

Étude SPARK : Quelle est la place de l'association indacatérol-glycopyrronium dans le traitement de la MPOC?

Denis Dao^{1,2,3}, Pharm.D., M.Sc., Zinphon Ngan^{2,4,5}, Pharm.D., M.Sc.,

Mohammad El-Sakkary^{2,3,4}, B. Pharm, M.Sc., BCOP

¹Résident en pharmacie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

²Candidat à la Maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction de l'article, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

³Pharmacien, Hôpital général Juif Sir Mortimer B. Davis Montréal (Québec) Canada;

⁴Résident en pharmacie, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada;

⁵Pharmacien, Centre universitaire de santé McGill Hôpital Royal Victoria (CUSM), Montréal (Québec) Canada

Reçu le 24 octobre 2014; Accepté après révision par les pairs le 8 février 2015

Titre : Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:199-209¹.

Auteurs : Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Fowler Taylor A et coll.

Commanditaires : Novartis Pharma AG a commandité l'étude et a subventionné les ressources professionnelles de rédaction médicale.

Cadre de l'étude : La maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) est la quatrième cause de mortalité au Canada². Selon les nouvelles lignes directrices de la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) publiées en 2014, l'association d'un corticostéroïde inhalé (CSI) avec un bêta agoniste à longue durée d'action (BALA) représente l'un des traitements de première intention pour les patients qui ont une MPOC de stade C ou D et au moins deux exacerbations annuelles de la maladie (ou au moins une nécessitant une hospitalisation)³. L'association d'un anticholinergique à longue durée d'action (ACLA) et d'un BALA représente une autre option thérapeutique pour ces mêmes stades. Plusieurs études ont démontré l'efficacité des BALA et des ACLA en monothérapie pour réduire les taux d'exacerbations et améliorer la qualité de vie^{4,5}. L'association de deux bronchodilatateurs à longue durée d'action qui possèdent des mécanismes d'action différents serait plus efficace que l'usage d'un seul pour améliorer la qualité de vie⁶. Même si l'association d'un BALA avec un ACLA est une pratique courante dans le but d'améliorer la dyspnée et la tolérance à l'effort des patients atteints d'une MPOC, il existe peu de données probantes sur l'efficacité d'une telle association pour diminuer les exacerbations aiguës de la MPOC (EAMPOC). L'objectif de cet essai clinique était de déterminer si l'utilisation d'un dispositif combinant deux bronchodilatateurs à longue durée d'action était supérieure à celle d'un dispositif ne contenant qu'un seul bronchodilatateur à longue durée d'action pour diminuer le nombre d'EAMPOC modérées ou sévères pour les patients atteints d'une MPOC stable sévère ou très sévère (voir tableau I).

Protocole de recherche : Étude clinique multicentrique à répartition aléatoire, à double insu, avec trois groupes de traitement non contrôlés par placebo : le QVA149 (glycopyrronium et indacatérol), le glycopyrronium et le tiotropium. Le groupe tiotropium ne fonctionnait pas à l'insu des patients et des chercheurs, contrairement aux autres groupes de traitement. La répartition aléatoire a été stratifiée selon le statut tabagique (actuel ou ancien) et l'usage de corticostéroïdes inhalés.

Les auteurs ont déterminé qu'il fallait une taille d'échantillon de 2 198 patients traités pendant une moyenne de 17 mois (3 112 patients-années) pour obtenir une puissance de 84 % à détecter une réduction de 20 % du taux annualisé d'EAMPOC dans le groupe QVA149 comparativement au groupe recevant une monothérapie de glycopyrronium ($\alpha = 0,05$, test bilatéral).

Lors d'une journée de recrutement préliminaire, les chercheurs ont ajusté au besoin la pharmacothérapie de la MPOC. L'usage des CSI se poursuivait durant l'étude. Les BALA, les ACLA et la théophylline étaient supprimés au moins sept jours avant la sélection des participants à l'étude. Ces derniers entraient ensuite dans une période de sélection de 14 jours durant laquelle ils se soumettaient à des tests respiratoires de base. Les patients recevaient un journal de bord électronique qu'ils devaient remplir deux fois par jour afin d'y consigner leurs symptômes et leur usage de bronchodilatateur à courte durée d'action (BACA). Les patients admissibles à l'étude étaient ensuite répartis aléatoirement selon un rapport 1:1:1 pour une durée de traitement de 64 semaines. Une prolongation de la période d'étude à 70 ou 76 semaines a été spécifiée *a priori* dans le protocole si le nombre d'EAMPOC spécifié au préalable n'était pas atteint; dans ce cas, l'équipe de recherche obtenait un deuxième consentement éclairé du patient.

