



numéro 35  
juillet 2002

# Le tiotropium : un substitut potentiel à l'ipratropium dans le traitement de la BPCO

### Sommaire

- ✓ **Dans le traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), le tiotropium en inhalation produit un effet bronchodilatateur soutenu pendant 24 heures.**
- ✓ **Des données probantes révèlent que le tiotropium à raison de 18 µg une fois par jour est plus efficace que le bromure d'ipratropium à la dose de 40 µg quatre fois par jour dans le traitement de la BPCO, comme le démontrent l'amélioration de la fonction pulmonaire et de la qualité de vie liée à la maladie dyspnéique, et la réduction de l'hospitalisation pour motif de BPCO.**
- ✓ **La sécheresse de la bouche est plus fréquente avec le tiotropium qu'avec l'ipratropium.**

### La technologie

Le tiotropium (Spiriva; Ba679BR) est un nouveau bronchodilatateur anticholinergique à action prolongée, administré par inhalation. Par sa structure, le composé est apparenté au bromure d'ipratropium<sup>1</sup>. Comparé à ce dernier dont la durée d'action va de six à huit heures, le tiotropium produit un effet d'une durée minimale de 24 heures. Le mécanisme d'action du médicament tient à sa liaison aux récepteurs muscariniques M<sub>3</sub> et M<sub>1</sub> dans les muscles lisses des bronches<sup>1</sup>. Des études *in vitro* indiquent que le médicament se libère des récepteurs M<sub>3</sub> et M<sub>1</sub> 100 fois plus lentement que ne le fait le bromure d'ipratropium. Boehringer Ingelheim a mis au point le médicament<sup>2</sup>, et a conclu avec Pfizer une entente de promotion commune du médicament<sup>3</sup>.

### Stade de la réglementation

En juin 2002, la mise sur le marché du tiotropium n'était toujours pas autorisée au Canada. Boehringer Ingelheim a présenté une demande de nouveau médicament à la Direction des produits thérapeutiques de Santé Canada (entretien personnel avec Carole Bradley-Kennedy,

Boehringer Ingelheim, Burlington (Ontario), le 30 avril 2002) et à la Food and Drug Administration aux États-Unis<sup>4</sup>, en quête de l'approbation de l'utilisation du médicament dans le traitement de la BPCO. À l'heure actuelle, les Pays-Bas, la Nouvelle-Zélande, les Philippines, la Slovaquie et le Mexique ont autorisé l'utilisation du tiotropium dans le traitement d'entretien de la BPCO. Boehringer Ingelheim a également obtenu l'aval du marché européen en vertu de l'accord de reconnaissance mutuelle<sup>5</sup>.

### Groupe cible

La BPCO englobe une gamme de maladies respiratoires caractérisées par la toux chronique, l'expectoration accrue (bronchite), l'essoufflement (dyspnée), la diminution du débit d'air et l'altération des échanges gazeux (emphysème)<sup>6</sup>. D'après les données statistiques de 1998-1999, la prévalence de la bronchite et de l'emphysème chez les personnes du groupe d'âge de 45 à 64 ans et chez les personnes ≥ 65 ans est respectivement de 2,4 % et de 5,8 %<sup>7</sup>. La BPCO a d'énormes répercussions sur le système de santé canadien<sup>8</sup>. En 1997, la durée moyenne du séjour hospitalier pour cause de BPCO était de 10,5 jours<sup>9</sup>. En 1998, 5 398 hommes et 3 643 femmes sont décédés des suites de la BPCO; 4 % de tous les décès au Canada.

### Pratique courante

En vertu des lignes directrices sur le traitement de la BPCO de la Société canadienne de thoracologie, le traitement de première intention en présence de symptômes d'apparition régulière consiste en la combinaison du bromure d'ipratropium, à la dose de deux à quatre inhalations trois ou quatre fois par jour, et d'un agoniste β<sub>2</sub> de courte durée d'action utilisé au besoin<sup>10</sup>. Si l'agoniste β<sub>2</sub> à courte durée d'action est utilisé fréquemment ou si les symptômes sont accentués en soirée ou en début de journée, il peut s'avérer utile de prescrire un agoniste β<sub>2</sub> de longue durée d'action (salmétérol ou formotérol) en administration deux fois par jour. À noter que les agonistes β<sub>2</sub> de longue durée d'action (salmétérol ou formotérol) ne sont d'aucune

