]

### Risultati

#### Studi TRAFFIC e TRANSPORT

##### Esito primario

#### **Variazione media assoluta del FEV<sub>1</sub> rispetto al baseline:**

In entrambi gli studi LUMA + IVA (entrambi i dosaggi testati) è risultato significativamente più efficace del placebo, con una differenza assoluta media del 2,6-4,0% circa a 24 settimane.

Nella analisi per sottogruppi (analisi combinata dei 2 studi) il beneficio in termini di miglioramento del FEV<sub>1</sub> a 24 settimane si è conservato in tutti i gruppi.

### Esiti secondari

**Variazione media relativa del FEV<sub>1</sub> rispetto al baseline:** in entrambi gli studi la differenza rispetto al placebo è risultata statisticamente significativa, con una differenza assoluta tra LUMA + IVA e placebo del 4,0%-6,4%.

**Variazione assoluta del BMI rispetto al baseline:** la differenza assoluta rispetto al placebo è risultata statisticamente significativa a favore di LUMA + IVA (entrambi i dosaggi) solo nello studio TRANSPORT, dove è stata pari a 0,4 kg/mq per LUMA 600 mg QD e 0,36 kg/mq per LUMA 400 mg BID.

**Variazione assoluta del punteggio nel dominio respiratorio della scala CFQ-R:** poiché in TRAFFIC la differenza assoluta nell'endpoint precedentemente descritto è risultata statisticamente non significativa, si riporta di seguito solo il risultato relativo allo studio TRANSPORT.

In TRANSPORT, la differenza assoluta rispetto al placebo nella variazione del punteggio sulla scala CFQ-R è risultata non statisticamente significativa per entrambi i dosaggi testati del farmaco.

**Frequenza delle riacutizzazioni:** si riporta qui il risultato della pooled analysis dei dati di TRAFFIC e TRANSPORT in quanto la metodologia statistica applicata nella analisi dei risultati dei singoli studi non consente di trarre conclusioni rispetto alla significatività statistica del risultato. Nella pooled analysis la frequenza annualizzata di riacutizzazioni è risultata significativamente ridotta con LUMA/IVA rispetto al placebo (RR 0,61, 95% Ci da 0,49 a 0,76). Complessivamente il tasso di riacutizzazioni/48 settimane è stato di 1,14 nel braccio placebo e di 0,70 nel braccio LUMA/IVA 400/250 mg BID (0,80 nel braccio LUMA 600 mg QD/IVA 250 mg BID).

### **Studio PROGRESS (di estensione)**

1.030/1.108 pazienti trattati in TRAFFIC e TRANSPORT, sono entrati nello studio di estensione, di cui 1.029 sono stati trattati con LUMA + IVA. Hanno completato 72 settimane di osservazione l'82% dei pazienti e 96 settimane il 42% dei pazienti.

La maggior parte delle interruzioni (16,5% dei

casì) sono dipese dal fatto che nel frattempo il farmaco è stato commercializzato negli USA; il 7,4% dei pazienti ha interrotto lo studio per gli eventi avversi (vedi oltre).

### Variazione media del FEV<sub>1</sub> alla settimana 96:

Dopo 72 settimane la variazione assoluta del FEV<sub>1</sub> vs baseline era significativa e pari a +1,5% nei pazienti passati da placebo a LUMA/IVA mentre non era statisticamente significativa nei pazienti che avevano proseguito il trattamento attivo; a 96 settimane nei pazienti che avevano effettuato lo switch la differenza era dello 0,8%.

### Variazione assoluta del BMI vs baseline:

Si è osservato un aumento ulteriore del BMI sia nei pazienti che hanno proseguito il trattamento con LUMA/IVA che nei pazienti neotrattati. Complessivamente, la differenza vs baseline è stata di 0,6-0,7 kg/mq.

