



INAMI

Réunion de consensus - 11 mai 2017

L'usage rationnel des médicaments dans le traitement de fond de la BPCO et l'asthme de l'adulte



RÉSUMÉ DE L'ANALYSE
DE LA LITTÉRATURE

**INSTITUT NATIONAL D'ASSURANCE
MALADIE-INVALIDITÉ
SERVICE DES SOINS DE SANTÉ**
Comité d'évaluation des pratiques
médicales en matière de médicaments

**RIJKSINSTITUUT VOOR ZIEKTE-
EN INVALIDITEITSVERZEKERING
DIENST GENEESKUNDIGE VERZORGING**
Comité voor de evaluatie van de
medische praktijk inzake geneesmiddelen

ASTHME + BPCO

Revue systématique de la
littérature :
document de synthèse

Conférence de consensus

11 mai 2017

Auditorium Lippens (Bibliothèque Royale)

Bruxelles

Cette revue de la littérature a été effectuée par la vzw Farmaka asbl sous la supervision d'un comité de lecture.

Chercheurs

Bérengère Couneson, *PharmD, vzw Farmaka asbl*

Griet Goesaert MD, *vzw Farmaka asbl*

Natasja Mortier MD, *vzw Farmaka asbl*

Comité de lecture

Prof. Dr Alain Van Meerhaeghe (CHU Charleroi)

Pr Dr Corinne Bouüaert (ULg)

Dr Jean-Pierre Sturtewagen

Pr Dr Johan Buffels (KU Leuven)

Soutien administratif et IT

Stijn Dumon, *vzw Farmaka asbl*

Traduction

Marian & Alain Thysebaert - De Coene (FR)

vzw Farmaka asbl (NL)

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	1
1 ABRÉVIATIONS.....	5
2 NOMS DES ÉTUDES SUR LA BPCO.....	6
3 MÉTHODOLOGIE	7
3.1 INTRODUCTION ET QUESTIONS ABORDÉES	7
3.1.1 <i>Questions posées au jury.....</i>	7
3.1.2 <i>Mission du groupe de recherche bibliographique</i>	9
3.2 STRATÉGIE DE RECHERCHE	14
3.2.1 <i>Principes de la recherche systématique</i>	14
3.2.2 <i>Détails de la stratégie de recherche</i>	14
3.3 PROCÉDURE DE SÉLECTION.....	16
3.4 EVALUATION DE LA QUALITÉ DES PREUVES DISPONIBLES.....	16
3.5 RÉSUMÉ DES RÉSULTATS D'ÉTUDE	19
4 RÉFLEXIONS CRITIQUES DU COMITÉ DE LECTURE ET DU GROUPE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE	21
4.1 REMARQUES GÉNÉRALES.....	21
4.2 POPULATION.....	21
4.3 COMPARAISONS.....	22
4.4 CRITÈRES DE JUGEMENT	23
4.5 EFFETS INDÉSIRABLES	25
5 GUIDES DE PRATIQUE	26
5.1 GUIDES DE PRATIQUE POUR L'ASTHME	26
5.1.1 <i>Information générale sur les guides de pratique sélectionnés.....</i>	26
5.1.2 <i>Définitions.....</i>	29
5.1.3 <i>Quel traitement inhalé est le premier choix dans le traitement chronique initial de l'asthme, et quelle stratégie par paliers peut-on appliquer pour intensifier (step-up) ou réduire (step-down) le traitement ?</i>	29
5.1.4 <i>Quelle est la place des LAMA dans le traitement de l'asthme ?.....</i>	30
5.1.5 <i>Quelle est la place d'un traitement à long terme par macrolides dans l'asthme ?.....</i>	30
5.1.6 <i>Quelle est la place des anticorps monoclonaux anti-IgE-dans la prise en charge de l'asthme ?.....</i>	30
5.1.7 <i>Observance thérapeutique</i>	31
5.2 GUIDES DE PRATIQUE POUR LA BPCO	31
5.2.1 <i>Information générale sur les guides de pratique sélectionnés.....</i>	31
5.2.2 <i>Quel traitement inhalé pour le choix initial et quelle stratégie d'intensification peut-on appliquer ?.....</i>	34
5.2.3 <i>Quelle est la place des associations de bronchodilatateurs inhalés (fixes et autres) versus monothérapie ?.....</i>	34
5.2.4 <i>Quelle est la place des associations d'un bronchodilatateur inhalé avec un corticostéroïde inhalé (LAMA, LABA ou les deux, + CSI, en association fixe ou non).....</i>	35
5.2.5 <i>Quelle est la place d'un traitement à long terme par azithromycine pour la BPCO ?</i>	35
5.2.6 <i>Observance thérapeutique</i>	36

6	BPCO – RÉSUMÉS DES PREUVES	37
6.1	ASSOCIATION DE DEUX BRONCHODILATATEURS	37
6.1.1	<i>LABA + LAMA versus LABA</i>	37
6.1.2	<i>LABA + LAMA versus LAMA</i>	45
6.1.3	<i>LABA +LAMA versus LABA + CSI</i>	55
6.1.4	<i>LABA + LAMA versus autres LABA + LAMA</i>	61
6.1.5	<i>Effets indésirables dans les RCT</i>	66
6.2	BRONCHODILATATEUR SEUL + CORTICOSTÉROÏDES INHALÉS	68
6.2.1	<i>LABA +CSI versus CSI</i>	68
6.2.2	<i>LABA + CSI versus LAMA</i>	86
6.2.3	<i>LABA + CSI versus LABA</i>	91
6.2.4	<i>LABA + CSI versus autres LABA + CSI</i>	111
6.2.5	<i>Effets indésirables dans les RCT</i>	117
6.3	TRITHÉRAPIE : LABA + LAMA + CSI	119
6.3.1	<i>Trithérapie versus LABA</i>	119
6.3.2	<i>Trithérapie versus LAMA</i>	120
6.3.3	<i>Trithérapie versus LABA + LAMA</i>	126
6.3.4	<i>Trithérapie versus LABA + CSI</i>	127
6.3.5	<i>Trithérapie versus autre trithérapie</i>	135
6.3.6	<i>Effets indésirables dans les RCT</i>	138
6.4	ARRÊT DU CORTICOSTÉROÏDE COMME INTERVENTION	139
6.4.1	<i>Arrêt du corticostéroïde comme intervention</i>	139
6.4.2	<i>Effets indésirables sévères dans les RCT</i>	143
7	ASTHME – RÉSUMÉS DES PREUVES.....	144
7.1	PLACE DES LAMA	144
7.1.1	<i>LAMA + CSI versus CSI à dose identique</i>	144
7.1.2	<i>LAMA + CSI versus CSI à dose plus élevée</i>	149
7.1.3	<i>LAMA + CSI versus LABA + CSI</i>	152
7.1.4	<i>Trithérapie versus LABA + CSI</i>	157
7.1.5	<i>Effets indésirables dans les RCT</i>	162
7.2	ANTICORPS MONOCLONAUX	163
7.2.1	<i>Mépolizumab versus placebo (+/- co-interventions)</i>	163
7.2.2	<i>Omalizumab versus placebo (+/- CSI ou CSO en dose stable)</i>	168
7.2.3	<i>Omalizumab versus placebo (+/- CSI ou CSO en dose progressivement réduite)</i>	174
7.2.4	<i>Omalizumab versus placebo (+/- CSI ET CSO en dose progressivement réduite)</i>	177
7.2.5	<i>Effets indésirables dans les RCT</i>	180
8	QUESTIONS SE RAPPORTANT À L'ASTHME AINSI QU'À LA BPCO – RÉSUMÉS DES PREUVES ...	181
8.1	UTILISATION PROPHYLACTIQUE À LONG TERME DES MACROLIDES DANS LA BPCO.....	181
8.1.1	<i>Azithromycine versus placebo</i>	181
8.1.2	<i>Erythromycine versus placebo</i>	183
8.1.3	<i>Clarithromycine versus placebo</i>	185
8.1.4	<i>Roxithromycine versus placebo</i>	186
8.2	UTILISATION PROPHYLACTIQUE À LONG TERME DES MACROLIDES DANS L'ASTHME.....	188
8.2.1	<i>Macrolides versus placebo</i>	188
8.3	EFFETS INDÉSIRABLES DANS LES RCT.....	192
8.3.1	<i>Utilisation prophylactique à long terme des macrolides dans la BPCO</i>	192
8.3.2	<i>Utilisation prophylactique à long terme des macrolides dans l'ASTHME</i>	192

9	OBSERVANCE THÉRAPEUTIQUE	193
9.1	OBSERVANCE THÉRAPEUTIQUE DANS L'ASTHME.....	193
9.1.1	<i>Identification de la non-observance.....</i>	193
9.1.2	<i>Améliorer l'observance thérapeutique à la médication dans l'asthme</i>	193
9.2	OBSERVANCE THÉRAPEUTIQUE DANS LA BPCO	194
9.2.1	<i>Améliorer l'observance thérapeutique dans la BPCO.....</i>	194
9.3	OBSERVANCE THÉRAPEUTIQUE - TYPE DE DISPOSITIF	195
10	EFFETS INDÉSIRABLES SÉVÈRES DANS LES RCT ET ÉTUDES OBSERVATIONNELLES	196
10.1	CSI ET PNEUMONIE.....	196
10.2	EFFETS CARDIO-VASCULAIRES ET BRONCHODILATEURS INHALÉS	197
10.3	ANTICORPS MONOCLONAUX	198
11	EFFETS INDÉSIRABLES DANS D'AUTRES SOURCES.....	199
11.1	MÉDICATION INHALÉE	199
11.1.1	<i>LABA.....</i>	199
11.1.2	<i>LAMA.....</i>	199
11.1.3	<i>CSI.....</i>	199
11.1.4	<i>Associations.....</i>	199
11.2	ANTICORPS MONOCLONAUX	199
11.3	MACROLIDES.....	200
1.1.1	<i>Erythromycine.....</i>	200
1.1.2	<i>Néomacrolides.....</i>	200
12	RÉFÉRENCES.....	201

1 Abréviations

Abréviation	Signification
6MWT	6-minute walking test
ACQ	Asthma control questionnaire
AE	Adverse event
AQoL (or AQLQ)	Asthma Quality of Life Questionnaire
ARR	Absolute risk reduction
ASFD	Asthma symptom-free days questionnaire
ASUI	Asthma symptom utility index
CI	Confidence interval
CO	Crossover RCT
DB	Double blind
FEV1	Forced expiratory volume in one second
HR	Hazard ratio
ICS	Inhaled corticosteroid
ITT	Intention-to-treat analysis
LABA	Long-acting beta2-agonist
LAMA	Long-acting muscarinic antagonist
LRTI	Lower respiratory tract infection
LSM-TD	Least squares mean – treatment difference
MA	Meta-analysis
mab	Monoclonal antibody
MCID	Minimal clinically important difference
MD	Mean difference
MID	Minimally important difference
mMRC	Modified Medical Research Council dyspnoea scale
MMRM	Mixed-effect Model Repeated Measure
n	Number of patients
N	Number of studies
NR	Not reported
NS	Not statistically significant
NT	No statistical test
OCS	Oral corticosteroid
OL	Open label
PC	Placebo controlled
PG	Parallel group
PO	Primary outcome
SAE	Severe adverse event
SB	Single blind
SGRQ	St George respiratory questionnaire
SO	Secondary outcome
TDI	Transitional dyspnoea index
UT	Urinary tract

Tableau 1

2 Noms des études sur la BPCO

De nombreuses études sur la BPCO sont désignées par un acronyme ou un nom d'étude. Ce rapport utilise de préférence la mention "auteur – date", suivie d'un numéro de référence. Nous avons établi la liste suivante afin de clarifier quelles références correspondent à un nom d'étude particulier. En cas d'ambiguïté, nous tentons de mentionner le nom de l'étude ainsi que le nom de l'auteur, la date et le numéro de référence.

Nom de l'étude	Référence
ACLIFORM COPD	Singh 2014 (1)
AFFIRM	Vogelmeier 2016 (2)
ANHELTO 1, ANHELTO 2	ZuWallack 2014 (3)
AUGMENT COPD	D'urzo 2014 (4)
BLAZE	Mahler 2012 (5)
FLAME	Wedzicha 2016 (6)
FLIGHT 1, FLIGHT 2	Mahler 2015 (7)
FORWARD	Wedzicha 2014 (8)
GLISTEN	Frith 2015 (9)
GLOW6	Vincken 2014 (10)
ILLUMINATE	Vogelmeier 2013 (11)
INSTEAD	Rossi 2014 (12)
LANTERN	Zhong 2015 (13)
OTEMTO 1, OTEMTO 2	Singh 2015 (14)
PINNACLE 1, PINNACLE 2	Martinez 2016 (15)
QUANTIFY	Buhl 2015 (16)
SHINE	Bateman 2013 (17)
SPARK	Wedzicha 2013 (18)
SPARK	Wedzicha 2013 (18)
SUMMIT	Vestbo 2016 (19)
TORCH	Calverley 2007 (20)
TRILOGY	Singh 2016 (21)
TRISTAN	Calverley 2003 (22)

Tableau 2

3 Méthodologie

3.1 Introduction et questions abordées

Cette revue systématique de la littérature a été effectuée en préparation de la conférence de consensus “Asthme + BPCO”, qui aura lieu le 11 mai 2017.

3.1.1 Questions posées au jury

Les questions posées au jury telles qu'elles ont été formulées par le comité organisateur de l'INAMI sont les suivantes :

QUESTION 1

Concernant l’asthme et la BPCO : observance thérapeutique
Comment évaluer l’observance thérapeutique et comment l’améliorer ?
Quels indicateurs pour quels intervenants ?

QUESTION 2

Concernant l’asthme et la BPCO : observance thérapeutique
Quelle est l’importance du type de dispositif d’administration dans l’observance thérapeutique ?

QUESTION 3

Pour l’asthme :
Quelle est la place des LAMA dans le traitement de l’asthme ?
Efficacité, sécurité.

QUESTION 4

Pour l’asthme :
Quelle est la place des MAB (anticorps monoclonaux anti-IgE – neutralisants de l’interleukine 5) dans le traitement de l’asthme ?
Efficacité, sécurité, durée du traitement.

QUESTION 5

Quelle est la place d’un traitement au long cours avec de l’azithromycine pour l’asthme ?
Efficacité, sécurité.

QUESTION 6

Pour l’asthme : quel choix de traitement chronique inhalé initial et quelle stratégie d’augmentation thérapeutique, voire d’arrêt de certains médicaments ?

QUESTION 7

BPCO

Quelle est la place des associations bronchodilatatrices inhalées (fixes et autres) versus monothérapies ?

QUESTION 8

BPCO

Quelle est la place des associations d'un (de) bronchodilatateur(s) inhalé(s) avec un corticostéroïde inhalé (CSI) (LAMA, LABA ou les 2, + CSI, associations fixes ou non).

QUESTION 9

Quelle est la place d'un traitement au long cours avec de l'azithromycine pour la BPCO ?
Efficacité et sécurité.

QUESTION 10

Pour la BPCO : quel choix de traitement inhalé initial et quelle stratégie d'augmentation thérapeutique ?

QUESTION 11

Concernant l'asthme et la BPCO : effets indésirables des traitements inhalés
Quelles sont les effets indésirables sévères et quelles sont les nouveautés des 5 dernières années dans ce domaine ?

Les réponses à ces questions se trouvent dans les chapitres suivants de ce document :

Question	Chapitres
question 1	Guidelines: 5.1.7 and 5.2.6 RCTs: 9
question 2	9.3
question 3	Guidelines: 5.1.4 RCTs: 7.1 Adverse effects: 7.1.5; 10.2 and 11.1.2
question 4	Guidelines: 5.1.6 RCTs: 7.2 Adverse effects: 7.2.5; 10.3 and 11.2
question 5	Guidelines: 5.1.5 RCTs: 8.2 Adverse effects: 8.3 and 11.3
question 6	Guidelines: 5.1.3
question 7	Guidelines: 5.2.3 RCTs: 6.1 (LABA/LAMA); 6.2(LABA / ICS) 6.3 (triple therapy); 6.4(ICS withdrawal) Adverse effects: 6.1.5; 6.3.6; 6.4.2; 6.1.5 ;10.1;10.2 and 11.1
question 8	Guidelines: 5.2.4 RCTs: 6.2 (LABA+ICS); 6.3 (triple therapy); 6.4 (ICS withdrawal) Adverse effects: 6.2.5; 6.3.6; 6.4.2; 10.1; 10.2 and 11.1
question 9	Guidelines: 5.2.5 RCTs: 8.1 Adverse effects: 8.3 and 11.3
question 10	Guidelines: 5.2.2

3.1.2 Mission du groupe de recherche bibliographique

Le comité organisateur a spécifié comme suit la mission pour la recherche de la littérature :

- Question 1 :
 - Discuter des guides de pratique sélectionnés
 - Effectuer une recherche systématique, synthétiser et évaluer la qualité des preuves
- Question 2 :
 - Discuter des guides de pratique sélectionnés
 - Effectuer une recherche systématique, synthétiser et évaluer la qualité des preuves
- Question 3 :
 - Discuter des guides de pratique sélectionnés
 - Effectuer une recherche systématique, synthétiser et évaluer la qualité des preuves
- Question 4 :
 - Discuter des guides de pratique sélectionnés
- Question 5 :
 - Discuter des guides de pratique sélectionnés
 - Effectuer une recherche systématique, synthétiser et évaluer la qualité des preuves
- Question 6 :
 - Discuter des guides de pratique sélectionnés
 - Effectuer une recherche systématique au sujet des MAB, synthétiser et évaluer la qualité des preuves
- Question 7 :
 - Discuter des guides de pratique sélectionnés
 - Effectuer une recherche systématique, synthétiser et évaluer la qualité des preuves
- Question 8 :
 - Discuter des guides de pratique sélectionnés
- Question 9 :
 - En raison de contraintes de temps, ne pas effectuer de recherche systématique pour les effets indésirables uniquement. Néanmoins, discuter des preuves concernant les effets indésirables retrouvés dans d'autres recherches systématiques
 - Discuter des articles sélectionnés par le comité organisateur
 - Discuter de la sélection des articles avec l'orateur expert et, si nécessaire, ajouter d'autres articles qu'ils recommandent
 - Référer aux sources EBM belges telles que les Folia et le CBIP et rassembler l'information sur les effets indésirables des interventions sélectionnées (voir '*interventions*' ci-dessous) des 5 dernières années (du 01/01/2011 au 31/12/2016)
- Question 10 :
 - Discuter des guides de pratique sélectionnés
 - Effectuer une recherche systématique, synthétiser et évaluer les preuves correspondant uniquement aux deux sujets traités.
 - Discuter de la sélection des articles avec l'orateur expert et, si nécessaire, ajouter d'autres articles qu'ils recommandent

3.1.2.1 Populations

La population suivante doit être évaluée :

- Adultes souffrant d'asthme ou de la BPCO

Les études incluant des enfants ne sont pas prises en considération. Cependant, dans le cas de l'asthme, les études évaluant l'efficacité qui incluent des adolescents (de 15 ans et plus) ne seront pas exclues. Les caractéristiques de la population seront décrites dans les tableaux de preuves. Les études évaluant l'observance thérapeutique et qui incluent des adolescents, seront écartées en raison du problème particulier de l'observance thérapeutique au cours de l'adolescence (voir ci-dessous, 'Réflexions critiques')

Sont exclu(e)s de la recherche de littérature :

- Les sujets souffrant d'asthme ET de BPCO (ACOS)
- Les femmes enceintes
- Les enfants de < 12 ans dans toutes les situations

3.1.2.2 Interventions et comparaisons

Les interventions suivantes sont sélectionnées :

Antagonistes des récepteurs muscariniques à longue durée d'action (LAMA)
Aclidinium
Glycopyrronium
Tiotropium
Uméclidinium
Bêta₂-mimétiques à longue durée d'action (LABA)
Formotérol
Indacatérol
Olodatérol
Salmétérol
Vilantérol (si associé)
Corticostéroïdes inhalés (CSI)
Béclométasone
Budésonide
Fluticasone
Mométasone (si associée)
MAB
Omalizumab
Mépolizumab

Tous les sels disponibles ont été inclus (furoate de fluticasone, propionate de fluticasone, etc.). Dans les chapitres traitant des médicaments inhalés, la présente revue de la littérature étudie les associations d'un certain nombre de substances (parfois dans un même inhalateur). En théorie, toutes les associations d'un LAMA, LABA et/ou d'un CSI pourraient être sélectionnées. Cependant,

seules certaines associations sont disponibles et toutes n'ont pas été étudiées. Les cellules en grisé indiquent que l'association a été étudiée et sélectionnée dans notre revue de la littérature. La marque déposée est mentionnée si l'association est disponible sur le marché belge en un seul inhalateur.

Associations de LAMA et de LABA :

LAMA \ LABA	LAMA	Acclidinium	Glycopyrronium	Tiotropium	Uméclidinium
Formotérol		Duaklir®			
Indacatérol			Ultibro®		
Olodatérol				Spiolto®	
Salmétérol					
Vilantérol*					Anoro®

Tableau 4

(* voir "comparaisons" ci-dessous)

Associations de LABA et de CSI :

LABA \ CSI	CSI	Béclométasone	Budésonide	Fluticasone	Mométasone*
Formotérol		Inuvair®	Bufomix® Symbicort®	Flutiform®	
Indacatérol					
Olodatérol					
Salmétérol			Zephyrus®	Seretide® Salmétérol/flutic. Cipla®	
Vilantérol*				Relvar®	

Tableau 5

(* voir "comparaisons" ci-dessous)

Ont été exclus en tant que comparateurs :

- Des substances disponibles sur le marché belge en association, mais non individuellement pour le traitement de l'asthme ou de la BPCO (comme le vilantérol ou la mométasone)
- Les comparateurs consistant exclusivement en un placebo (par exemple sans traitement de fond avec les CSI)

3.1.2.3 Critères de jugement

- BPCO
 - SGRQ
 - VEMS résiduel
 - Hospitalisations
 - Exacerbations
 - Mortalité
- Asthme
 - AQoL
 - ACQ
 - Asthma Symptom Utility Index
 - VEMS résiduel

- Hospitalisations
- Exacerbations
- Emploi de corticostéroïdes oraux
- Critères de jugement de sécurité
 - Fibrillation auriculaire avec les bronchodilatateurs inhalés
 - Pneumonie avec les CSI
 - Autres effets indésirables sévères (avec n'importe quel produit)
- Intervention d'observance
 - Observance thérapeutique
 - Critères de jugement cliniques (comme décrits ci-dessus)

3.1.2.4 *Critères des études*

Les études sélectionnées doivent répondre à certains critères pour être incluses dans notre revue.

Méta-analyses et synthèses méthodiques

- La question de recherche correspond à celle de la présente revue de la littérature
- Recherche systématique dans plusieurs banques de données
- Résultats rapportés de manière systématique
- Inclusion des RCT (études randomisées contrôlées)
- Les critères de jugement cliniquement pertinents (qui correspondent à nos critères sélectionnés) sont rapportés
- Uniquement des comparaisons directes (pas de méta-analyses en réseau)

RCT

- Les études en aveugle ont la préférence, mais les études ouvertes ne sont pas exclues
- Durée : une durée minimum de 12 semaines est requise
- Nombre minimum de participants : 40 par bras d'étude. Pour des études avec plusieurs groupes de traitement, nous considérerons le nombre de participants dans les comparaisons pertinentes pour notre recherche.
- Essais de phase III (pas d'essais de phase II)
- Analyses en sous-groupe post hoc selon la gravité de la BPCO

Autres sources pour la sécurité et le dosage

- Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP), Folia Pharmacotherapeutica
- Le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) est consulté pour des informations supplémentaires si nécessaire

Certaines publications seront exclues pour des raisons pratiques :

- Publications non disponibles dans les bibliothèques belges
- Publications en langues autres que le français, le néerlandais, l'allemand ou l'anglais
- Etudes non publiées

3.1.2.5 *Guides de pratique clinique*

Les guides de pratique clinique (GPC) ont été sélectionnés en concertation avec le comité organisateur, sur base de leur pertinence pour la situation belge et de certains critères de qualité :

- Date de publication : uniquement les GPC à partir de 2012 ont été sélectionnés.
- Evaluation de la qualité : uniquement les GPC qui font état des niveaux de preuve et de recommandation ont été sélectionnés.
- Synthèse méthodique : le GPC doit reposer sur une bonne recherche et revue systématique de la littérature.

