



ACMTS

Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Juillet 2015

Médicament	bromure de tiotropium monohydraté pour inhalation orale (Spiriva Respimat)
Indication	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 la réduction des poussées de la maladie.
Demande d'inscription	Selon les mêmes modalités que Spiriva HandiHaler
Fabricant(s)	Boehringer Ingelheim (Canada) Itée

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.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

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.

SOMMAIRE

Introduction

La maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) est un trouble respiratoire caractérisé par l'obstruction progressive, quoique réversible en partie, des voies respiratoires, l'hyperinflation pulmonaire, des manifestations systémiques et des poussées dont la fréquence et la gravité augmentent avec le temps. Les traits pathologiques pulmonaires varient d'une personne à une autre, mais il y a habituellement une inflammation des voies respiratoires (bronchite chronique) et une destruction du parenchyme pulmonaire (emphysème). Les bronchodilatateurs représentent les piliers du traitement de la MPOC; ce sont les agonistes bêta-2 à courte ou à longue action en inhalation (ABCA, ABLA) et les antagonistes muscariniques à courte ou à longue action (AMCA, AMLA). Le bromure de tiotropium est un AMLA en inhalation d'usage autorisé au Canada depuis 2002 sous l'appellation Spiriva HandiHaler (Tio H 18); sa posologie est d'une dose quotidienne de 18 µg en poudre sèche pour inhalation. Spiriva Respimat (Tio R 5), nouveau dispositif d'inhalation orale multidose sans propulseur, libère 2,5 µg de tiotropium aqueux par l'embout buccal à chaque actionnement; la posologie est de 5 µg (2 actionnements) une fois par jour. Spiriva Respimat est indiqué dans le traitement bronchodilatateur d'entretien prolongé, à raison d'une dose par jour, de l'obstruction des voies respiratoires chez le patient atteint de MPOC, dont la bronchite chronique et l'emphysème, et dans la réduction des poussées de la maladie. La posologie recommandée est de deux inhalations de 2,5 µg de tiotropium (5 µg) une fois par jour à l'aide du dispositif Respimat.

Le présent sommaire reprend l'essentiel de l'examen méthodique effectué pour évaluer les effets bénéfiques et les effets néfastes du Tio R 5 chez l'adulte atteint de MPOC modérée ou grave.

Résultats et interprétation

Études retenues

L'examen méthodique couvre 8 essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR), prospectifs et à double insu, conformes à ses critères d'inclusion : 205.249 (N = 131)¹, 205.250 (N = 76)², 205.251 (N = 361)³, 205.252 (N = 358), 205.254 (N = 983)⁴, 205.255 (N = 1 007)⁵, 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 en vertu d'un diagnostic établi en fonction des critères de la Communauté européenne du charbon et de l'acier et ont des antécédents de tabagisme (10 paquets-années au bas mot). Le volume expiratoire maximal par seconde (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 (St. George's Respiratory Questionnaire), l'indice transitionnel de dyspnée et les poussées de la maladie. Les études 205.372 et 205.452 ont deux critères d'évaluation de l'efficacité, le VEMS minimal et le délai de première poussée de la maladie pour la première, et le délai de mortalité toutes causes confondues et le délai de première poussée pour la seconde. Les analyses statistiques sur les critères d'évaluation de l'efficacité portent sur la population soumise à l'ensemble des analyses ou sur des sous-groupes de cette population selon le critère.

L'incertitude au sujet de l'importance clinique des résultats et de la méthode de détermination de la marge de non-infériorité de 0,05 l pour ce qui est du VEMS minimal représente une limite majeure des essais cliniques de non-infériorité retenus. D'autres aspects restreignent grandement la portée des essais, notamment les caractéristiques initiales (p. ex., nombre relativement faible de femmes, prédominance des personnes de race blanche) et des éléments relevant du devis d'étude (p. ex., exclusion de patients ayant été traités auparavant par le tiotropium ou par l'ipratropium à une dose inférieure à la dose optimale dans la

majorité des essais cliniques), ce qui réduit la possibilité d'appliquer les résultats des études aux Canadiens atteints de MPOC.