Tasso annualizzato di riacutizzazioni: il tasso osservato negli studi iniziali TRAFFIC e TRANSPORT e poi nelle 96 settimane di PROGRESS è di circa 0,7 eventi per pazienti per anno con LUMA/IVA.

Declino respiratorio (confronto con controlli da Registro pazienti con FC): il tasso annualizzato stimato di declino della funzione respiratoria è risultato pari a -1,33% nei pazienti trattati con LUMA/IVA nell'ambito degli studi registrativi e poi nello studio di estensione, mentre è stato pari a -2,29% nei controlli. In base alla analisi statistica effettuata la differenza è risultata significativa (p<0,001).

### **Dati complessivi di sicurezza**

Gli eventi avversi principali osservati negli studi TRAFFIC e TRANSPORT e, successivamente, nello studio di estensione PROGRESS hanno riguardato l'apparato respiratorio (riacutizzazioni infettive polmonari della FC, tosse, aumento dell'escreato, ed emottisi), con una frequenza sostanzialmente sovrapponibile tra gli RCT iniziali e la loro estensione (rispettivamente circa 1 evento/anno paziente per le riacutizzazioni infettive, 0,8/0,5 eventi/anno paziente per la tosse, 0,3 eventi/anno paziente per l'emottisi e 0,2-0,4 eventi/anno pa-

ziente per l'aumento dell'escreato).

I principali eventi avversi gravi osservati sono stati:

- riacutizzazioni polmonari infettive della FC (33% dei pazienti)
- emottisi (3% dei pazienti)
- sindrome ostruttiva intestinale distale (3% dei pazienti)

Sono state segnalate in PROGRESS 3 morti di cui 2 nei pazienti trattati con il dosaggio registrato di LUMA/IVA 250/400 conseguenti ai seguenti eventi: insufficienza respiratoria da riacutizzazione Infettiva polmonare (2 pazienti) e sindrome ostruttiva intestinale distale (1 paziente).

### Linee Guida e Technology Assessment

Il CADTH ha valutato lumacaftor/ivacaftor nel 2016 per l'uso nei pazienti con FC omozigoti per la mutazione F508del del gene CFTR, raccomandando che non venisse inserito nella lista dei farmaci rimborsati dal sistema assistenziale canadese, considerando di incerta rilevanza clinica i benefici ottenuti sulla funzionalità respiratoria e sul BMI. Per quanto riguarda il tasso di riacutizzazioni polmonari, che è risultato inferiore con LUMA/IVA rispetto al placebo negli studi TRAFFIC e TRANSPORT, viene osservato che la solidità di tale risultato risente della durata limitata degli studi (24 settimane), della assenza di una valutazione indipendente degli eventi di riacutizzazione; inoltre, la differenza rispetto al braccio placebo non può essere considerata statisticamente significativa, tenuto conto del

fatto che la analisi statistica prevedeva una valutazione gerarchica e che altri esiti che precedevano le riacutizzazioni nell'ordine gerarchico avevano mostrato differenze non statisticamente significative. [CADTH 2016]

### Valutazioni di AIFA

La negoziazione di LUMA/IVA ha legato la prescrizione del farmaco alla compilazione di un Registro web based da parte dei clinici che operano nei Centri per la diagnosi e la cura della FC.

Il Registro prevede i seguenti criteri per la prosecuzione della terapia alla rivalutazione obbligatoria del paziente trascorsi 12 mesi di terapia:

$\Delta\text{BMI} \geq 2\%^*$ ,

$\Delta\text{FEV}_1 \geq 5\%$

$\Delta 6\text{MWT} \geq 30\text{m}$  (o  $\geq 15\%$ )

$\Delta\text{CFQ-R} \geq 4$

$\Delta$ esacerbazioni polmonari che richiedono terapia ev o ospedalizzazione  $>1$  (o  $\geq 30\%$ )

\* se età  $<20\text{aa}$ : viene misurato il BMI z score

La prosecuzione del trattamento è possibile se sono soddisfatti almeno 2 criteri.