Pour évaluer la rigueur d'élaboration des guides de pratique clinique, les GPC recevront un score pour le domaine "Rigueur d'élaboration" (Rigour of development), selon la Grille Agree II. De plus amples informations sont disponibles sur <http://www.agreetrust.org/>.¹

Le Tableau 6 résume les éléments évalués dans ce domaine selon la Grille Agree II.¹

No.	Description de l'élément
7	Systematic methods were used to search for evidence
8	The criteria for selecting the evidence are clearly described
9	The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described
10	The methods for formulating the recommendations are clearly described
11	Health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.
12	There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.
13	The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication
14	A procedure for updating the guideline is provided

Tableau 6 : Éléments évalués par le domaine Rigueur d'élaboration de la Grille Agree II.

Les scores des domaines sont calculés en additionnant tous les scores des éléments individuels du domaine et en traduisant le résultat en pourcentage du score maximal pour ce domaine. Le score du domaine "Rigueur d'élaboration" peut être employé pour évaluer le processus utilisé pour la collecte et la synthèse des preuves, les méthodes pour formuler les recommandations et de les mettre à jour, tout en faisant preuve de prudence lors de l'interprétation, car l'attribution de ce score est également subjective et le score résultant est dès lors potentiellement contestable.

Dans la rubrique sur les GPC, les scores des domaines sont mentionnés pour chaque guide de pratique clinique, tels qu'ils sont évalués par le groupe de recherche bibliographique.

Le groupe de recherche bibliographique indiquera en outre si le GPC a été réalisé de concert avec d'autres groupes intéressés (autres professionnels de la santé, pharmaciens, personnel infirmier... ou représentants des patients) et si ces GPC s'adressent également à ces groupes.

Les similarités et les divergences entre les GPC seront signalées.

3.2 Stratégie de recherche

3.2.1 Principes de la recherche systématique

Les RCT, méta-analyses et synthèses méthodiques pertinentes ont été recherchées à l'aide d'une approche par paliers.

- Au départ, nous avons recherché les synthèses méthodiques de grande envergure de producteurs fiables d'informations EBM (NICE, AHRQ, the Cochrane Library, TRIPP database) qui répondent à certaines ou à toutes nos questions de recherche. Une ou plusieurs synthèses méthodiques ont alors été sélectionnées comme document de base. Toutes les références de publications pertinentes ont été recherchées manuellement à partir de ce document.
- Dans un deuxième temps, nous avons recherché de façon systématique les études contrôlées et randomisées (RCT), les méta-analyses et les synthèses méthodiques plus petites, parues après la date de recherche de nos synthèses méthodiques sélectionnées.

Les banques de données électroniques suivantes ont été consultées :

- Medline (PubMed)
- Cochrane Library (CDSR)

Les Guides de pratique clinique ont été recherchés au départ des liens vers les "evidence-based guidelines" disponibles sur le site web de la vzw Farmaka asbl (www.farmaka.be) et sur le site web de la CEBAM (www.cebam.be). Ces sites comportent des liens vers les guides de pratique nationaux et internationaux les plus consultés, ainsi que des liens vers les 'moteurs de recherche de guides de pratique' comme la National Guideline Clearinghouse et G-I-N.

3.2.2 Détails de la stratégie de recherche

Les synthèses méthodiques suivantes ont été sélectionnées comme documents de base et points de départ pour retrouver les publications pertinentes :

Pour les comparaisons LABA + LAMA versus LABA ou versus LAMA dans la BPCO :

Farne Hugo, A. and J. Cates Christopher (2015). "Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease." Cochrane Database of Systematic Reviews.

Pour la comparaison LABA + CSI versus LABA dans la BPCO :

Nannini Luis, J., J. Lasserson Toby and P. Poole (2012). "Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease." Cochrane Database of Systematic Reviews(9).

Pour la comparaison LABA + CSI versus CSI dans la BPCO :

Nannini Luis, J., P. Poole, J. Milan Stephen and A. Kesterton (2013). "Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease." Cochrane Database of Systematic Reviews(8).

Pour la comparaison trithérapie versus LABA + LAMA dans la BPCO :

Tan, D. J., et al. (2016). "Inhaled corticosteroids with combination inhaled long-acting beta2-agonists and long-acting muscarinic antagonists for chronic obstructive pulmonary disease." Cochrane Database Syst Rev 11: Cd011600.

Pour la comparaison trithérapie versus LAMA dans la BPCO :

Rojas-Reyes, M. X., O. M. Garcia Morales, R. J. Dennis and C. Karner (2016). "Combination inhaled steroid and long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease." Cochrane Database Syst Rev(6): Cd008532.

Pour la comparaison LAMA + CSI versus CSI dans l'asthme :

Anderson, D. E., K. M. Kew and A. C. Boyter (2015). "Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus the same dose of ICS alone for adults with asthma." Cochrane Database Syst Rev(8): Cd011397.

Pour la comparaison LAMA + CSI versus CSI à dose plus élevée dans l'asthme :

Evans, D. J., K. M. Kew, D. E. Anderson and A. C. Boyter (2015). "Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus higher dose ICS for adults with asthma." Cochrane Database Syst Rev(7): Cd011437.

Pour la comparaison LAMA + CSI versus LABA + CSI dans l'asthme :

Kew, K. M., D. J. Evans, D. E. Allison and A. C. Boyter (2015). "Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus addition of long-acting beta2-agonists (LABA) for adults with asthma." Cochrane Database Syst Rev(6): Cd011438.

Pour la comparaison trithérapie versus LABA + CSI dans l'asthme :

Kew, K. M. and K. Dahri (2016). "Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma." Cochrane Database Syst Rev(1): Cd011721.

Pour le mépolizumab :

Powell, C., S. J. Milan, K. Dwan, L. Bax and N. Walters (2015). "Mepolizumab versus placebo for asthma." Cochrane Database Syst Rev(7): Cd010834.

Pour l'omalizumab :

Normansell, R., S. Walker, S. J. Milan, E. H. Walters and P. Nair (2014). "Omalizumab for asthma in adults and children." Cochrane Database Syst Rev(1): Cd003559.

Pour l'utilisation prophylactique à long terme des macrolides dans la BPCO :

Herath, S. C. and P. Poole (2013). "Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD)." Cochrane Database Syst Rev(11): Cd009764.

Pour l'utilisation prophylactique à long terme des macrolides dans l'asthme :

Kew, K. M., K. Undela, I. Kotortsi and G. Ferrara (2015). "Macrolides for chronic asthma." Cochrane Database Syst Rev(9): Cd002997.

Pour l'observance thérapeutique dans l'asthme :

British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2016). "British guideline on the management of asthma - A national clinical guideline."

Pour l'observance thérapeutique dans la BPCO :

Bryant, J., V. M. McDonald, A. Boyes, R. Sanson-Fisher, C. Paul and J. Melville (2013). "Improving medication adherence in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review." *Respir Res* 14: 109.

Pour la sécurité :

Cates, C. J., L. S. Wieland, M. Oleszczuk and K. M. Kew (2014). "Safety of regular formoterol or salmeterol in adults with asthma: an overview of Cochrane reviews." *Cochrane Database Syst Rev*(2): Cd010314.

Kew, K. M. and A. Seniukovich (2014). "Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease." *Cochrane Database Syst Rev*(3): Cd010115.

Grâce à la précision élevée et aux comparaisons bien définies de la plupart de ces synthèses, certaines parmi elles ont été utilisées pour couvrir l'ensemble de notre recherche. Les recherches ont été effectuées à partir de la date de recherche la plus ancienne.

Parfois, des documents de base ont été remplacés par des synthèses méthodiques et méta-analyses plus récentes ou meilleures que nous avons retrouvées au cours de notre recherche.

Tous les détails de la stratégie de recherche sont décrits dans l'Appendice 1.

3.3 Procédure de sélection

Deux chercheurs ont effectué la sélection des références pertinentes, indépendamment l'un de l'autre. Les différences d'opinion ont été résolues par consensus après discussion. Une première sélection des références a été effectuée sur base du titre et de l'abstract (résumé). Lorsque le titre et le résumé ne suffisaient pas pour prendre une décision, l'article a été lu dans sa totalité pour décider de son inclusion ou de son exclusion.

Le chapitre 1.1.2 mentionne les critères d'inclusion et d'exclusion des différents types d'études avec les populations, interventions, critères de jugement et critères d'étude pertinents.

La liste des articles exclus après lecture du texte intégral se trouve dans l'Appendice 2.

3.4 Evaluation de la qualité des preuves disponibles

Nous avons fait appel au système GRADE pour évaluer la qualité des preuves disponibles. Dans d'autres systèmes utilisant des 'niveaux de preuve', une méta-analyse est souvent considérée comme le niveau de preuve le plus élevé. Par contre, le système GRADE n'évalue que la qualité des études originales. La sommation ou non des résultats dans une méta-analyse n'a pas d'influence sur la qualité des preuves.

Le système GRADE est centré sur les critères de jugement. Ce qui signifie que la qualité des preuves est évaluée pour chaque critère de jugement, dans toutes les études.

Le système GRADE évalue les éléments suivants :

Study design		+ 4	RCT
		+ 2	Observational
		+ 1	Expert opinion
Study quality		- 1	Serious limitation to study quality
		- 2	Very serious limitation to study quality
Consistency		- 1	Important inconsistency
Directness		- 1	Some uncertainty about directness
		- 2	Major uncertainty about directness
Imprecision		- 1	Imprecise or sparse data
Publication bias		- 1	High probability of publication bias
For observational studies	Evidence of association	+ 1	Strong evidence of association (RR of >2 or <0.5)
		+ 2	Very strong evidence of association (RR of >5 or <0.2)
	Dose response gradient	+ 1	Evidence of a dose response gradient (+1)
	Confounders	+ 1	All plausible confounders would have reduced the effect
SUM		4	HIGH quality of evidence
		3	MODERATE quality of evidence
		2	LOW quality of evidence
		1	VERY LOW quality of evidence

Tableau 7 : Eléments évalués par le système GRADE

Le critère 'biais de publication' n'a pas été évalué dans cette revue de la littérature.

Nous avons respecté la méthode de travail suivante lors de l'évaluation des différents critères :

Concept de l'étude

Des RCT et des études observationnelles sont incluses dans cette revue de la littérature. Au départ, les RCT reçoivent une qualité de preuve élevée (4 points), les études observationnelles une qualité de preuve faible (2 points). Des points peuvent être soustraits pour des éléments dont on juge qu'ils comportent un risque élevé de biais.

Qualité de l'étude

Nous avons pris en compte les critères suivants pour évaluer la qualité méthodologique des RCT :

- **Randomisation** : Si la méthode utilisée pour générer la séquence de randomisation était décrite, était-elle adéquate (table de nombres aléatoires, créée par ordinateur, pile ou face...) ou inadéquate (alternance, date de naissance, matricule hospitalier...) ?
- **Secret de l'attribution** : Si la méthode d'attribution était décrite, était-elle dissimulée de manière adéquate (répartition centrale...) ou inadéquate (programme ouvert, enveloppes non scellées...) ?

- **Mise en aveugle** : Qui a été mis en aveugle ? Participants/personnel/évaluateurs. Si la méthode de mise en aveugle était décrite, était-elle adéquate (placebo identique, placebo actif...) ou inadéquate (comparaison entre comprimé et injection sans double placebo...) ?
- **Données manquantes pour les critères de jugement** : Suivi, description des exclusions et des abandons, ITT
- **Notification sélective des critères de jugement**

Si une méta-analyse ou une synthèse méthodique est utilisée, la qualité des études incluses était évaluée. L'évaluation GRADE ne prend pas en compte la qualité de la méta-analyse ou de la synthèse méthodique, mais uniquement la qualité des RCT incluses dans la méta-analyse ou la synthèse méthodique.

Application dans GRADE :

Des points étaient retirés si l'un des critères ci-dessus était considéré comme induisant un risque de biais élevé pour un critère de jugement donné.

Par exemple :

- La non-mise en aveugle des participants ne diminue pas la validité des résultats lors de la prise en compte du critère de jugement 'mortalité', mais réduira la validité lors de la prise en compte d'un critère de jugement subjectif comme la douleur. Un point sera donc retiré pour le critère de jugement 'douleur'.
- Un suivi faible en l'absence d'analyse en ITT augmentera le risque de biais. Le cas échéant, un point sera soustrait.

Concordance

Une bonne "concordance" signifie que plusieurs études obtiennent un résultat comparable ou concordant. Si une seule étude est disponible, la concordance ne peut être évaluée. Ceci sera mentionné dans le rapport de synthèse comme 'NA' (non applicable).

La concordance est appréciée par le groupe de recherche bibliographique et le comité de lecture sur base de l'ensemble des études disponibles. Pour ce faire, les critères suivants sont pris en compte :

- La signification statistique
- La direction de l'effet si la signification statistique n'est pas atteinte. Par exemple, si un effet statistiquement significatif est atteint dans 3 études et ne l'est pas dans 2 autres, mais avec un résultat non significatif dans le même sens que les autres résultats, ces résultats sont considérés comme concordants.
- La pertinence clinique : si 3 études montrent un résultat non significatif, alors qu'une quatrième étude montre un résultat statistiquement significatif mais sans pertinence clinique, ces résultats sont considérés comme concordants.
- Pour des méta-analyses : hétérogénéité statistique démontrée.

Caractère direct

Le caractère direct reflète le pouvoir de généraliser les données d'une étude vers la population réelle (validité externe). Des points peuvent être soustraits si la population d'étude, l'intervention en

question et le groupe témoin ou les critères de jugement étudiés ne sont pas pertinents. Un point est également retiré en cas de comparaisons indirectes.

Imprécision

Un point peut être retiré pour imprécision si l'intervalle de confiance à 95% englobe aussi bien le point de dommages évaluables ET le point de bénéfiques évaluables (par exemple RR IC95% de $\leq 0,5$ à $\geq 1,5$).

Considérations supplémentaires pour les études observationnelles

Pour les études observationnelles, si aucun point n'est déduit pour un risque de biais dans une des catégories décrites ci-dessus, un point peut être ajouté s'il y a une large ampleur de l'effet (donc un rapport de cotes élevé), s'il existe des preuves d'une relation dose-effet ou (très rarement) si tous les facteurs de confusion plausibles ou autres risques de biais augmentent notre confiance dans l'effet estimé.

Application de GRADE lorsqu'il existe plusieurs études pour un seul critère de jugement :

Des points sont uniquement retirés si les problèmes méthodologiques ont un impact important sur le résultat. Aucun point n'est déduit si une petite étude de mauvaise qualité confirme les résultats de deux grandes études de bonne qualité.

De plus amples informations sont disponibles sur le site web du groupe de travail GRADE : <http://www.gradeworkinggroup.org>

3.5 Résumé des résultats d'étude

Le rapport complet comprend, par question de recherche

- Un résumé (exhaustif) des guides de pratique sélectionnés
- Les tableaux des preuves (en anglais) des synthèses méthodiques et/ou des RCT sur lesquels reposent les réponses aux questions des études
- Un bref résumé des résultats sous forme de tableau synoptique et de texte, avec une évaluation de la qualité des preuves retrouvées selon une version adaptée du système GRADE (en anglais).

Le rapport de synthèse comprend, par question de recherche

- Un résumé (abrégé) des guides de pratique sélectionnés
- Un bref résumé des résultats sous forme de tableau synoptique et de texte, avec une évaluation de la qualité des preuves retrouvées selon une version adaptée du système GRADE.

Les conclusions ont été débattues et adaptées lors de discussions entre les auteurs de la recherche dans la littérature et le comité de lecture du groupe de recherche bibliographique.

4 Réflexions critiques du comité de lecture et du groupe de recherche bibliographique

4.1 Remarques générales

Si le patient fume encore, l'élément principal du traitement de la BPCO est le sevrage tabagique. Dans la plupart des études, une proportion importante des patients sont des fumeurs (leur nombre variant généralement de quelque 30% à 50%). On peut se demander quel est le but d'un traitement médicamenteux plus lourd pour un patient fumeur atteint de BPCO. Le traitement par bronchodilatateurs ou d'autres médicaments n'est pas un traitement modificateur de la maladie, et ne change pas fondamentalement le déroulement de celle-ci.

La plupart des études de ce rapport sont sponsorisées par l'industrie.

La plupart des études ont une durée intermédiaire. La durée minimale d'inclusion dans cette revue de littérature était de 12 semaines. De nombreuses études ont duré 6 mois, parfois 1 an. Quelques études, avec la mortalité comme critère de jugement primaire, se sont étendues sur plusieurs années. 12 semaines ou 6 mois suffisent pour certains critères de jugement (VEMS résiduel, par exemple) mais pas pour d'autres, comme les hospitalisations ou la mortalité, où la fréquence des événements est largement inférieure. La durée est aussi insuffisante pour évaluer les effets de la résistance antibiotique, ou les risques et effets indésirables des anticorps monoclonaux.

La technique d'inhalation des patients reste médiocre et est un des premiers facteurs à évaluer lorsqu'un prescripteur envisage d'ajouter une autre substance au traitement. Une technique d'inhalation incorrecte reste très fréquente (quelque 40%) (23).

Certaines études sur la BPCO sont des études 'jumelées' : deux études avec les mêmes critères d'inclusion et d'exclusion, mesurant les mêmes critères de jugement, sont effectuées simultanément. Ce jumelage s'effectue à la demande de la FDA.

L'albutérol est le nom du salbutamol aux Etats-Unis.

Une réserve importante à émettre concerne l'usage des antibiotiques et les problèmes de résistance. Recemment l'OMS a publié une liste d'une douzaine de bactéries super-résistantes qui sont un risque pour la santé humaine¹. Il est très difficile de calculer l'effet qu'un emploi (abusif) d'antibiotiques aurait à long terme, mais déjà de nos jours les résistances tuent à travers le monde. Il faut prendre cela en compte lors de l'évaluation des résultats concernant les antibiotiques.

4.2 Population

BPCO

La plupart des patients inclus dans les études de ce rapport présentent des formes modérées à sévères de BPCO (selon la version de GOLD : patients de stade II ou III, catégories GOLD B ou D). Les cas de BPCO très sévères, à exacerbations multiples au cours de l'année écoulée, sont généralement exclus. Les patients avec une forme très légère de BPCO (catégorie A) sont souvent exclus et ne commencent généralement pas leur traitement par une bithérapie bronchodilatatrice, qui est le centre d'intérêt principal de ce rapport. Ces patients sont le plus souvent traités en médecine

¹ <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/en/>

générale (alors que les pneumologues voient des patients plus gravement atteints que le médecin généraliste).

Quelques commentaires s'imposent au sujet de la réversibilité. Le terme de réversibilité par bronchodilatation implique la correction complète ou quasi complète d'une anomalie obstructive de la spirométrie. On observe cette réversibilité le plus souvent chez des patients proches des valeurs normales prédites avant l'administration du médicament et pas chez ceux qui présentent une maladie plus sévère (lorsque cette réponse se produit, le patient est considéré comme asthmatique). Néanmoins, certains patients montrent une certaine amélioration. Ces patients sont souvent exclus des études européennes, mais pas de celles effectuées aux Etats-Unis. Des patients hautement réversibles tendent par ailleurs à être de bons répondeurs aux CSI. Il existe quelques problèmes concernant le protocole expérimental pour la réversibilité (24).

Globalement, les études incluses dans ce rapport tendent à représenter un type assez similaire de patients : des hommes plutôt âgés, entre 63 et 65 ans, avec ≥ 10 paquets-années et sans comorbidités majeures. Moins de femmes sont incluses, voici donc un terrain d'incertitudes potentielles. De même, il y a peu de patients avec une BPCO très sévère ou légère. Un autre domaine d'incertitude est l'efficacité du traitement en cas de comorbidités.

De nombreuses études de grande envergure recrutent des patients de différents centres, dispersés dans le monde entier (il n'est pas inhabituel de voir un mélange de patients venant des Etats-Unis, d'Europe de l'Est, d'Afrique, d'Amérique latine, de Russie, etc.). Parfois, la répartition exacte des patients est connue, mais elle ne l'est habituellement pas. Très souvent, un protocole destiné à garantir une bonne qualité méthodologique est mis en place, mais des questions au sujet de la validité externe peuvent subsister.

Asthme

La plupart de nos documents de base pour l'asthme incluent des adultes et des adolescents (seuil dans ces cas souvent ≥ 12 ans). Nous ne considérons pas que ce soit un problème pour des critères de jugement d'efficacité, mais nous avons exclu des études avec des groupes mixtes ou centrées sur les adolescents lorsqu'il s'agissait d'observance thérapeutique. En effet, les adolescents posent des problèmes spécifiques pour ce critère.

Asthme et BPCO

Certains patients présentent des symptômes d'asthme et de BPCO. Ils sont exclus de toutes les études considérées, et nous ne possédons dès lors guère ou pas du tout d'informations sur le traitement possible de ces patients.

On parle d'effet Hawthorne lorsque des patients enrôlés dans une étude obtiennent de meilleurs résultats que dans la vie réelle. Ceci peut être attribuable au suivi de haute qualité dont ils bénéficient, aux multiples consultations au cours de l'étude, au fait que le personnel infirmier impliqué dans l'étude prend plus de temps pour expliquer l'emploi correct des inhalateurs... Il importe d'y penser lors de l'interprétation de la signification clinique des résultats.

4.3 Comparaisons

Des comparaisons versus placebo sont chose courante, malgré le fait que la BPCO ne reste généralement pas sans traitement. En particulier les analyses statistiques ont souvent été effectuées contre placebo, ce qui n'était guère intéressant pour le présent rapport. Lorsque l'objectif principal de l'étude était de prouver l'efficacité d'un traitement versus placebo, ceci pourrait signifier que l'étude manquait de puissance pour des comparaisons contre témoins avec traitement actif, où les différences sont généralement moins marquées. De même, les abandons d'étude avaient tendance à être plus nombreux dans les groupes sous placebo, ce qui fausse encore plus la perspective. Nous manquons d'essais avec comparaison directe, comparant différentes substances de la même classe ou différentes associations. L'information disponible à ce sujet est souvent limitée à des méta-analyses en réseau qui doivent être interprétées avec une grande prudence et qui n'ont pas été sélectionnées pour cette revue de la littérature.

Parfois, des comparaisons sont analysées au niveau de l'association spécifique, parfois elles sont considérées par classe de médicament.

- Dans le cas d'associations d'un bronchodilatateur + CSI, certains suggèrent que différents CSI peuvent avoir des effets différents, souvent suspectés pour les pneumonies. Dans ce cas, les résultats sont présentés par association de produits.
- Pour les associations de LABA et de LAMA, même si les propriétés cinétiques sont différentes, aucun élément n'indique de différence dans les résultats du traitement avec des substances diverses. Les comparaisons indirectes n'ont pas révélé de différences significatives entre les associations LAMA + LABA en termes de VEMS résiduel, de scores TDI et SGRQ (25). En outre, nous présentons un grand nombre d'études sans sommation des résultats et, avec l'information donnée dans les tableaux, le lecteur peut considérer séparément une association spécifique qui l'intéresse particulièrement. Par contre, lorsque nous présentons une méta-analyse, les résultats sont sommés. Nous sommes bien conscients du fait que la sommation d'études hétérogènes dans une méta-analyse peut donner lieu à une fausse impression d'effet de classe général. Cependant, presque toutes les méta-analyses que nous utilisons font également état des résultats par association, et nous invitons le lecteur à les consulter s'il désire plus de détails. Comme les questions posées au jury concernaient les traitements combinés dans leur ensemble et non le choix spécifique à faire dans ce cas, nous avons préféré ne pas surcharger le rapport avec ces informations.

4.4 Critères de jugement

Lors de l'évaluation de critères de jugement, il importe d'être particulièrement attentif à la différence entre un critère de jugement statistiquement significatif et un critère de jugement pertinent du point de vue clinique : toute différence prouvée statistiquement significative ne se traduira pas forcément en un effet tangible chez le patient.

Le tableau suivant donne un aperçu des différences minimales cliniquement pertinentes pour les critères de jugement souvent rapportés dans notre revue de la littérature.