Effacité

La mortalité, l'utilisation de ressources sanitaires, les poussées de la maladie, la qualité de vie, la fonction pulmonaire, les symptômes de la maladie et la tolérance à l'effort sont les principaux paramètres d'efficacité à l'étude selon le protocole de l'examen méthodique. Spiriva HandiHaler et Spiriva Respimat sont d'usage autorisé par Santé Canada dans la même indication du traitement d'entretien à long terme, à raison d'une dose quotidienne, de l'obstruction des voies respiratoires chez le patient atteint de MPOC, sauf que Spiriva Respimat est indiqué également dans la réduction des poussées de la maladie^{6,7}. Reste la question importante de savoir comment se comparent les deux produits, étant donné que l'efficacité et l'innocuité de Spiriva HandiHaler ont été établies déjà et que le médicament est présent sur le marché canadien depuis plus d'une décennie. Par conséquent, l'examen méthodique s'attardera surtout aux trois essais cliniques qui comparent entre eux Tio R 5 et Tio H 18 du point de vue des paramètres d'efficacité que sont la mortalité et les poussées de MPOC (TIOSPIR) et le VEMS minimal (études 205.249, 205.250 et TIOSPIR).

Dans les essais cliniques de courte durée (205.249 et 205.250 : 28 semaines; 205.251 et 205.252 : 12 semaines), les décès sont peu nombreux. Ils augmentent en nombre dans les essais cliniques plus longs (205.254 et 205.255 : un an), et les décès associés au Tio R 5 sont apparemment relativement plus nombreux que les autres. Ce constat a mené à la tenue de l'étude 205.372 d'un an (N = 3 991) comparant Tio R 5 au placebo; au terme d'un an, l'on dénombre 52 décès (2,7 %) dans le groupe de Tio R 5 et 38 (1,9 %) dans le groupe du placebo. Bien que les décès soient plus nombreux dans le groupe du Tio R 5 que dans l'autre, une analyse des incidents fatals débouche sur le rapport de taux d'incidents fatals toutes origines confondues non statistiquement significatif de 1,38 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,91 à 2,10). De même, le rapport de taux d'incidents fatals de nature cardiaque de 2,27 (IC à 95 % de 0,70 à 7,37), le rapport de taux d'incidents fatals dus à des troubles du système respiratoire bas de 0,57 (IC à 95 % de 0,25 à 1,28) et le rapport de taux d'incidents fatals dus à d'autres troubles respiratoires de 2,52 (IC à 95 % de 0,49 à 13,01) ne sont pas statistiquement significatifs.

L'étude triennale TIOSPIR de vaste envergure (N = 17 183) a été entreprise pour étudier davantage le risque de mortalité associé à Tio R 5. L'essai clinique comparatif et randomisé (ECR), multicentrique, en groupes parallèles et à double insu compare Tio R 2,5 (dont on fait abstraction ici, car le médicament à cette dose n'est pas d'usage autorisé par Santé Canada), Tio R 5 et Tio H 18 dans la prise en charge de la MPOC. Le but consiste à collecter des données prospectives dans le cadre d'une étude de taille et de durée suffisantes pour établir que Tio R 5, comparativement à Tio H 18, (a) exerce le même effet sous l'angle de la mortalité et (b) exerce un effet semblable ou supérieur dans la réduction des poussées. L'étude est ainsi conçue pour évaluer la non-infériorité sous l'angle du temps de survie (mortalité toutes causes confondues), l'un des deux principaux paramètres d'efficacité, et la supériorité sous l'angle du délai de première poussée, l'autre principal paramètre d'efficacité. La marge de non-infériorité en ce qui a trait au temps de survie veut que la limite supérieure de l'IC à 95 % du rapport de risque soit en deçà de 1,25. Au terme de l'étude, l'on compte 423 décès (7,4 %) dans le groupe du Tio R 5 et 439 (7,7 %) dans le groupe du Tio H 18 dans la période de trois ans. Le rapport de risque correspondant est de 0,957 (IC à 95 % de 0,837 à 1,094), ce qui est conforme à la marge de non-infériorité pour le rapport de risque de mortalité toutes causes confondues, venant confirmer que le risque de mortalité associé à Tio R 5 est semblable à celui de Tio H 18. Comme l'essai clinique UPLIFT^{8,9} démontre que le taux de mortalité des patients traités par Tio H 18 et celui des patients sous placebo est semblable, Santé Canada en conclut

que les résultats de l'étude TIOSPIR constituent des preuves suffisantes pour chasser les préoccupations au sujet d'un risque de mortalité accru avec Spiriva Respimat¹⁰.

L'analyse des poussées de la maladie au cours de l'étude TIOSPIR révèle que la proportion de patients aux prises avec une poussée est du même ordre dans le groupe de Tio R 5 (47,9 %) et dans le groupe de Tio H 18 (48,9 %); le rapport de risque de 0,978 (IC à 95 % de 0,928 à 1,032) n'est pas statistiquement significatif. La proportion de patients affligés d'une poussée modérée ou grave est également semblable dans les deux groupes : Tio R 5 (47,2 %) et Tio H 18 (48,0 %) (rapport de risque de 0,983 [IC à 95 % de 0,932 à 1,037]) et il en va ainsi de la proportion de patients hospitalisés sur le motif d'une poussée de la maladie : Tio R 5 (14,5 %) et Tio H 18 (14,3 %) (rapport de risque de 1,024 [IC à 95 % de 0,929 à 1,128]).