### Costo della terapia

Il costo di un anno di terapia con LUMA/IVA, calcolato sul prezzo ex factory + IVA è di circa 167.000 €.

---

### Sintesi delle prove di efficacia

Lumacaftor/Ivacaftor (LUMA/IVA) è la associazione fissa di due farmaci orali che aumentano, rispettivamente, il trasferimento e l'apertura del canale del cloro di membrana CFTR, aumentando il trasporto di ioni cloruro. E' stata registrata per il trattamento della FC in pazienti omozigoti per la mutazione F508del.

La registrazione si è basata sui risultati di 2 RCT di fase III (TRAFFIC e TRANSPORT, disegno simile, pubblicati come unico report) in cui 1.108 pazienti complessivi con FC e malattia stabile, omozigosi per la mutazione F508del, una età  $\geq 12$  anni ed un  $\text{FEV}_1$  pari al

40% - 90% dell'atteso sono stati randomizzati a ricevere:

- LUMA 600 mg/die + IVA 250 mg BID, oppure
- LUMA 400 mg BID + IVA 250 mg BID oppure
- placebo.

L'esito primario di entrambi gli studi era rappresentato dalla variazione del  $\text{FEV}_1$  alla 24° settimana vs baseline.

I 2 dosaggi sono risultati superiori al placebo ed hanno dimostrato una efficacia pressoché sovrapponibile. La differenza assoluta sulla variazione del  $\text{FEV}_1$  rispetto al placebo nella pooled analysis dei risultati dei 2 studi è stata pari al 3% circa. Tale differenza è inferiore a

quella considerata clinicamente percepibile, tuttavia va considerato che nei pazienti omozigoti per la mutazione F508del la FC ha una evoluzione meno favorevole rispetto ai pazienti che presentano mutazioni di gating.

Nella pooled analysis, la frequenza relativa di riacutizzazioni è risultata significativamente più bassa con LUMA/IVA vs placebo (RR calcolato mediante proiezione a 48 settimane, 0,61,  $p < 0,001$ ).

Sono stati recentemente (2017) pubblicati i risultati dello studio PROGRESS, estensione dei precedenti, in cui tutti i pazienti che avevano completato la fase in doppio cieco sono stati trattati con LUMA/IVA.

L'obiettivo primario di PROGRESS era di valutare la sicurezza della somministrazione a lungo termine della associazione.

La variazione del FEV<sub>1</sub> è stata valutata come esito secondario, le riacutizzazioni come esito terziario.

Frequenza e tipologia degli eventi avversi osservati nelle 96 settimane di durata di PROGRESS sono stati simili a quelli osservati in

TRAFFIC e TRANSPORT.

I principali eventi avversi gravi osservati sono coerenti con le complicanze associate alla fibrosi cistica. In particolare sono state segnalate:

- riacutizzazioni polmonari infettive della FC (33% dei pazienti);
- emottisi (3% dei pazienti);
- sindrome ostruttiva intestinale distale (3% dei pazienti).

Sono state segnalate 3 morti di cui 2 nei pazienti trattati con IVA/LUMA 250/400.

La variazione del FEV<sub>1</sub> misurata alla settimana 72 è stata pari a +1,5% vs baseline nei pazienti che erano passati da placebo a LUMA/IVA e a +0,5% nei pazienti che avevano proseguito il trattamento con la associazione.

Tenuto conto dei risultati degli studi registrativi, nel negoziare il farmaco AIFA ha definito per il Registro web di prescrizione criteri sulla base dei quali valutare se proseguire il trattamento alla rivalutazione obbligatoria al termine dei 12 mesi di terapia.

### Parere della Commissione sul ruolo in terapia del farmaco

La CRF esprime parere favorevole all'inserimento in PTR della associazione lumacaftor/ivacaftor per il trattamento della fibrosi cistica (FC), in pazienti di età pari o superiore a 12 anni omozigoti per la mutazione F508 del nel gene CFTR.