utilité en phase d'exacerbation de la maladie. Quant aux lignes directrices Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), publiées dernièrement, elles sont moins normatives à l'égard de la prise en charge des symptômes d'apparition régulière en proposant dans ce cas les agonistes  $\beta_2$ , les anticholinergiques ou les méthylxanthines, en fonction de « la disponibilité du médicament et de la réaction individuelle sur les plans du soulagement symptomatique et de l'apparition d'effets indésirables »<sup>11</sup>.

## Administration et coût

Dans les diverses études cliniques, le tiotropium est utilisé à la dose de 18  $\mu\text{g}$  une fois par jour en inhalation<sup>12-15</sup>. Le médicament est administré à l'aide d'un inhalateur à poudre sèche. Son coût est encore inconnu puisqu'il n'est pas présent sur le marché nord-américain.

## Taux d'utilisation

Les données probantes mettant en évidence l'efficacité pratique supérieure du tiotropium par rapport au bromure d'ipratropium, la diffusion et la mise en application des lignes directrices du Canadian Respiratory Review Panel et l'entente de promotion commune conclue avec Pfizer qui laisse entrevoir une croissance des ventes mondiales de l'ordre de 20 % en 2002<sup>16</sup>, sont tous des facteurs qui inciteront à choisir le tiotropium à titre de traitement médicamenteux de première intention dans la prise en charge de la BPCO stable.

En vertu de renseignements provenant d'IMS Health, le nombre d'ordonnances, rédigées en cabinet privé, de salmétérol et de formotérol dans le traitement de la BPCO a augmenté respectivement de 1 150 % et de 1 975 % dans la période allant de 1996 à 2001.

L'organisme estime que, en 2001, le nombre d'ordonnances d'ipratropium dans le traitement de la BPCO, rédigées en cabinet privé, s'élève à 260 000. Si l'on tient compte des préparations mixtes (ipratropium/salbutamol), ce nombre passe à 635 000 pour représenter 25 % de tous les médicaments utilisés dans le traitement de la BPCO. Dans ce contexte, l'usage du tiotropium pourrait se répandre très rapidement au Canada.

## Activités dans le domaine

Dans le traitement de la BPCO, les anticholinergiques sont considérés comme des médicaments de premier recours<sup>1,10</sup>. En ce moment, le tiotropium est le seul nou-

vel anticholinergique à l'étude dans le traitement de cette maladie<sup>17</sup>. Dernièrement, les agonistes  $\beta_2$  de longue durée salmétérol et formotérol ont été approuvés dans cette indication au Canada. Parmi les autres nouveaux médicaments en cours de mise au point pour le traitement de la BPCO, mentionnons les inhibiteurs sélectifs de la phosphodiesterase-4, Cilomilast et Roflumilast<sup>17</sup>.

## Données probantes

*Tiotropium contre placebo* : Un essai clinique de détermination de la dose, d'une durée de quatre semaines, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlé par placebo (n=35) évalue diverses doses de tiotropium [4,5  $\mu\text{g}$  (n=34), 9  $\mu\text{g}$  (n=33), 18  $\mu\text{g}$  (n=33) et 36  $\mu\text{g}$  (n=34) une fois par jour] chez 169 personnes souffrant de BPCO<sup>18</sup>. L'utilisation au besoin de salbutamol est autorisée en plus de la théophylline, de corticostéroïdes, en inhalation ou en administration orale (à une dose équivalant à 10 mg par jour de prednisolone) durant l'essai. À toutes les doses étudiées, le tiotropium améliore de façon notable le VEMS [volume expiratoire maximal en une seconde], mesuré de 20 à 24 heures après la dernière dose et juste avant la dose suivante, le VEMS de pointe, le VEMS moyen six heures après la dose, la capacité vitale et le débit maximal expiratoire. L'amélioration des divers paramètres d'évaluation n'est pas reliée à la dose. L'écart moyen, accompagné de l'intervalle de confiance de 95 % (IC de 95 %), du VEMS en période de creux entre le tiotropium à la dose de 18  $\mu\text{g}$  une fois par jour (la dose utilisée dans la plupart des essais cliniques) et le placebo est de 150 ml (IC de 95 % : 37; 263). Dans l'ensemble, le profil d'innocuité du tiotropium est semblable à celui du placebo. Le nombre d'abandons dans les divers groupes d'intervention est de sept (les renseignements concernant les groupes en particulier ne sont pas mentionnés).