Les études 205.254, 205.255 et 205.372, comparant Tio R 5 au placebo durant une période de traitement d'un an, soutiennent également le fait que Tio R 5 produise une réduction statistiquement significative des poussées, des poussées modérées ou graves et des hospitalisations pour cause de poussées, et un allongement statistiquement significatif du délai de première poussée, comparativement au placebo.

Les trois essais cliniques (205.249, 205.250 et TIOSPIR) qui comparent Tio R 5 et Tio H 18 examinent le paramètre du VEMS minimal. Ainsi les études 205.249 et 205.250, ECR en chassé-croisé identiques, multicentriques et à double insu comparant Tio R 5, Tio R 10 (dont on fait abstraction ici, car le médicament à cette dose n'est pas d'usage autorisé par Santé Canada), Tio H 18 et le placebo dans la prise en charge de la MPOC modérée ou grave, examinent le VEMS minimal au terme de chacune des périodes de traitement de quatre semaines. Les différences entre les traitements sont statistiquement significatives dans les tests de supériorité du Tio R 5 et du Tio H 18 par rapport au placebo. Les deux essais démontrent également la non-infériorité de Tio R 5 par rapport au Tio H 18, conformément à la marge de non-infériorité de 0,05 l établie au préalable (c'est-à-dire que la non-infériorité était établie si à une valeur $P < 0,025$ [test unilatéral], la limite inférieure de l'IC à 95 % de la différence absolue de VEMS minimal était au-dessus de $-0,50$ l). La limite inférieure de l'IC est de 0,013 ($P < 0,001$) pour ce qui est de la non-infériorité dans l'étude 205.249 et de $-0,039$ ($P = 0,006$) dans l'étude 205.250. L'ampleur de la différence entre Tio R 5 et le placebo du point de vue du VEMS minimal dépasse l'écart minimal d'importance clinique de 0,100 l dans les deux études (0,116 l dans l'étude 205.249 et 0,126 l dans l'étude 205.250), et c'est le cas entre le Tio H 18 et le placebo dans l'étude 205.250 (0,125 l), mais pas dans l'étude 205.249 (0,070 l). Les analyses de non-infériorité fondées sur le VEMS minimal prévues au protocole (*per-protocol*) confirment les résultats des analyses effectuées pour l'ensemble de la population à l'étude.

Un sous-groupe de patients de l'étude TIOSPIR participent à une étude de spirométrie où le principal paramètre secondaire du VEMS minimal est également évalué dans la mise à l'épreuve de la non-infériorité de Tio R 5 et de Tio H 18. De tous les essais cliniques retenus pour les besoins de l'examen méthodique procédant à des comparaisons de non-infériorité sous l'angle du VEMS minimal, TIOSPIR est le seul à préciser que sa marge de non-infériorité est fixée en fonction de la limite inférieure de l'IC à 95 % de la différence absolue de VEMS minimal, qui doit être au-dessus de $-0,05$ l. La comparaison entre les interventions du point de vue du VEMS minimal au terme de 120 semaines illustre que la différence moyenne ajustée entre Tio R 5 ($n = 461$) et Tio H 18 ($n = 445$) est de $-0,010$ l (IC à 95 % de $-0,038$ à 0,018), démontrant ainsi la non-infériorité conformément à la marge établie.

Le VEMS minimal est le principal paramètre d'intérêt dans les études 205.251 et 205.252 qui comparent le Tio R 5, l'ipratropium à la dose de 36 µg quatre fois par jour (Iprat 36) et le placebo. Sous cet angle, le Tio R 5 est statistiquement supérieur au placebo au terme de 12 semaines, et l'écart minimal d'importance clinique est dépassé dans les deux études. À l'opposé, la différence entre Iprat 36 et placebo n'a pas de portée statistique et ne dépasse pas l'écart minimal d'importance clinique dans les deux études. Celles-ci constatent la non-infériorité de Tio R 5 par rapport à Iprat 36 conformément à la marge de non-infériorité de 0,05 l établie au préalable (non-infériorité si à une valeur $P < 0,025$ (test unilatéral), la limite inférieure de l'IC à 95 % de la différence absolue de VEMS minimal était au-dessus de -0,50 l, marge de non-infériorité prédéterminée). La limite inférieure de l'IC à 95 % dans les études 205.251 et 205.252 est respectivement de -0,024 ($P < 0,0041$) et de 0,024 ($P < 0,001$). Tio R 5 se révèle également supérieur à Iprat 36 (test bilatéral, $P = 0,005$ pour la supériorité) dans l'étude 205.252, mais pas dans l'étude 205.251 (test bilatéral, $P = 0,1897$ pour la supériorité). L'on ne sait pas précisément à quoi tiennent ces deux constats, à savoir la non-supériorité d'Iprat 36 sur le placebo et la supériorité de Tio R 5 sur Iprat 36, quoique le fait que l'ipratropium soit utilisé à une dose inférieure à la dose optimale puisse y être pour quelque chose. De l'avis du clinicien expert qui a participé au présent examen méthodique, l'ipratropium a été prescrit au double de cette dose (72 µg quatre fois par jour) dans la pratique clinique. Si la dose de 36 µg ne correspond pas à ce qui se fait actuellement dans la pratique clinique, il y a peu de chance que les données de ces essais soient applicables à la population canadienne atteinte de MPOC.