Pour toute correspondance : Denis Dao, Hôpital général juif, 3755, Chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal (Québec) H3T 1E2, CANADA; Téléphone : 514 340-8222, poste 8217; Télécopieur : 514 340-8201; Courriel : denis.dao@hotmail.com

Patients : Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient être d'un âge égal ou supérieur à 40 ans et avoir reçu un diagnostic de MPOC à un stade III ou IV selon les critères GOLD de 2008. De plus, leur volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) après la prise d'un bronchodilatateur devait être inférieur à 50 % de la valeur prédite et leur rapport VEMS/capacité vitale forcée devait être inférieur à 0,70. Au cours des 12 derniers mois, les patients devaient avoir eu au moins un épisode d'EAMPOC ayant nécessité la prise d'un corticostéroïde systémique ou d'un antibiotique. Enfin, les patients devaient être fumeurs ou anciens fumeurs (antécédents d'au moins 10 paquets-années).

L'étude a automatiquement exclu les patients souffrant d'une EAMPOC nécessitant un traitement antibiotique, un corticostéroïde par voie orale ou intraveineuse ou une hospitalisation dans les six semaines précédant la période de recrutement préliminaire ou durant la période de recrutement. Elle a également exclu les patients qui ont présenté un épisode d'EAMPOC durant la période de recrutement (préliminaire ou non) ainsi que ceux qui ont contracté une infection des voies respiratoires dans les quatre semaines précédant la période de recrutement préliminaire. Enfin, l'étude a exclu les patients asthmatiques et ceux ayant besoin d'une utilisation chronique d'oxygénothérapie. Les caractéristiques démographiques des patients sont décrits au tableau II.

Interventions : Les patients ont été répartis de façon aléatoire dans les trois groupes de traitement suivants : QVA149 (indacatérol 110 ug et glycopyrronium 50 ug), glycopyrronium 50 ug ou tiotropium 18 ug. Tous les traitements étaient administrés une fois par jour le matin, avec l'appareil Breezhaler^{MD} pour les deux premiers groupes et avec l'appareil Handihaler^{MD} pour le groupe tiotropium. Deux fois par jour, les patients devaient remplir leur journal électronique, qui leur demandait d'appeler la clinique en cas de symptômes d'EAMPOC. Un suivi téléphonique des symptômes de MPOC et de l'observance quant à la tenue du journal de bord avait lieu toutes les deux semaines.

Tableau I. Sévérité de la MPOC et risque d'EAMPOC selon les critères GOLD

Stade GOLD	Sévérité de la MPOC	Risque d'EAMPOC	VEMS (%)
A	Légère	Faible	≥ 80 %
B	Modérée	Faible	50 – 79 %
C	Sévère	Élevé	30 – 49 %
D	Très sévère	Élevé	< 30 %

Abréviations : EAMPOC : exacerbations aiguës de la maladie pulmonaire obstructive chronique; GOLD : Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; MPOC : maladie pulmonaire obstructive chronique; VEMS : volume expiratoire maximal en une seconde

Tableau II. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus dans l'étude

Caractéristiques	QVA149 (n = 729)	Glycopyrronium (n = 740)	Tiotropium (n = 737)
Âge moyen, années	63,1 ± 8,1	63,1 ± 8,0	63,6 ± 7,8
Hommes, n (%)	556 (76)	542 (73)	553 (75)
Ethnie			
Caucasien, n (%)	594 (81)	605 (82)	613 (83)
Stade			
GOLD C, n (%)	578 (79)	584 (79)	581 (79)
GOLD D, n (%)	150 (21)	155 (21)	156 (21)
EAMPOC au cours de l'année précédente			
1, n (%)	557 (76)	572 (77)	552 (75)
≥ 2, n (%)	164 (22)	155 (21)	174 (24)
Usage d'un CSI, n (%)	546 (75)	557 (75)	559 (76)
Fumeur actif, n (%)	277 (38)	283 (38)	270 (37)
Nombre moyen de paquets-année	45 ± 23	44 ± 23	47 ± 28
VEMS avant la dose (ml)	910 ± 300	900 ± 300	890 ± 300
VEMS après la dose (ml)	1 040 ± 300	1 040 ± 300	1 040 ± 300
VEMS après la dose (% de la valeur prédite)	37 ± 8,1	37,3 ± 8,1	37,4 ± 8,1
Score SGRQ	53 ± 18	52 ± 18	52 ± 17
Usage d'un BACA (inhalations/jour)	5,7 ± 4,6	5,7 ± 5,0	5,5 ± 4,7