Une étude rend compte des résultats combinés de deux essais cliniques identiques, d'une durée d'un an, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlés par placebo, comparant l'efficacité du tiotropium à raison de 18  $\mu\text{g}$  une fois par jour (n=550) et le placebo (n=371)<sup>14</sup>. L'utilisation d'un agoniste  $\beta_2$  de courte durée d'action en intermittence, de théophylline à une dose stable ou de glucocorticoïdes, en inhalation ou en administration orale à une dose équivalant à 10 mg par jour de prednisone, est autorisée pendant toute la durée de l'essai. Aux divers moments d'évaluation, l'amélioration du VEMS en période de creux attribuable au tiotropium par rapport au placebo va de 120 ml (IC de 95 % : 100; 140) à 150 ml (IC de 95 % : 110; 190). Par comparaison au placebo, d'autres paramètres d'évaluation connaissent

une amélioration sous l'effet du tiotropium, comme l'atténuation, de portée clinique, de la dyspnée (index d'évolution de la dyspnée  $\geq 1$ ) [RIA de 1,41; IC de 95 % : 1,07; 1,85], une amélioration également de portée clinique (d'au moins quatre unités) de la qualité de vie évaluée par le St. George's Respiratory Questionnaire (RIA de 2,26; IC de 95 % : 1,71; 2,98) et une diminution des hospitalisations pour cause d'exacerbation de la BPCO [RIA de 0,55; IC de 95 % : 0,33; 0,92]. Par contre, il n'y a pas de différence notable entre les deux groupes sous l'angle du nombre de patients éprouvant au moins une exacerbation de BPCO [RIA de 0,78; IC de 95 % : 0,59; 1,02]. La fréquence de la sécheresse buccale est plus élevée dans le groupe du tiotropium que dans le groupe du placebo (RIA de 6,88; IC de 95 % : 3,52; 13,41). Le nombre de décès (sept dans chacun des groupes) et l'incidence des effets indésirables graves [groupe du tiotropium : 99 (18 %) contre le groupe du placebo : 78 (21 %)] sont sensiblement les mêmes dans les deux groupes. À noter que le compte rendu ne précise pas la définition d'un effet indésirable grave.

*Tiotropium contre ipratropium* : Une étude présente les résultats combinés de deux essais cliniques identiques d'une durée d'un an, multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu, comparant l'efficacité et l'innocuité du tiotropium à la dose de 18 µg une fois par jour (n=356) et du bromure d'ipratropium à raison de 40 µg quatre fois par jour (n=179)<sup>15</sup>. Le protocole des essais autorise l'usage du salbutamol au besoin, de la théophylline, de corticostéroïdes, en inhalation ou en administration orale (à une dose équivalant à 10 mg par jour de prednisolone). Par rapport à l'ipratropium, le tiotropium amène une amélioration notable (dès le premier jour suivant le moment de référence) du VEMS en période de creux (120 ml contre -30 ml; p<0,001) et de la capacité vitale en période de creux (320 ml contre 110 ml; p<0,05). Les personnes aux prises avec au moins une exacerbation de la BPCO sont en moins grand nombre dans le groupe du tiotropium que dans le groupe de l'ipratropium (RIA de 0,64; IC de 95 % : 0,44; 0,92). Par rapport aux personnes du groupe de l'ipratropium, les personnes du groupe du tiotropium sont plus nombreuses à bénéficier d'une amélioration de portée clinique de la dyspnée (index d'évolution de la dyspnée  $\geq 1$ ) (RIA de 2,05; IC de 95 % : 1,32; 3,20) et d'une amélioration également de portée clinique (au moins quatre unités) de la qualité de vie évaluée par le St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) (RIA de 1,92; IC de 95 % : 1,38; 2,89). La fréquence de la sécheresse de la bouche est plus élevée dans le groupe

du tiotropium que dans le groupe de l'ipratropium (12,1 % contre 6,1 %; p=0,03). Le nombre de décès [tiotropium 9/356 (2,5 %) contre ipratropium 3/179 (1,7 %)] et la fréquence des effets indésirables graves provoquant l'interruption du traitement [tiotropium 36/356 (10,1 %) contre ipratropium 23/179 (12,8 %)] sont sensiblement les mêmes dans les deux groupes.