Dans les études 205.254, 205.255 et 205.372 qui évaluent la supériorité de Tio R 5 sur le placebo, la différence de VEMS minimal au terme d'un an de traitement favorise statistiquement Tio R 5 de préférence au placebo dans les trois études. L'ampleur de la différence entre Tio R 5 et placebo dépasse l'écart minimal d'importance clinique de 0,100 l dans tous les cas.

La qualité de vie et les symptômes de la maladie ne sont évalués que dans quelques essais cliniques. Aucune des études n'examine l'utilisation de ressources sanitaires à l'exception des hospitalisations pour cause de poussée de la maladie ni la tolérance à l'effort. Dans les études 205.254, 205.255 et 205.372, Tio R 5 est associé à une amélioration statistiquement significative du score total et du score par domaine au questionnaire SGRQ en un an de traitement. La différence entre Tio R 5 et placebo sous l'angle du score total est de -3,269 (IC à 95 % de -5,224 à -1,315) dans l'étude 205.254, de -3,713 (IC à 95 % de -5,778 à -1,647) dans l'étude 205.255 et de -2,9 (IC à 95 % de -3,9 à -2,0) dans l'étude 205.372; toutes sont en deçà de l'écart minimal d'importance clinique de ≥ 4 points.

Dans les études 205.251 et 205.252, il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre Tio R 5 et placebo ou Iprat 36 pour tous les symptômes de MPOC au terme de 12 semaines, et les résultats des deux essais cliniques ne concordent pas entre eux. À l'opposé, les études 205.254 et 205.255 constatent une différence statistiquement significative entre Tio R 5 et placebo au terme d'un an de traitement pour toutes les comparaisons de scores de symptômes. L'on dénote également une différence statistiquement significative entre Tio R 5 et placebo quant à l'indice transitionnel de dyspnée de Mahler (1,104 dans l'étude 205.254 et 1,011 dans l'étude 205.255), et les différences dépassent l'écart minimal d'importance clinique (amélioration minimale d'une unité de l'indice de dyspnée initial [BDI, Baseline Dyspnea Index]).

Tous les essais cliniques confondus, le recours à un médicament de secours (salbutamol en aérosol doseur) est du même ordre dans les groupes de Tio R 5 et de Tio H 18, et moins fréquent que dans les groupes du placebo. L'adhésion thérapeutique ou l'observance du traitement est grande dans toutes les études (à un taux supérieur à 95 % pour tous les dispositifs [Respimat, HandiHaler ou aérosol doseur]).

L'étude 205.252 a fait remplir un questionnaire aux participants des sites américains pour connaître leur degré de satisfaction. En général, les patients se disent très satisfaits en ce qui a trait à l'inhalateur Respimat et à l'aérosol doseur Iprat 36; notons cependant que l'échantillon est de petite taille (environ 50 patients), il convient donc d'user de prudence dans l'interprétation de ce résultat.

Dans les études examinant plusieurs paramètres d'intérêt principaux (205.254, 205.255, 205.372 et TIOSPIR), les résultats sont uniformes quant à la portée statistique et sont ainsi dignes de confiance. Selon le résumé des observations de patients figurant à l'annexe 1, les aspects d'importance aux yeux des patients sont le soulagement symptomatique, l'impact sur les activités de la vie quotidienne, la charge de tâches des aidants et les défis que pose l'observance du traitement et l'utilisation appropriée de l'inhalateur ou dispositif d'inhalation. Le seul de ces paramètres évalué dans les essais cliniques retenus, ce sont les symptômes de MPOC, et les données sont limitées et les résultats disparates d'une étude à une autre.