La prescrizione da parte dei Centri per la cura della fibrosi cistica individuati dalla RER dovrà avvenire attraverso il Registro web based AIFA (disponibile attualmente come scheda cartacea). La erogazione è limitata alla Distribuzione Diretta.

E' previsto un monitoraggio annuale dell'utilizzo, sulla base della casistica afferente ai Centri.

### Bibliografia di riferimento

- [CADTH 2016] LUMACAFITOR / IVACAFITOR. CDEC FINAL RECOMMENDATION. October 26, 2016. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0471\\_complete\\_Orkambi-Oct-28-16.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0471_complete_Orkambi-Oct-28-16.pdf) [accesso: giugno 2017]
- [EPAR EMA] Orkambi. Assessment report. EMA/667775/2015. Procedure No. EMEA/H/C/003954/0000 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003954/WC500197613.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003954/WC500197613.pdf) [accesso: luglio 2017]
- [Konstan MW et al. 2017] Konstan MW et al. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. *Lancet Respir Med* 2017; 5:107–18.
- [Wainwright CE et al. 2015] Wainwright CE et al. Lumacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *NEJM* 2015; 373:220-31.

# Allegato

**Tabella 1. Tabella PICOT degli RCT TRAFFIC e TRANSPORT (Wainwright CE et al. NEJM 2015)**

	<b>TRAFFIC N=549</b>	<b>TRANSPORT N= 559</b>
	RCT multicentrici, in doppio cieco. Randomizzazione = <b>1:1:1</b>	
	<b>Criteri di inclusione:</b> diagnosi confermata di FC, omozigosi per F508del, età ≥12 aa., FEV <sub>1</sub> 40% - 90% dell'atteso, malattia stabile.	
<b>P</b>	<b>Caratteristiche della popolazione al baseline:</b> età (media): 25 aa. (29% tra 12 a 18 aa); Sesso: F 46% M 54%  FEV <sub>1</sub> (medio) 60,7% [31,1%-94,0%]  2/3 circa dei pz hanno un FEV <sub>1</sub> tra 40% e 70%; il 26,6% tra 70% e 90%	<b>Caratteristiche della popolazione al baseline:</b> Età (media) 25 aa. (23,6% tra 12 e 18 aa); Sesso: F 51% M 49%  FEV <sub>1</sub> (medio) 60,5% [31,3%-99,8%]  2/3 circa dei pz hanno un FEV <sub>1</sub> tra 40% e 70%; il 26,7% tra 70% e 90%
	Tutti i pazienti continuano la terapia per la FC in corso. <b>Farmaci assunti al baseline:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Broncodilatatori 92,8% pz</li> <li>▪ Dornasi alfa 76,1% pz</li> <li>▪ Antibiotici inalatori 64,5% pz</li> <li>▪ Azitromicina 61,5% pz</li> <li>▪ Fisiologica inalatoria 58,1% pz</li> <li>▪ Corticosteroidi inalatori 58,2% pz</li> </ul>	
<b>I</b>	LUMA 600 mg QD / IVA 250 mg BID N=183 LUMA 400 mg BID / IVA 250 mg BID N=182	LUMA 600 mg QD / IVA 250 mg BID N=185 LUMA 400 mg BID / IVA 250 mg BID N=187
<b>C</b>	Placebo N=184	Placebo N=187
<b>O</b>	<b>1° :</b> Δ FEV <sub>1</sub> alla 24° settimana vs baseline [calcolato come media della variazione media assoluta alla 16° settimana e alla settimana 24]  <b>2ri (24° settimana):</b> Δ relativo FEV <sub>1</sub> vs baseline; Δ BMI; Δ punteggio relativo al dominio respiratorio del questionario CFQ-R, % pz che hanno avuto una variazione del FEV <sub>1</sub> medio vs baseline ≥5%, N. riacutizzazioni polmonari; tempo alla 1° riacutizzazione, Δ peso.	
<b>T</b>	24 settimane	24 settimane
	<b>Dominio respiratorio della Scala CFQ (CFQ-R):</b> scala a 100 punti; un punteggio più elevato corrisponde ad un minor effetto dei sintomi sulla qualità di vita del pz. <b>Minima differenza clinicamente rilevante:</b> 4 punti.	

