



- Dénomination générique** (commerciale) : le bromure de tiotropium (Spiriva®), la combinaison de propionate de fluticasone et de xinafoate de salmétérol (Advair®) et l'association de budésonide et de formotérol (Symbicort®).
- Fabricant** : Boehringer Ingelheim (Spivira®), GlaxoSmithKline (Advair®) et AstraZeneca (Symbicort®).
- Indication** : La trithérapie par l'adjonction d'un corticostéroïde en inhalation (CSI) et d'un agoniste des récepteurs adrénergiques bêta ( $\beta_2$ ) à action prolongée (ABAP) au tiotropium en traitement de fond est à l'étude dans la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) stable.
- État actuel** : Au Canada, le tiotropium est indiqué dans le traitement d'entretien de la MPOC<sup>1</sup>, Advair® est également d'usage autorisé dans le traitement d'entretien de la MPOC<sup>2</sup>, tandis que Symbicort® est indiqué dans le traitement de l'asthme<sup>3</sup>.
- Description** : Anticholinergique à action prolongée, le tiotropium se présente sous forme de poudre à inhaler. Il bloque les récepteurs muscariniques des muscles lisses des voies respiratoires et ainsi produit une bronchodilatation. Les combinaisons de fluticasone et de salmétérol et de budésonide et de formotérol, qui réunissent un CSI et un ABAP, se présentent également sous forme de poudre à inhaler. À noter que l'association de fluticasone et de salmétérol est disponible de plus en aérosol doseur. Vu que l'anticholinergique et l'agoniste  $\beta_2$  exercent leur effet bronchodilatateur selon un mécanisme d'action différent, cette association recèle la possibilité d'une synergie, donc d'un effet plus grand que celui produit par l'un ou l'autre des médicaments seul<sup>4</sup>.
- Traitements existants** : Les bronchodilatateurs constituent la pierre angulaire du traitement médicamenteux de la MPOC. La Société canadienne de thoracologie (SCT) a élaboré ses lignes directrices du traitement bronchodilatateur dans la MPOC en fonction de la symptomatologie<sup>5</sup>. Ainsi, ces lignes directrices préconisent l'utilisation d'un agoniste  $\beta_2$  à courte durée d'action en présence de symptômes intermittents. Quand les symptômes persistent, le bronchodilatateur à action prolongée, tel le tiotropium, le salmétérol ou le formotérol, est indiqué. Lorsque les symptômes tenaces sont modérés ou graves et qu'ils sont couplés à une intolérance à l'effort, les lignes directrices recommandent d'associer le tiotropium et un ABAP pour obtenir une bronchodilatation optimale. Si l'essoufflement perdure malgré le traitement bronchodilatateur optimal, la SCT est d'avis de combiner un CSI et un ABAP pour améliorer le soulagement symptomatique. Plus récemment, les lignes directrices de Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) proposent un traitement médicamenteux séquentiel, modulé selon la gravité de la maladie<sup>6</sup>.

# Médicament émergent

## LA TRITHÉRAPIE DANS LA MPOC

OFFICE CANADIEN DE  
COORDINATION DE L'ÉVALUATION  
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ



### Coût :

Médicament	Dose	Coût
Spivira <sup>®7</sup> (tiotropium)	18 µg	2,10 \$ la gélule
Advair <sup>®</sup> Diskus <sup>8</sup> (fluticasone et salmétérol)	50 µg/100 µg	73,82 \$ (60 doses)
	50 µg/250 µg	88,37 \$ (60 doses)
	50 µg/500 µg	125,45 \$ (60 doses)
Advair <sup>®</sup> aérosol-doseur <sup>8</sup>	25 µg/125 µg	88,37 \$ (120 doses)
	25 µg/250 µg	125,45 \$ (120 doses)
Symbicort <sup>®8</sup> (budésonide et formotérol)	100 µg/6 µg	60 \$ (120 doses)
	200 µg/6 µg	78 \$ (120 doses)

### Données probantes :

L'essai clinique SPRUCE (SPiRiva Usual CarE) étudie l'efficacité du tiotropium lorsqu'il s'ajoute au traitement médicamenteux de fond par un CSI et un ABAP. D'une durée de 12 semaines, l'essai clinique contrôlé et randomisé (ECR) à double insu compte 395 participants souffrant de MPOC stable, qui sont répartis de façon aléatoire dans les groupes du tiotropium en inhalation (18 µg une fois par jour) et du placebo. Pendant l'essai, 63 % des participants poursuivent le traitement de fond par le CSI et 29 % sont également traités par un ABAP. Les résultats préliminaires ont été présentés à des réunions de l'American Thoracic Society en mai 2005. Dans le groupe sous CSI et ABAP, le volume expiratoire maximal à la seconde (VEMS) et la capacité vitale forcée (CVF) en fin de dose au jour 85 sont améliorés de façon statistiquement significative sous l'effet du tiotropium par rapport au placebo<sup>9</sup>.

L'essai clinique Canadian Optimal Therapy of COPD est un ECR multicentrique à double insu dont l'objectif consiste à déterminer la combinaison de médicaments en inhalation la plus efficace dans la MPOC modérée ou grave<sup>10</sup>. Les 432 participants seront répartis au hasard dans trois groupes d'intervention en parallèle : le tiotropium (18 µg) et l'association de fluticasone et de salmétérol (250 µg/bouffée et 25 µg/bouffée; deux bouffées deux fois par jour); le tiotropium (18 µg) et le salmétérol (25 µg/bouffée; deux bouffées deux fois par jour); le tiotropium (18 µg) et le placebo en aérosol-doseur. Les participants auront la possibilité d'inhaler du salbutamol au besoin. Le recrutement durera 18 mois, et les participants seront suivis pendant 12 mois après la randomisation. Le principal paramètre d'intérêt est le nombre de personnes aux prises avec une exacerbation. Au chapitre des paramètres d'intérêt secondaires figurent l'évolution de la qualité de vie liée à la maladie et de la dyspnée, le nombre total d'hospitalisations et les variations absolue et relative du VEMS et de la CVF.