Effets néfastes

Les données sur les effets néfastes laissent entrevoir dans l'ensemble que Tio R 5 et Tio H 18 ont un profil d'innocuité et de tolérabilité comparable. Dans l'étude TIOSPIR, la proportion de patients des groupes de Tio R 5 et de Tio H18 subissant un incident indésirable (64,9 % contre 65,5 %), un incident indésirable grave (18,8 % contre 18,6 %) ou se retirant sur le motif d'effets indésirables (8,2 % contre 8,8 %) est très semblable. L'incident indésirable le plus fréquemment rapporté, la poussée de la maladie, est également l'incident indésirable grave et le motif de retrait le plus fréquent. Dans tous les essais, les patients aux prises avec de la sécheresse buccale sont les plus nombreux dans les groupes de Tio R 5. Il ne semble pas y avoir de lien évident entre la pneumonie comme effet indésirable et l'une des interventions à l'étude. Dans l'étude 205.252, 3,4 % des patients du groupe Iprat 36 présentent de la fibrillation auriculaire, alors qu'il n'y a aucun cas dans le groupe Tio R 5 et le groupe placebo; cet effet indésirable n'a été rapporté dans aucun autre groupe. La fréquence des incidents indésirables cardiovasculaires est faible dans tous les essais cliniques examinés. L'étude 205.452 a procédé à des analyses ayant trait aux incidents indésirables d'origine cardiovasculaire, notamment des analyses de l'incidence des incidents indésirables cardiovasculaires majeurs, des accidents vasculaires cérébraux, des infarctus du myocarde et des accidents ischémiques transitoires. Aucune de ces analyses ne détecte de différence statistiquement significative entre Tio R 5 et Tio H 18.

Conclusion

Huit ECR prospectifs à double insu satisfont les critères de sélection établis pour les besoins du présent examen; trois comparent directement Tio R 5 et Tio H 18 dans la prise en charge de la MPOC modérée ou grave. L'incertitude au sujet de l'importance clinique des résultats et de la méthode de détermination de la marge de non-infériorité de 0,05 l pour ce qui est du VEMS minimal représente une limite majeure dans certains des essais cliniques. D'autres aspects restreignent la portée des essais, notamment les caractéristiques initiales et des éléments relevant du devis d'étude, ce qui réduit la possibilité d'appliquer les résultats des études aux Canadiens atteints de MPOC. Conformément à la marge de non-infériorité déterminée par le fabricant pour ce qui est du VEMS minimal, Tio R 5 a fait la preuve de sa non-infériorité au Tio H 18, et il est tout aussi efficace que ce dernier dans la réduction des poussées de MPOC. Les résultats d'autres essais cliniques examinés ici soutiennent la supériorité du Tio R 5 sur le placebo dans la réduction des poussées de la maladie, l'amélioration de la qualité de vie (score total SGRQ), l'amélioration du score des catégories de l'indice transitionnel de dyspnée et l'atténuation de divers symptômes de la MPOC. Selon les données sur les effets néfastes, Tio R 5 et Tio H 18 ont un profil d'innocuité semblable comme en témoignent les proportions similaires de patients ayant subi un incident indésirable ou un incident indésirable grave, et s'étant retirés de l'étude pour cause d'effets

indésirables dans les groupes d'intervention. L'incident indésirable le plus fréquemment rapporté, quel que soit le traitement, la poussée de la maladie, est également l'incident indésirable grave et le motif de retrait le plus fréquent. Tandis que de premiers essais cliniques et une comparaison de traitements mixte¹¹ opposant Spiriva Respimat à Tio H 18, à un ABLA, à une association ABLA et à un corticostéroïde en inhalation laissent sous-entendre que le risque de mortalité est accru avec Spiriva Respimat, l'étude prospective de vaste envergure TIOSPIR démontre que, sous l'angle des décès durant une période de trois ans, Tio R 5 et Tio H 18 sont comparables.

