



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

BROMURE DE TIOTROPIUM

(Spiriva Respimat — Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée)

Indication : la maladie pulmonaire obstructive chronique

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'inscrire le bromure de tiotropium (Spiriva Respimat) sur la liste des médicaments assurés dans le traitement bronchodilatateur d'entretien prolongé, à raison d'une prise par jour, de l'obstruction des voies respiratoires chez les patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), dont la bronchite chronique et l'emphysème, et dans la réduction des poussées de la maladie, sous réserve de la condition ci-dessous :

Condition :

- Inscrire selon les mêmes modalités que Spiriva HandiHaler.

Motifs de la recommandation :

1. Un essai clinique comparatif et randomisé (ECR), de vaste envergure et à double insu (TIOSPIR; N = 17 183), démontre la non-infériorité du tiotropium à la dose de 5 µg par jour en inhalation à l'aide du dispositif Respimat (Tio R 5) par rapport au tiotropium à raison de 18 µg par jour en inhalation à l'aide du dispositif HandiHaler (Tio H 18) pour ce qui est du risque de décès. L'essai clinique démontre également l'efficacité semblable des deux médicaments dans la réduction du risque de poussées de MPOC et dans l'amélioration du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS). De plus, deux ECR de petite envergure (études 205.249 et 205.250) démontrent que Tio R 5 est non inférieur à Tio H 18 dans l'amélioration du VEMS.
2. Plusieurs ECR démontrent que le Tio R 5 est statistiquement supérieur au placebo dans la réduction du risque de poussées de MPOC (trois ECR), dans l'amélioration du VEMS (quatre ECR) et dans l'amélioration de la qualité de vie liée à la santé (deux ECR).
3. Au prix indiqué (■■■■ \$ la cartouche de 4 ml), le cout journalier du traitement par le tiotropium en inhalation à l'aide du dispositif Respimat (■■■■ \$ par jour) est moindre que celui du tiotropium en inhalation à l'aide du dispositif HandiHaler (2,17 \$ par jour) et ■■■■ que celui d'autres antagonistes muscariniques à longue durée d'action (AMLA) (bromure d'acéclidinium et bromure de glycopyrronium).

Programme commun d'évaluation des médicaments

Contexte :

L'inhalateur Spiriva Respimat est un nouveau dispositif d'inhalation orale multidose sans propulseur; chaque actionnement du dispositif libère 2,5 µg de tiotropium aqueux par l'embout buccal dans un nuage d'aérosol. Le médicament est indiqué dans le traitement bronchodilatateur d'entretien à long terme, à raison d'une prise par jour, de l'obstruction des voies respiratoires chez les patients atteints de MPOC, y compris la bronchite chronique et l'emphysème, et dans la réduction des poussées de la maladie. La posologie recommandée est de deux inhalations orales de 2,5 µg de tiotropium une fois par jour par l'inhalateur Respimat.

Résumé des considérations du CCEM

Le Comité a examiné le précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : un examen méthodique d'ECR et d'études pivots, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance à leurs yeux.

Observations de patients

Voici le résumé des observations transmises par quatre groupes de patients et d'aidants en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- La MPOC a des répercussions sur tous les aspects ou presque de la vie au jour le jour, notamment sur les activités physiques et les activités de loisir, ainsi que sur les relations familiales et amicales. Les symptômes les plus courants sont la fatigue et l'essoufflement, mais il y a également l'expectoration excessive, la respiration sifflante, les infections pulmonaires fréquentes et la toux. L'incapacité à accomplir les activités de la vie quotidienne, qui s'installe au fil du temps, peut conduire le patient à la dépression et au désespoir, entraîner un sentiment de frustration et de dévalorisation, et rendre difficile le maintien en emploi.
- Les patients soulignent la nécessité constante de médicaments pour traiter la maladie. Au fil de l'évolution de la maladie, les médicaments nécessaires se font plus nombreux, et peut venir s'ajouter l'oxygénothérapie complémentaire. Les traitements actuels atténuent la fatigue, l'essoufflement, la toux, la perte d'appétit, le manque d'énergie et l'incapacité à combattre les infections, mais ils sont limités par des effets indésirables, dont les palpitations, la sécheresse buccale, les ulcères buccaux, des problèmes de vision, des troubles urinaires et la perturbation de l'humeur.
- Les nouveaux dispositifs d'administration de médicament au mécanisme amélioré pourraient favoriser l'observance thérapeutique et être très bénéfiques pour les personnes atteintes de MPOC.