Abréviations : BACA : bronchodilatateur à courte action; CSI : corticostéroïde inhalé; EAMPOC : exacerbations aiguës de la maladie pulmonaire obstructive chronique; GOLD : Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; SGRQ : St George's Respiratory Questionnaire; VEMS : volume expiratoire maximal en une seconde

Points évalués : L'objectif primaire de cette étude était de démontrer la supériorité du QVA149 par rapport au glycopyrronium pour réduire le taux annualisé d'EAMPOC modérées ou sévères. Le principal objectif secondaire était de démontrer la supériorité de QVA149 par rapport au tiotropium pour réduire le taux annualisé d'EAMPOC modérées ou sévères.

Une exacerbation était définie par les critères d'Anthonisen, à savoir la présence de deux des symptômes majeurs (dyspnée, expectorations purulentes ou augmentation du volume des expectorations) pendant au moins deux jours consécutifs ou la progression d'un symptôme majeur avec un symptôme mineur (mal de gorge, rhume, fièvre sans autre cause, toux, respiration sifflante) pendant au moins deux jours consécutifs^{7,8}.

Sur l'échelle de la sévérité, une EAMPOC était classifiée en légère si elle ne nécessitait pas la prise de corticostéroïdes par voie systémique ou d'antibiotiques; en modérée si elle nécessitait un traitement avec un corticostéroïde par voie systémique et/ou un antibiotique; en sévère si elle nécessitait une hospitalisation ou un séjour au service des urgences pour une durée de plus de 24 heures. Les autres paramètres secondaires de l'étude étaient la qualité de vie (mesurée d'après le score total obtenu au questionnaire *St George's Respiratory Questionnaire* [SGRQ]), l'usage de BACA, le VEMS avant la dose de médicament et les effets indésirables. Les patients utilisaient leur journal de bord électronique pour consigner leurs symptômes d'exacerbations et l'utilisation de BACA. Un comité externe passait en revue les EAMPOC et les décès.

Résultats : Au total, 2 224 patients provenant de 362 centres de 27 pays différents ont été répartis de façon aléatoire dans les trois groupes de traitement. En ce qui concerne l'objectif primaire, le taux annualisé d'EAMPOC modérée à sévère était de 0,84 (intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %]:0,75-0,94) pour le groupe QVA149 et de 0,95 (IC 95 %:0,85-1,06) pour le groupe glycopyrronium. Le traitement au QVA149 a réduit de 12 % et de façon statistiquement significative le taux annualisé d'EAMPOC modérée à sévère par rapport au traitement au glycopyrronium (rapport de risque [RR]:0,88;IC 95 %:0,77-0,99; $p=0,038$).

En ce qui concerne l'objectif secondaire principal, le taux annualisé d'EAMPOC était de 0,93 (IC 95 %:0,83-1,04) pour le groupe tiotropium. Le traitement au QVA149 a réduit de 10 % le taux annualisé d'EAMPOC modérée à sévère par rapport au traitement au tiotropium, mais ce résultat n'était pas statistiquement significatif (RR:0,90;IC 95 %:0,79-1,02; $p=0,096$).

Les résultats obtenus n'ont pas montré de différence statistiquement significative en ce qui concerne la fréquence des effets indésirables dans les trois groupes. Les autres résultats sont présentés dans les tableaux III et IV.