SOMMAIRE DU PCEM SUR SPIRIVA RESPIMAT

TABLEAU 1A : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS

Étude	205.249			205.250			205.251			205.252		
Groupes d'intervention	Tio R 5	Tio H 18	PL	Tio R 5	Tio H 18	PL	Tio R 5	Iprat 36	PL	Tio R 5	Iprat 36	PL
Durée	28 semaines (périodes de traitement de 4 semaines)						12 semaines					
Mortalité, n (%)												
Décès	2 (1,5)			2 (2,6)			0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,1)	1 (1,1)	0 (0)
D'origine CV	2 (1,5)			0 (0)			0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,1)	0 (0)	0 (0)
Liée à la MPOC	0 (0)			2 (2,6)			0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Autre	0 (0)			0 (0)			0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,1)	0 (0)
Spirométrie : VEMS minimal (l)												
Moyenne initiale (ÉT)	1,011 (0,392)			1,121 (0,362)			1,146 (0,367)	1,248 (0,401)	1,244 (0,395)	0,995 (0,417)	0,957 (0,409)	1,130 (0,426)
Différence moyenne en fin de traitement (IC à 95 %) ou moyenne (ET)	Tio R 5 contre PL : 0,116 (0,083 à 0,149) <i>P</i> < 0,001 (supériorité) ^a Tio R 5 contre Tio H 18 : 0,045 (0,013 à 0,078) <i>P</i> < 0,001 (non-infériorité) ^{a, b, c} Tio H 18 contre PL : 0,070 (0,037 à 0,104) <i>P</i> < 0,001 (supériorité) ^a			Tio R 5 contre PL : 0,126 (0,086 à 0,166) <i>P</i> < 0,001 (supériorité) ^a Tio R 5 contre Tio H 18 : 0,001 (-0,039 à 0,041) <i>P</i> = 0,006 (non-infériorité) ^{a, b, c} Tio H 18 contre PL : 0,125 (0,085 à 0,165) <i>P</i> < 0,001 (supériorité) ^a			Tio R 5 contre PL : 0,109 (0,036 à 0,181) <i>P</i> = 0,0034 ^d (supériorité) Tio R 5 contre Iprat 36 : 0,049 (-0,024 à 0,122); <i>P</i> = 0,0041 ^b (non-infériorité); <i>P</i> = 0,1897 ^d (supériorité) Iprat 36 contre PL : 0,060 (ET = 0,037 ^e) <i>P</i> = 0,1045 ^d (supériorité)			Tio R 5 contre PL : 0,124 (0,067 à 0,181) <i>P</i> < 0,0001 ^d (supériorité) Tio R 5 contre Iprat 36 : 0,080 (0,024 à 0,136) <i>P</i> < 0,0001 ^b (non-infériorité); <i>P</i> = 0,0055 (supériorité) Iprat 36 contre PL : 0,044 (ET = 0,029 ^e) <i>P</i> = 0,1373 ^d (supériorité)		
Symptômes de la MPOC												
Score moyen initial ^f												
Respiration sifflante							0,8			0,8		
Essoufflement							1,6			1,6		
Toux							1,1			1,0		
Serrement de poitrine							0,6			0,5		
Différence moyenne jour 85 (ET); valeur <i>P</i>							Tio R 5 contre PL : -0,1 (0,1); <i>P</i> = 0,4414 -0,1 (0,1); <i>P</i> = 0,3966			Tio R 5 contre PL : -0,3 (0,1); <i>P</i> = 0,0156 0,0 (0,1); <i>P</i> = 0,6631		

SOMMAIRE DU PCEM SUR SPIRIVA RESPIMAT

Étude	205.249			205.250			205.251			205.252		
Groupes d'intervention	Tio R 5	Tio H 18	PL	Tio R 5	Tio H 18	PL	Tio R 5	Iprat 36	PL	Tio R 5	Iprat 36	PL
Durée	28 semaines (périodes de traitement de 4 semaines)						12 semaines					
Toux Serrement de poitrine							-0,1 (0,1); <i>P</i> = 0,4128 -0,3 (0,1); <i>P</i> = 0,0039			-0,1 (0,1); <i>P</i> = 0,2222 -0,1 (0,1); <i>P</i> = 0,1713		
Abandons, n (%)	38 (29,0)			4 (5,3)			8 (9,1)	17 (19,1)	7 (7,7)	8 (8,7)	14 (15,7)	15 (16,7)
II, n (%)	32 (28,6)	31 (27,7)	36 (33,3)	41 (54,7)	33 (44,0)	55 (72,4)	42 (47,7)	49 (55,1)	45 (49,5)	53 (57,6)	57 (64,0)	62 (68,9)
IIG, n (%)	5 (4,5)	4 (3,6)	5 (4,6)	2 (2,7)	1 (1,3)	2 (2,6)	2 (2,3)	8 (9,0)	4 (4,4)	2 (2,2)	9 (10,1)	1 (1,1)
ACEI, n (%)	3 (2,7)	4 (3,6)	12 (11,1)	1 (1,3)	0 (0)	2 (2,6)	6 (6,8)	11 (12,4)	5 (5,5)	7 (7,6)	9 (10,1)	11 (12,2)

ACEI = abandon pour cause d'effets indésirables; CV = cardiovasculaire; ET = erreur type; ÉT = écart type; IC = intervalle de confiance; II = incident indésirable; IIG = incident indésirable grave; Iprat 36 = ipratropium à raison de 36 µg quatre fois par jour; MPOC = maladie pulmonaire obstructive chronique; PI = pas indiqué; PL = placebo; Pts = patients; QVLS = qualité de vie liée à la santé; SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire; Tio H 18 = Spiriva HandiHaler 18 µg par jour; Tio R 5 = Spiriva Respimat 5 µg par jour; VEMS = volume expiratoire maximal par seconde.