Essais cliniques

L'examen méthodique du PCEM couvre huit ECR prospectifs à double insu : 205.249 (N = 131), 205.250 (N = 76), 205.251 (N = 361), 205.252 (N = 358), 205.254 (N = 983), 205.255 (N = 1 007), 205.372 (N = 3 991) et 205.452 (TIOSPIR; N = 17 183). Les participants, âgés de 40 ans ou plus, sont atteints de MPOC modérée ou grave et ont des antécédents de tabagisme (10 paquets-années au bas mot).

- L'étude 205.452 (TIOSPIR), essai clinique de phase 3b, multicentrique, randomisé, de vaste envergure, comparatif avec traitement de référence, en groupes parallèles, à double insu et à double placebo, évalue l'efficacité et l'innocuité du tiotropium à la dose de 2,5 µg une fois par jour (Tio R 2,5) et du tiotropium à la dose de 5 µg une fois par jour (Tio R 5)

comparativement au tiotropium à raison de 18 µg une fois par jour (Tio H 18). Ses deux principaux paramètres d'intérêt sont le temps de survie (non-infériorité mise à l'épreuve) et le délai de première poussée de MPOC (supériorité mise à l'épreuve).

- Les études 205.249 et 205.250 sont des essais cliniques de phase 3 pour le premier, de phase 2/3 pour le second, de 28 semaines, randomisés, multicentriques, à double insu et à double placebo, comparatifs avec placebo, en chassé-croisé, évaluant respectivement la non-infériorité et la supériorité du médicament. Ils comparent Tio R 5, Tio R 10 et Tio H 18 et le placebo durant 4 périodes de traitement de 4 semaines.
- Les études 205.251 et 205.252 sont des essais cliniques de 12 semaines, randomisés, multicentriques, à double insu, à double placebo et en groupes parallèles évaluant la non-infériorité et la supériorité du médicament. Les participants sont répartis de manière aléatoire dans quatre groupes d'intervention : Tio R 5, Tio R 10, ipratropium à la dose de 36 µg (Iprat 36) et placebo.
- Les études 205.254 et 205.255, identiques, sont des essais cliniques de phase 3 de 48 semaines, randomisés, multicentriques, à double insu, comparatifs avec placebo et en groupes parallèles évaluant l'efficacité et l'innocuité du médicament. Les participants sont répartis de manière aléatoire dans les groupes du Tio R 5, du Tio R 10 et du placebo.
- L'étude 205.372 est un essai clinique de phase 3b de 48 semaines, randomisé, à double insu, comparatif avec placebo et en groupes parallèles évaluant l'efficacité supérieure et l'innocuité à long terme de Tio R 5 à raison d'une prise par jour comparativement au placebo chez des patients qui poursuivent leur traitement de fond usuel.

Le PCEM dans son examen méthodique et le CCEM dans ses délibérations ont fait abstraction des données ayant trait au Tio R 2,5 une fois par jour et au Tio R 10 une fois par jour, car ces doses de Spiriva Respimat ne figurent pas dans l'indication autorisée au Canada.

Paramètres d'intérêt

Le PCEM a précisé les paramètres d'intérêt dans le protocole de son examen méthodique. Le Comité a pris en considération ceux que voici :

- La mortalité toutes causes confondues.
- La poussée de la maladie qui s'entend de l'épisode caractérisé par l'apparition ou l'aggravation de deux ou plus des symptômes suivants, qui s'étend sur trois jours et nécessite une modification du traitement : essoufflement ou dyspnée, respiration superficielle et rapide, production d'expectorations, purulence du crachat, toux, respiration sifflante et serrement de poitrine. La poussée nécessite le recours à l'antibiothérapie ou à la corticothérapie systémique ou une modification importante des médicaments agissant sur les voies respiratoires.
- Le VEMS minimal mesuré 10 minutes avant la fin de l'intervalle d'administration de 24 heures le dernier jour de traitement. L'écart minimal d'importance clinique va de 0,100 l à 0,140 l.
- Le St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) — questionnaire de 50 items rempli par le patient évaluant les répercussions de la maladie respiratoire sur l'état de santé et le bien-être. Le questionnaire porte sur trois dimensions : les symptômes, le degré d'activité et les répercussions de la maladie. Le score total va de 0 à 100; plus le score est haut, plus la qualité de vie liée à la santé s'est détériorée. La variation de 4,0 points du score total est considérée comme l'écart minimal d'importance clinique.