Tableau III. Résumé des résultats

		QVA149 n = 729	Glycopyrronium n = 739	Tiotropium n = 737
Type d'EAMPOC^a (IC 95 %)	Légère	2,51 (2,25 – 2,80)	2,96 (2,66 – 3,29)	2,98 (2,68 – 3,32)
	Modérée à sévère	0,84 (0,75 – 0,94)	0,95 (0,85 – 1,06)	0,93 (0,83 – 1,04)
	Sévère	0,09 (0,07 – 0,13)	0,12 (0,09-0,16)	0,08 (0,06-0,11)
	Toutes sévérités confondues	3,44 (3,15 – 3,75)	4,04 (3,71-4,40)	4,02 (3,69 – 4,38)
Nombre d'inhalations de BACA par jour^{b,c}		-0,81	-0,76	NA
Différence par rapport au VEMS avant la dose^{b,c} (ml)		70 – 80	60 – 80	NA
% des patients qui ont atteint la différence minimale cliniquement significative de 4 unités sur le score SGRQ^d (IC 95 %; p)	Semaine 12	1,39 (1,10 – 1,74; 0,0053)	1,45 (1,15 – 1,82; 0,0016)	1,04 (0,83 – 1,31; 0,71)
	Semaine 52	1,62 (1,27 – 2,08; 0,00013)	1,48 (1,16 – 1,89; 0,0017)	0,91 (0,71 – 1,17; 0,47)
	Semaine 64	1,28 (0,99 – 1,66; 0,055)	1,29 (1,00 – 1,66; 0,051)	1,00 (0,78 – 1,30; 0,99)

Abréviations : BACA : bronchodilatateur à courte action; EAMPOC : exacerbations aiguës de la maladie pulmonaire obstructive chronique; IC : intervalle de confiance; N/A : non applicable; SGRQ : *St George's Respiratory Questionnaire*; VEMS : volume expiratoire maximal en une seconde

^arésultat présenté en taux annualisé d'EAMPOC

^bcomparativement au groupe tiotropium

^c $p < 0,0001$ pour tous les résultats

^drésultats présentés sous forme de rapport de cotes

Tableau IV. Risque relatif des taux annualisés d'EAMPOC

		QVA149 par rapport au glycopyrronium	QVA149 par rapport au tiotropium	Glycopyrronium par rapport au tiotropium
Type d'EAMPOC (IC 95 %; p)	Légère	0,85 (0,75 – 0,96; 0,0072)	0,84 (0,75 – 0,95; 0,0052)	0,99 (0,88 – 1,12; 0,90)
	Modérée à sévère	0,88 (0,77 – 0,99; 0,038)	0,90 (0,79 – 1,02; 0,096)	1,03 (0,91 – 1,16; 0,68)
	Sévère	0,81 (0,60 – 1,10; 0,18)	1,16 (0,84 – 1,61; 0,36)	1,43 (1,05 – 1,97; 0,025)
	Toutes sévérités confondues	0,85 (0,77 – 0,94; 0,0012)	0,86 (0,78 – 0,94; 0,0017)	1,01 (0,91 – 1,11; 0,92)
EAMPOC modérée à sévère seulement chez les utilisateurs de CSI (IC 95 %; p)		0,84 (0,73 – 0,97; 0,015)	0,88 (0,76 – 1,01; 0,067)	1,04 (0,91 – 1,20; 0,55)

Abréviations : CSI : corticostéroïde inhalé; EAMPOC : exacerbations aiguës de la maladie pulmonaire obstructive chronique; IC : intervalle de confiance