^aValeurs *P*, test unilatéral.

^bNon-infériorité établie si à *P* < 0,025 (test unilatéral), la limite inférieure de l'IC à 95 % de la différence absolue de VEMS minimal est au-dessus de -0,50 l, la marge de non-infériorité déterminée au préalable.

^cAucun test de supériorité de Tio R 5 par rapport à Tio H 18 n'a été effectué.

^dValeurs *P*, test bilatéral.

^eLe rapport d'étude clinique fait mention de l'ET seulement (pas d'IC à 95 %) dans la comparaison entre Iprat 36 et PL.

^fLes rapports d'études cliniques 205.251 et 205.252 n'indiquent que la moyenne commune initiale.

Note : Les études 205.249 et 205.250 ne mesurent pas les symptômes de la MPOC, alors que les études 205.249, 205.250, 205.251 et 205.252 ne mesurent pas les poussées de la maladie ni la QVLS.

Sources : Rapports d'étude clinique 205.249¹, 205.250², 205.251³ et 205.252¹²

SOMMAIRE DU PCEM SUR SPIRIVA RESPIMAT

TABLEAU 1B : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS (SUITE)

Étude	205.254		205.255		205.372		205.452 (TIOSPIR)	
Groupes d'intervention	Tio R 5	PL	Tio R 5	PL	Tio R 5	PL	Tio R 5	Tio H 18
Durée	48 semaines						3 ans	
Mortalité								
Toutes causes confondues, n (%)	7 (2,1)	5 (1,6)	5 (1,5)	0 (0)	52 (2,7)	38 (1,9)	423 (7,4)	439 (7,7)
D'origine CV, n (%)	1 (0,3)	0 (0)	1 (3,3)	0 (0)	9 (0,5)	4 (0,2)	27 (0,5)	17 (0,3)
Liée à la MPOC ^a , n (%)	1 (0,3)	0 (0)	1 (3,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	123 (2,2)	130 (2,3)
Autre, n (%)	5 (1,5)	5 (1,6)	3 (0,9)	0 (0)	43 (2,2)	34 (1,7)	273 (4,8)	292 (5,1)
Taux de mortalité toutes causes confondues (IC à 95 %)					RR : 1,38 (0,91 à 2,10)		RaR : 0,957 (0,837 à 1,094) ^b	
Poussées de la maladie^c								
Pts subissant ≥ 1 poussée, n (%)	Tio R 5 : 249 (37,2) PL : 288 (44,1)				685 (35,3)	842 (43,1)	2 733 (47,9)	2 782 (48,9)
Ratio des taux (IC à 95 %)	RC = 0,75 (0,60 à 0,93)				RaR = 0,693 (0,625 à 0,769)		RaR = 0,978 (0,928 à 1,032)	
Pts subissant ≥ 1 poussée modérée ou grave, n (%)	PI				538 (27,7)	666 (34,1)	2 694 (47,2)	2 732 (48,0)
Ratio des taux (IC à 95 %)	PI				RaR = 0,699 (0,622 à 0,786)		RaR = 0,983 (0,932 à 1,037)	
Pts hospitalisés à ≥ 1 reprise, n (%)	Tio R 5 : 39 (5,8) PL : 44 (6,7)				161 (8,3)	198 (10,1)	826 (14,5)	811 (14,3)
Ratio des taux (IC à 95 %)	PI				RaR = 0,728 (0,589 à 0,901)		RaR = 1,024 (0,929 à 1,128)	
QVLS : score total SGRQ								
Moyenne initiale ^d	44,930		44,719		43,5 (18,2)	44,8 (18,3)	PI	PI
Différence moyenne jour 337 (IC à 95 %)	-3,269 (-5,224 à -1,315)		-3,713 (-5,778 à -1,647)		-2,9 (-3,9 à -2,0)		PI	PI
Spirométrie : VEMS minimal (l)								
Moyenne initiale (ÉT ou ET) ^e	1,049 (0,370)	1,085 (0,373)	1,087 (0,420)	1,049 (0,40)	1,111 (0,009)	1,106 (0,009)	Résultats de l'étude de spirométrie : Tio R 5 (n = 461) : 1,285 (0,012) Tio H 18 (n = 445) : 1,295 (0,012) Différence : -0,010 (-0,038 à 0,018) ^f	
Différence moyenne jour 337 (IC à 95 %); Valeur P	0,142 (0,104 à 0,181)		0,113 (0,078 à 0,147)		0,102 (0,085 à 0,118)			
Symptômes de MPOC								
Moyenne initiale^d							PI	
Respiration sifflante	0,87		0,77					
Essoufflement	1,66		1,67					
Toux	1,20		1,10					
Serrement de poitrine	0,80		0,68					