**Tabella 2. Principali risultati degli studi TRAFFIC e TRANSPORT\***

	TRAFFIC		TRANSPORT	
	LUMA/IVA N = 182	Placebo N = 184	LUMA/IVA N = 187	Placebo N = 187
<b>Esito 1° (ITT) a 24 sett</b>				
$\Delta$ assol. FEV <sub>1</sub> vs baseline°	+2,16%	-0,44%	+2,85%	-0,15%
$\Delta$ LUMA/IVA vs P [95% CI]	<b>+2,6% [1,2 a 4,0]</b>		<b>+3,0% [1,6 a 4,4]</b>	
<b>Esiti 2° a 24 sett.</b>				
$\Delta$ relativo FEV <sub>1</sub> vs baseline°	+3,99%	-0,34%	+5,25%	0,0%
$\Delta$ LUMA/IVA vs P [95% CI]	<b>4,3% [1,9 a 6,8]</b>		<b>5,3 [2,7 a 7,8]</b>	
$\Delta$ assol. BMI (kg/m <sup>2</sup> ) vs baseline°	+0,32	+0,19	+0,43	+0,07
$\Delta$ LUMA/IVA vs P [95% CI]	0,13% [-0,07 a +0,32]		<b>0,36% [+0,17 a +0,54]</b>	
$\Delta$ assoluto punteggio CFQ-R vs baseline°	2,60 punti	1,10 punti	5,66 punti	2,81 punti
$\Delta$ LUMA/IVA vs P [95% CI]	+1,5 [-1,7 a +4,7]		+2,9 [-0,3 a +6,0]	

**Tabella 3. TRAFFIC e TRANSPORT pooled analysis\***

	Pooled data	
	LUMA/IVA N = 369	Placebo N = 371
<b>Esito 1° (ITT) a 24 sett</b>		
$\Delta$ assoluto FEV <sub>1</sub> vs baseline°	+2,49%	-0,32%
$\Delta$ LUMA/IVA vs P [95% CI]	<b>+2,8% [1,8 a 3,8]</b>	
<b>Esiti 2° a 24 sett.</b>		
$\Delta$ relativo FEV <sub>1</sub> vs baseline°	4,64%	-0,17%
$\Delta$ LUMA/IVA vs P [95% CI]	<b>4,8% [3,0 a 6,6]</b>	
$\Delta$ assoluto BMI (kg/m <sup>2</sup> ) vs baseline°	+0,37	+0,13
$\Delta$ LUMA/IVA vs P [95% CI]	<b>0,24% [0,11 a 0,37]</b>	
$\Delta$ assol. punteggio CFQ-R vs baseline°	4,10 punti	1,88 punti
$\Delta$ LUMA/IVA vs P [95% CI]	+2,2 [0,0 a 4,5]	
% pz con aumento rel. del FEV <sub>1</sub> vs baseline $\geq$ 5%°	39,0%	22,4%
OR LUMA/IVA vs P [95% CI]	<b>2,2 [1,6 a 3,1]</b>	
N. riacutizzazioni polmonari (tasso in 48 settimane)°	0,70	1,14
RR LUMA/IVA vs P [95% CI]	<b>0,61 [0,49 a 0,76]</b>	

\*NB: sono riportati i confronti che riguardano il solo dosaggio registrato, ovvero LUMA 400 mg BID / IVA 250 mg BID  
°da EPAR EMA

In neretto i risultati statisticamente significativi  
Per i dettagli relativi alla valutazione statistica dei risultati, vedi testo.