Grille d'évaluation critique

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?
<p>Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement? OUI. Un système interactif de voix ou un système de page web a servi à répartir les patients de façon aléatoire dans les groupes thérapeutiques QVA149, glycopyrronium ou tiotropium.</p>
<p>Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? Le suivi des patients a-t-il été mené à terme? OUI. La grande majorité des patients répartis de façon aléatoire ont été inclus dans l'analyse d'efficacité et d'innocuité.</p> <p>Dans le groupe QVA149, 12 des 741 patients ont été exclus de l'analyse d'efficacité et d'innocuité. Dans le groupe glycopyrronium, deux des 741 patients ont été exclus de l'analyse d'efficacité et un patient a été exclu de l'analyse d'innocuité. Le suivi a été mené à terme avec un arrêt précoce de traitement de 25 %, ce qui est élevé et constitue une limite importante de l'étude. En effet, les patients ayant quitté l'étude de façon précoce n'ont pas eu la même probabilité de développer une exacerbation aiguë de la maladie pulmonaire obstructive chronique (EAMPOC) que ceux ayant terminé l'étude, ce qui pourrait entraîner un biais des résultats. Moins de 1 % des patients ont été perdus au suivi pour chaque groupe.</p>
<p>Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)? OUI. Les patients ayant reçu au moins une dose du médicament ont été inclus dans les analyses statistiques. En effet, l'analyse a été faite en intention de traiter modifiée. Peu de sujets n'ont reçu aucune dose (cinq sujets dans le groupe QVA149, un sujet dans le groupe glycopyrronium, trois sujets dans le groupe tiotropium). Les patients qui ont abandonné leur traitement de façon précoce ont été inclus dans les analyses finales. Par contre, le taux élevé d'arrêt de traitement (25 %) dans chacun des groupes pourrait engendrer un biais de sélection. Une analyse de sensibilité comparant l'analyse per protocole à l'analyse en intention de traiter a été effectuée afin de s'assurer que les résultats étaient comparables.</p>
<p>Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné? OUI et NON. L'étude était à double insu pour les traitements au QVA149 et au glycopyrronium. Les deux traitements avaient une apparence, un emballage, un goût et une posologie identiques. De plus, pour le paramètre primaire, un comité indépendant d'adjudication à l'insu avait pour rôle d'évaluer la validité de chaque cas d'EAMPOC. Pour ces raisons, il ne devrait pas avoir de biais pour le paramètre primaire. Pour le tiotropium, le traitement à l'insu n'était pas disponible, ce qui pourrait conduire à un biais de certains des paramètres secondaires associés au tiotropium, comme les EAMPOC légères et les effets indésirables.</p>
<p>Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude? OUI. Les caractéristiques démographiques et cliniques des trois groupes thérapeutiques étaient similaires. Notons que les comorbidités et l'indice de masse corporelle (IMC) n'étaient pas rapportés. De plus, une autre limite importante de l'étude était l'omission du pourcentage de patients qui prenaient avant l'étude une bithérapie de bronchodilatateur, c'est-à-dire un anticholinergique à longue durée d'action (ACLA) associé à un bêta agoniste à longue durée d'action (BALA). Les patients qui suivaient une bithérapie initiale et qui se sont trouvés répartis de façon aléatoire dans un groupe d'ACLA en monothérapie ont essentiellement subi une réduction de leur thérapie, ce qui aurait augmenté les risques d'EAMPOC chez ces patients et amplifié la différence observée concernant les taux d'EAMPOC. Il s'agit là encore d'une limite à la validité externe de l'étude.</p>
<p>Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche? OUI et NON. Puisque les traitements au QVA149 et au glycopyrronium étaient administrés à l'insu, il était peu probable que les patients aient reçu des traitements ou un suivi différents en dehors du cadre de recherche. Au contraire, le groupe ayant reçu du tiotropium n'était pas traité à l'insu et il est possible que ces patients aient reçu un BALA à l'extérieur du cadre de recherche. Le taux d'utilisation de BALA à la fin de l'étude n'était pas rapporté. L'ajout d'un BALA à des patients recevant le tiotropium pourrait avoir des répercussions sur les objectifs secondaires. De plus, l'article ne mentionne pas les autres interventions concomitantes comme la vaccination, la cessation du tabac ou l'éducation à visée d'auto-gestion en MPOC.</p>
QUELS SONT LES RÉSULTATS?
<p>Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement? La réduction relative de 12 % du taux d'EAMPOC modérée ou sévère observée avec le QVA149, par rapport au glycopyrronium, était statistiquement significative (IC 95 %:0,77-0,99). Ce résultat pourrait être cliniquement significatif, puisqu'une réduction relative de 14 à 17 % du taux d'EAMPOC a également été observée dans d'autres études ayant comparé le tiotropium à un placebo ou au salmétérol^{9,10}. Par contre, la diminution de 10 % d'EAMPOC modérée ou sévère observée avec le QVA149 par rapport au tiotropium n'était pas statistiquement significative (IC 95 %:0,79-0,996). En ce qui concerne le taux d'EAMPOC toutes gravités confondues, la diminution relative était de 15 % avec le QVA149 par rapport au glycopyrronium (IC 95 %:0,77-0,94) et de 14 % avec le QVA149 par rapport au tiotropium (IC 95 %:0,77-0,94). Les diminutions statistiquement significatives d'EAMPOC toutes gravités confondues devraient être interprétées avec précaution. En effet, les exacerbations légères non évaluées par un comité d'adjudication étaient également incluses dans ce calcul, au risque de surestimer les différences des réductions relatives¹¹.</p>
<p>Quelle est la précision de l'effet évalué? La diminution du taux d'EAMPOC modérée à sévère avec le QVA149 par rapport au glycopyrronium est au mieux de 23 % et au pire de 1 %. Ainsi, la supériorité du QVA149 par rapport au glycopyrronium a été démontrée, mais l'intervalle de confiance observé pour la réduction relative est très proche de la limite de 1,00 (IC 95 %:0,77-0,99). Comme l'intervalle de confiance est large, la précision de l'effet est faible.</p>