- La notation des symptômes de MPOC — notation de la gravité des symptômes (respiration sifflante, dyspnée, toux et serrement de poitrine) par le chercheur dans son évaluation de l'état du patient la semaine précédant la consultation, effectuée selon une échelle allant de 0 (aucun symptôme) à 3 (symptômes graves) avant l'exécution des tests de la fonction pulmonaire.
- L'indice transitionnel de dyspnée — instrument utilisé par un intervieweur pour mesurer l'évolution de l'essoufflement du patient par rapport au moment de référence. Il comprend trois catégories : l'incapacité fonctionnelle, l'ampleur de la tâche et l'ampleur de l'effort. L'évaluation s'effectue selon une échelle à 7 échelons allant de -3 (détérioration majeure) à 3 (amélioration majeure); la somme des notes produit le score principal, qui va de -9 à 9. Plus le score est bas, plus la dyspnée s'aggrave; l'écart minimal d'importance clinique est d'un point.

Le VEMS minimal est le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans les études 205.249, 205.250, 205.251 et 205.252. Les études 205.254 et 205.255 ont quatre principaux critères d'évaluation de l'efficacité : le VEMS minimal, le questionnaire SGRQ, l'indice transitionnel de dyspnée et les poussées de la maladie. Enfin, deux études ont deux principaux critères d'évaluation de l'efficacité : TIOSPIR (le délai de mortalité toutes causes confondues et le délai de première poussée) et 205.372 (le VEMS minimal et le délai de première poussée).

Effacité

Essai clinique à long terme (TIOSPIR)

- L'on dénombre 423 décès (7,4 %) dans le groupe du Tio R 5 et 439 (7,7 %) dans le groupe du Tio H 18 sur une période de 3 ans. Le rapport de risque (RR) correspondant est de 0,957 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,837 à 1,094). La limite supérieure de l'IC à 95 % du RR est inférieure à la marge de non-infériorité de 1,25 établie au préalable; par conséquent, Tio R 5 est non inférieur à Tio H 18 sous l'angle de la mortalité toutes causes confondues.
- La proportion de patients subissant une poussée est semblable dans le groupe du Tio R 5 (47,9 %) et dans le groupe du Tio H 18 (48,9 %); il en va de même pour ce qui est de la poussée modérée ou grave (47,2 % contre 48,0 %) et de l'hospitalisation pour cause de poussée de la maladie (14,5 % contre 14,3 %). Les RR ayant trait aux poussées de MPOC vont comme suit :
 - toute poussée de MPOC : 0,978 (IC à 95 % de 0,928 à 1,032); $P = 0,4194$;
 - poussée modérée ou grave : 0,983 (IC à 95 % de 0,932 à 1,037); $P = 0,5377$;
 - hospitalisation pour cause de poussée : 1,024 (IC à 95 % de 0,929 à 1,128); $P = 0,6384$.
- Dans l'étude de spirométrie portant sur un sous-groupe de patients, Tio R 5 ($n = 461$) se révèle non inférieur au Tio H 18 ($n = 445$) pour ce qui est du VEMS minimal au terme de 120 semaines. La différence moyenne ajustée de VEMS minimal entre les traitements est de $-0,010$ l (IC à 95 % de $-0,038$ à $0,018$).

Essais cliniques à court terme

- Dans l'analyse des études 205.254 et 205.255 regroupées, la proportion de patients subissant une poussée de la maladie est de 37,2 % dans les groupes du Tio R 5 et de 44,1 % dans les groupes du placebo. Le rapport de cotes pour ce qui est des poussées, de 0,75 (IC à 95 % de 0,60 à 0,93), est favorable au Tio R 5. Le délai de première poussée est

statistiquement plus court dans le groupe du placebo que dans le groupe du Tio R 5 (86 jours contre 160 jours; $P < 0,001$).