*Tiotropium contre salmétérol* : Deux résumés de conférence présentent les résultats d'une étude d'une durée de six mois comparant l'efficacité du tiotropium à la dose de 18 µg une fois par jour (n=209), du salmétérol à raison de 50 µg deux fois par jour (n=213) et du placebo (n=201)<sup>12,13</sup>. Le tiotropium se révèle d'efficacité supérieure à celle du salmétérol en ce qui concerne l'amélioration de la fonction pulmonaire (par rapport au moment de référence) comme l'illustre le VEMS en période de creux (écart moyen de 52 ml; IC de 95 % : 13; 91), la capacité vitale en période de creux (écart moyen de 110 ml; IC de 95 % : 32; 188), le VEMS moyen (de 0 à 12 heures) (écart moyen de 77 ml; IC de 95 % : 34; 120) et le VEMS en période de pointe (intervalle de zéro à trois heures) (écart moyen de 83 ml; IC de 95 % : 38; 128)<sup>13</sup>. Par rapport au placebo, tant le tiotropium que le salmétérol amènent une amélioration de portée clinique de la dyspnée (nombre de personnes dont l'index d'évolution de la dyspnée est  $\geq 1$ ). (Tiotropium contre placebo : RIA de 2,08; IC de 95 % : 1,37; 3,17; salmétérol contre placebo : RIA de 1,56; IC de 95 % : 1,02; 2,38)<sup>12</sup>.

## Questions d'implantation

Le tiotropium pourrait prendre la place du bromure d'ipratropium à titre de traitement médicamenteux de première intention recommandé dans la prise en charge de longue durée de la BPCO en raison de la commodité de sa posologie et de son efficacité supérieure. C'est un fait admis que la fidélité au régime thérapeutique est accrue lorsque celui-ci est administré une fois par jour plutôt qu'en de multiples doses quotidiennes<sup>19</sup>. À noter, cependant, que l'innocuité à longue échéance du médicament est encore indéterminée et que l'apparition d'effets indésirables comme la sécheresse de la bouche peut compromettre son utilisation chez certains patients.

À l'heure actuelle, on ne sait pas encore si cet avantage se traduira par des économies globales pour le système de santé; dès que le prix du tiotropium sur le marché canadien sera disponible, il sera possible de préciser cet aspect.