LES RÉSULTATS VONT-ILS M'ÊTRE UTILES DANS LE CADRE DE MES SOINS PHARMACEUTIQUES?

Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients? OUI et NON. L'âge moyen et le pourcentage de fumeurs actifs de la population de l'étude étaient similaires à ceux des autres études sur la MPOC sévère¹². La maladie serait considérée comme sévère puisque la VEMS après la prise d'un bronchodilatateur était d'environ 37 % de la valeur prédite pour les trois groupes, ce qui correspond au stade C selon les critères de GOLD (30 % ≤ VEMS ≤ 50 %)³. La gravité de la maladie était d'autant plus soupçonnée que le taux d'utilisation des corticostéroïdes inhalés (CSI) était élevé (75 %) pour les trois groupes. Cependant, l'utilisation d'un CSI n'est pas forcément un marqueur fiable de la gravité de la maladie, puisque le CSI est souvent ajouté trop tôt au traitement, parfois même avant l'ajout d'un BALA ou d'un ACLA.

Les résultats pourraient s'appliquer aux patients avec une maladie sévère, mais ils seraient moins généralisables, puisque la liste de critères d'inclusion et d'exclusion était relativement exhaustive. De plus, les comorbidités des patients comme le diabète ou les maladies cardiaques n'étaient pas détaillées, ce qui pourrait fausser l'interprétation des données puisque certaines pathologies peuvent affecter le pronostic et l'observance des traitements³. Par contre, la répartition aléatoire a donné des groupes comparables, ce qui réduit ce biais. Néanmoins, comme nous l'avons mentionné précédemment, l'étude ne précise pas le pourcentage de patients qui recevaient avant l'étude une bithérapie de bronchodilatateurs. Enfin, l'extrapolation des résultats serait réduite puisque 1 641 patients ont été exclus durant le recrutement.

Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération? OUI. L'étude a évalué l'EAMPOC, un paramètre intéressant sur le plan clinique. L'évaluation était adéquate puisqu'un comité d'adjudication avait validé les cas d'EAMPOC et que l'étude avait utilisé des analyses statistiques appropriées¹¹. De plus, l'étude a étudié les répercussions du traitement sur le volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) et sur le *St George's respiratory questionnaire* (SGRQ), un outil validé pour la mesure de la qualité de vie des patients atteints d'une MPOC^{13,14}. L'innocuité des traitements a également été mesurée à partir des suivis cliniques, identiques pour les trois groupes.

Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs? OUI et NON. Selon les lignes directrices GOLD de 2014, si un BALA ne suffit pas à maîtriser la maladie, l'étape suivante consiste à ajouter un autre bronchodilatateur à longue action d'une autre classe³. Les auteurs comparent deux bronchodilatateurs à longue action aux mécanismes d'action différents à un seul bronchodilatateur à longue action. Il est attendu que le QVA149, une association de deux bronchodilatateurs à longue action aux mécanismes d'action différents, soit plus efficace que le glycopyrronium ou le tiotropium seuls. Il existe des données qui suggèrent que la combinaison d'un ACLA et d'un BALA serait plus efficace qu'un agent seul pour améliorer le VEMS et le score SGRQ⁶.