Critère de jugement	MCID	Interprétation	Référence
Asthma control questionnaire (ACQ)	0.5	Higher score indicates more impairment	Juniper 1999(26)
Asthma-related Quality of Life Questionnaire	0.5	Higher score indicates better quality of life	Juniper 1994(27)

(AQLQ)			
6-minute walking test (6MWT)	35 meter	Longer distance corresponds to more exercise capacity	NHG COPD(28)
Modified Medical Research Council (mMRC) dyspnoea scale	1	Higher score indicates more dyspnoea	NHG COPD(28)
St George respiratory questionnaire (SGRQ)	4	Higher score indicates more limitations	NHG COPD(28)
Transitional dyspnoea index (TDI)	1	Higher score corresponds to less deterioration in severity of dyspnoea	Witek 2003(29)
Trough FEV1	100 ml	higher volume corresponds to better lung function	Donohue 2005(30)

Tableau 8 : MCID : différence minimale cliniquement pertinente

Les critères de jugement liés aux exacerbations sont difficiles à mesurer dans les RCT traditionnelles, parce que le patient est généralement suivi de plus près, et que des exacerbations qui auraient pu échapper au contrôle et conduire à une hospitalisation sont identifiées et traitées plus tôt (article d'Eric Derom).

La façon dont sont rapportées les exacerbations peut aussi être problématique. Il n'est pas suffisant de rapporter le taux d'exacerbations par patient par année (« rate of exacerbation »). Certains participants n'ont aucune exacerbation, d'autres en auront une pendant l'étude, certains en auront de multiples. Quand toutes les exacerbations sont comptabilisées ensemble ainsi que tous les patients (peu importe s'ils ont fait une exacerbation ou non) cela peut donner une fausse impression. Par exemple, si deux patients n'ont fait aucune exacerbation, un en a fait une, et un autre en a fait trois, calculer le taux (4 exacerbations pour 4 patients) donne une impression erronée comme quoi chaque patient aurait fait une exacerbation. Pour être certain d'interpréter les résultats correctement, il convient de voir combien de patients ont eu (au moins) une exacerbation, et s'il y a une différence entre le groupe de contrôle et le groupe actif, c'est-à-dire le critère de jugement « nombre de patients avec une ou plusieurs exacerbations ». Un autre problème avec les taux d'exacerbations est que tous les patients ne sont pas suivis pendant l'entièreté de la durée de l'étude. Par exemple, un patient qui n'a été suivi que 6 mois sur une étude d'un an peut avoir fait une exacerbation plus tard.

Il faut être particulièrement prudent avec les NST (nombre de sujets à traiter, NNT en anglais) calculés sur base des taux d'exacerbations, suite aux remarques que nous avons faites ci-dessus. Pour être correct un NST doit être calculé sur base du pourcentage de patients qui ont fait des exacerbations. Des explications en détails peuvent être trouvées dans les références(31, 32).

Le lien entre le VEMS, la distension pulmonaire et une meilleure qualité de vie n'est pas toujours direct. Le VEMS peut s'améliorer sans que le patient ne fasse état d'une différence marquée en qualité de vie ou de dyspnée (essoufflement). (voir article Calverley 2013, The Lancet)
- Le VEMS comme variable de définition plutôt qu'en association avec des changements pour d'autres variables (par exemple rapport VEMS/CVF) (voir article Calverley 2013, The Lancet)

Lorsque l'efficacité d'un ou de plusieurs bronchodilatateurs est évaluée par spirométrie, celle-ci génère de nombreuses mesures différentes que l'on peut rapporter : VEMS, CVF, VEMS/CVF, VR. Chacune de ces valeurs peut être mesurée de différentes façons. On peut par exemple mesurer le VEMS 24 heures après une dose (pour un médicament pris une fois par jour), ou mesurer une surface sous la courbe. Pour ce faire, on effectue plusieurs mesures du même paramètre peu de temps après l'administration, et l'on calcule ensuite la surface sous la courbe.

Cependant, ces mesures répétées sont difficiles à exécuter, et souvent effectuées sur des populations réduites. C'est une des raisons du choix du VEMS résiduel. Les mesures de la surface sous la courbe restent fort utiles pour essayer de définir le moment où une médication commence à agir.

Considérons également que la BPCO et l'asthme sont des maladies chroniques, exigeant parfois un traitement à vie. Dès lors, quelle est l'importance de ces mesures du début de l'effet pour un médicament pris sur un mode chronique (pour autant, bien entendu, que le médicament reste efficace jusqu'à la dose suivante) ? C'est une autre raison pour laquelle le VEMS résiduel est le critère de jugement de premier choix. Le VEMS résiduel ne devrait cependant pas être considéré en soi, mais associé à la qualité de vie, la dyspnée, les exacerbations, etc., c'est-à-dire des critères de jugement centrés sur le patient. N'oublions pas que nous traitons un patient en non une spirométrie.

4.5 Effets indésirables

Il est difficile de tirer des conclusions à partir des effets indésirables signalés dans les RCT, qui sont en général conçus pour réduire au minimum les effets indésirables.

De même, certains effets indésirables se produisent rarement. Moins ils sont fréquents, plus les études doivent prendre du temps pour identifier une différence entre le groupe actif et le groupe témoin.

Un certain nombre d'études sur la BPCO ont considéré les exacerbations comme des effets indésirables, et non comme un critère de jugement secondaire. En outre, un nombre important d'études considérant les exacerbations comme des effets indésirables, n'a pas produit d'analyse statistique. Les hospitalisations, qui étaient un critère de jugement considéré, sont elles aussi souvent mises en commun avec des effets indésirables. Le critère de jugement précis est souvent 'effets indésirables conduisant à l'hospitalisation', ce qui peut inclure de nombreux autres éléments que des exacerbations.

Ce qui est considéré comme effets indésirables sévères peut différer d'un auteur d'une étude à l'autre, et ils peuvent s'avérer particulièrement problématiques lorsqu'ils sont sommés.

En raison de contraintes de temps nous n'avons pas effectué de recherche systématique concernant les effets indésirables. Notre méthode de recherche de preuves est exposée en détail au début du chapitre 'Effets indésirables'.

Certains effets indésirables qui posent un risque à moyen terme, tels que le glaucome ou les problèmes de prostate sont souvent évités dans les études en excluant les patients ayant eu ces problèmes auparavant.

5 Guides de pratique

5.1 Guides de pratique pour l'asthme

5.1.1 Information générale sur les guides de pratique sélectionnés

5.1.1.1 Guides de pratique sélectionnés

Les guides de pratique sélectionnés et leurs abréviations utilisées dans ce rapport, sont repris dans le tableau ci-dessous.

Abréviation	Guides de pratique
ERS/ATS 2014(33)	The European Respiratory Society/American Thoracic Society Task Force - International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma, 2014.
GINA 2016(34)	Global Initiative For Asthma – Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2016.
NHG ASTMA 2015(35)	Nederlands Huisartsen Genootschap – NHG-Standaard Astma bij volwassenen, 2015.
SIGN/BTS 2016(36)	Scottish Intercollegiate Guidelines Network/British Thoracic Society – SIGN 153: British Guideline on the management of asthma, 2016.

Tableau 9 : Guides de pratique sélectionnés et leurs abréviations utilisées dans ce rapport.

5.1.1.2 Degrés de recommandation

Les degrés de recommandation et les niveaux de preuve comme définis dans chaque guide de pratique, sont repris dans les tableaux ci-dessous.

ERS/ATS 2014		
Grades of recommendation	Strong	“We recommend...”
	Conditional	“We suggest...”
Levels of evidence	High	According to GRADE (assessment of risk of bias, directness, consistency and precision of the estimates)
	Moderate	
	Low	
	Very Low	

Tableau 10 : Niveaux de preuve du guide de pratique ERS/ATS 2014

GINA 2016		
Levels of evidence	A	RCTs and meta-analyses. Rich body of data.
	B	RCTs and meta-analyses. Limited body of data.
	C	Nonrandomized trials. Observational studies.
	D	Panel consensus judgment.

Tableau 11 : Niveaux de preuve du guide de pratique GINA 2016

Les guides de pratique du **NHG** n'attribuent pas explicitement des degrés de recommandation ou des niveaux de preuve à leurs recommandations. Ils procèdent à une évaluation GRADE des preuves fournies sur lesquelles reposent les recommandations. Ils expriment également le degré de recommandation dans les termes de la recommandation elle-même (p.ex. recommandation forte ou faible). (voir

https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/handleiding_standaarden_2015.pdf)

NHG ASTMA 2015		
Grades of recommendation:	Strong; Expressed in the wording of the recommendation	/
	Weak; Expressed in the wording of the recommendation	This often means there is not enough evidence to recommend a specific option and that medical professionals, together with their patient, make a choice from different options.
Levels of evidence	High	The true effect lies close to the estimated effect
	Moderate	The true effect probably lies close to the estimated effect, but the possibility exists that it differs substantially from it.
	Low	The true effect can differ substantially from the estimated effect.
	Very Low	The true effect probably differs substantially from the estimated effect.

Tableau 12 : Degrés de recommandation et Niveau de preuve du guide de pratique NHG ASTMA 2015.

SIGN/BTS 2016		
Grades of recommendation:	A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; <i>or</i> A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
	B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
	C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2++
	D	Evidence level 3 or 4; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2+
	✓	Good practice points:

		Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group
Levels of evidence	1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
	1+	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
	1-	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
	2++	High quality systematic reviews of case control or cohort studies High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
	2+	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
	2-	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
	3	Non-analytic studies, e.g. case reports, case series
	4	Expert opinion

Tableau 13 : Niveaux de preuve du guide de pratique SIGN/BTS 2016

5.1.1.3 *Score Agree II*

Une information au sujet du score Agree II se trouve dans la rubrique "Méthodologie".

Le tableau ci-dessous résume les éléments individuels évalués dans le domaine "Rigueur d'élaboration" par le groupe de recherche bibliographique pour chaque guide de pratique. Le score total du domaine est également rapporté dans ce tableau.

Élément 'Rigueur d'élaboration	7	8	9	10	11	12	13	14	Total	Score du domaine (%)
ERS/ATS 2014	7	4	7	2	7	7	1	5	40	71
NHG ASTMA 2015	5	4	4	1	6	6	5	3	34	61
GINA 2016	6	6	5	5	6	6	5	7	46	82
BTS/SIGN 2016	7	7	7	2	7	7	7	5	49	88

Tableau 14 : Score AGREE des guides de pratique sélectionnés sur l'élément "Rigueur d'élaboration"

5.1.1.4 *Populations incluses – interventions – critères de jugement principaux – groupe de développement – groupe cible*

Veillez consulter le rapport complet pour les populations incluses, les interventions, les critères de jugement principaux, le groupe de développement et le groupe cible.

5.1.2 Définitions

L'asthme "sévère" ou "difficile" est défini dans 3 guides de pratique (ERS/ATS 2014, GINA 2016, SIGN/BTS 2016) comme :

Un asthme qui exige un traitement à l'aide de médicaments à forte dose (p.ex. LABA + CSI à forte dose) pour prévenir qu'il ne devienne non contrôlé, ou un asthme qui reste "non contrôlé" malgré ce traitement.

5.1.3 Quel traitement inhalé est le premier choix dans le traitement chronique initial de l'asthme, et quelle stratégie par paliers peut-on appliquer pour intensifier (step-up) ou réduire (step-down) le traitement ?

Trois guides de pratique proposent une stratégie par paliers pour instaurer et intensifier le traitement (GINA 2016, NHG ASTMA 2015, SIGN/BTS 2016).

Selon les trois guides de pratique, le premier choix dans le traitement *chronique* de l'asthme est un CSI à faible dose.

Les trois guides de pratique s'accordent à dire que le premier palier d'augmentation (step-up) pour le traitement chronique de l'asthme est d'ajouter un LABA à cet CSI à faible dose.

GINA 2016 et SIGN/BTS 2016 s'accordent à dire que dans le deuxième et troisième palier d'intensification, la dose du CSI peut être progressivement augmentée.

Pour le quatrième palier d'augmentation, GINA 2016 conseille d'envisager l'ajout d'un anticorps monoclonal, tandis que SIGN/BTS 2016 conseille d'essayer d'abord des corticostéroïdes oraux en prise quotidienne.

Le délai conseillé avant de référer à un spécialiste diffère dans les trois guides.

Guideline	GINA 2016	NHG ASTMA 2015	SIGN/BTS 2016
Initial treatment	Low dose ICS	Low dose ICS	Low dose ICS
Step-up 1	Low dose ICS + LABA	Low dose ICS + LABA	Low dose ICS + LABA
Step-up 2	Medium dose ICS + LABA	Referral to specialist	Medium dose ICS + LABA
Step-up 3	High dose ICS + LABA	/	High dose ICS + LABA Referral advised
Step-up 4	Consider adding a different drug (e.g. monoclonal antibodies) Referral advised	/	Daily oral steroids Referral advised

Tableau 15 : Traitement d'entretien chronique de premier choix dans l'asthme, selon les guides de pratique

Les trois guides de pratique s'accordent à dire qu'une réduction (step-down) de la médication doit être envisagée lorsque l'asthme reste bien contrôlé pendant une période de 3 mois.

5.1.4 Quelle est la place des LAMA dans le traitement de l'asthme ?

Un guide de pratique (ERS/ATS 2014) n'a pas fait de recommandations concernant l'emploi de LAMA dans l'asthme (sévère).

Un guide de pratique (NHG ASTMA 2015) estime que les LAMA n'ont pas de place dans le traitement de l'asthme dans les soins de première ligne.

Un guide de pratique (GINA 2016) recommande d'envisager le tiotropium comme traitement additionnel aux CSI +LABA, en cas de contrôle insuffisant de l'asthme avec des CSI + LABA à dose modérée ou forte.

Un guide de pratique (SIGN/BTS 2016) recommande d'envisager un LAMA si le contrôle reste insuffisant sous CSI +LABA à faible dose, soit comme troisième médicament ajouté aux CSI +LABA, soit en association avec un CSI, sans LABA.

5.1.5 Quelle est la place d'un traitement à long terme par macrolides dans l'asthme ?

Aucun des guides de pratique sélectionnés ne recommande un traitement à long terme par macrolides dans l'asthme.

5.1.6 Quelle est la place des anticorps monoclonaux anti-IgE-dans la prise en charge de l'asthme ?

Selon deux guides de pratique (ERS/ATS 2014, GINA 2016), des anticorps monoclonaux peuvent être pris en considération chez les patients avec un asthme sévère non contrôlé malgré une prise en charge optimale. Dans un guide de pratique (SIGN/BTS 2016), ils peuvent être envisagés chez des patients recevant une corticothérapie (orale) à haute dose.

Trois guides de pratique (GINA 2016, NHG ASTMA 2015, SIGN/BTS 2016) recommandent de référer le patient à un spécialiste lorsque l'on envisage d'instaurer un anticorps monoclonal dans l'asthme. Le quatrième guide de pratique sélectionné (ERS/ATS 2014) s'adresse spécifiquement aux spécialistes en pneumologie.

Dans trois guides de pratique (ERS/ATS 2014, GINA 2016, NHG ASTMA 2015), l'omalizumab peut être pris en considération chez des patients atteints d'asthme allergique sévère. Selon un guide de pratique (GINA 2016), le mépolizumab peut être envisagé dans l'asthme éosinophilique sévère.

5.1.7 Observance thérapeutique

Trois des guides de pratique sélectionnés (ERS/ATS 2014, GINA 2016, SIGN/BTS 2016) étudient les stratégies permettant d'évaluer et d'améliorer l'observance thérapeutique.

Stratégies possibles pour identifier une mauvaise observance thérapeutique :

- Question empathique, sans jugement
- Vérification de la date de la dernière prescription ou de la date sur l'inhalateur
- Confirmation que les patients ont retiré leurs prescriptions en pharmacie
- Tests de biomarqueurs en cas d'asthme sévère/difficile (FeNO ou analyses biochimiques des urines)

Stratégies possibles pour améliorer l'observance thérapeutique :

- Empowerment ou autonomisation du patient, prise de décision en commun
- Considérer le coût
- Information
- Soutien pratique : p.ex. système de rappel pour l'inhalateur
- Schéma posologique simple : p.ex. prescription de CSI une fois par jour versus deux fois par jour
- Soutien comportemental : p.ex. conseils
- Visites à domicile par un(e) infirmier(ère) spécialisé(e) en asthme

5.2 Guides de pratique pour la BPCO

5.2.1 Information générale sur les guides de pratique sélectionnés

5.2.1.1 Guides de pratique sélectionnés

Les guides de pratique sélectionnés et leurs abréviations utilisées dans ce rapport, sont repris dans le tableau ci-dessous.

Abréviation	Guide de pratique
AECOPD 2015(37)	American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society – Prevention of Acute Exacerbations of COPD, 2015.
GOLD 2017(38)	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2017.
NHG COPD 2015(28)	Nederlands Huisartsen Genootschap – NHG-Standaard COPD, 2015.
VA/DoD 2014(39)	The Department of Veterans Affairs/ the Department of Defense – VA/DoD Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2014.

Tableau 16 : Guides de pratique sélectionnés et leurs abréviations utilisées dans ce rapport.

5.2.1.2 Degrés de recommandation

Les degrés de recommandation et les niveaux de preuve comme définis dans chaque guide de pratique, sont repris dans les tableaux ci-dessous.

AECOPD 2015		
Grades of recommendation	1	Strong recommendation
	2	Weak recommendation
Levels of evidence	A	High-quality evidence: RCTs without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies
	B	Moderate-quality evidence: RCTs with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect, or imprecise) or very strong evidence from observational studies
	C	Low or very low-quality evidence: at least one critical outcome from observational studies, case series, or RCTs with serious flaws or indirect evidence
	Nongraded CB	Consensus based: insufficient evidence for a graded recommendation

Tableau 17 : Niveaux de preuve du guide de pratique AECOPD 2015

GOLD 2017		
Levels of evidence	A	Randomized controlled trials (RCTs). Rich body of high quality evidence without any significant limitation or bias.
	B	Randomized controlled trials (RCTs) with important limitations. Limited body of evidence.
	C	Nonrandomized trials. Observational studies.
	D	Panel consensus judgment.

Tableau 18 : Niveaux de preuve du guide de pratique GOLD 2017

Les guides de pratique du **NHG** n'attribuent pas explicitement des degrés de recommandation ou des niveaux de preuve à leurs recommandations. Ils procèdent à une évaluation GRADE des preuves fournies sur lesquelles reposent les recommandations. Ils expriment également le degré de recommandation dans les termes de la recommandation elle-même (p.ex. recommandation forte ou faible). (voir

https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/handleiding_standaarden_2015.pdf)

NHG COPD 2015		
Grades of	Strong; Expressed in the	/

recommendation:	wording of the recommendation	
	Weak; Expressed in the wording of the recommendation	This often means there is not enough evidence to recommend a specific option and that medical professionals, together with their patient, make a choice from different options.
Levels of evidence	High	The true effect lies close to the estimated effect
	Moderate	The true effect probably lies close to the estimated effect, but the possibility exists that it differs substantially from it.
	Low	The true effect can differ substantially from the estimated effect.
	Very Low	The true effect probably differs substantially from the estimated effect.

Tableau 19 : Degrés de recommandation et Niveau de preuve du guide de pratique NHG COPD 2015.

VA/DoD 2014		
Grades of recommendation/ Levels of evidence	Strong For	“We recommend offering this option...”
	Weak For	“We suggest offering this option...”
	Weak Against	“We suggest not offering this option...”
	Strong against	“We recommend against offering this option...”

Tableau 20 : Niveaux de preuve du guide de pratique VA/DoD 2014

5.2.1.3 *Score Agree II*

Une information au sujet du score Agree II se trouve dans la rubrique “Méthodologie”.

Le tableau ci-dessous résume les éléments individuels évalués dans le domaine "Rigueur d'élaboration" par le groupe de recherche bibliographique pour chaque guide de pratique. Le score total du domaine est également rapporté dans ce tableau.

Elément 'Rigueur d'élaboration'	7	8	9	10	11	12	13	14	Total	Score du domaine (%)
AECOPD 2015	6	7	7	6	7	6	1	7	47	84
GOLD 2017	5	5	6	6	7	7	5	7	48	86
NHG COPD 2015	5	4	4	1	6	6	5	3	34	61
VA/DoD 2014	7	7	7	5	7	7	1	1	42	75

Tableau 21 : Score AGREE des guides de pratique sélectionnés sur l'élément “Rigueur d'élaboration”

5.2.1.4 *Populations incluses – interventions – critères de jugement principaux – groupe de développement – groupe cible*

Veillez consulter le rapport complet pour les populations incluses, les interventions, les critères de jugement principaux, le groupe de développement et le groupe cible.

5.2.2 **Quel traitement inhalé pour le choix initial et quelle stratégie d'intensification peut-on appliquer ?**

Trois des guides de pratique sélectionnés (GOLD 2017, NHG COPD 2015, VA/DoD 2014) proposent des recommandations pour le choix initial et la stratégie d'intensification du traitement inhalé dans la BPCO.

Les trois stratégies sont différentes.

Le guide de pratique GOLD 2017 sélectionne le traitement inhalé initial et la stratégie d'intensification sur base du poids de la maladie et du risque d'exacerbation pour le patient.

Le guide de pratique NHG COPD 2015 recommande de commencer le traitement par un bronchodilatateur à courte durée d'action ou par une association de bronchodilatateurs à courte durée d'action et d'augmenter avec un bronchodilatateur en cas de besoin.

Le guide de pratique VA/DoD 2014 fait de premiers choix spécifiques pour le traitement initial et la stratégie d'intensification.

Guides de pratique	GOLD 2017	NHG COPD 2015	VA/DoD 2014
Initial treatment	Group A : any bronchodilator Group B : LABA or LAMA Group C :LAMA Group D : LABA + LAMA	SABA or SAMA or SABA + SAMA	SABA
Step-up 1	Group A : continue, stop or try alternative class Group B : LABA + LAMA Group C : LAMA + LABA Group D : LABA + LAMA + ICS	LABA or LAMA	Tiotropium
Step-up 2	/	/	Tiotropium + LABA
Step-up 3	/	/	Tiotropium + LABA+ ICS

Tableau 22 : Choix initial du traitement inhalé et stratégie d'intensification, selon les guides de pratique sélectionnés

5.2.3 **Quelle est la place des associations de bronchodilatateurs inhalés (fixes et autres) versus monothérapie ?**

Le guide de pratique AECOPD 2015 recommande une association de LABA + LAMA en prévention des exacerbations, mais il n'est pas clair à quel palier du traitement cette recommandation s'applique.

Le guide de pratique GOLD 2017 recommande une association de LABA + LAMA comme traitement initial de premier choix, pour les patients du Groupe D (risque élevé d'exacerbations et poids de la maladie élevé), et comme traitement d'augmentation pour les patients du Groupe B (poids de la maladie élevé, risque faible d'exacerbations) et C (risque élevé d'exacerbations, poids de la maladie faible), non contrôlés sous monothérapie.

Le guide de pratique VA/DoD 2014 recommande une association de LABA + LAMA comme traitement d'intensification pour les patients présentant des symptômes persistants sous monothérapie.

Le guide de pratique NHG COPD 2015 avance une association de LABA + LAMA comme choix éventuel si une monothérapie est insuffisante, mais ne le recommande pas expressément.

5.2.4 Quelle est la place des associations d'un bronchodilatateur inhalé avec un corticostéroïde inhalé (LAMA, LABA ou les deux, + CSI, en association fixe ou non)

Le guide de pratique AECOPD 2015 recommande une association de LABA + CSI et une trithérapie (LABA + LAMA + CSI) comme traitements en prévention d'exacerbations. Le guide de pratique AECOPD 2015 ne proposant pas de stratégie thérapeutique, il n'est pas clair à quelle phase du traitement ces associations devraient être utilisées.

Le guide de pratique GOLD 2017 recommande une trithérapie (LAMA + LABA + CSI) comme thérapie d'augmentation de premier choix pour les patients du Groupe D (poids de la maladie élevé et risque élevé d'exacerbations), non contrôlés sous LABA + LAMA. Une association de LABA + CSI est présentée comme alternative possible, mais non comme premier choix pour les patients du Groupe C (poids de la maladie faible, risque élevé d'exacerbations) et du Groupe D non contrôlés sous thérapie initiale.

Selon le guide de pratique NHG COPD 2015, l'ajout de CSI pendant un an peut être considéré comme un traitement d'augmentation chez les patients présentant deux ou davantage d'exacerbations sévères, malgré un traitement d'entretien avec un LABA ou un LAMA. Le guide de pratique NHG ne recommande pas d'instaurer un traitement d'entretien par CSI dans les soins de première ligne.

Le guide de pratique VA/DoD 2014 recommande une trithérapie (LAMA + LABA + CSI) comme traitement d'augmentation chez les patients avec une BPCO, non contrôlés sous LABA + LAMA.