## Références

1. Barnes PJ. Tiotropium bromide. **Expert Opin Invest Drugs** 2001;10(4):733-40.
2. **Boehringer Ingelheim receives first marketing authorization for SPIRIVA® (TIOTROPIUM): authorities in the Netherlands grant marketing authorization - approval from New Zealand also expected in the near future** [press release]. Ingelheim: Boehringer Ingelheim; 2002 Oct 17. Available: [http://www.boehringer-ingelheim.ca/news\\_releases/2001-10-17.htm](http://www.boehringer-ingelheim.ca/news_releases/2001-10-17.htm) (accessed 2002 Mar 7).
3. **Boehringer Ingelheim, Pfizer to jointly market once-a-day SPIRIVA® for chronic obstructive pulmonary disease** [press release]. Ingelheim; New York: Boehringer Ingelheim; 2002 Apr 11. Available: [http://www.boehringer-ingelheim.ca/news\\_releases/2001-04-11.htm](http://www.boehringer-ingelheim.ca/news_releases/2001-04-11.htm) (accessed 2002 Mar 12).
4. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. submits new drug application in U.S. for SPIRIVA (Tiotropium). **BioSpace** [serial online] 2001 Dec 18. Available: [http://www.biospace.com/news\\_story.cfm?StoryID=7336315&full=1](http://www.biospace.com/news_story.cfm?StoryID=7336315&full=1) (accessed 2002 Mar 12).
5. **Boehringer Ingelheim receives European approval of spiriva for the treatment of COPD** [press release]. Ingelheim: Boehringer Ingelheim; 2002 Apr 18. Available: [http://www.boehringer-ingelheim.ca/news\\_releases/2002-04-18.htm](http://www.boehringer-ingelheim.ca/news_releases/2002-04-18.htm) (accessed 2002 May 31).
6. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. **N Engl J Med** 2000;343(4):269-80.
7. Health in mid-life. **Health Rep** 1999;11(3):35-46.
8. Breathe easy: a guide to living with COPD. In: **Diseases A - Z** [database online]. Ottawa: The Lung Association - L'Association Pulmonaire; 2002. Available: <http://www.lung.ca/copd/intro/impact.html> (accessed 2001 Sep 14).
9. Respiratory disease in Canada. In: **Depository Services Program** [database online]. Ottawa: Canadian Institute for Health Information; 2001. Available: <http://dsp-psd.pwgsc.gc.ca/Collection/H39-593-2001E.pdf> (accessed 2002 Feb 22).
10. Canadian Respiratory Review Panel. **Guidelines for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)**. 1st. Toronto: Optimal Therapy Initiative; 1998.
11. National Heart, Lung, and Blood Institute, World Health Organization. **Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: executive summary** [NIH Publication No.2701A]. [Bethesda, MD]: National Institutes of Health; 2001.
12. Brusasco V, Thompson P, Vincken W, Lee A, Towse L, Witek TJ. Improvement of dyspnoea following of six months treatment with tiotropium but not with salmeterol in patients with COPD [poster]. **European Respiratory Society 11th Annual Congress**; 2001 Sep 22-26; Berlin. Poster P286. Available: [http://eqx.ersnet.org:8888/public/prg\\_congres.abstract?ww\\_i\\_presentation=472](http://eqx.ersnet.org:8888/public/prg_congres.abstract?ww_i_presentation=472) (accessed 2002 May 14).
13. Donohue JF, van Noord JA, Langley SJ, Lee A, Kesten S, Towse LJ. Superior bronchodilation of once daily tiotropium compared to twice daily salmeterol in patients with COPD [poster]. **European Respiratory Society 11th Annual Congress**; 2001 Sep 22-26; Berlin. Poster P289. Available: [http://eqx.ersnet.org:8888/public/prg\\_congres.abstract?ww\\_i\\_presentation=472](http://eqx.ersnet.org:8888/public/prg_congres.abstract?ww_i_presentation=472) (accessed 2002 May 14).
14. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner A, San Pedro G, ZuWallack RL, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. **Eur Respir J** 2002;19(2):217-24.
15. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, Bantje TA, Kesten S, Kordecki L, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. **Eur Respir J** 2002;19(2):209-16.
16. Boehringer Ingelheim pins hope on Spiriva. **Pharmafocus** [serial online] 2002 Apr 10. Available: <http://www.pharmafile.com/Pharmafocus/News/story.asp?SID=2276> (accessed 2002 Jun 6).
17. Rennard SI. New therapeutic drugs in the management of chronic obstructive pulmonary disease. **Curr Opin Pulm Med** 2002;8(2):106-11.
18. Littner MR, Ilowite JS, Tashkin DP, Friedman M, Serby CW, Menjoge SS, et al. Long-acting bronchodilation with once-daily dosing of tiotropium (Spiriva) in stable chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med** 2000;161(4 Pt 1):1136-42.
19. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. **Clin Ther** 2001;23(8):1296-310.

Ce résumé a été préparé par **Vijay K. Shukla, B. Pharm., M. Sc., Ph. D., OCCETS**, et a été critiqué par des pairs :

**Malcolm King, Ph. D.**

Groupe de recherche pulmonaire  
Université de l'Alberta

**Robert Dales, M.D., M. Sc.**

Professeur de médecine et chef du service de pneumologie, Université d'Ottawa et Hôpital d'Ottawa

**Muhammad Mamdani, Pharm. D., M.A., M.P.H.**

Institut de recherche en services de santé, North York (Ontario)

ISSN 1488-6332 (en ligne)

ISSN 1486-2972 (imprimé)

Numéro de la convention

de poste-publications : 40026386