La différence détectée entre les taux d'EAMPOC modéré à sévère du groupe QVA149 et du groupe glycopyrronium est statistiquement significative, mais avec une précision faible puisque l'intervalle de confiance est très proche de la valeur de 1,00. De plus, le QVA149 aurait dû entraîner une amélioration du score SGRQ par rapport au glycopyrronium, ce qui n'est pas le cas. En effet, la différence du score SGRQ est de -1,9 à -2,8 ($p < 0,01$), et n'a donc pas atteint la valeur minimale cliniquement significative de 4. Néanmoins, le pourcentage de patients ayant eu un changement de leur score SGRQ de quatre unités est plus élevé dans le groupe QVA149 que dans les groupes glycopyrronium ($p = 0,00013$) ou tiotropium ($p = 0,0017$) jusqu'à la semaine 52, mais cette différence n'est plus présente à la semaine 64 ($p = 0,055$ et $p = 0,051$, respectivement). Le QVA149 présente donc un avantage temporaire sur le plan clinique pour améliorer le score SGRQ, par rapport au glycopyrronium et au tiotropium. Cet avantage est présent durant la première année de traitement, mais l'effet ne semble pas persister à long terme.

L'étude démontre que le QVA149 diminue de façon statistiquement significative le taux d'EAMPOC modérée ou sévère comparé au glycopyrronium, soit l'objectif primaire. Néanmoins, l'ampleur de l'effet est faible car l'intervalle de confiance est grande et rapproche la valeur de 1,00. Par contre, le pourcentage des patients avec un changement du score de SGRQ d'au moins quatre unités est plus élevé avec le QVA149 comparé au glycopyrronium et au tiotropium pour la première année. Cette étude est donc l'une des premières à répondre à la question de savoir si l'association de deux bronchodilatateurs à longue action est plus efficace qu'une monothérapie de bronchodilatateur pour réduire les EAMPOC. Les résultats de cette étude suggèrent qu'une bithérapie avec des bronchodilatateurs est supérieure à une monothérapie, quoique le QVA149 ne se montre pas supérieur au tiotropium, un ACLA fréquemment utilisé pour traiter la MPOC.

Discussion

L'étude SPARK démontre que le QVA149, un double BALA, est supérieur au glycopyrronium seul (objectif primaire), mais pas au tiotropium seul (objectif secondaire) en ce qui concerne la réduction du nombre d'exacerbations modérées ou sévères de la MPOC. L'association d'indacatérol et de glycopyrronium dans la formulation du QVA149 réduit le nombre de dispositifs à utiliser. Il faut cependant nuancer les résultats de l'étude. Dans l'étude SPARK, la supériorité du QVA149 par rapport au traitement standard n'est pas convaincante. Pour la réduction des exacerbations modérées ou sévères, le QVA149 n'est pas supérieur au tiotropium. Selon les résultats de l'étude GLOW2 comparant le glycopyrronium, le tiotropium et un placebo, le glycopyrronium et le tiotropium avaient des effets observés comparables¹⁵. Cependant, l'étude GLOW2 n'a pas comparé directement le glycopyrronium au tiotropium, et donc l'équivalence d'efficacité ne demeure qu'une extrapolation. L'étude SPARK n'offre pas non plus de comparaison directe, mais les résultats extrapolés suggèrent que le tiotropium serait plus efficace que le glycopyrronium. Ces résultats peuvent également être attribués au fait que le traitement des patients par le tiotropium ne se faisait pas à l'insu, ce qui introduisait donc un biais de classification différentiel, et ces patients n'étaient pas inclus dans l'analyse primaire de l'étude. Même si le QVA149 est plus efficace que le glycopyrronium, il n'est pas plus efficace que le tiotropium, qui est depuis longtemps l'ACLA de choix.

Il est également important de remarquer que même si le QVA149 permet de réduire le nombre d'exacerbations annuelles comparé au glycopyrronium et au tiotropium, il n'améliore pas la qualité de vie des patients au-delà d'un an de façon cliniquement significative. Dans les premiers mois de traitement, une légère amélioration significative de la qualité de vie est observée (augmentation du score SGRQ), mais après 64 semaines de traitement la différence d'amélioration entre les trois groupes thérapeutiques n'est pas statistiquement significative. Il faut souligner que la perte de patients ayant quitté prématurément l'étude a pu influencer les résultats observés à 64 semaines.

L'étude n'a pas fait état de l'observance des traitements. Une étude rétrospective a démontré que l'utilisation d'un seul dispositif améliore l'observance par rapport à l'utilisation de multiples dispositifs¹⁶. Étant donné que l'appareil du QVA149 (Ultibro Breezhaler^{MD}) est le même que celui du glycopyrronium et de l'indacatérol, il n'offre aucun avantage d'utilisation aux patients ayant des difficultés à manipuler le dispositif Breezhaler^{MD}. Le dispositif Breezhaler^{MD} est cependant préférable au dispositif Handihaler^{MD} et peut donc être proposé aux patients qui désirent cesser d'utiliser le Handihaler^{MD}¹⁶.