5.2.5 Quelle est la place d'un traitement à long terme par azithromycine pour la BPCO ?

Deux guides de pratique (AECOPD 2015, GOLD 2017) conseillent de prendre en compte des macrolides à long terme chez des patients BPCO ex-fumeurs qui ont des exacerbations malgré un traitement inhalé optimal.

Les deux autres guides de pratique ne recommandent pas l'utilisation chronique de macrolides dans les soins de première ligne (NHG COPD 2015, VA/DoD 2014).

5.2.6 Observance thérapeutique

Aucun des guides de pratique sélectionnés n'a formulé de recommandations sur la façon d'évaluer la non-observance thérapeutique ni de stratégies permettant d'améliorer l'observance thérapeutique dans la BPCO.

6 BPCO – Résumés des Preuves

6.1 Association de deux bronchodilatateurs

6.1.1 LABA + LAMA versus LABA

LABA + LAMA versus LABA

Résumé : méta-analyse					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Farne 2015 (40)	N= 4 n = 3378 (Buhl 2015a & 2015b (16), Vogelmeier 2008 (41), Hoshino 2014 (42))	16 weeks to 52 weeks	LABA (different molecules) + Tiotropium vs LABA	COPD mostly older, predominantly male	- 2 studies by Buhl had more drop out in monotherapy arms - in almost all studies a large amount of participants were on ICS and could continue the ICS therapy.

Tableau 23

Bibliographie des études incluses							
	n	duration	exact comparison	population (+ remarks*)	GOLD cat.	%ICS	methodological remarks
Bateman 2013 (17) [ref]	2144 (902 in comp. of interest)	26 weeks	IND+GLY 150/50µg vs IND 150µg	COPD older males FEV1% pred.: 55.5% reversib. : 20%	stage II or III	57.5% cont.	
Celli 2014 (43)	1439 (807 in comp.)	24 weeks	UMEC+VI 125/25µg vs VI 25µg	COPD mean age:63 y FEV1% pred.: 48.2% reversib.: 13.2%	St II: 47% St III: 45% St IV: 8%	47%, cont	
Decramer 2014 (44)	1141 (844)	24 weeks	UMEC+VI 125/25µg UMEC+VI 62.5/25 µg	COPD mean age: 63y mostly male FEV1% pred.: ±47.5%	Trial 1: St II: 47% St III: 42% St IV: 11% Trial 2: St II: 44%	Trial 1: 44% Trial 2: 52%	- twin trials - analysis on each trial, results not pooled - through FEV

			vs VI 25µg	revers.:±14%	St III: 43% St IV: 12%		LABA+LAMA vs LABA only analysed on one trial
Donohue 2013 (45)	1536 (834)	24 weeks	UMEC+VI 62.5/25µg vs VI 25µg	COPD older males FEV1% pred.: 47.4% reversib.: 15%	St II: 46% St III: 43% St IV: 11%	50% cont.	
Donohue 2016 (46)	590 (590)	52 weeks	ACL+FOR 400/12 µg vs FOR 12µg	COPD mean age: 65y 55% male FEV1% pred: 52.2% reversib.: NR	St II: 52.2% St III: 46.4%	35% cont.	high dropout: ±32% in both groups
D'urzo 2014 (4)	1692 (1000)	24 weeks	ACL+FOR 400/12 µg & ACL+FOR 400/6 µg vs FOR 12µg	COPD mean age: 64y 53% male FEV1% pred.: 53.5% Reversib: 15%	moderate 57% severe: 42%	NR cont.	Around 18% drop out in both groups Unclear randomization and blinding
Mahler 2015 (7)	2038 (1021)	12 weeks	IND+GLY 27.5/15.6 µg vs IND 27.5 µg	COPD mean age:63y 63% male FEV1% pred: 54.6% Reversib: 22.8%	GOLD B: 57.2% GOLD D: 42.1%	46% cont.	Article reports on Flight1 and Flight2 studies. The analyses were done on pooled results
Singh 2014 (1)	1729 (1150)	24 weeks	ACL/FOR 400/12 µg & ACL/FOR 400/6 µg vs FOR 12µg	COPD mean age 63y 68% male FEV1% pred: 54% reversib: 32.8%	moderate 60% severe 40%	19.8% cont	highly reversible population
Vincken 2014 (10)	449	12 weeks	IND+GLY 150/50 µg vs IND	COPD mean age 63 82% males FEV1% pred:	moderate : 64% severe:	63% cont	- 63% took ICS at inclusion, continued during study

			150µg	55% reversib: 19.5%	36%		
* FEV1% predicted reported here are always post-bronchodilator							

Tableau 24

La **méta-analyse** de Farne et collègues a recherché toutes les études dans lesquelles un LABA et le tiotropium ont été comparés soit avec le LABA en monothérapie soit avec le tiotropium en monothérapie. 4 études portant sur les critères de jugement pris en compte dans ce rapport ont été mentionnées. Les LABA utilisés dans les études étaient l'olodatérol, l'indacatérol et le formotérol.

Dans presque toutes les études, environ 50% des participants étaient sous CSI et étaient autorisés à les poursuivre pendant l'étude. Parfois, la randomisation était stratifiée pour l'emploi de CSI, mais pas toujours. Ce qui signifie qu'un certain pourcentage des patients était sous trithérapie et qu'un certain pourcentage du groupe témoin prenait une association de LAMA + CSI. Une exception était Hoshino 2014, étude qui incluait des patients nouvellement diagnostiqués n'ayant encore reçu aucun traitement préalable.

La plupart des patients avaient un VEMS d'environ 50% de la valeur prédite. Hoshino incluait des patients nouvellement diagnostiqués, qui avaient un VEMS après bronchodilatateur d'environ 65% de la valeur prédite.

Les **autres études** qui ont aussi évalué des associations de LABA + LAMA versus un LABA sont également mentionnées.

Les LABA utilisés dans les études sont l'indacatérol, le formotérol et le vilantérol.

9 RCT d'une durée de 12 à 52 semaines ont été retrouvées.

Ces études ont des populations comparables : généralement des hommes plutôt âgés, d'un âge moyen d'environ 60 à 65 ans. Le VEMS moyen est également le plus souvent comparable, la valeur la plus faible étant un VEMS de 47,5% de la valeur prédite et la valeur la plus élevée 55,5%. De même, la sévérité de la BPCO est plus ou moins constante dans toutes les études, incluant plus de patients présentant des formes modérées de la BPCO.

Par contre, elles diffèrent en taux de réversibilité par un bronchodilatateur. Certaines études font état d'un taux de réversibilité allant jusque 32,8%, tandis que d'autres se situent à environ 15 à 20%. Le taux de patients initialement sous CSI est également différent. Pour certaines études, les taux sont encore plus élevés que dans la méta-analyse, avec environ 60% des patients sous CSI lors de l'inclusion (Bateman 2013 et Vincken 2014). Dans d'autres études, ce taux est plus faible : Singh 2014 n'a que 19,8% des patients sous CSI et Donohue 2016 seulement 35%, mais cette dernière étude ne rend compte que d'un seul critère de jugement pris en considération. Dans toutes les études, les patients sous doses stables pas trop élevées pouvaient poursuivre ce traitement (la définition diffère, mais généralement au moins un mois de stabilité sous une dose de $\leq 1000 \mu\text{g}/\text{j}$).

Mahler 2015 et Decramer 2014 sont des articles rapportant les résultats d'études jumelées. Or, Mahler 2015 effectue ses analyses statistiques sur des résultats sommés, contrairement à Decramer 2014 qui mentionnait deux résultats et un IC à 95% pour chaque critère de jugement. De plus, Decramer compare deux doses de formotérol différentes (en ajout à un LAMA) avec le formotérol à 12 µg seul, mais ne le fait que dans une de ses deux études jumelées.

Critère de jugement : VEMS résiduel		
(n= 9473 (MA) + 7597)	GRADING	
duration : 12 to 52 weeks	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	
	Study quality: ok	
	Consistency: ok	
	Directness: -1 for ICS use and policy	
	Imprecision: ok	
Studies	Results	
<i>Farne 2015</i> (Buhl 2015b, Buhl 2015a, Hoshino 2014, Vogelmeier 2008)	MD: 0.070L (0.060L to 0.09)	SS favours LABA+LAMA
Bateman 2013	0.070L (noCI)	SS p<0.001 favours LABA+LAMA
Celli 2014	0.114L (0.081 to 0.148)	SS p<0.001
Decramer 2014	UMEC125µg+VI vs VI: MD: 0.088 (0.036 to 0.140)	SS p=0.001
	UMEC 62.5µg+VI vs VI: MD: 0.090 (0.039 to 0.142)	SS p=0.0006
Donohue 2013	MD: 0.095L (0.060 to 0.130)	SS p<0.001
Donohue 2016	MD: 0.0815L (0.0125 to 0.1505L)	SS p<0.05
D'Urzo 2014	ACL/FOR12µg vs FOR12µg MD: 0.045L (no 95% CI)	SS p<0.01
	ACL/FOR 6µg vs FOR12µg: MD: 0.026L (no 95% CI)	NS
Mahler 2015	MD: 0.079L (0.051 to 0.107)	SS p<0.001
Singh 2014	ACL/FOR 12µg vs FOR 12µg: 85 ml (no CI)	SS p<0.001

	ACL/FOR 6µg vs FOR 12µg: 53mL (no CI)	SS p<0.01
Vincken 2014	0.064L (95% CI: 0.028 to 0.099)	SS p<0.001

Tableau 25

Vincken 2014 présente également une analyse en sous-groupe selon la sévérité de la BPCO :

- Limite du débit modérée ou plus légère : 0,045 (IC à 95% de 0,001 à 0,089) ; SS ; p < 0,047
- Limite du débit sévère ou plus grave : 0,098 (IC à 95% de 0,039 à 0,157) ; SS ; p < 0,001

Les résultats de ces études suggèrent que le VEMS résiduel augmente avec une association de LABA + LAMA par comparaison à un LABA seul

Pour cette méta-analyse et cette série d'études, presque tous les résultats sont statistiquement significatifs.

Pour la pertinence clinique, veuillez vous référer au tableau 8, page 23.

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Critère de jugement : Score focal TDI		
(n= 3955)	GRADING	
12 to 24 weeks	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	
	Study quality: ok	
	Consistency: ok	
	Directness: -1 for ICS use and policy	
	Imprecision: ok	
Studies	Results	
Celli 2014	LSMD: 0.5 (0.1 to 1.0)	SS p<0.05
Decramer 2014	LSMD: 0.8 (0.2 to 1.5)	SS p=0.0126
Donohue 2013	LSMD: 0.4 (-1.0 to 0.8)	NS
Mahler 2015	LSMD: 0.78 (0.43 to 1.13)	SS p<0.001
Vincken 2014	0.494 (95% CI: 0.030 to 0.958)	SS p=0.037

Tableau 26

Les résultats de ces études suggèrent que le score focal TDI augmente avec une association de LABA + LAMA par comparaison à un LABA.

D'Urzo 2014 rapporte également que les résultats pour le score focal TDI étaient plus importants en nombres pour le groupe sous LABA + LAMA, mais ne donne pas d'analyse statistique. Singh 2014 fait état de nombres comparables, mais ne fournit que des analyses statistiques contre placebo.

Pour cette série d'études, la plupart des résultats sont statistiquement significatifs.

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : *qualité de preuve MODEREE*

Critère de jugement : SGRQ		
(n= 3378 (MA) + 3111) 12 weeks to 24 weeks	GRADING ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 for ICS use and policy Imprecision: -1, wide CI	
Studies	Results	
<i>Farne 2015</i> (Buhl 2015b, Buhl 2015a, Hoshino 2014, Vogelmeier 2008)	MD: -1.03 (-2.36 to 0.30)	SS Favours LABA + LAMA
Celli 2014	MD: -2.72 (-4.59 to -0.86)	SS p<0.01
Donohue 2013	MD: -0.32 (-2.41 to 1.78)	NS
Mahler 2015	MD: -1.7 (-3.1 to -0.3)	SS p<0.05
Vincken 2014	LSMD: -1.47 (-3.42 to 0.48)	NS

Tableau 27

Les résultats de ces études suggèrent que le score total SGRQ diminue avec une association de LABA + LAMA par comparaison à un LABA.

Pour cette série d'études, la plupart des résultats sont statistiquement significatifs.

Pour la pertinence clinique, veuillez vous référer au tableau 8, page 23.

Nous avons une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : *FAIBLE qualité de preuve*

Critère de jugement : Mortalité		
(n= 3514 (MA)) duration: 12 weeks to 52 weeks	GRADING ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1, most studies too short to correctly assess mortality Consistency: n/a Directness: -1, for ICS use and policy Imprecision: ok	
Studies	Results	
<i>Farne 2015</i> (Buhl 2015b, Buhl 2015a, Vogelmeier 2008)	OR: 1.15 (0.62 to 2.13)	NS

--	--	--

Tableau 28

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet sur la mortalité d'une association de LABA + LAMA versus un LABA seul.

Pour cette méta-analyse, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

D'autres études présentent des valeurs numériques pour la mortalité (Bateman 2013, Singh 2014, Vincken 2014). Le nombre d'évènements est très faible (0, 1 ou 2). Aucune analyse statistique n'a été effectuée.

Nous avons une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : Exacerbations		
(n= 3514) 12 weeks to 52 weeks	GRADING ⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: ok Consistency: -1, see below Directness: -1 for ICs use and policy Imprecision: ok	
Studies	Results	
<i>Farne 2015</i> (Buhl 2015b, Buhl 2015a, Vogelmeier 2008)	OR: 0.80 (0.69 to 0.93)	NS

Tableau 29

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet sur les exacerbations d'une association de LABA + LAMA versus un LABA seul.

Pour cette méta-analyse, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Or, les exacerbations sont fréquemment signalées dans les autres RCT que nous avons retrouvées. Dans l'étude de Bateman 2013, environ 30% des patients présentaient des exacerbations, mais aucune analyse statistique n'est mentionnée. Decramer 2014 rapporte que seulement 5 à 8% des patients dans les différents groupes présentaient des exacerbations. Donohue 2013 ne fait état que d'évaluations d'exacerbations versus placebo, et Donohue 2016 rapporte également un taux entre 27 et 30%, mais n'effectue pas d'analyse statistique sur ces nombres. Comme les résultats et ces nombres prêtent à confusion, nous avons diminué le grade d'un point pour la prise en compte globale de l'effet d'une association de LABA + LAMA sur les exacerbations.

Nous avons une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : Hospitalisations (toutes causes confondues)		
(n= 3514) 12 weeks to 52 weeks	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: n/a Directness: -1 for ICS use and policy Imprecision: ok	
Studies	Results	
<i>Farne 2015</i> (Buhl 2015b, Buhl 2015a, Vogelmeier 2008)	OR: 0.93 (0.76 to 1.14)	NS

Tableau 30

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.
 Pour cette méta-analyse, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Aucune autre étude ne fait rapport sur ce critère de jugement.

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.
GRADE : qualité de preuve MODEREE

6.1.2 LABA + LAMA versus LAMA

LABA + LAMA versus LAMA

Résumé : méta-analyse					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Farne 2015 (40)	N= 10 (articles: 7) n = 9633 (Aaron 2007(47), Buhl 2015a & Buhl 2015b (16), Hoshino 2014 (42), Mahler 2010a & 2010b, (48), Tashkin 2009a (49), Vogelemeier 2008 (41), ZuWallack 2014a & 2014b (3)	12 weeks to 52 weeks	LabA (different molecules) + Tiotropium vs same dose tiotropium	COPD mostly older, predominantly male	- 2 studies by Buhl had more drop out in monotherapy arms - in almost all studies a large amount of participants were on ICS and could continue the ICS therapy.

Tableau 31

Bibliographie des RCT incluses							
	n	duration	exact comparison	population (+ remarks)	GOLD cat.	%ICS	methodological remarks
Bateman 2013 (SHINE) (17)	2144 (950)	26 weeks	IND+GLY 150/50µg vs GLY 50µg	COPD older males FEV1% pred.: 55.5% reversib. : 20%	stage II or III	57.5 % cont.	
Celli 2014 (43)	1439 (810)	24 weeks	UMEC+VI 125/25µg vs	COPD mean age:63 y FEV1% pred.:	ST II: 47% St III: 45% St IV: 8%	47%, cont	

			TIO 18µg	48.2% reversib.: 13.2%			
Decramer 2014 (44)	2332 (1825)	24 weeks	UMEC+VI 125/25µg UMEC+VI 62.5/25 µg vs TIO 18 µg	COPD mean age: 63y mostly male FEV1% pred.: ±47.5% revers.:±14%	Trial 1: St II: 47% St III: 42% St IV: 11% Trial 2: St II: 44% St III: 43% St IV: 12%	Trial 1: 44% Trial 2: 52%	- twin trials - analysis on each trial, results not pooled
Donohue 2013 (45)	1536 (831)	24 weeks	UMEC+VI 62.5/25µ g vs UMEC 62.5 µg	COPD older males FEV1% pred.: 47.4% reversib.: 15%	St II: 46% St III: 43% St IV: 11%	50% cont.	
Mahler 2012 (5)	1134 (1134)	12 weeks	IND+TIO 150/18µg vs TIO 18µg	COP older males (59.5%) FEV1% pred: 48.6% Reversib: 17%	moderate : 47% severe or very severe: 53%	48%	- FEV1 65% of predicted, was chosen as the upper limit to target a more 'severe' GOLD II patient population - twin trials, analyzed separately
Mahler 2015 (7)	2038 (1022)	12 weeks	IND+GLY 27.5/15.6 µg (2x/d) vs GLY 15.6 µg (2x/d)	COPD mean age:63y 63% male FEV1% pred: 54.6% Reversib: 22.8%	GOLD B: 57.2% GOLD D: 42.1%	46% cont.	Article reports on Flight1 and Flight2 studies. The analyses were done on pooled results
Maleki- Yazdi 2014 (50)	905 (905)	24 weeks	UMEC+VI 62.5/25µ g vs TIO 18µg	COPD older males FEV1 46.4% predicted % reversibility to salbutamol : 29% %reversibility to salbutamol & ipratropium: 53.5%	Stage II: 41.5% Stage III: 46% Stage IV: 13%	53.5 % cont.	no run in

Singh 2015 (14)	814 (814)	12 weeks	TIO+OLO 5/5 µg & TIO+OLO5 /2.5µg vs TIO 5µg	COPD older males FEV1 55.4% predicted Reversibility: NR	cat 1: 0% cat 2: 65% cat 3: 34% cat 4: 0.5%	38.3 %, conti nued	- twin trial, results are given for each trial alone and for pooled trials (not on all endpoints)
Wedzicha 2013 (SPARK) (18)	2224 (2224)	64 weeks	IND+GLY 110/50 µg vs GLY 50µg vs TIO 18µg	COPD older males FEV1 37.2% predicted 18.3% reversib.	Severe: 79% Very severe: 21%	75%	drop-out and exclusions of 25% all patients had had an exacerbation in the previous year
*FEV1% predicted reported here are always post-bronchodilator							

Tableau 32

La **méta-analyse** de Farne et collègues a recherché toutes les études dans lesquelles un LABA et le tiotropium ont été comparés soit avec le LABA en monothérapie soit avec le tiotropium en monothérapie. 8 études portant sur les critères de jugement pris en considération dans ce rapport ont été mentionnées. Les LABA utilisés dans les études étaient le salmétérol, l'olodatérol, l'indacatérol, le formotérol. Le LAMA dans le groupe de comparaison n'est pas toujours le même que dans le groupe actif.

Dans presque toutes les études, environ 50% des participants étaient sous CSI et étaient autorisés à les poursuivre pendant l'étude (dans Tashkin 2009, seulement 27% prenaient des CSI). Parfois, la randomisation était stratifiée pour l'emploi de CSI, mais pas toujours. Ce qui signifie qu'un certain pourcentage des patients était sous trithérapie et qu'un certain pourcentage du groupe témoin prenait une association de LAMA + CSI. Des exceptions étaient Aaron 2007, où les CSI étaient interrompus, et Hoshino 2014, qui incluait des patients nouvellement diagnostiqués n'ayant encore reçu aucun traitement préalable.

La plupart des patients avaient un VEMS d'environ 50% de la valeur prédite. Aaron 2007 est la première exception, avec un VEMS après bronchodilatateur d'environ 38% de la valeur prédite. Hoshino 2014, la deuxième exception, incluait des patients nouvellement diagnostiqués, qui avaient par conséquent un VEMS après bronchodilatateur d'environ 65% de la valeur prédite.

Le deuxième tableau reprend **d'autres études** qui ont également évalué une association de LABA + LAMA versus un LAMA.

9 RCT d'une durée de 12 à 64 semaines ont été retrouvées.

Ces études ont des populations comparables : généralement des hommes plutôt âgés, d'un âge moyen d'environ 60 à 65 ans. Ces études ont inclus des patients présentant des formes modérées, sévères ou très sévères de BPCO. 5 des 9 études incluait des patients atteints de BPCO très sévère

(représentant environ 10% des participants inclus) et, dans une étude, 21% des patients étaient atteints de BPCO très sévère. Deux études sont légèrement différentes : les patients dans Singh 2015 tendent à présenter une forme plus modérée de BPCO, et les patients dans Wedzicha 2013 présentent une forme plus sévère (ce qui se reflète également dans le pourcentage de patients sous CSI : 75% !).

Si mentionné, le taux de réversibilité se situe généralement entre 15 et 20%. Sauf exceptions, environ la moitié des patients prenaient également des CSI, qu'ils pouvaient poursuivre à condition d'être stables et au-dessous d'une dose donnée.

Il y avait 4 études jumelées. Une d'entre elles donnait des résultats sommés et séparés, une autre donnait des résultats sommés, et deux ont analysé les deux études séparément. Decramer compare deux doses différentes de formotérol (ajouté à un LAMA) avec le formotérol à 12 µg seul, mais ne le fait que dans une de ses deux études jumelées.

Critère de jugement : VEMS résiduel		
(n= 9573 (MA) + 10515) duration: 12 weeks to 64 weeks	GRADING ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: -1, some trials SS and clinically sign., some only SS significant, some barely significant, some NS Directness: -1, some heterogeneity present in Farne 2015, differences in trial analysis for others, in trial conception, % ICS users, etc Imprecision: ok	
Studies	Results	
<i>Farne 2015</i> (Aaron 2007, Tashkin 2009a, Vogelmeier 2008, Hoshino 2014, Mahler 2010a & 2010b, Buhl 2015a & 2015b, ZuWallack 2014a & 2014b)	MD: 0.06 (0.05 to 0.07)	SS (Favours LABA + LAMA)
Bateman 2013	MD: 0.090L (no 95% CI)	SS p<0.001 Favours LABA+LAMA
Celli 2014	MD: 0.079L (0.046 to 0.112)	SS p<0.001 Favours LABA+LAMA
Decramer 2014	Study 1: - UMEC 125µg+VI vs TIO 18µg MD: 0.088L (0.036 to 0.140) - UMEC 62.5µg + VI vs TIO 18µg MD: 0.090L (0.039 to 0.141)	SS p=0.001 , favours combination SS p = 0.001 , favours combination
	Study 2: - UMEC 125µg+VI vs TIO 18µg MD: 0.074L (0.025 to 0.123)	SS p = 0.0031

	- UMEC 62.5µg + VI vs TIO MD: 0.060L (0.010 to 0.109)	SS p=0.0182
	- UMEC 125µg+VI vs UMEC 125µg MD: 0.037 (-0.012 to 0.087)	NS
	- UMEC 62.5µg + VI vs UMEC 125µg MD: 0.022L (-0.027 to 0.072)	NS
Donohue 2013	MD: 0.052 (0.017 to 0.087)	SS p≤0.001
Mahler 2012	MD: 0.080L (0.050 to 0.100)	SS p<0.001
	MD: 0.070L (0.050 to 0.090)	SS p<0.01
Mahler 2015	MD: 0.098L (0.071 to 0.126)	SS p<0.001
Maleki-Yazdi 2014	MD: 0.112L (0.081 to 0.144)	SS p<0.001
Singh 2015*	Otemto1: - TIO/OLO 5/5µg vs TIO 5µg: MD: 0.028L (-0.009 to 0.066)	NS
	- TIO/OLO 2.5/5 µg vs TIO 5µg MD: 0.017 (-0.021 to 0.054)	NS
	Otemto2: - TIO/OLO 5/5µg vs TIO 5µg: MD: 0.039L (0.002 to 0.076)	SS p<0.05
	- TIO/OLO 2.5/5 µg vs TIO 5µg MD: 0.042 L (0.005 to 0.079)	SS p<0.05
Wedzicha 2013	IND/GLY vs GLY: 70-80mL†	SS p<0.0001
	IND/GLY vs TIO: 60-80mL†	SS p<0.0001
* For some outcomes the results on pooled population are given, however not on trough FEV1		
† Numbers given as range, this is not a 95% CI		

Tableau 33

Les résultats de ces études suggèrent que le VEMS résiduel augmente avec une association de LABA + LAMA par comparaison à un LAMA seul.