SOMMAIRE DU PCEM SUR SPIRIVA RESPIMAT

Étude	205.254		205.255		205.372		205.452 (TIOSPIR)	
	Tio R 5	PL	Tio R 5	PL	Tio R 5	PL	Tio R 5	Tio H 18
Durée	48 semaines						3 ans	
Différence moyenne jour 337 (ET); valeur P							PI	
Respiration sifflante	-0,24 (0,05); P < 0,0001		-0,19 (0,05); P = 0,0003					
Essoufflement	-0,16 (0,05); P = 0,0027		-0,19 (0,05); P = 0,0006					
Toux	-0,16 (0,06); P = 0,0037		-0,10 (0,06); P = 0,0773					
Serrement de poitrine	-0,16 (0,05); P = 0,0014		-0,13 (0,05); P = 0,0107					
Différence moyenne jour 337 (ET); valeur P							PI	
Respiration sifflante	-0,24 (0,05); P < 0,0001		-0,19 (0,05); P = 0,0003					
Essoufflement	-0,16 (0,05); P = 0,0027		-0,19 (0,05); P = 0,0006					
Toux	-0,16 (0,06); P = 0,0037		-0,10 (0,06); P = 0,0773					
Serrement de poitrine	-0,16 (0,05); P = 0,0014		-0,13 (0,05); P = 0,0107					
Abandons, n (%)	55 (16,6)	91 (28,5)	60 (17,8)	114 (34,1)	318 (16,0)	373 (18,6)	1 306 (22,9)	1 287 (22,6)
II, n (%)	240 (72,3)	236 (74,0)	265 (78,4)	266 (79,6)	1 369 (70,1)	1 361 (69,3)	3 701 (64,9)	3 727 (65,5)
IIG, n (%)	45 (13,6)	54 (16,9)	63 (18,6)	56 (16,8)	342 (17,5)	336 (17,1)	1 846 (32,4)	1 842 (32,4)
ACEI, n (%)	31 (9,3)	47 (14,7)	36 (10,7)	74 (22,2)	136 (7,0)	149 (7,6)	468 (8,2)	498 (8,8)

ACEI = abandon pour cause d'effets indésirables; CV = cardiovasculaire; ET = erreur type; ÉT = écart type; IC = intervalle de confiance; II = incident indésirable; IIG = incident indésirable grave; MPOC = maladie pulmonaire obstructive chronique; PI = pas indiqué; PL = placebo; Pts = patients; QVLS = qualité de vie liée à la santé; RaR = rapport de risque; RC = rapport de cotes; RR = risque relatif; SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire; Tio H 18 = Spiriva HandiHaler 18 µg par jour; Tio R 5 = Spiriva Respimat 5 µg par jour VEMS = volume expiratoire maximal par seconde.

^aDans l'étude 205.452, les décès liés à la MPOC sont les décès rapportés dans la catégorie organique systémique des troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux.

^bLa non-infériorité entre Tio R 5 et Tio H 18 était établie si la limite supérieure de l'IC à 95 % du rapport de risque était au-dessous de 1,25, marge de non-infériorité déterminée au préalable.

^cEn ce qui a trait aux études 205.254 et 205.255, les résultats sur les poussées de MPOC proviennent d'une analyse des données regroupées des essais cliniques.

^dDans les études 205.254 et 205.255, seule la moyenne initiale commune non ajustée est mentionnée.

^ePour ce qui est des études 205.254 et 205.255, la valeur entre parenthèses est l'ÉT, et pour l'étude 205.372, la valeur entre parenthèses est l'ET.

^fLa non-infériorité entre Tio R 5 et Tio H 18 était établie si la limite inférieure de l'IC à 95 % de la différence absolue de VEMS minimal était au-dessus de -0,50 l, marge de non-infériorité déterminée au préalable.

Note : Les études 205.254 et 205.255 ne disent rien de la gravité des poussées de la maladie et les études 205.372 et 205.452 ne mesurent pas les symptômes de la MPOC.

Sources : Rapports d'étude clinique 205.254⁴, 205.255⁵, 205.372¹³, 205.452¹⁴ et Bateman et coll., 2010¹⁵