- Dans l'étude 205.372, les patients subissant une poussée de la maladie sont moins nombreux, dans une mesure statistiquement significative, dans le groupe du Tio R 5 que dans le groupe du placebo (35,3 % contre 43,1 %); il en est ainsi également de la proportion de patients subissant une poussée modérée ou grave (34,1 % contre 27,7 %) et de la proportion de patients hospitalisés pour cause de poussée (8,3 % contre 10,1 %). Les RR correspondants vont comme suit :
 - toute poussée de MPOC : 0,693 (IC à 95 % de 0,625 à 0,769); $P < 0,0001$;
 - poussée modérée ou grave : 0,699 (IC à 95 % de 0,622 à 0,786); $P < 0,0001$;
 - hospitalisation pour cause de poussée : 0,728 (IC à 95 % de 0,589 à 0,901).
- Dans l'amélioration du VEMS, le Tio R 5 s'avère statistiquement supérieur au placebo dans les études 205.249, 205.250, 205.251 et 205.252; non inférieur à Iprat 36 dans l'étude 205.251; supérieur à Iprat 36 dans l'étude 205.252; non inférieur au Tio H 18 dans les études 205.249 et 205.250. La différence moyenne dans ces comparaisons va comme suit :
 - Tio R 5 comparativement au placebo : 0,109 l (IC à 95 % de 0,036 à 0,181) dans l'étude 205.251; 0,124 l (IC à 95 % de 0,067 à 0,181) dans l'étude 205.252; 0,116 l (IC à 95 % de 0,083 à 0,149) dans l'étude 205.249; 0,126 l (IC à 95 % de 0,086 à 0,166) dans l'étude 205.250.
 - Tio R 5 comparativement à Tio H 18 : 0,045 l (IC à 95 % de 0,013 à 0,078) dans l'étude 205.249 et 0,001 l (IC à 95 % de -0,039 à 0,041) dans l'étude 205.250.
 - Tio R 5 comparativement à Iprat 36 µg : 0,049 l (IC à 95 % de -0,024 à 0,122) dans l'étude 205.251 et 0,080 l (IC à 95 % de 0,024 à 0,136) dans l'étude 205.252.
- Le questionnaire SGRQ dénote une amélioration statistiquement significative dans le groupe Tio R 5, comparativement au groupe du placebo, dans les études 205.254, 205.255 et 205.372. La différence moyenne entre Tio R 5 et placebo va comme suit :
 - étude 205.254 : -3,269 (IC à 95 % de -5,224 à -1,315);
 - étude 205.255 : -3,713 (IC à 95 % de -5,778 à -1,647);
 - étude 205.372 : -2,9 (IC à 95 % de -3,9 à -2,0).
- Il y a une amélioration statistiquement significative quant au score des catégories de l'indice transitionnel de dyspnée dans le groupe du Tio R 5 comparativement au groupe du placebo dans les études 205.254 (différence moyenne de 1,104 [IC à 95 % de 0,667 à 1,540]) et 205.255 (différence moyenne de 1,011 [IC à 95 % de 0,531 à 1,490]).

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- La proportion de patients ayant subi un incident indésirable va comme suit :
 - études de 4 semaines (205.249 et 205.250) : de 28,6 % à 54,7 % dans les groupes de Tio R 5, de 27,7 % à 44,0 % dans les groupes de Tio H 18 et de 33,3 % à 72,4 % dans les groupes du placebo;
 - études de 12 semaines (205.251 et 205.252) : de 47,7 % à 57,6 % pour ce qui est du Tio R 5, de 55,1 % à 64,0 % pour ce qui est de l'Iprat 36 et de 49,5 % à 68,9 % pour ce qui est du placebo;
 - études de 48 semaines (205.254, 205.255 et 205.372) : de 70,1 % à 78,4 % dans les groupes du Tio R 5 et de 69,3 % à 79,6 % dans les groupes du placebo;
 - TIOSPIR : 64,9 % avec Tio R 5 et 65,5 % avec Tio H 18.
- La proportion de patients ayant subi un incident indésirable grave va comme suit :