Mahler 2012 a effectué une analyse en sous-groupe présélectionné selon la sévérité de la BPCO :

Pour l'étude 1 :

- BPCO modérée : MD : 90 ml (50 à 130 ml), SS
- BPCO sévère : MD : 70 ml (30 à 110 ml), SS

Pour l'étude 2 :

- BPCO modérée : MD : 90 ml (60 à 120 ml), SS

- BPCO sévère : MD : 60 ml (30 à 90 ml), SS

Pour cette série d'études, la plupart des résultats sont statistiquement significatifs.
Pour la pertinence clinique, veuillez vous référer au tableau 8, page 23.

Nous avons une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : score focal TDI		
(n= 5302) duration: 12 to 24 weeks	GRADING ⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: ok Consistency: -1, some trials SS, some NS, and effect direction not consistent Directness: -1, % ICS users Imprecision: -1, take into account that the MCI difference is 1, a CI of >MCID happens quite often	
Studies	Results	
Celli 2014	MD: 0.6 (0.2 to 1.0)	SS
Decramer 2014	- UMEC 125µg+VI vs TIO 18µg MD: 0.5 (-0.2 to 1.1)	NS
	- UMEC 62.5µg + VI vs TIO MD: -0.1 (-0.7 to 0.5)	NS
	- UMEC 125µg+VI vs TIO 18µg MD: 0.3 (0.4 to 1.0)	SS
	- UMEC 62.5µg + VI vs TIO 18µg MD: 0.2 (-0.5 to 0.9)	NS
Decramer 2014	- UMEC 125µg+VI vs UMEC 125µg MD: 0.5 (-0.2 to 1.2)	NS
	- UMEC 62.5µg + VI vs UMEC 125µg MD: 0.4 (-0.3 to 1.1)	NS
Donohue 2013	MD: 0.3 (-0.2 to 0.7)	NS
Mahler 2015	MD: 0.73 (0.39 to 1.08)	SS p<0.001
Singh 2015	TIO/OLO 5/5µg vs TIO 5µg: MD: 0.59 (0.22 to 0.97)	SS p<0.01
	TIO/OLO 5/2.5µg vs TIO 5µg: MD: 0.58 (0.21 to 0.96)	SS p<0.01

Tableau 34

Nous ne pouvons tirer aucune conclusion au sujet de la direction de cet effet.

L'interprétation est compliquée par le fait que les résultats ne sont pas tous SS, et les résultats ne montrent pas tous sans ambiguïté une augmentation ou une diminution. Mahler 2015 et Singh 2015 ont une population avec un meilleur VEMS moyen de la valeur prédite (environ 55%) par comparaison à Celli 2014 et Decramer 2014 (VEMS de 47-48% de la valeur prédite).

Pour cette série d'études, certains résultats sont significatifs, d'autres ne le sont pas (50/50).

Nous avons une confiance très faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : TRES FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : SGRQ		
(n= 6709 (MA) + 7556) duration: 12 weeks	GRADING ⊕⊕⊕⊕ HIGH ⊕⊕⊕⊖ MODERATE ⊕⊕⊖⊖ LOW ⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: ok Consistency: -1 Directness: -1 for %ICS users Imprecision: ok	
Studies	Results	
<i>Farne 2015</i> (Aaron 2007, Vogelmeier 2008, Buhl 2015a, Buhl 2015b, ZuWallack 2014a)	MD: -1.34 [-1.87 to -0.70]	SS (favours LABA+LAMA)
Bateman 2013	LSMD: -1.84 (no 95% CI)	SS p=0.020
Celli 2014	MD: -3.29 (-5.13 to -1.44)	SS p<0.001
Donohue 2013	MD: -0.82 (-2.90 to 1.27)	NS
Mahler 2015	MD: -1.5 (-3.0 to -0.3)	NS
Maleki-Yazdi 2014	MD-2.1 (-3.61 to -0.59)	SS p = 0.006
Singh 2015	Otemto1&2: TIO/OLO 5/5µg vs TIO 5µg: -2.1 (-3.47 to -0.72)	p<0.01 SS
	TIO/OLO 2.5/5µg vs TIO 5µg: -1.27 (-2.65 to 0.10)	NS
	Otemto 1 TIO/OLO 5/5µg vs TIO 5µg: -2.49 (-4.47 to -0.51)	p<0.05 SS
	TIO/OLO 2.5/5µg vs TIO 5µg: -1.72 (-3.70 to 0.26)	NS
Otemto 2		

	TIO/OLO 5/5µg vs TIO 5µg: -1.72 (-3.63 to 0.19) TIO/OLO 2.5/5µg vs TIO 5µg: -0.82 (-2.74 to 1.10)	NS NS
Wedzicha 2013	IND/GLY vs GLY: "difference ranged from -1.9 to -2.8" IND/GLY vs TIO: "differences ranged from -1.7 to -3.1"	"all were p<0.01" "all were p<0.05"

Tableau 35

Les résultats de ces études suggèrent que le score SGRQ diminue avec une association de LABA + LAMA par comparaison à un LAMA.

Pour cette série d'études, environ la moitié des résultats sont statistiquement significatifs. Pour la pertinence clinique, veuillez vous référer au tableau 8, page 23.

Nous avons une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : Mortalité		
(n= 9633 (MA) duration: 12 weeks to 52 weeks	GRADING ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1, most studies too short to correctly assess mortality Consistency: n/a Directness: -1, for ICS use and policy Imprecision: ok	
Studies	Results	
<i>Farne 2015</i> (Aaron 2007, Tashkin 2009a, Vogelmeier 2008, Mahler 2010a, Mahler 2010b, Buhl 2015a, Buhl 2015b, ZuWallack 2014a)	OR: 1.24 (0.81 to 1.90)	NS

Tableau 36

Les résultats de ces études suggèrent qu'il n'y a pas d'effet sur la mortalité.

Pour cette méta-analyse, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : Exacerbations		
(n= 6391(MA) + 905) duration: 12 to 52 weeks	GRADING ⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: ok Consistency: -1 Directness: -1 Imprecision: -1, unclear CI	
Studies	Results	
<i>Farne 2015</i> (Aaron 2007, Tashkin 2009a, Vogelmeier 2008, Buhl 2015a & Buhl 2015b, ZuWallack 2014a & ZuWallack 2014b)	OR: 0.94 (0.79 to 1.11)	NS
Maleki-Yazdi 2014	(time to first exacerbation) HR: 0.5 (0.3 to 1.0*)	SS p = 0.044* favours combination
* We double checked these numbers and this is how they are reported in the article supplements, we suppose the HR = 1.0 (which would be NS) is because of rounding up.		

Tableau 37

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet sur les exacerbations d'une association de LAMA + LABA versus un LAMA. Parce que le nombre de patients dans cette méta-analyse est largement supérieur, parce que l'IC de ce résultat montre à la fois un risque accru et réduit, et en raison de l'incertitude au sujet de l'IC de Maleki-Yazdi 2014, nous concluons qu'il n'y a probablement pas d'effet.

Pour cette étude et cette méta-analyse, le résultat de l'étude est statistiquement significatif mais doit être interprété avec prudence ; le résultat de la méta-analyse n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance très faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : TRES FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : Hospitalisations (toutes causes confondues)		
(n= 4856) duration: 12 to 52 weeks	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: n/a Directness: -1 for ICS use and policy Imprecision: ok	
Studies	Results	
<i>Farne 2015</i> (Aaron 2007, Vogelmeier 2008, Buhl 2015a, Buhl 2015b)	OR: 1.01 (0.86 to 1.19)	NS

Tableau 38

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette méta-analyse, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Aucune autre étude ne fait rapport sur ce critère de jugement.

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

6.1.3 LABA +LAMA versus LABA + CSI

Résumé de la bibliographie des RCT							
	n	duration	exact comparison	population (+ remarks)	GOLD / asthma categories	%ICS	methodological remarks
Donohue 2015 (51)	706	12 weeks	UMEC/VI 62.5/ 25µg vs FP/SAL 250 /50 µg	Mean age: 62.8y % females: 30% currently smoking: 43% Baseline FEV1:49.4% predicted % reversibility: 11.3%	GOLD 2014 Stage II: 49% Stage III: 51%	6%	Twin trials patients with ≥1 exacerbations the year before screening excluded
Singh_2015 (52)	717	12 w	UMEC/VI 62.5/25 µg vs FP/SAL 250/50 µg	Mean age: 61.8 % fem.: 28% currently smoking: 59% Baseline FEV1 50.6% predicted 10.8% reversibility	Stage B: 55% Stage D: 45%	NR	patients with ≥1 exacerbations the year before screening excluded
Vogelmeier 2013_121 (ILLUMINATE) (11)	523	26w	IND/GLY 110/50µg vs FP/SAL 500/50 µg	Mean age: 63.3 % females: 29.1 currently smoking: 47.9% Baseline FEV1 50.9% predicted % reversibility to salbutamol : 20.4%	GOLD (2009)-classification of patients: moderate: 80.25% severe: 19.75%	35%	dropout of around 17% for both groups

Vogelmeier 2016 (2)	933	24 w	ACL/FOR 400/12 µg vs FP/SAL 500/50 µg	Mean age: 63.4 % females: 34.9% currently smoking: NR Baseline FEV1 53.3% predicted % reversibility to salbutamol : 11.8%	GOLD (2015)-classification of patients: Gold B:55.85% Gold D:44.15%	38.3 %	unclear randomisation and allocation concealment approx. 15% dropout, power calculation allowed for 10% all medications except study medication discontinued the night before randomization visit
Wedzicha 2016 (FLAME) (6)	3362	52 w	IND/GLY 110/50 µg vs FP/SAL 500/50 µg	Mean age: 64.6 % females: 23.9 currently smoking: 39.6% Baseline FEV1 44.1% predicted % reversibility to salbutamol : 22.4%	GOLD (2015)-classification of patients: Group B: 24.4% Group C: 0.1% Group D: 74.8%	56.3 %	- noninferiority study (with a 15% margin) - patients had to have at least one exacerbation in the previous year to be included
Zhong 2015 (LANTERN) (13)	744	26 weeks	IND/GLY 110/50 µg vs FP/SAL 500/50 µg	Mean age: 65.05 y % females: 9.3% currently smoking: 25.9% Baseline FEV1 51.8% predicted % reversibility to salbutamol :	GOLD (2014)-classification of patients: GOLD B: 53% GOLD D: 47%	54.8 %	- non-inferiority and superiority study - patients excluded if >1 exacerbation in the year before screening visit

				24.05%			
--	--	--	--	--------	--	--	--

Tableau 39

Aucune méta-analyse ou synthèse méthodique n'a été retrouvée pour cette comparaison, les 6 études sélectionnées sont des RCT.

Toutes les études ont une période d'inclusion. Toutes étaient sponsorisées par l'industrie.

Elles diffèrent pour le concept de l'étude : deux études étaient des études de non-infériorité, une d'entre elles évaluant également la supériorité. Certaines études ont un taux élevé de réversibilité par un bronchodilatateur. La proportion de patients dans les différentes catégories de la BPCO varie également. Wedzicha 2016 (FLAME) inclut des personnes présentant au moins une exacerbation au cours de l'année écoulée, ce qui est un critère d'exclusion pour d'autres études.

Il existe également une variation considérable dans le pourcentage de patients prenant des corticostéroïdes avant le début de l'étude. Leur utilisation était toujours interrompue avant ou pendant la période d'inclusion.

Donohue 2015 présente deux études jumelées. Les résultats rapportés ci-dessous viennent toujours d'études sommées.

Nous ne sommes pas en mesure d'effectuer une analyse d'hétérogénéité, mais il convient de tenir compte des différences en populations incluses.

Critère de jugement : VEMS résiduel		
n=6985 duration: 12 – 52 weeks	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1, ≥1 exacerbation in the previous year sometimes inclusion, sometimes exclusion criteria, % of patients on ICS before study differs a lot between certain studies Imprecision: ok	
Studies	Results	
Donohue 2015	LSM Difference: 0.082 L † (0.045 to 0.119)	SS p<0.001 favours UMEC/VI
Singh 2015	LSMD: 0.090 L 95% CI: 0.055 to 0.125 L	SS p<0.001 favours UMEC/VI
Vogelmeier 2013	LSMD: 0.103L 95% CI: 0.065 to 0.141 L	SS p<0.0001 in favour of IND/GLY

Vogelmeier 2016	figures not given	NS p = 0.3635
Wedzicha 2016	Difference: 0.062 L (0.048 to 0.077)	p<0.001 SS favours IND/GLY
Zhong 2015	D: 0.075L* 95% CI: 0.044 to 0.107 L	p<0.001 SS IND/GLY superior* to SAL/FLU
†pooled results of twin trials *figures of superiority analysis reported		

Tableau 40

Les résultats de ces études suggèrent que le VEMS résiduel augmente avec une association de LABA + LAMA par comparaison à une association de LABA + CSI.

Pour cette série d'études, la plupart des résultats sont statistiquement significatifs.
Pour la pertinence clinique, veuillez vous référer au tableau 8, page 23.

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.
GRADE : qualité de preuve MODEREE

Critère de jugement : Score focal TDI		
(n=2906) duration: 12 -26 weeks	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Donohue 2015	LSMD: 0.3 (-0.2 to 0.7)	p = 0.246 NS
Vogelmeier 2013	LSMD: 0.76 (0.26 to 1.26)	SS p = 0.0031 favours IND/GLY
Vogelmeier 2016	LSMD: -0.001 (-0.46 to 0.46)	NS
Zhong 2015	LSMD: 0.13 (-0.20 to 0.47)	NS

Tableau 41

Les résultats de ces études suggèrent qu'il n'y a pas d'effet.

Pour cette série d'études, la plupart des résultats ne sont pas statistiquement significatifs.

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.
GRADE : qualité de preuve MODEREE

Critère de jugement : SGRQ		
(n=6985) duration: 12 – 52 weeks	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1, see trough FEV1 Imprecision: ok	
Studies	Results	
Donohue 2015	LSMD: 0.10 (-1.46-1.67)	NS
Singh 2015	LSMD: 1.11 (-0.30 to 2.75)	NS
Vogelmeier 2013	LSMD: -1.24 (-3.33 to 0.85)	NS
Vogelmeier 2016	<i>figures not given</i>	NS
Wedzicha 2016	LSMD: -1.3 (-2.1 to -0.4)	SS p = 0.003 favours IND/GLY
Zhong 2015	LSMD: -0.69 (-2.38 to 1.00)	NS

Tableau 42

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette série d'études, la plupart des résultats ne sont pas statistiquement significatifs. Comme déjà mentionné plus haut, Wedzicha 2016 (FLAME) a spécifiquement sélectionné des patients ayant présenté une exacerbation.

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Critère de jugement : Taux d'exacerbations		
(n= 4106) duration: 26-52 weeks	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok, CI even if not SS shows decrease Directness: -1 for difference in populations Imprecision: ok	
Studies	Results	
Wedzicha 2016	Rate ratio: 0.88 (95% CI: 0.82 to 0.94)	SS p<0.001 favours IND/GLY
Zhong 2015	RR: 0.79 (0.58 to 1.07)	NS

Tableau 43

Les résultats suggèrent une diminution des taux d'exacerbations avec une association de LABA + LAMA versus une association de LABA + CSI.

Pour cette série d'études, certains résultats sont statistiquement significatifs.

Il est utile de rappeler que Wedzicha 2016 (FLAME) a sélectionné une population présentant un risque accru d'exacerbations par rapport à d'autres études. L'étude est également plus vaste que les deux autres (fournit 81% des patients pour ce critère de jugement) et de plus longue durée (52 semaines).

En outre, Wedzicha effectue une analyse en sous-groupe présélectionné selon la sévérité de la BPCO :

- Ratio de proportions Groupe B : 0,98 (IC à 95% de 0,85 à 1,14), NS
- Ratio de proportions Groupe D : 0.85 (IC à 95% de 0,78 à 0,92), **SS**

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

6.1.4 LABA + LAMA versus autres LABA + LAMA

6.1.4.1 Indacatérol + glycopyrronium versus tiotropium + formotérol

Résumé de la bibliographie							
	n	duration	exact comparison	population (+ remarks)	GOLD / asthma categories	%ICS	methodological remarks
Buhl 2015(16)	934	26 weeks	Indacaterol/ glycopyrronium 110/50 mcg 1x/d Vs Tiotropium 18 mcg 1x/d + formoterol 12 mcg 2x/d	Mean age: 63y Females: 34% Current smoker: 49%	II-III	41	not all outcome data reported

Tableau 44

Cette RCT en double aveugle a comparé l'association d'indacatérol + glycopyrronium avec l'association de tiotropium + formotérol chez 934 patients présentant une BPCO modérée à sévère.

Cette RCT avait une durée de 26 semaines.

Cette RCT n'a pas rapporté toutes les données des critères de jugement.

Critère de jugement : VEMS résiduel		
n=934 26 weeks	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 possible selective reporting, only RCT Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Buhl 2015	Difference 68 mL (95%CI 37 to 100)	SS In favour of indacaterol/glycopyrronium

Tableau 45

Les résultats de cette étude suggèrent que le VEMS résiduel augmente avec l'association d'indacatérol + glycopyrronium par comparaison à l'association de tiotropium + formotérol.

Pour cette étude, le résultat est statistiquement significatif.

Pour la pertinence clinique, veuillez vous référer au tableau 8, page 23.

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Critère de jugement : SGRQ-C		
n=934 26 weeks	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 possible selective reporting, only RCT Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Buhl 2015	Difference -0.69 (95%CI -2.31 to 0.92)	NS

Tableau 46

Les résultats de cette étude ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette étude, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Critère de jugement : Score total TDI		
n=934 26 weeks	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 possible selective reporting, only RCT Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Buhl 2015	Difference -0.38 (95%CI -0.06 to 0.82)	NS

Tableau 47

Les résultats de cette étude ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette étude, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Critère de jugement : Taux d'exacerbations modérées et sévères de la BPCO	
	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE

n=934 26 weeks	Study quality: -1 possible selective reporting, only RCT Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Buhl 2015	RR 0.85 (95%CI 0.62 to 1.17)	NS

Tableau 48

Les résultats de cette étude ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette étude, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

6.1.4.2 *Uméclidinium + vilantérol versus tiotropium + indacatérol*

Résumé de la bibliographie							
	n	duration	exact comparison	population (+ remarks)	GOLD / asthma categories	%ICS	methodological remarks
Kalberg 2016(53)	967	12 weeks	Umeclidinium/ vilanterol 62.5/25 mcg 1x/d Vs Tiotropium 18 mcg 1x/d+ indacaterol 150 mcg 1x/d	Mean age: 64y % females: 28% Current smoker: 43%	II: 43% III: 46% IV: 11%	53%	No remarks

Tableau 49

Cette RCT en double aveugle a comparé une association d'uméclidinium + vilantérol avec l'association de tiotropium + indacatérol chez 967 patients présentant une BPCO modérée à très sévère.

Cette RCT avait une durée de 12 semaines.

Il n'y a aucune remarque méthodologique au sujet de cette étude.

Critère de jugement : VEMS résiduel		
n=967 12 weeks	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: - short duration Imprecision: ok	
Studies	Results	
Kalberg 2016	LS MD 1 mL (95%CI -29 to 30)	Umeclidinium/vilanterol non-inferior to tiotropium + indacaterol

Tableau 50

Les résultats de cette étude ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette étude, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Critère de jugement : Score focal Transition Dyspnoea Index (TDI)		
n=967 12 weeks	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: - short duration Imprecision: ok	
Studies	Results	
Kalberg 2016	LS MD -0.30 (95%CI -0.65 to 0.05)	NS

Tableau 51

Les résultats de cette étude ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette étude, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Critère de jugement : Score total SGRQ		
n=967 12 weeks	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: - short duration Imprecision: ok	
Studies	Results	
Kalberg 2016	LS MD 0.08 (95%CI -1.52 to 1.67)	NS

Tableau 52

Les résultats de cette étude ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette étude, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

6.1.5 Effets indésirables dans les RCT

6.1.5.1 LABA + LAMA versus LABA

La méta-analyse de Farne 2015 (40) n'a **pas** retrouvé **de différence statistique** pour les effets indésirables sévères entre une association de LABA + LAMA et un LABA (OR = 0,94 ; IC à 95% de 0,77 à 1,14). D'autres études rapportent également l'absence de différence pour les effets indésirables sévères.

La mortalité et les exacerbations sont mentionnées comme critères de jugement dans les conclusions, vu que Farne 2015 effectue une analyse statistique. De nombreuses études rapportent ces événements en nombres, mais n'effectuent pas d'analyse statistique. Aucune différence n'est retrouvée.

La fibrillation auriculaire est rarement rapportée en tant que telle. Dans certaines études, un sous-groupe de patients reçoit une surveillance Holter à 12 dérivation pendant 24 heures. Celli 2014 le fait et ne rapporte pas de différences.

La pneumonie elle-aussi est le plus souvent mentionnée comme effet indésirable, et uniquement en nombres. Une étude, Donohue 2016, mentionne que la fréquence de la pneumonie était plus élevée chez les patients sous aclidinium et formotérol que sous formotérol seul, mais la moitié des patients prenaient des CSI. Le pourcentage élevé de patients prenant des CSI est un problème lorsqu'on essaie d'évaluer le risque de pneumonie pour ces comparaisons.

6.1.5.2 LABA + LAMA versus LAMA

La méta-analyse de Farne 2015 (40) n'a **pas** retrouvé **de différence statistique** en effets indésirables sévères entre une association de LABA + LAMA et un LAMA (OR = 1,07 ; IC à 95% de 0,54 à 2,13). D'autres études rapportent également l'absence de différence en effets indésirables sévères.

La mortalité et les exacerbations sont mentionnées comme critères de jugement dans les conclusions, comme Farne 2015 effectue une analyse statistique.

Certaines études rapportent des nombres pour **la mortalité**. Ils sont toujours faibles. Donohue 2013 signale 9 effets indésirables fatals, Mahler 2012 enregistrait 2 décès dans l'étude 1 et 3 dans l'étude 2, tous deux sans rapport avec le traitement évalué.

Deux études rapportent **des exacerbations** comme effets indésirables en nombres. Mahler 2012 rapporte 1,1% et 1,6% pour les groupes IND/TIO (études jumelées) et 2,1% et 1,6% pour les groupes TIO. Mahler 2015 rapporte "aggravation de la BPCO", mais on constate ici une différence numérique : 15,2% des patients du groupe IND/GLY contre 17,4%. Or, comme aucune analyse statistique n'a été effectuée, nous ne savons pas si cette différence est statistiquement significative.

La fibrillation auriculaire n'est pas rapportée. Certaines études mentionnent "effets indésirables cardio-vasculaires" (Mahler 2015) ou "arythmies cardiaques" (Maleki-Yazdi 2014), sans différences entre les groupes.

La pneumonie n'est pas mentionnée.

6.1.5.3 LABA + LAMA versus LABA + CSI

Deux études rapportent au sujet **des arythmies cardiaques** (Donohue 2015 (51) et Singh 2015 (52)) mais uniquement en nombres, et en nombres très faibles (2 ou 3 dans chaque groupe au maximum),

ne montrant pas de différence. Une étude rapporte **la fibrillation auriculaire** (Vogelmeier 2013 (11)), avec un seul cas dans le groupe IND/GLY et aucun dans l'autre.

Les six études incluses mentionnent toutes **la pneumonie**, mais uniquement en nombres, aucune ne présente une analyse statistique. Le nombre est généralement plus élevé dans le groupe sous CSI, mais nous ne savons pas si ce fait est statistiquement significatif ou non. Le plus souvent, il ne s'agit que de quelques cas, sauf pour Wedzicha 2016 (6) (53 cas de pneumonie dans le groupe IND/GLY, 80 dans le groupe FLU/SAL).

Deux études rapportent **des exacerbations** comme effets indésirables ; Vogelmeier 2016 (2) effectue une analyse statistique : la différence n'est pas significative.

Enfin, Zhong 2015 (13) rapporte les hospitalisations. Le nombre est plus élevé pour le groupe SAL/FLU (51) par comparaison au groupe IND/GLY (24) mais, ici encore, nous ne savons pas si ce fait est statistiquement significatif.