Un autre ECR, étude de validation de principe au Royaume-Uni, évalue le tiotropium en thérapie d'appoint à l'association de budésonide et de formotérol en inhalation chez 25 personnes atteintes de MPOC. Bien que l'essai soit achevé, les résultats ne sont pas encore connus<sup>11</sup>.



**Effets indésirables :** L'adjonction du tiotropium à des médicaments couramment prescrits dans la MPOC, comme des bronchodilatateurs sympathomimétiques et des corticostéroïdes en inhalation, ne semble pas provoquer d'effets indésirables accrus<sup>1</sup>.

**Commentaire :** L'analyse dans le cadre de l'essai SPRUCE indique que l'adjonction de tiotropium à la bithérapie par un CSI et un ABAP serait avantageuse dans la MPOC. Avant de pouvoir se prononcer définitivement sur l'utilité de la trithérapie dans cette population, il faudra attendre les conclusions de l'essai clinique Canadian Optimal Therapy of COPD, conçu pour évaluer cette polythérapie en particulier. Il importera de déterminer l'influence de la trithérapie sur des paramètres de portée clinique, tels la fréquence des exacerbations et le nombre de séjours hospitaliers, et de préciser la corrélation entre cette influence et les changements spirométriques.

- Références :**
1. *SPIRIVA®: tiotropium bromide monohydrate capsules for oral inhalation* [product monograph]. Burlington (ON): Boehringer Ingelheim; 2005. Available: <http://www.boehringer-ingelheim.ca/ethical/products/pm/Spiriva.pdf> (accessed 2005 Nov 1).
  2. *ADVAIR® DISKUS®: salmeterol xinafoate/fluticasone propionate, dry powder for inhalation. ADVAIR®: salmeterol xinafoate/fluticasone propionate inhalation aerosol* [product monograph]. Mississauga (ON): GlaxoSmithKline; 2005. Available: [http://www.gsk.ca/en/products/prescription/advair\\_pm.pdf](http://www.gsk.ca/en/products/prescription/advair_pm.pdf) (accessed 2005 Nov 18).
  3. *SYMBICORT® TURBUHALER®: budesonide/formoterol fumarate dihydrate* [product monograph]. Mississauga (ON): AstraZeneca Canada Inc; 2005. Available: [http://www.astrazeneca.ca/documents/ProductPortfolio/SYMBICORT\\_PM\\_en.pdf](http://www.astrazeneca.ca/documents/ProductPortfolio/SYMBICORT_PM_en.pdf) (accessed 2005 Nov 1).
  4. Cazzola M, di Marco F, Santus P, Boveri B, Verga M, Matera MG, et al. The pharmacodynamic effects of single inhaled doses of formoterol, tiotropium and their combination in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2004;17(1):35-9.
  5. O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, Hernandez P, Marciniuk D, Balter M, et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease--2003. *Can Respir J* 2003;10 Suppl A:11A-65A.
  6. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (based on an April 1998 NHLBI/WHO workshop): updated 2005*. Washington: The Initiative; 2005. Available: <http://www.goldcopd.com/download.asp?intId=231> (accessed 2005 Oct 19).
  7. Patented Medicines Review Board. Report on new patented drugs: Spiriva. Ottawa: The Board; 2003. Available: <http://www.pmprb-cepmb.gc.ca/CMFiles/pm03-Spiriva-e21NIV-12112003-130.pdf> (accessed 2005 Nov 1).
  8. *PPS pharma publication: buyers guide*. Moncton (NB): Total Pricing System; 2005 Jul.
  9. Price D, Sarno M, Lee A, Viel K, Freeman D. SPiRiva Usual CaRe - tiotropium in a UK primary care COPD population receiving other regular inhaled treatment [poster]. American Thoracic Society Meeting; 2005 May 22; San Diego (CA). Poster no F26.



10. Aaron SD, Vandemheen K, Fergusson D, Fitzgerald M, Maltais F, Bourbeau J, et al. The Canadian Optimal Therapy of COPD Trial: design, organization and patient recruitment. *Can Respir J* 2004;11(8):581-5.
11. A proof of concept study to evaluate tiotropium as add-on therapy to inhaled budesonide/formoterol combination in COPD. In: *National Research Register* [database online]. Oxford (UK): Update Software on behalf of the Department of Health; 2005. N0405133596. Available: <http://www.nrr.nhs.uk/ViewDocument.asp?ID=N0405133596> (accessed 2005 Nov 1).

Cette publication met en relief des technologies médicales qui ne sont pas encore répandues au Canada, susceptibles d'exercer une incidence de taille sur le système de santé. Le contenu reflète l'expérience préliminaire concernant la technologie en question; toutefois d'autres faits démontrés à son sujet viendront probablement s'ajouter à l'avenir. Ces sommaires ne sont pas conçus pour tenir lieu d'expertise médicale professionnelle. Les renseignements techniques sont rassemblés à titre de service d'information offert aux personnes participant à la planification et à la prestation des soins au Canada.

Ces résumés n'ont pas été critiqués à l'externe par des pairs.

La production de ce rapport a été rendue possible par l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau Brunswick, de la Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Ontario, de la Saskatchewan et du Yukon. L'Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé assume l'entière responsabilité de la forme finale et du contenu de ce rapport. Les opinions exprimées dans ce rapport ne représentent pas forcément celles du Santé Canada ou de gouvernements provinciaux ou territoriaux.

ISSN 1496-9521 (en ligne seulement)