- études de 4 semaines (205.249 et 205.250) : de 2,7 % à 4,5 % dans les groupes du Tio R 5, de 1,3 % à 3,6 % dans les groupes du Tio H 18 et de 2,6 % à 4,6 % dans les groupes du placebo;
 - études de 12 semaines (205.251 et 205.252) : de 2,2 % à 2,3 % dans les groupes du Tio R 5, de 9,0 % à 10,1 % dans les groupes de l'Iprat 36 et de 5,5 % à 12,2 % dans les groupes du placebo;
 - études de 48 semaines (205.254, 205.255 et 205.372) : de 13,6 % à 18,6 % pour ce qui est du Tio R 5 et de 16,8 % à 17,1 % pour ce qui est du placebo;
 - TIOSPIR : 32,4 % pour le Tio R 5 et 32,4 % pour le Tio H 18.
- La proportion de patients ayant mis un terme prématurément à leur participation à l'étude pour cause d'effet indésirable va comme suit :
 - études de 4 semaines (205.249 et 205.250) : de 1,3 % à 2,7 % dans les groupes du Tio R 5, de 0 % à 3,6 % dans les groupes du Tio H 18 et de 2,6 % à 11,1 % dans les groupes du placebo;
 - études de 12 semaines (205.251 et 205.252) : de 6,8 % à 7,6 % dans les groupes du Tio R 5, de 10,1 % à 12,4 % dans les groupes de l'Iprat 36 et de 5,5 % à 12,2 % dans les groupes du placebo;
 - études de 48 semaines (205.254, 205.255 et 205.372) : de 7,0 % à 10,7 % dans les groupes du Tio R 5 et de 7,6 % à 22,2 % dans les groupes du placebo;
 - TIOSPIR : 8,2 % pour le Tio R 5 et 8,8 % pour le Tio H 18.

Cout et rentabilité

La comparaison de cout du fabricant oppose le Tio R 5 une fois par jour au Tio H 18 une fois par jour, au bromure de glycopyrronium à la dose de 50 µg une fois par jour et au bromure d'aclidinium à la dose de 400 µg deux fois par jour. Dans son analyse, le fabricant postule que le Tio R et le Tio H sont équivalents sous les angles de la pharmacocinétique, de l'efficacité et de l'innocuité en s'inspirant de deux essais cliniques de 4 semaines en chassé-croisé et de l'essai TIOSPIR. L'évaluation pharmacoéconomique n'offre pas de preuves de la similitude clinique de Tio R et du bromure d'aclidinium ou du bromure de glycopyrronium.

Au prix indiqué de [REDACTED] \$ l'inhalateur de 60 doses ([REDACTED] \$ par jour), le traitement annuel par Tio R est moins couteux que le traitement annuel par Tio H au prix courant ([REDACTED], sans marge sur le cout de revient) et [REDACTED] que le traitement par le bromure de glycopyrronium ou le bromure d'aclidinium. Le Tio R est également moins couteux que les associations d'un corticostéroïde et d'un agoniste bêta 2 à longue action (CS-ABLA) en inhalation, mais plus couteux que certains ABLA. Dans les cas où l'association d'un AMLA et d'un ABLA est nécessaire, les associations médicamenteuses AMLA-ABLA à dose fixe présentes sur le marché reviennent moins chères que toutes les combinaisons de Tio R et d'un ABLA.

Autres sujets de discussion :

Le Comité note ce qui suit :

- Il y a un risque d'augmentation de la dose des médicaments employés dans le traitement de la MPOC, y compris celle du tiotropium. Rien de probant n'indique que l'augmentation de la dose de tiotropium au-delà de la dose recommandée dans la monographie (soit, 5 µg par jour administrés à l'aide du dispositif Respimat) se traduirait par un plus grand effet

bénéfique pour le patient. De plus, l'augmentation de la dose entraînerait un coût supplémentaire pour les régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Lacunes de la recherche :

Le Comité souligne l'absence de preuves sur l'aspect que voici :

- Il n'y a pas de comparaisons directes entre le tiotropium administré à l'aide du dispositif Respimat et d'autres AMLA d'usage autorisé dans le traitement de la MPOC (bromure d'acélinium, bromure de glycopyrronium et bromure d'umécridinium).

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, Adil Virani et Harindra Wijeyesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Réunion du 17 juin 2015

Absences :

Un membre est absent.

Conflits d'intérêts :

Un membre s'est abstenu de voter.

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé la suppression de renseignements confidentiels. L'ACMTS a procédé au caviardage de cette information conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.