6.1.5.4 *LABA + LAMA versus autres LABA + LAMA*

6.1.5.4.1 Indacatérol + glycopyrronium versus tiotropium + formotérol

Une RCT (Buhl 2015(16)) a retrouvé une **diminution statistiquement significative de la pneumonie** avec l'association d'indacatérol + glycopyrronium par comparaison au tiotropium + formotérol. Il n'y avait pas de différences significatives du nombre de patients avec **des effets indésirables sévères** ou de **décès** entre les groupes pour cette comparaison.

6.1.5.4.2 Uméclidinium + vilantérol versus tiotropium + indacatérol

Une RCT (Kalberg 2016(53)) a retrouvé des taux comparables d'**effets indésirables non fatals et fatals** pour l'association d'uméclidinium + vilantérol par comparaison au tiotropium + indacatérol, mais aucune analyse statistique n'a été effectuée.

6.2 Bronchodilatateur seul + corticostéroïdes inhalés

6.2.1 LABA +CSI versus CSI

6.2.1.1 *Fluticasone + salmétérol versus fluticasone*

Fluticasone + salmétérol versus fluticasone

Résumé : méta-analyse					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Nannini 2013 (54)	N= 7 (Hanania 2003, Mahler 2002, NCT 00358358, SFCT01, Sin 2008, TORCH, TRISTAN)	4 weeks to 3 years (most studies 24 or 52 weeks)	LABA/ICS vs ICS broken down into: - FLU/SAL vs FLU (N = 6) - BUD/FOR vs BUD (N = 4) - MOM/FOR vs MOM (N = 2)	COPD poorly reversible mostly	- PO from TORCH was mortality - aside from Sin 2008 (4 w study), all included studies had high dropout rates (±20%)

Tableau 53

Cette méta-analyse a recherché les études comparant une association de LABA et de CSI au même CSI seul. Les résultats suivants se rapportent spécifiquement aux études ayant comparé la fluticasone et le salmétérol avec la fluticasone.

7 RCT d'une durée de 4 semaines (Sin 2008) à 3 ans (TORCH) ont été retrouvées.

Ces études ont des populations comparables, le VEMS moyen est d'environ 45% de la valeur prédite et parfois, la réversibilité par un bronchodilatateur est un critère d'exclusion. Chaque fois que c'est mentionné, les études sont sponsorisées par l'industrie et comportent une période d'inclusion. Presque toutes les études avaient un taux d'abandon élevé. Pour l'étude TORCH, ce pourcentage s'élevait à 38% dans le bras CSI. Le critère de jugement primaire dans TORCH était la mortalité et les auteurs ont obtenu des données sur ce critère de jugement pour tous les patients sans exception, réduisant ainsi le risque de données de critères de jugement incomplètes, mais c'est un problème pour d'autres critères de jugement. Dans la plupart des études, le taux dans le groupe CSI était plus élevé en nombres que le taux dans le groupe LABA + CSI.

Une seule étude (TRISTAN) a spécifié que les patients devaient avoir présenté une exacerbation au cours de l'année écoulée pour être inclus.

Critère de jugement : VEMS résiduel
Non mentionné

Critère de jugement : Taux d'exacerbations (par participant par an)		
(n= 3824) duration: 52 weeks – 3 years	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: - 1 for high dropout rates Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
<i>Nannini 2013</i> (TORCH, TRISTAN)	OR: 0.88 (0.80 to 0.98)	SS (Favours LABA + ICS)

Tableau 54

Les résultats de ces études suggèrent que les taux d'exacerbations diminuent avec une association de LABA + CSI par comparaison à un CSI.

Pour cette méta-analyse, le résultat est statistiquement significatif.

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Critère de jugement : Nombre de patients avec une ou plusieurs exacerbations		
(n=1876) 4 weeks – 52 weeks	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: - 1 for high dropouts Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
<i>Nannini 2013</i> (Hanania 2003, Mahler 2002, SFCT01, Sin 2008, TRISTAN)	OR: 1.0 (0.76 to 1.31)	NS

Tableau 55

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette méta-analyse, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Critère de jugement : Hospitalisation due à une exacerbation de la BPCO	
n= 4784	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE

duration 24w – 3 years	Study quality: -1 for high dropout rates Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
<i>Nannini 2013</i> (Hanania 2003, Mahler 2002, SFCT01, TORCH, TRISTAN)	OR: 0.93 (0.79 to 1.10)	NS

Tableau 56

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette méta-analyse, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Critère de jugement : Mortalité (toutes causes confondues)		
(n=4836) 12 weeks – 3 years	GRADING ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1, large dropouts Consistency: -1, difference in statistical significance when TORCH removed Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
<i>Nannini 2013</i> (Hanania 2003, Mahler 2002, NCT00358358, SFCT01, TORCH, TRISTAN, Calverley 2003, Szafranski 2003, Tashkin 2008, Zhong 2012, Doherty 2012, Tashkin 2012)	OR: 0.78 (0.64 to 0.94)	SS favours combination
<i>Nannini 2013</i> Sensitivity analysis Idem as above, without TORCH trial	not reported	NS

Tableau 57

Certains résultats des études suggèrent une diminution de la mortalité avec une association de LABA + CSI, d'autres suggèrent qu'il n'y a pas d'effet.

TORCH était la seule étude dans Nannini 2013 dans laquelle la mortalité était le critère de jugement primaire et elle a montré une diminution de la mortalité (8554 patients randomisés dont 3067 pour notre comparaison).

Plus loin dans ce rapport, elle est également comparée à SUMMIT (Vestbo 2016), une autre étude avec la mortalité comme critère de jugement primaire.

Dans cette méta-analyse, certains résultats sont statistiquement significatifs.

Nous avons une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : Pneumonie		
(n= 5044) duration: 4 weeks to 3 years	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: - 1 for high dropout rates Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
<i>Nannini 2013</i> (Hanania 2003, Mahler 2002, NCT 00358358, SFCT01, Sin 2008, TORCH, TRISTAN)	OR: 1.08 (0.91 to 1.28)	NS

Tableau 58

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette méta-analyse, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

6.2.1.2 Fluticasone + vilantérol versus fluticasone

Résumé : méta-analyse					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Rodrigo 2016 (55)	N = 6	24 weeks to 3 years and 6 weeks	Fluticasone furoate / vilanterol vs fluticasone furoate	COPD - patients were included only if previous CV incident in 2 studies - in some studies almost all patients had an exacerbation in the previous year (Dransfield 2013), some few ($\pm 20\%$) (Kerwin 2013 and Martinez 2013)	- I ² for pooling of Trough FEV1 outcome = 59% (other outcomes I ² =0%) - PO from SUMMIT (Vestbo 2016) was mortality

La synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché les études comparant l'association de fluticasone + vilantérol à la fluticasone seule (ou le vilantérol seul, pas rapporté ici). 6 RCT ont été incluses dans cette méta-analyse. Parmi ces 6 études, une n'a pas été publiée, et 2 sont des études jumelées. Elles ont une durée d'au moins 24 semaines et, pour une étude, de plus de 3 ans (SUMMIT / Vestbo 2016).

Deux études ont spécifiquement inclus des personnes avec des antécédents cardio-vasculaires (SUMMIT / Vestbo 2016, et une étude non publiée). Chaque fois que c'est mentionné, les études sont sponsorisées par l'industrie.

Les définitions d'exacerbations étaient généralement comparables (hospitalisation et / ou corticostéroïdes oraux dus à l'aggravation des symptômes). Certaines études incluait également le besoin d'antibiothérapie comme critère d'exacerbation.

Critère de jugement : VEMS résiduel	
(n= 574) 24 weeks	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 for high I ² Consistency: ok

	Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
<i>Rodrigo 2016</i> (Kerwin 2013, Martinez 2013)	Mean difference: 100 mL (40 to 160 mL)	SS p<0.001 Favours LABA+ICS

Les résultats de ces études suggèrent que le VEMS résiduel augmente avec l'association de fluticasone + vilantérol par comparaison à la fluticasone.

Pour cette méta-analyse, le résultat est statistiquement significatif.
Pour la pertinence clinique, veuillez vous référer au tableau 8, page 23.

La population sélectionnée dans ces deux études présentait un taux faible d'exacerbations au cours de l'année écoulée.

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.
GRADE : qualité de preuve MODEREE

Critère de jugement : Patients avec au moins une exacerbation modérée à sévère de la BPCO		
(n = 9117) 24 weeks – 3 years	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: -1, other studies of LABA/ICS vs ICS or FLU/SAL vs FLU are NS Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
FLU+VIL vs FLU <i>Rodrigo 2016</i> (Kerwin 2013, Martinez 2013, Vestbo 2016)	RR: 0.84 (0.78 to 0.90)	SS p<0.000001 Favours FLU + VIL

Les résultats de ces études suggèrent que le nombre de patients avec au moins une exacerbation modérée à sévère diminue avec l'association de fluticasone + vilantérol par comparaison à la fluticasone.

La population sélectionnée dans les trois études de Rodrigo 2016 présentait un taux faible d'exacerbations au cours de l'année écoulée.

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études dans Rodrigo 2016 reflètent l'effet réel.
GRADE : qualité de preuve MODEREE

Critère de jugement : Mortalité (toutes causes confondues)	
	GRADING

(n= 16594)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	
12 weeks – 3 years	Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 for differences in previous exacerbations and CV history Imprecision: ok	
Studies	Results	
<i>Rodrigo 2016</i> (NCT01336608, Dransfield 2013 trial 1, Dransfield 2013 trial 2, Kerwin 2013, Martinez 2013, Vestbo 2016)	Risk difference: 0.00 (-0.01 to 0.01)	NS

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet sur la mortalité avec l'association de fluticasone + vilantérol versus la fluticasone.

SUMMIT (Vestbo 2016) est l'étude la plus vaste, avec la durée la plus longue de toutes les études incluses et comporte la mortalité comme critère de jugement primaire. Elle a randomisé 16.590 patients avec des comorbidités cardio-vasculaires, 8256 d'entre eux étaient inclus dans ces analyses.

Dans cette méta-analyse, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Critère de jugement : Pneumonie		
(n = 9117)	GRADING	
6 mo weeks to 3 years	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
	Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
<i>Rodrigo 2016</i> (Kerwin 2013, Martinez 2013, Vestbo 2016)	Risk difference: 0.00 (-0.01 to 0.01)	NS

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette méta-analyse, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

La population sélectionnée dans les trois études présentait un taux faible d'exacerbations au cours de l'année écoulée.

Nous avons une confiance élevée que les résultats des études reflètent l'effet réel.
GRADE : qualité de preuve ELEVÉE

6.2.1.3 *Budésonide + formotérol versus budésonide*

Résumé : méta-analyse					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Nannini 2013	N= 4 n = 1777 (Calverley 2003, Szafranski 2003, Tashkin 2008, Zhong 2012)	24 w – 52 weeks	budesonide & formoterol vs budesonide	COPD poorly reversible ≥1 exacerbation in the previous year	- high dropout rates overall, slightly better for Tashkin 2008 (up to 22%), worse for Szafranski 2003 (up to 31% in one group) - unclear randomisation and blinding for Calverley 2003 - Tashkin 2008 had patients continue ICS during run-in and then switched to study medication without washout

Tableau 59

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché les études comparant une association de LABA + CSI au même CSI seul. Les résultats suivants se rapportent spécifiquement aux études ayant comparé le budésonide et le formotérol avec le budésonide.

4 RCT d'une durée de 6 mois à 1 an ont été retrouvés.

Ces études ont des populations de patients comparables : toutes les études incluait des patients avec ≥ 1 exacerbation au cours de l'année écoulée. Aucune étude n'a une population considérablement plus importante que les autres (fourchette de 308 patients (Zhong 2012) à 511 (Calverley 2003)).

Il existe des problèmes méthodologiques pour les taux d'abandon élevés, la différence entre les taux d'abandon sous LABA + CSI et sous CSI, et pour les configurations différentes de la période d'inclusion.

Critère de jugement : VEMS résiduel

Non mentionné

Critère de jugement : Taux d'exacerbations (par participant par an)

(n=1652)

GRADING

⊕⊕⊕⊖ MODERATE

duration: 6 mo to 1 y	Study quality: - 1, high dropout rates, lack of wash-out in one study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
<i>Nannini 2013</i> (Calverley 2003, Szafranski 2003, Tashkin 2008, Zhong 2012)	OR: 0.84 (0.73 to 0.97)	SS (Favours BUD + FOR)

Tableau 60

Les résultats de ces études suggèrent que les taux d'exacerbations diminuent avec le budésonide + le formotérol par comparaison au budésonide seul.

Pour cette méta-analyse, les résultats sont statistiquement significatifs.

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Critère de jugement : Hospitalisation due à une exacerbation de la BPCO		
(n= 1371) duration: 6 mo – 1 year	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: - 1, high dropout rates, lack of wash-out in one study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
<i>Nannini 2013</i> (Calverley 2003, Tashkin 2008, Zhong 2012)	OR: 0.85 (0.60 to 1.20)	NS

Tableau 61

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet.

Pour cette méta-analyse, aucun résultat n'est statistiquement significatif.

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Critère de jugement : Mortalité		
(n= 1777) duration: 6 months – 1 year	GRADING ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1, large CI	
Studies	Results	

<i>Nannini 2013</i> (Calverley 2003, Szafranski 2003, Tashkin 2008, Zhong 2012)	OR: 1.13 (0.54 to 2.37)	NS
--	-------------------------	----

Tableau 62

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette méta-analyse, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : Pneumonie		
(n= 1371) duration : 24 to 52 weeks	GRADING ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1, large CI	
Studies	Results	
<i>Nannini 2013</i> (Calverley 2003, Tashkin 2008, Zhong 2012)	OR: 1.11 (0.47 to 2.63)	NS

Tableau 63

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette méta-analyse, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

6.2.1.4 *Mométasone + formotérol versus mométasone*

Résumé : méta-analyse					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Nannini 2013	N= 2 n= 905 (Doherty 2012, Tashkin 2012)	26-52 weeks	mometasone & formoterol vs mometasone	copd, poorly reversible	- high drop outs (around 20%)

Tableau 64

Cette méta-analyse a recherché les études comparant une association de LABA + CSI au même CSI seul. Les résultats suivants se rapportent spécifiquement aux études ayant comparé la mométasone et le formotérol avec la mométasone.

2 RCT ont été retrouvées, l'une d'une durée de 6 mois, l'autre d'un an.

Ces études avaient des nombres de patients inclus comparables, et une population comparable. Par comparaison aux autres études de Nannini 2013, le pourcentage du VEMS par rapport à la valeur prédite est plutôt faible (38-40%). Il en est de même pour les critères de sélection (la valeur après bronchodilatation devait être < 60% pour les deux études)

Il existe des problèmes méthodologiques pour les taux d'abandon.

Critère de jugement : VEMS résiduel

Non mentionné

Critère de jugement : Taux d'exacerbations

Non mentionné

Critère de jugement : Nombre de participants présentant une ou plusieurs exacerbations

(n=905)	GRADING ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: - 1 for high dropouts Consistency: -1, pooled LABA/ICS vs ICS and other LABA/ICS combinations are not SS Directness: ok Imprecision: ok	
24 weeks-52 weeks		
Studies	Results	
<i>Nannini 2013</i> (Doherty 2012, Tashkin 2012)	OR: 0.67 (0.45 to 0.98)	SS Favours MOM + FOR

Tableau 65

Les résultats de ces études suggèrent que le nombre de participants présentant une ou plusieurs exacerbations diminue avec une association de LABA + CSI par comparaison au CSI.

Pour cette méta-analyse, le résultat était statistiquement significatif.

Nous avons une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : Hospitalisations dues à des exacerbations		
(n= 905) duration: 6 mo – 1 y	GRADING ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: - 1 for high dropouts Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 for large CI	
Studies	Results	
<i>Nannini 2013</i> (Doherty 2012, Tashkin 2012)	OR: 1.46 (0.66 to 3.21)	NS

Tableau 66

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet sur les hospitalisations dues à des exacerbations pour la mométasone et le formotérol versus la mométasone.

Pour cette méta-analyse, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : Mortalité		
(n= 905) duration: 6 mo – 1 year	GRADING ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: - 1 for high dropouts Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 for large CI	
Studies	Results	
<i>Nannini 2013</i> (Doherty 2012, Tashkin 2012)	0.89 (0.27 to 2.91)	NS

Tableau 67

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet sur la mortalité.

Pour cette méta-analyse, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : Pneumonie		
(n= 905) duration: 6 mo – 1 year	GRADING ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: - 1 for high dropouts Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 for large CI	
Studies	Results	
<i>Nannini 2013</i> (Doherty 2012, Tashkin 2012)	OR: 1.92 (0.66 to 5.57)	NS

Tableau 68

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet sur la pneumonie.

Pour cette méta-analyse, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

6.2.1.5 *Toute association de LABA + CSI versus CSI*

Résumé : méta-analyse					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Nannini 2013 (54)	N= 12 (Hanania 2003, Mahler 2002, NCT00358358, SFCT01, TORCH, TRISTAN, Calverley 2003, Szafranski 2003, Tashkin 2008, Zhong 2012, Doherty 2012, Tashkin 2012)	4 weeks to 3 years (most studies 24 or 52 weeks)	LABA/ICS vs ICS broken down into: - FLU/SAL vs FLU (N = 6) - BUD/FOR vs BUD (N = 4) - MOM/FOR vs MOM (N = 2)	COPD poorly reversible mostly	- 10 out of 12 studies reported high drop-out rates (around 20% usually but one even up to 38% dropout in one arm) - PO from TORCH was mortality

Tableau 69

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché les études comparant un LABA et un CSI au même CSI seul.

Dans Nannini 2013, douze RCT d'une durée de 4 semaines (une seule) à 3 ans ont été retrouvées. Deux étaient des études non publiées.

Les études sélectionnées dans Nannini présentent souvent le profil suivant : dans Nannini 2013, le VEMS moyen est généralement d'environ 40-45% de la valeur prédite (si rapporté). Les études sélectionnées dans Nannini 2013 ont souvent un taux élevé d'abandon et de sortie, presque toutes les études font état de taux d'environ 20%, parfois beaucoup plus élevés. Les taux d'abandon dans le groupe CSI sont toujours plus importants en nombres.

Chaque fois que c'est mentionné, les études sont sponsorisées par l'industrie.

Critère de jugement : Taux d'exacerbations (par participant par an)	
(n= 5601)	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: - 1 for high dropout rates Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
24 weeks – 3 years	
Studies	Results

<i>Nannini 2013</i> (TORCH, TRISTAN, Calverley 2003, Szafranski 2003, Tashkin 2008, Zhong 2012)	OR: 0.87 (0.80 to 0.94)	SS (Favours LABA + ICS)
--	-------------------------	-----------------------------------

Tableau 70

Les résultats de ces études suggèrent que les taux d'exacerbations diminuent avec une association de LABA + CSI par comparaison au CSI.

Pour cette méta-analyse, les résultats sont statistiquement significatifs.

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Critère de jugement : Nombre de patients avec une ou plusieurs exacerbations		
(n=2781 for pooled analysis)	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: - 1 for high dropouts Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
4 weeks – 52 weeks		
Studies	Results	
<i>Nannini 2013</i> (Hanania 2003, Mahler 2002, SFCT01, Sin 2008, TRISTAN, Doherty 2012, Tashkin 2012)	OR: 0.87 (0.70 to 1.09)	NS

Tableau 71

Les résultats de ces études suggèrent que le nombre de patients avec au moins une exacerbation modérée à sévère diminue avec une association de LABA + CSI par comparaison au CSI seul

Le rapport de cotes pour les études comparant l'association de mométasone + formotérol versus la mométasone seule était statistiquement significatif.

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études dans Nannini 2013 reflètent l'effet réel.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Critère de jugement : Hospitalisation due à une exacerbation de la BPCO	
(n= 7060)	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 for high dropout rates Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
24 weeks – 52 weeks	

Studies	Results	
<i>Nannini 2013</i> (Hanania 2003, Mahler 2002, SFCT01, TORCH, TRISTAN, Calverley 2003, Tashkin 2008, Zhong 2012, Doherty 2012, Tashkin 2012)	OR: 0.93 (0.80 to 1.07)	NS

Tableau 72

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette méta-analyse, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Critère de jugement : Mortalité (toutes causes confondues)		
(n= 16594)	GRADING ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1, large dropouts Consistency: -1, see explanation below Directness: ok Imprecision: ok	
12 weeks – 3 years		
Studies	Results	
<i>Nannini 2013</i> (Hanania 2003, Mahler 2002, NCT00358358, SFCT01, TORCH, TRISTAN, Calverley 2003, Szafranski 2003, Tashkin 2008, Zhong 2012, Doherty 2012, Tashkin 2012)	OR: 0.78 (0.64 to 0.94)	SS favours combination
<i>Nannini 2013</i> Idem as above, without TORCH trial	not reported	NS

Les résultats de ces études suggèrent une diminution de la mortalité avec une association de LABA + CSI versus un CSI seul.

Cependant, TORCH était la seule étude dans Nannini 2013 dans laquelle la mortalité était le critère de jugement primaire et elle a montré une diminution de la mortalité (8554 patients randomisés dont 3067 pour notre comparaison). D'autres résultats dans Nannini 2013 ne démontrent pas d'effet. Une autre vaste étude ayant la mortalité comme critère de jugement primaire a été publiée après cette méta-analyse (et rapportée ailleurs comme élément d'une méta-analyse de Rodrigo 2016).

Cette étude était SUMMIT (Vestbo 2016), qui utilisait une autre association de LABA et de CSI : la fluticasone et le vilantérol. Elle a randomisé 16.590 patients avec des comorbidités cardio-vasculaires, dont 8256 étaient inclus dans les analyses de Rodrigo 2016. Elle n'a pas démontré d'effet sur la mortalité, même pas après sommation avec d'autres résultats. Ces deux études de grande envergure, qui donnait le plus de poids à ces analyses, avaient une durée de 3 ans. Ce qui motive notre retrait d'un point pour "concordance".

Dans ces méta-analyses, le résultat est statistiquement significatif.

Nous avons une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

Pneumonie

Critère de jugement : Pneumonie		
(n = 7320) (n = 9117 Rodrigo) 4 weeks to 3 years	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: - 1 for high dropout rates Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
<i>Nannini 2013</i> (Hanania 2003, Mahler 2002, NCT0358358, SFCT01, Sin 2008, TORCH, TRISTAN, Calverley 2003, Tashkin 2008, Zhong 2012, Doherty 2012, Tashkin 2012)	OR: 1.08 (0.91 to 1.28)	NS

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette série d'études, aucun résultat n'est statistiquement significatif.

Nous avons une confiance modérée à faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : qualité de preuve MODEREE à FAIBLE

6.2.2 LABA + CSI versus LAMA

Résumé : méta-analyse					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Welsh 2013(56)	N=2 (INSPIRE(57), SCO40034(58))	12-104 weeks	LABA +ICS v vs tiotropium (both RCTs studies fluticasone/ salmeterol vs tiotropium)	COPD	<ul style="list-style-type: none"> High and unbalanced dropout in one RCT (INSPIRE)

Tableau 73

Résumé de la bibliographie							
	n	duration	exact comparison	population (+ remarks)	Gold / asthma categories	%ICS	methodological remarks
Covelli 2016{Covelli, 2016 #151	623	12 weeks	Fluticasone/ vilanterol 100/25 mcg 1x/d Vs tiotropium 18 mcg 1x/d	Mean age: 62 y % females: 35.5% Smoking: current 52% CVD history or current smoker + CVD risk factor	II-III	NR	unbalanced dropout: more in tiotropium group

Tableau 74

Une synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché les RCT comparant une association de LABA + CSI au tiotropium chez des adultes avec le diagnostic de BPCO.

Deux RCT d'une durée de 12 à 104 semaines ont été retrouvées. Les deux études ont comparé l'association de fluticasone + salmétérol au tiotropium seul.

Une des deux RCT avait un taux d'abandon élevé (> 30%) et non équilibré (plus d'abandons dans le groupe sous tiotropium seul). Ce qui pourrait provoquer des biais et limite notre confiance dans les résultats.

Une RCT supplémentaire, parue après la date de recherche finale de la synthèse méthodique décrite ci-dessus, a comparé l'association de fluticasone + vilantérol au tiotropium chez des patients atteints de BPCO modérée à sévère avec un risque accru de maladies cardio-vasculaires.

Cette RCT avait une durée de 12 semaines.