Le QVA149 (Ultibro Breezhaler^{MD}) coûte 89 \$ au Québec et s'avère donc moins onéreux qu'un achat séparé de chacune de ses composantes (117 \$)¹⁷. L'Ultibro Breezhaler^{MD} a été ajouté à la section « Médicaments d'exception » de la *Liste de*

médicaments de la Régie de l'assurance maladie du Québec au mois de février 2015.

Malgré ses lacunes, l'étude présente également plusieurs forces. Même si le recrutement était lent, les chercheurs ont réussi à avoir une taille d'échantillon suffisamment grande pour atteindre la puissance désirée pour détecter une différence statistiquement significative. Les groupes étaient comparables au moment du recrutement, mais aucune information sur les populations n'est disponible après les pertes au suivi.

Conclusion

Le QVA149 ne devrait pas être le médicament de premier choix pour les patients atteints d'une MPOC de stade C à D selon les critères GOLD, mais il devrait plutôt être réservé à une population particulière de patients. Par exemple, il représenterait un choix intéressant si on désire combiner un BALA à un ACLA pour traiter une MPOC stable qui ne répond pas bien à un ACLA seul. Puisque le coût de ce médicament combiné est moins élevé que celui des deux agents achetés

séparément, l'utilisation du QVA149 permet de réduire le nombre de dispositifs ainsi que le coût du traitement.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts actuel ou potentiel en relation avec le présent article.

Remerciements

Cet article a été réalisé dans le cadre du cours Communication scientifique (PHA62102) de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. Les auteurs en remercient les responsables. Une autorisation écrite a été obtenue de ces personnes.

Références

1. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF et coll. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:199-209.
2. Statistique Canada. Principales causes de décès, population totale, selon le groupe d'âge et le sexe, Canada. [en ligne] <http://www5.statcan.gc.ca/cansim/a26?lang=eng&retrLang=eng&id=1020561&paSer=&pattern=&stByVal=1&p1=1&p2=37&tabMode=dataTable&csid=> (site visité le 11 juin 2014).
3. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2014. [en ligne] <http://www.goldcopd.org> (site visité le 11 juin 2014).
4. Mills EJ, Druyts E, Ghement I, Puhan MA. Pharmacotherapies for chronic pulmonary obstructive pulmonary disease : a multiple treatment comparison meta-analysis. *Clin Epidemiol* 2011;3:107-29.
5. Rodrigo CJ, Nannini LJ. Tiotropium for the treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther* 2007;20:495-502.
6. Karner C, Cates CJ. Long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta(2)-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD008989.
7. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1418-22.
8. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
9. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Mölken MP, Beeh KM et coll. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;364:1093-1103.
10. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S et coll. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54.
11. Aaron SD, Fergusson D, Marks GB, Suissa S, Vandemheen KL, Doucette S et coll. Counting, analysing and reporting exacerbations of COPD in randomised controlled trials. *Thorax* 2008;63:122-8.
12. Niewoehner DE, Rice K, Cote C, Paulson D, Cooper JA Jr, Korducki L et coll. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;143:317-26.
13. Seemungal TA, Donaldson GB, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1418-22.
14. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's respiratory questionnaire. *Respir Med* 1991;85(Suppl B):25-31.
15. Kerwin E, Hébert J, Gallagher N, Martin C, Overend T, Alagapan VK et coll. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 Study. *Eur Respir J* 2012;40:1106-1114.
16. Yu AP, Guérin A, Ponce de Leon D, Ramakrishnan K, Wu EQ, MocarSKI M et coll. Therapy persistence and adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease: multiple versus single long-acting maintenance inhalers. *J Med Econ* 2011;14:486-96.
17. Institut national d'excellence en santé et services sociaux. Avis au ministre pour la mise à jour des listes de médicaments. Février 2015. [en ligne] https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/F%C3%A9vrier_2015/_AvisMinistre_Innovateurs_WEB_2015_02.pdf (site visité le 8 février 2015).