Cette RCT avait un taux d'abandon non équilibré avec plus d'abandons dans le groupe sous tiotropium. Il n'est pas clair si cela pourrait provoquer des biais, le taux d'abandon étant < 20%.

Critère de jugement : Mortalité		
n=1448 12-104 weeks	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 high unbalanced dropout Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Welsh 2013 (INSPIRE, SCO40034) n= 1448	Peto OR: 0.55 (0.33 to 0.93)*	SS Favours fluticasone/salmeterol

Tableau 75

Les résultats de ces études suggèrent que la mortalité diminue avec l'association de fluticasone + salmétérol par comparaison au tiotropium.

Pour cette méta-analyse, le résultat est statistiquement significatif.

Pour la pertinence clinique, veuillez vous référer au tableau 8, page 23.

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Critère de jugement : VEMS		
n=1946 12- 104 weeks	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 high unbalanced dropout Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Welsh 2013 (INSPIRE)	MD -0.02L (-0.05 to 0.01)	NS

n= 1323		
Covelli 2016 n=623	LS MD 0.005 L (95%CI -0.029 to 0.039)	NS

Tableau 76

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette série d'études, aucun résultat n'est statistiquement significatif.

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Critère de jugement : SGRQ		
n=1946 12- 104 weeks	GRADING ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 high unbalanced dropout Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Welsh 2013 (INSPIRE) n= 1323	MD -2.07 (-4.02 to -0.12)	SS Favours fluticasone/salmeterol
Covelli 2016 n=623	LS MD -1.38 (95%CI -3.38 to 0.62)	NS

Tableau 77

Les résultats de ces études suggèrent que le score SGRQ diminue avec l'association de fluticasone + salmétérol par comparaison au tiotropium seul.

Pour cette série d'études, certains résultats sont significatifs, d'autres ne le sont pas (50/50).

Pour la pertinence clinique, veuillez vous référer au tableau 8, page 23.

Nous avons une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : Exacerbations (nombre de patients avec une ou plusieurs exacerbations sur 2 ans)	
n=1323 104 weeks	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 high unbalanced dropout Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Studies	Results

Welsh 2013 (INSPIRE) n= 1323	OR 1.13 (0.91 to 1.41)	NS
---------------------------------	------------------------	----

Tableau 78

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette méta-analyse, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Critère de jugement : Exacerbations (nombre moyen d'exacerbations par patient par an)		
n=1323 104 weeks	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 high unbalanced dropout Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Welsh 2013 (INSPIRE) n= 1323	Rate ratio 0.97 (0.84 to 1.12)	NS

Tableau 79

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette méta-analyse, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Critère de jugement : Hospitalisations		
n= 1448 12-104 weeks	GRADING ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 high unbalanced dropout Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Welsh 2013 (INSPIRE) n= 1323	Peto OR: 1.32 (1.04 to 1.67)	SS Favours tiotropium
Welsh 2013 (SCO40034) n= 125	Peto OR: 0.53 (0.05 to 5.22)	NS

Tableau 80

Les résultats de ces études suggèrent que les hospitalisations augmentent avec l'association de fluticasone + salmétérol par comparaison au tiotropium.

Pour cette série d'études, certains résultats sont significatifs, d'autres ne le sont pas (50/50).

Nous avons une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

6.2.3 LABA + CSI versus LABA

6.2.3.1 Fluticasone + salmétérol versus salmétérol

Résumé : méta-analyse					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Nannini 2012(59)	N=9 (TORCH(20), SCO 100470(60), TRISTAN(22), Kardos 2007(61), Ferguson 2008(62), Anzueto 2009(63), Mahler 2002(64), Hanania 2003(65), O'Donnell 2006(66))	8weeks -3 years	fluticasone and salmeterol versus salmeterol	adult COPD patients, no exacerbation for one month prior to entry.	<ul style="list-style-type: none"> • One RCT did not meet our inclusion criterium for duration (O'Donnell 2006) • 5 RCTs had unclear allocation concealment (SCO100470, Ferguson 2008, Anzueto 2009, Mahler 2002, Hanania 2003) • 3 RCTs had an unclear randomization method (SCO100470, Mahler 2002, Hanania 2003) • 1 RCT had an unclear blinding method (Ferguson 2008) • 7 RCTs had high drop-out (>20%, often unbalanced) (TORCH, TRISTAN, Kardos 2007, Ferguson 2008, Anzueto 2009, Mahler 2002, Hanania 2003) • 6 RCTs reported selectively (TORCH, SCO100470, TRISTAN, Ferguson 2008, Mahler 2002, Hanania 2003)

Tableau 81

Résumé de la bibliographie							
	n	duration	exact comparison	population (+ remarks)	Gold / asthma categories	%ICS	methodological remarks
Ohar 2014(67)	639	26 weeks	Fluticasone/ salmeterol 250/50 mcg 2x/d	Mean age: 63y % females: 46% Smoking: NR	FEV1 ≤70% predicted	NR	high dropout: 33% (salmeterol 35%; combination 31%)

			Vs Salmeterol 50 mcg 2x/d	INCLUSION CRITERIUM : Recent (≤ 14 days) history of exacerbation requiring hospitalization, emergency room observation ≥ 24 h during which OCS was administered or physician's office or emergency room visit of < 24 hours with OCS treatment PLUS 6-month history of exacerbation-related hospitalization		
--	--	--	----------------------------------	--	--	--

Tableau 82

Une synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché les RCT comparant l'association de fluticasone + salmétérol au salmétérol seul, chez des adultes atteints de BPCO qui n'ont pas eu d'exacerbation dans le mois avant l'inclusion dans l'étude.

9 RCT ont été retrouvées, d'une durée de 8 semaines à 156 semaines (3 ans).

Une de ces 9 RCT ne répondait pas au critère d'inclusion pour la durée. Dans 5 RCT, le secret d'attribution n'était pas clair. Dans 3 RCT, la méthode de randomisation n'était pas claire et dans 1 RCT la méthode de mise en aveugle n'était pas claire. 7 RCT avaient un taux d'abandon élevé, de 28% à 39%. Ces abandons étaient souvent non équilibrés entre les groupes. Dans 6 RCT, la notification était sélective. Ces remarques méthodologiques limitent sérieusement notre confiance dans les résultats.

Une RCT supplémentaire, parue après la date de recherche finale de la synthèse méthodique décrite ci-dessus, a comparé l'association de fluticasone + salmétérol au salmétérol seul chez 539 patients adultes atteints de BPCO. Contrairement aux RCT dans la synthèse méthodique, cette RCT a inclus spécifiquement des patients avec des antécédents récents (< 14 jours) d'une exacerbation nécessitant une hospitalisation.

Cette RCT avait une durée de 26 semaines.

Tout comme les RCT incluses dans la synthèse méthodique, cette RCT avait un taux d'abandon élevé (33% de tous les participants randomisés). Ce qui limite notre confiance dans les résultats.

Critère de jugement : Mortalité		
n=6868 24 weeks – 3 years	GRADING ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 high dropout, selective reporting, unclear allocation concealment Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Nannini 2012 (TORCH, SCO 100470, TRISTAN, Kardos 2007, Ferguson 2008, Anzueto 2009) n= 6868	OR 0.93 (95%CI 0.76 to 1.13)	NS

Tableau 83

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette méta-analyse, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : VEMS résiduel		
n= 3029 8 weeks – 52 weeks	GRADING ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 high dropout, selective reporting, unclear allocation concealment Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Nannini 2012 (Mahler 2002, Hanania 2003, O'Donnell 2006, Ferguson 2008, Anzueto 2009) n= 2390	0.07 L (95%CI 0.05 to 0.10)	SS In favour of fluticasone + salmeterol
Ohar 2014 n=639	LS MD: 0.10 (95%CI 0.04 to 0.16)	SS in favour of fluticasone/salmeterol

Tableau 84

Les résultats de ces études suggèrent que le VEMS résiduel augmente avec l'association de fluticasone + salmétérol par comparaison au salmétérol seul.

Pour cette série d'études, tous les résultats sont statistiquement significatifs.

Pour la pertinence clinique, veuillez vous référer au tableau 8, page 23.

Nous avons une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : Score total SGRQ		
n= 7441 24 weeks – 3 years	GRADING ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 high dropout, selective reporting, unclear allocation concealment Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Nannini 2012 (SCO 100470, TRISTAN, TORCH, Kardos 2007, Ferguson 2008, Anzueto 2009) n= 7441	-1.58 (95%CI -2.15 to -1.01)	SS In favour of fluticasone+ salmeterol

Tableau 85

Les résultats de ces études suggèrent que le score total SGRQ diminue avec l'association de fluticasone + salmétérol par comparaison au salmétérol seul.

Pour cette méta-analyse, le résultat est statistiquement significatif.

Pour la pertinence clinique, veuillez vous référer au tableau 8, page 23.

Nous avons une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : TDI		
n=677 24 weeks	GRADING ⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 high dropout, selective reporting, unclear allocation concealment Consistency: -1 ($I^2 > 70\%$) Directness: ok Imprecision: -1 (wide CI)	
Studies	Results	
Nannini 2012 (Mahler 2002, Hanania 2003)	MD 0.61 (-0.47 to 1.68)	NS

n= 677		
--------	--	--

Tableau 86

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette méta-analyse, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance très faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : TRES FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : Exacerbations modérées à sévères (taux moyen annualisé)		
n=639 26 weeks	GRADING ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 very high dropout (>30%) Consistency: NA Directness: -1 only COPD patients with very recent hospitalization for exacerbation Imprecision: ok	
Studies	Results	
Ohar 2014 n=639	Ratio: 0.82 (95%CI 0.64 to 1.06)	NS

Tableau 87

Les résultats de cette étude ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette étude, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : Exacerbations (nécessitant des corticostéroïdes oraux)		
n=5397 1-3 years	GRADING ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 high dropout, selective reporting, unclear allocation concealment Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Nannini 2012 (TRISTAN, TORCH, Ferguson 2008, Anzueto 2009) n= 5397	Rate ratio: 0.71 (95%CI 0.62 to 0.81)	SS In favour of fluticasone + salmeterol

Tableau 88

Les résultats de ces études suggèrent que le nombre d'exacerbations nécessitant des corticostéroïdes oraux diminue avec l'association de fluticasone + salmétérol par comparaison au salmétérol seul.

Pour cette méta-analyse, le résultat est statistiquement significatif.

Nous avons une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : Exacerbations sévères (nécessitant une hospitalisation)		
n= 5518 1-3 years	GRADING ⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 high dropout, selective reporting, unclear allocation concealment Consistency: -1 (I ² =70%) Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Nannini 2012 (Kardos 2007, TORCH, Anzueto 2009) n= 4879	Rate ratio: 0.79 (95%CI 0.55 to 1.13)	NS
Ohar 2014 n=639	Rate Ratio: 0.92 (95%CI 0.58 to 1.45)	NS

Tableau 89

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette série d'études, aucun résultat n'est statistiquement significatif.

Nous avons une confiance très faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : TRES FAIBLE qualité de preuve

6.2.3.2 *Budésotide + formotérol versus formotérol*

Résumé : méta-analyse					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Nannini 2012(59)	N=4 (Calverley 2003(68), Rennard 2009(69), Szafranski 2003(70), Tashkin 2008(71))	6-12 months	Budesonide & formoterol Vs formoterol	adult COPD patients, no exacerbation for one month prior to entry.	<ul style="list-style-type: none"> • 3 RCTs had unclear allocation concealment (Calverley 2003, Rennard 2009, Tashkin 2008) • 2 RCTs had unclear randomization method (Calverley 2003, Rennard 2009) • 3 RCTs had high dropout (>20%) (Calverley 2003, Rennard 2009, Szafranski 2003) • All RCTs had unclear or high risk of selective reporting

Tableau 90

Résumé de la bibliographie							
	n	duration	exact comparison	population (+ remarks)	GOLD / asthma categories	%ICS	methodological remarks
Fukuchi 2013(72)	1293	12 weeks	Budesonide/ formoterol 2x 160/4.5 mcg 2x/day Vs formoterol 2x 4.5 mcg 2x/day	Mean age: 65y % females: 11% Smoking: Current: 34% Former:66%	II to III	NR	Unclear randomization and allocation concealment Not all outcome data reported
Sharafkhaneh 2012(73)	1219	12 months	Budesonide/ formoterol 2x 320/9 mcg 2x/d OR Budesonide/	Mean age: 63y % females: 38% Smoking: Current smoker: 36%	≥III	28%	high drop-out: lower in the combination groups (29%) than in the formoterol group (33%)

			formoterol 2x 160/9 mcg 2x/d Vs Formoterol 2x 9 mcg 2x/d	Ex-smoker: 64%			SELECTIVE REPORTING: yes; not all outcome data provided
--	--	--	--	-------------------	--	--	--

Tableau 91

Une synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché les RCT comparant l'association de budésonide + formotérol au formotérol seul, chez des patients adultes atteints de BPCO qui n'avaient pas eu d'exacerbation dans le mois avant l'inclusion dans l'étude.

4 RCT d'une durée de 6 à 12 mois ont été retrouvées.

Dans 3 RCT, le secret d'attribution n'était pas clair. Dans 2 RCT, la méthode de randomisation n'était pas claire et 3 RCT avaient un taux d'abandon élevé (> 20%). Dans toutes les RCT, le risque de notification sélective n'était pas clair ou élevé. Ces remarques méthodologiques limitent sérieusement notre confiance dans les résultats.

Deux RCT supplémentaires, parues après la date de recherche finale de la synthèse méthodique décrite ci-dessus, ont également comparé l'association de budésonide + formotérol au formotérol seul chez des patients atteints de BPCO.

Une RCT avait une durée de 12 semaines, l'autre de 12 mois.

Dans une RCT, la notification du secret d'attribution et de la méthode de randomisation n'était pas claire. Le taux d'abandon dans la RCT plus longue était élevé. Dans les 2 RCT, la notification était sélective.

Critère de jugement : VEMS résiduel		
n= 3715 12- 52 weeks	GRADING ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 unclear rando and allocation concealment, selective reporting, high dropout Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Nannini 2012 (Tashkin 2008, Rennard 2009)	MD 0.05 L (95%CI 0.00 to 0.009)	NS

n= 1203		
Fukuchi 2013 n=1293	ratio 1.032 (95%CI 1.013 to 1.052)	SS in favour of formoterol/budesonide
Sharafkhaneh 2012 n=1219	BUD/FORM 320/9: 0.07 L BUD/FORM 160/9: 0.07 L FORM: 0.04 L P< 0.05	SS in favour of BUD/FORM

Tableau 92

Les résultats de ces études suggèrent que le VEMS résiduel augmente avec l'association de budésonide + formotérol par comparaison au formotérol seul.

Pour cette série d'études, la plupart des résultats sont statistiquement significatifs. Pour la pertinence clinique, veuillez vous référer au tableau 8, page 23.

Nous avons une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : SGRQ		
n= 5954 12-52 weeks	GRADING ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 unclear rando and allocation concealment, selective reporting, high dropout Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Nannini 2012 (Calverley 2003, Rennard 2009, Szafranski 2003, Tashkin 2008) n= 3442	-2.69 (95%CI -3.82 to -1.55)	SS In favour of budesonide + formoterol
Fukuchi 2013 n=1293	-1.60 (95%CI -3.08 to -0.11)	SS in favour of formoterol/budesonide
Sharafkhaneh 2012 n=1219	BUD/FORM 320/9: -7.2 BUD/FORM 160/9: -5.5 FORM: -5.9	NS

Tableau 93

Les résultats de ces études suggèrent que le score SGRQ diminue avec l'association de budésonide + formotérol par comparaison au formotérol seul.

Pour cette série d'études, la plupart des résultats sont statistiquement significatifs.

Pour la pertinence clinique, veuillez vous référer au tableau 8, page 23.

Nous avons une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.
 GRADE : FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : Exacerbations (nombre d'exacerbations)		
n= 2512 12 -52 weeks	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 unclear rando and allocation concealment, selective reporting, high dropout Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Fukuchi 2013 n=1293	Formoterol/budesonide: 93 formoterol: 151 p=0.0006	SS in favour of formoterol/budesonide
Sharafkhaneh 2012 n=1219	<u>BUD/FORM 320/9 vs FORM</u> Ratio 0.654 (95%CI 0.535 to 0.798) <u>BUD/FORM 160/9 vs FORM</u> Ratio 0.741 (95%CI 0.610 to 0.899)	SS and p<0.001 In favour of BUD/FORM 320/9 SS and p=0.002 In favour of BUD/FORM 160/9

Tableau 94

Les résultats de ces études suggèrent que le nombre d'exacerbations diminue avec l'association de budésonide +formotérol par comparaison au formotérol seul.

Pour cette série d'études, tous les résultats sont statistiquement significatifs.

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

6.2.3.3 *Toute association de LABA + CSI versus LABA*

Résumé : méta-analyse					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Nannini 2012(59)	N=13 (Anzueto 2009(63), Calverley 2003(68), Ferguson 2008(62), Hanania 2003(65), Kardos 2007(61), Mahler 2002(64), O'Donnell 2006(66), Rennard 2009(69), SCO 100470(60), Szafranski 2003(70), Tashkin 2008(71), TORCH(20), TRISTAN(22))	8 weeks – 3 years	LABA + ICS Vs LABA	adult COPD patients, no exacerbation for one month prior to entry	<ul style="list-style-type: none"> • One RCT did not meet our inclusion criterium for duration (O'Donnell 2006) • 8 RCTs had unclear allocation concealment (SCO100470, Ferguson 2008, Anzueto 2009, Mahler 2002, Hanania 2003, Calverley 2003, Rennard 2009, Tashkin 2008)) • 5 RCTs had an unclear randomization method (SCO100470, Mahler 2002, Hanania 2003, Calverly 2003, Rennard 2009) • 1 RCT had an unclear blinding method (Ferguson 2008) • 10 RCTs had high drop-out (>20%, often unbalanced) (TORCH, TRISTAN, Kardos 2007, Ferguson 2008, Anzueto 2009,

						<p>Mahler 2002, Hanania 2003, Calverley 2003, Rennard 2009, Szafranski 2003)</p> <ul style="list-style-type: none"> 10 RCTs had unclear or high risk of selective reporting (TORCH, SCO100470, TRISTAN, Ferguson 2008, Mahler 2002, Hanania 2003, Calverley 2003, Rennard 2009, Szafranski 2003, Tashkin 2008)
--	--	--	--	--	--	---

Tableau 95

Résumé de la bibliographie							
	n	duration	exact comparison	population (+ remarks)	Gold / asthma categories	%ICS	methodological remarks
Rossi 2014(12)	581	26 weeks	Fluticasone/salmeterol 500/50 mcg 2x/d Vs Indacaterol 150 mcg/d	Mean age: 66y % females: 31% Smoking: 36% current smokers 74% ex-smokers	II	100% taking fluticasone/salmeterol combination was an inclusion criterium	No remarks
Wedzicha 2014(8)	1199	48 weeks	Beclomethasone/formoterol 2x 100/6 mcg 2x/d Vs formoterol 12 mcg 1x/d	Mean age: 64y % females: 32% Current smokers: 39	III	NR	Unclear allocation concealment and randomization Not all outcome

							data reported
Ohar 2014(67)	639	26 weeks	Fluticasone/ salmeterol 250/50 mcg 2x/d Vs Salmeterol 50 mcg 2x/d	Mean age: 63y % females: 46% Smoking: NR INCLUSION CRITERIUM : Recent (≤14 days) history of exacerbation requiring hospitalizati on, emergency room observation ≥24h during which OCS was administere d or physician's office or emergency room visit of <24 hours with OCS treatment PLUS 6- month history of exacerbation -related hospitalizati on	FEV1 ≤70% predicte d	NR	high dropout: 33% (salmeterol 35%; combination 31%)
Fukuchi 2013(72)	129 3	12 weeks	Budesonide/ formoterol 2x 160/4.5 mcg 2x/day Vs	Mean age: 65y % females: 11% Smoking: Current:	II to III	NR	Unclear randomizatio n and allocation concealment

			formoterol 2x 4.5 mcg 2x/day	34% Former:66%			Not all outcome data reported
Sharafkhan eh 2012(73)	121 9	12 month s	Budesonide/ formoterol 2x 320/9 mcg 2x/d OR Budesonide/ formoterol 2x 160/9 mcg 2x/d Vs Formoterol 2x 9 mcg 2x/d	Mean age: 63y % females: 38% Smoking: Current smoker: 36% Ex-smoker: 64%	≥III	28%	high drop- out: lower in the combination groups (29%) than in the formoterol group (33%) SELECTIVE REPORTING: yes; not all outcome data provided

Tableau 96

Une synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché les RCT comparant une association de LABA et de CSI à un LABA seul, chez des patients adultes atteints de BPCO qui n'avaient pas eu d'exacerbation dans le mois avant l'inclusion dans l'étude.

13 RCT ont été retrouvées, d'une durée de 8 semaines à 3 ans.

Toutes les RCT ont comparé soit la fluticasone et le salmétérol au salmétérol seul, soit le budésonide et le formotérol au formotérol seul.

Une RCT ne répondait pas à notre critère d'inclusion pour la durée. Dans 8 RCT, le secret d'attribution n'était pas clair. Dans 5 RCT, la méthode de randomisation n'était pas claire et dans 1 RCT, la méthode de mise en aveugle n'était pas claire. 10 RCT avaient un taux d'abandon élevé (> 20%, souvent non équilibré) et dans 10 RCT le risque de notification sélective n'était pas clair ou élevé. Ces problèmes limitent sérieusement notre confiance dans les résultats.

Cinq RCT supplémentaires, parues après la date de recherche finale de la synthèse méthodique décrite ci-dessus, ont également comparé une association de LABA et de CSI à un LABA seul chez des patients atteints de BPCO.

Ces RCT avaient une durée de 12 à 52 semaines.

Deux RCT ont comparé le budésonide et le formotérol au formotérol seul, une RCT a comparé la fluticasone et le salmétérol au salmétérol seul. Une RCT a comparé la béclométazone et le formotérol au formotérol seul. Une RCT a comparé la fluticasone et le salmétérol à l'indacatérol seul.

Dans 2 RCT, la notification du secret d'attribution et de la méthode de randomisation n'était pas claire. Deux RCT avaient un taux d'abandon élevé (> 20%). Dans 3 RCT, la notification était sélective. Ce qui limite notre confiance dans les résultats.

Critère de jugement : Mortalité		
n= 10681 median 1 year	GRADING ⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 high dropout, high risk of selective reporting, unclear allocation concealment and randomization method Consistency: ok Directness: -1 different comparisons Imprecision: ok	
Studies	Results	
Nannini 2012 (SCO 100470, TRISTAN, Kardos 2007, TORCH, Ferguson 2008, Anzueto 2009, Calverley 2003, Szafranski 2003, Tashkin 2008, Rennard 2009) n= 10681	OR: 0.92 (95%CI 0.76 to 1.11)	NS

Tableau 97

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette méta-analyse, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance très faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : TRES FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : VEMS résiduel		
n= 4931 12 – 52 weeks	GRADING ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 high dropout, selective reporting, unclear allocation concealment and randomization method Consistency: ok Directness: -1 different comparisons Imprecision: ok	
Studies	Results	
Wedzicha 2014 n=1199 endpoint at 12 weeks	Adj. MD: 0.069 L (95%CI 0.043 to 0.095)	SS In favour of LABA +ICS
Rossi 2014	LS MD -0.008 (95%CI -0.045 to	NS

n=581	0.028)	
Ohar 2014 n=639	LS MD: 0.10 (95%CI 0.04 to 0.16)	SS in favour of LABA +ICS
Fukuchi 2013 n=1293	ratio 1.032 (95%CI 1.013 to 1.052)	SS in favour of LABA +ICS
Sharafkhaneh 2012 n=1219	BUD/Form 320/9: 0.07 L BUD/Form 160/9: 0.07 L Form: 0.04 L P < 0.05	SS in favour of LABA +ICS

Tableau 98

Les résultats de ces études suggèrent que le VEMS résiduel augmente avec une association de LABA + CSI par comparaison au LABA seul.

Pour cette série d'études, la plupart des résultats sont statistiquement significatifs. Pour la pertinence clinique, veuillez vous référer au tableau 8, page 23.

Nous avons une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : Score total SGRQ		
n= 4292 12- 52 weeks	GRADING ⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 high dropout, selective reporting, unclear allocation concealment and randomization method Consistency: -1 Directness: -1 different comparisons Imprecision: ok	
Studies	Results	
Wedzicha 2014 n=1199	Adj. MD: -2.78 (95%CI -4.51 to -1.05)	SS In favour of LABA +ICS
Rossi 2014 n=581	Difference -0.40 (95%CI -2.5 to 1.6)	NS
Fukuchi 2013 n=1293	-1.60 (95%CI -3.08 to -0.11)	SS in favour of LABA+ICS
Sharafkhaneh 2012 n=1219	BUD/Form 320/9: -7.2 BUD/Form 160/9: -5.5 Form: -5.9	NS

Tableau 99

Les résultats de ces études suggèrent que le score SGRQ diminue avec une association de LABA + CSI par comparaison au LABA seul.

Pour cette série d'études, certains résultats sont significatifs, d'autres ne le sont pas (50/50).

Nous avons une confiance très faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : TRES FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : Score total TDI		
n=581 26 weeks	GRADING ⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Rossi 2014 n=581	Difference -0.12 (95%CI -0.71 to 0.48)	NS

Tableau 100

Les résultats de cette étude ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette étude, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance élevée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : qualité de preuve ELEVEE

Critère de jugement : Hospitalisations		
n=4879 1-3 years	GRADING ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 high dropout, selective reporting Consistency: -1 ($I^2 = 70\%$) Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Nannini 2012 (TORCH, Kardos 2007, Anzueto 2009) n= 4879	Rate ratio: 0.79 (95%CI 0.55 to 1.13)	NS

Tableau 101

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette méta-analyse, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : Nombre de patients présentant une exacerbation		
n= 3357 median 1 year	GRADING ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 high dropout, selective reporting, unclear allocation concealment and randomization method, short duration Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Nannini 2012 (Mahler 2002, Hanania 2003, O'Donnell 2006, Kardos 2007, Ferguson 2008, Anzueto 2009) n= 3357	OR: 0.83 (95%CI 0.70 to 0.98)	SS In favour of LABA + ICS

Tableau 102

Les résultats de ces études suggèrent que le nombre de patients présentant une exacerbation diminue avec une association de LABA + CSI par comparaison au LABA seul.

Pour cette méta-analyse, le résultat est statistiquement significatif

Nous avons une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : Taux d'exacerbations		
n= 14852 12 weeks – 3 years	GRADING ⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 high dropout, selective reporting, unclear allocation concealment and randomization method Consistency: -1 Directness: -1 different comparisons Imprecision: ok	
Studies	Results	
Nannini 2012 (TRISTAN, TORCH, Kardos 2007, Ferguson 2008, Anzueto 2009, Szafranski 2003, Calverley 2003, Tashkin 2008, Rennard 2009) n= 9921	Rate ratio: 0.77 (95%CI 0.66 to 0.89)	SS In favour of LABA + ICS
Wedzicha 2014 n=1199	Adj. rate ratio: 0.719 (95%CI 0.619 to 0.837)	SS In favour of LABA +ICS
Rossi 2014 n=581	Rate ratio: 0.86 (95%CI 0.62 to 1.20)	NS

Ohar 2014 n=639	Ratio: 0.82 (95%CI 0.64 to 1.06)	NS
Fukuchi 2013 n=1293	Formoterol/budesonide: 93 formoterol: 151 p=0.0006	SS in favour of LABA +ICS
Sharafkhaneh 2012 n=1219	<u>BUD/FORM 320/9 vs FORM</u> Ratio 0.654 (95%CI 0.535 to 0.798)	SS In favour of LABA +ICS
	<u>BUD/FORM 160/9 vs FORM</u> Ratio 0.741 (95%CI 0.610 to 0.899)	SS In favour of LABA +ICS

Tableau 103

Les résultats de ces études suggèrent que les taux d'exacerbations diminuent avec une association de LABA + CSI par comparaison au LABA seul.

Pour cette série d'études, la plupart des résultats sont statistiquement significatifs.

Nous avons une confiance très faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : TRES FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : Exacerbations sévères		
n=639 26 weeks	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 high dropout Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Ohar 2014 n=639	Rate Ratio: 0.92 (95%CI 0.58 to 1.45)	NS

Tableau 104

Les résultats de cette étude ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette étude, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

6.2.4 LABA + CSI versus autres LABA + CSI

6.2.4.1 Béclo­mé­ta­son­e + formoté­ro­l versus fluti­ca­son­e + sal­mé­té­ro­l

Résumé de la bibliographie							
	n	duration	exact comparison	population (+ remarks)	Gold / asthma categories	%ICS	methodological remarks
Singh 2014(74)	419	12 weeks	Extrafine beclomethasone/formoterol 2x 100/6 mcg 2x/d Vs Fluticasone/salmeterol 500/50 mcg 2x/d	Mean age: 64y % females: 29% Current smokers: 54%	≥II	74%	higher % dropout in fluticasone/salmeterol group (12% vs 8.5%) not all outcome data reported

Tableau 105

Cette RCT en double aveugle a comparé l'association de béclo­mé­ta­son­e + formoté­ro­l avec l'association de fluti­ca­son­e + sal­mé­té­ro­l chez 419 patients atteints de BPCO (VEMS < 60% de la valeur prédite).

Cette RCT avait une durée de 12 semaines.

Cette RCT n'a pas rapporté toutes les données des critères de jugement. Le taux d'abandon était plus élevé dans le groupe sous fluti­ca­son­e + sal­mé­té­ro­l que dans le groupe sous béclo­mé­ta­son­e + formoté­ro­l. Ce qui limite notre confiance dans les résultats.

Critère de jugement : VEMS résiduel		
n=419 12 weeks	GRADING ⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 possible selective reporting, unbalanced dropout Consistency: NA Directness: -1 short duration Imprecision: -1 no CI	
Studies	Results	
Singh 2014	beclomethasone/formoterol: 0.08L Fluticasone/salmeterol: 0.06L	NS

	Between-group p value 0.58	
--	----------------------------	--

Tableau 106

Les résultats de cette étude ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette étude, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance très faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

GRADE : TRES FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : Score TDI		
n=419 12 weeks	GRADING ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 possible selective reporting, unbalanced dropout Consistency: NA Directness: -1 short duration Imprecision: ok	
Studies	Results	
Singh 2014	MD 0.17 (-0.39 to 0.72)	Beclomethasone/formoterol is equivalent to fluticasone/salmeterol

Tableau 107

Les résultats de cette étude ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette étude, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : SGRQ		
n=419 12 weeks	GRADING ⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 possible selective reporting, unbalanced dropout Consistency: NA Directness: -1 short duration Imprecision: -1 no CI	
Studies	Results	
Singh 2014	beclomethasone/formoterol: -5.92 Fluticasone/salmeterol: -3.80 Between-group p value 0.08	NS

Tableau 108

Les résultats de cette étude ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette étude, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance très faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

GRADE : TRES FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : 6MWT		
n=419 12 weeks	GRADING ⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 possible selective reporting, unbalanced dropout Consistency: NA Directness: -1 short duration Imprecision: -1 no CI	
Studies	Results	
Singh 2014	beclomethasone/formoterol: 31.62 Fluticasone/salmeterol: 22.23 Between-group p value 0.33	NS

Tableau 109

Les résultats de cette étude ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette étude, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance très faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

GRADE : TRES FAIBLE qualité de preuve

6.2.4.2 *Fluticasone + vilantérol versus fluticasone + salmétérol*

Résumé de la bibliographie							
	n	durati on	exact comparison	populatio n (+ remarks)	Gold / asthma categori es	%ICS	methodologi cal remarks
Agusti 2014 (75)	528	12 week s	Fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 1x/d Vs Fluticasone propionate/salmet erol 500/50 mcg 2x/d	Mean age: 63 y females: 18% Smoking: NR	FEV1 ≤70% predicte d	18% taking fluticasone propriotate; other ICS unknown	No remarks
Dransfiel d 2014(76)	828	12 week s	Fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 1x/d Vs Fluticasone propionate/salmet erol 250/50 mcg 2x/d	Mean age: 61y % females: 28% Current smoker: 58%	FEV1 ≤70% predicte d	NR	This study was part of a triple trial; however, only one trial had a prespecified outcome of interest for this report. We will not report the results of the other two trials. SELECTIVE REPORTING: yes; pooled data of three trials for outcome “trough FEV1” presented in table (SS

							difference); yet in text explained that this was only a prespecified endpoint in trial 3 (NS)
--	--	--	--	--	--	--	--

Tableau 110

Deux RCT en double aveugle ont été retrouvées, comparant l'association de fluticasone + vilantérol à l'association de fluticasone + salmétérol chez des patients atteint de BPCO avec un VEMS < 70% de la valeur prédite.

Les deux RCT avaient une durée de 12 semaines.

Il n'y avait aucune remarque méthodologique au sujet d'une de ces RCT. Il y avait quelques données de notification sélective dans l'autre RCT.

Critère de jugement : VEMS résiduel		
n= 1356 12 weeks	GRADING ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 selective reporting Consistency: ok Directness: -1 short duration Imprecision: ok	
Studies	Results	
Agusti 2014 n= 528	LS MD 23 mL (95%CI -20 to 66)	NS
Dransfield 2014 n= 828	LS MD 30 mL (95%CI-5 to 65)	NS

Tableau 111

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette série d'études, aucun résultat n'est statistiquement significatif.

Nous avons une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : Score total SGRQ	
n=528 12 weeks	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 short duration

	Imprecision: ok	
Studies	Results	
Agusti 2014 n= 528	LS MD -1.3 (95%CI -3.5 to 0.8)	NS

Tableau 112

Les résultats de cette étude ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette étude, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

6.2.5 Effets indésirables dans les RCT

6.2.5.1 LABA + CSI versus CSI

6.2.5.1.1 Fluticasone + salmétérol versus fluticasone

Une méta-analyse de 7 RCT (Nannini 2013 (54)) a trouvé une **différence statistiquement significative en mortalité** entre l'association de fluticasone + salmétérol versus la fluticasone, en faveur de l'association. Elle n'a **pas** retrouvé de différence statistiquement significative pour la pneumonie, les exacerbations ou les hospitalisations dues à des exacerbations.

6.2.5.1.2 Fluticasone + vilantérol versus fluticasone

Une méta-analyse de 6 RCT (Rodrigo 2016 (55)) n'a **pas** trouvé de **différence statistiquement significative en mortalité et pneumonie** entre l'association de fluticasone + vilantérol versus la fluticasone.

6.2.5.1.3 Budésonide + formotérol versus budésonide

Une méta-analyse de 4 RCT (Nannini 2013 (54)) n'a **pas** trouvé de **différence statistiquement significative** pour les **hospitalisations** dues à une exacerbation de la BPCO, **la mortalité ou la pneumonie**.

6.2.5.1.4 Mométasone + formotérol versus mométasone

Une méta-analyse de 2 RCT (Nannini 2013 (54)) n'a **pas** trouvé de **différence statistiquement significative** pour les **hospitalisations** dues à une exacerbation de la BPCO, **la mortalité ou la pneumonie**.

6.2.5.1.5 Toute association de LABA + CSI versus CSI

Une méta-analyse de 12 RCT (Nannini 2013 (54)) a trouvé une **différence statistiquement significative en mortalité** entre une association de LABA + CSI versus un CSI, en faveur de l'association. Il n'y avait pas de différence pour la **pneumonie** ou les **hospitalisations** dues à une exacerbation de la BPCO.

6.2.5.2 LABA + CSI versus LAMA

6.2.5.2.1 Fluticasone + salmétérol versus tiotropium

Une RCT (INSPIRE (57)) a trouvé une **augmentation statistiquement significative d'effets indésirables sévères** avec une association de LABA + CSI versus le tiotropium, tandis qu'une autre RCT SCO40034(58) n'a pas trouvé de différence.

Une RCT (INSPIRE (57)) a trouvé une **augmentation statistiquement significative de pneumonie** avec une association de LABA + CSI versus tiotropium.

6.2.5.3 *LABA + CSI versus LABA*

Une méta-analyse de 12 RCT (Nannini 2012 (59)) a trouvé une **augmentation statistiquement significative de pneumonie** avec une association de LABA + CSI versus LABA seul.

6.2.5.3.1 Fluticasone + salmétérol versus salmétérol

Une méta-analyse de 9 RCT (Nannini 2012(59)) a trouvé une **augmentation statistiquement significative de pneumonie** avec l'association de fluticasone + salmétérol versus salmétérol seul.

6.2.5.3.2 Budésonide + formotérol versus formotérol

Une méta-analyse de 4 RCT (Nannini 2012(59)) n'a pas trouvé de différence en **effets indésirables sévères** entre l'association de budésonide + formotérol versus formotérol seul.

6.2.5.4 *LABA + CSI versus autres LABA + CSI*

6.2.5.4.1 Fluticasone + vilantérol versus fluticasone + salmétérol

Une RCT (Agusti 2014 (75)) a évalué **les effets indésirables sévères, la fibrillation auriculaire et la pneumonie** avec l'association de fluticasone + vilantérol versus association de fluticasone + salmétérol. Les taux de ces critères de jugement étaient comparables entre les groupes, mais aucune analyse statistique n'a été effectuée.

6.3 Trithérapie : LABA + LAMA + CSI

6.3.1 Trithérapie versus LABA

Pour cette comparaison, nous n'avons trouvé ni synthèses méthodiques ni RCT répondant à nos critères d'inclusion.

6.3.2 Trithérapie versus LAMA

Résumé : méta-analyse					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Rojas-Rejes 2016(77)	N=6 (Aaron 2007(47), Hanania 2011(78), Hoshino 2011(79), Jung 2012(80), Aaron 2007(47), Welte 2009(81))	12-52 weeks	ICS +LABA + tiotropium versus tiotropium alone	COPD patients	<ul style="list-style-type: none"> • 2 RCTs did not meet our inclusion criteria (sample size) (Cazzola 2007, Hoshino 2011) • 1 RCT with unclear allocation concealment (Hanania 2011) • 1 RCT with unclear blinding • 1 RCT with unbalanced dropout (Aaron 2007) • 1 RCT with high dropout rate (Hanania 2011)

Tableau 113

Résumé de la bibliographie							
	n	duration	exact comparison	population (+ remarks)	Gold / asthma categories	%ICS	methodological remarks
Lee 2016(82)	57 7	12 weeks	Tiotropium 18 mcg once daily + budesonide/formoterol 160/4.5 mcg 2 inhalations twice daily Vs Tiotropium 18 mcg once daily	Mean age: 66.8 % females: 4.3% Smoking: NR	II: 7.5% III : 74.4% IV: 18.2%	NR	unclear randomization and allocation concealment open-label trial not all outcome data reported

Tableau 114

Une synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché les RCT comparant une association de CSI + LABA + tiotropium au tiotropium seul chez des patients atteints de BPCO.

6 RCT d'une durée de 12 à 52 semaines ont été retrouvées.

Deux de ces RCT ne répondaient pas à nos critères d'inclusion en raison d'un échantillon de petite taille. Dans une RCT, le secret d'attribution n'était pas clair. Dans une RCT, la méthode de mise en aveugle n'était pas claire. Une RCT avait un taux d'abandon non équilibré, et une RCT avait un taux d'abandon élevé. Ce qui limite notre confiance dans les résultats.

Une RCT supplémentaire, parue après la date de recherche finale de la synthèse méthodique décrite ci-dessus, a comparé une association de tiotropium + LABA / CSI avec le tiotropium seul chez des patients atteints de BPCO.

Cette RCT avait une durée de 12 semaines.

Dans cette RCT, la notification du secret d'attribution et de la randomisation n'était pas claire. Elle n'était pas en aveugle. Les données des critères de jugement n'étaient pas toutes rapportées. Ce qui limite sérieusement notre confiance dans les résultats.

Critère de jugement : Mortalité		
n=961 12-24 weeks	GRADING ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 wide CI	
Studies	Results	
Rojas-Rejes 2016 (Welte 2009, Aaron 2007) n= 961	OR:1.80(95%CI 0.55 to 5.91)	NS

Tableau 115

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette méta-analyse, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : VEMS résiduel (à 3-6 mois)	
n=2255 12-24 weeks	GRADING ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 unbalanced dropout, small sample size, one study with severe limitations (open label, unclear rando and alloc conc., selective reporting)

	Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Rojas-Rejes 2016 (Cazzola 2007, Jung 2012, Welte 2009, Aaron 2007) n= 1678	MD: 0.06 L (95%CI 0.04 to 0.08)	SS In favour of triple treatment
Lee 2016 n= 577	TD: 4.4 %difference (1.9 to 6.9) (absolute difference: 0.04L)	SS In favour of triple treatment

Tableau 116

Les résultats de ces études suggèrent que le VEMS résiduel augmente avec la trithérapie par comparaison au LAMA seul.

Pour cette série d'études, tous les résultats sont statistiquement significatifs. Pour la pertinence clinique, veuillez vous référer au tableau 8, page 23.

Nous avons une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : VEMS résiduel (à 12 mois)		
n=449 52 weeks	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 unbalanced dropout Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Rojas-Rejes 2016 (Aaron 2007) n= 449	MD: 0.06 L(95%CI 0.00 to 0.12)	NS

Tableau 117

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette méta-analyse, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Critère de jugement : Score total SGRQ-C		
n= 2195 12-52 weeks	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 unbalanced dropout, small sample size Consistency: ok Directness: ok	

Imprecision: ok	
Studies	Results
Rojas-Rejes 2016(Hoshino 2011, Jung 2012, Aaron 2007, Welte 2009) n= 1618	MD: -3.46 (95%CI -5.05 to -1.87) SS In favour of triple treatment
Lee 2016 n= 577	LS MD -5.20 (-8.03 to -2.38) SS In favour of triple treatment

Tableau 118

Les résultats de ces études suggèrent que le score total SGRQ diminue avec la trithérapie par comparaison au LAMA seul.

Pour cette série d'études, tous les résultats sont statistiquement significatifs. Pour la pertinence clinique, veuillez vous référer au tableau 8, page 23.

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : *qualité de preuve MODEREE*

Critère de jugement : Proportion de patients avec au moins une exacerbation de BPCO	
n=577 12 weeks	GRADING ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 open-label, unclear rando and alloc conc, selective reporting, only study Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Studies	Results
Lee 2016 n= 577	HR: 0.61 (0.41 to 0.92) SS In favour of triple therapy

Tableau 119

Les résultats de cette étude suggèrent que la proportion de patients avec au moins une exacerbation de BPCO diminue avec la trithérapie par comparaison au LAMA seul.

Pour cette étude, le résultat est statistiquement significatif.

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

GRADE : *FAIBLE qualité de preuve*

Critère de jugement : Nombre d'exacerbations à 3 mois	
n=660 12 weeks	GRADING ⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok

	Imprecision: ok	
Studies	Results	
Rojas-Rejes 2016(Welte 2009) n= 660	OR: 0.36 (95%CI 0.22 to 0.60)	SS In favour of triple treatment

Tableau 120

Les résultats de ces études suggèrent que le nombre d'exacerbations à 3 mois diminue avec la trithérapie par comparaison au LAMA seul.

Pour cette méta-analyse, le résultat est statistiquement significatif.

Nous avons une confiance élevée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : qualité de preuve ELEVÉE

Critère de jugement : Nombre d'exacerbations à 6 mois		
n=455 24 weeks	GRADING ⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Rojas-Rejes 2016(Jung 2012) n= 455	OR:0.83 (95%CI 0.52 to 1.34)	NS

Tableau 121

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette méta-analyse, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance élevée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : qualité de preuve ELEVÉE

Critère de jugement : Nombre d'exacerbations à 12 mois		
n=301 52 weeks	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 unbalanced dropout Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Rojas-Rejes 2016(Aaron 2007) n= 301	OR: 0.89 (95%CI 0.56 to 1.41)	NS

Tableau 122

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette méta-analyse, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Critère de jugement : Hospitalisations		
n=961 12-52 weeks	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 unbalanced dropout Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Rojas-Rejes 2016 (Welte 2009, Aaron 2007) n= 961	OR:0.60(95%CI 0.40 to 0.92)	SS In favour of triple treatment

Tableau 123

Les résultats de ces études suggèrent que les hospitalisations diminuent avec la trithérapie par comparaison au LAMA seul.

Pour cette méta-analyse, le résultat est statistiquement significatif.

Nous avons une confiance élevée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

6.3.3 Trithérapie versus LABA + LAMA

Une synthèse méthodique (Tan 2016(83)) a recherché les RCT comparant un inhalateur combiné LABA + LAMA plus CSI à un inhalateur combiné LABA + LAMA sans CSI, et n'a pas retrouvé de RCT qui répondaient à ses critères d'inclusion.

Les RCT comparant LAMA + LABA + CSI versus LABA + LAMA qui étaient exclues de cette synthèse parce qu'elles ne faisaient pas appel à un inhalateur combiné LABA + LAMA, ont été examinées plus avant par nous, mais elles ne répondaient pas à nos critères d'inclusion en raison d'un échantillon de taille trop petit.

6.3.4 Trithérapie versus LABA + CSI

Résumé de la bibliographie							
	n	durati on	exact comparison	population (+ remarks)	Gold / asthma categori es	%ICS	methodologi cal remarks
Frith 2015(9) GLISTEN	773	12 weeks	<p>Glycopyrronium 50 mcg 1x/d + Salmeterol/fluticasone 50/500 mcg 2x/d</p> <p>Vs</p> <p>Placebo 1x/d + Salmeterol/fluticasone 50/500 mcg 2x/d</p>	<p>Mean age: 68y</p> <p>% females: 35.6%</p> <p>Current: 36%</p> <p>Ex-smoker: 64%</p> <p>% taking ICS at inclusion: 66%</p>	<p>II: 68%</p> <p>III: 32%</p>	66	<p>unclear randomization and allocation concealment</p> <p>Trial described as “blinded”; not clear if personnel and assessors were aware of allocation</p> <p>higher % of patients discontinued in placebo arm (22%) compared to glycopyrronium arm (11%), and tiotropium arm (12%); p<0.00012</p> <p>not all outcome data was fully reported</p>
Siler 2015a(84) NCT019571	619	12 weeks	<p>Umeclidinium 62.5 mcg + open-label fluticasone/vilantero</p>	<p>Mean age: 64.5</p> <p>% females:</p>	<p>II: 40%</p> <p>III: 46%</p> <p>IV: 14%</p>	63	<p>unclear allocation concealment</p>

63			<p>I 100/25 mcg</p> <p>OR</p> <p>Umeclidinium 125 mcg + open-label fluticasone/vilantero I 100/25 mcg</p> <p>Vs</p> <p>Placebo + open-label fluticasone/vilantero I 100/25 mcg</p>	<p>34</p> <p>Smoking: current: 42%</p>			
Siler 2015b(84) NCT02119286	620	12 weeks	<p>Umeclidinium 62.5 mcg + open-label fluticasone/vilantero I 100/25 mcg</p> <p>OR</p> <p>Umeclidinium 125 mcg + open-label fluticasone/vilantero I 100/25 mcg</p> <p>Vs</p> <p>Placebo + open-label fluticasone/vilantero I 100/25 mcg</p>	<p>Mean age: 62.9</p> <p>% females: 37</p> <p>Smoking: current: 57%</p>	<p>II: 48%</p> <p>III: 41%</p> <p>IV: 11%</p>	46	<p>unclear allocation concealment</p> <p>higher % drop-out in placebo group vs umeclidinium groups</p>
Siler 2016a(85) NCT01772134	617	12 weeks	<p>Umeclidinium 62.5 mcg + open-label fluticasone/salmeterol 250/25 mcg</p> <p>OR</p> <p>Umeclidinium 125 mcg + open-label</p>	<p>Mean age: 63</p> <p>% females: 34</p> <p>Smoking: current: 54%</p>	<p>II: 45%</p> <p>III: 43%</p> <p>IV: 11%</p>	51	<p>higher % dropout in placebo arm vs umeclidinium arms</p> <p>not all outcome</p>

			fluticasone/salmeterol 250/25 mcg Vs Placebo + open-label fluticasone/salmeterol 250/25 mcg				data reported
Siler 2016b(85) NCT01772147	608	12 weeks	Umeclidinium 62.5 mcg + open-label fluticasone/salmeterol 250/25 mcg OR Umeclidinium 125 mcg + open-label fluticasone/salmeterol 250/25 mcg Vs Placebo + open-label fluticasone/salmeterol 250/25 mcg	Mean age: 65 % females: 37 Smoking: current: 38%	II: 39% III: 47% IV: 12%	58	not all outcome data reported
Singh 2016(21) TRILOGY	1368	52 weeks	Glycopyrronium bromide 12.5 mcg + beclometasone/formoterol 100/6 mcg Vs beclometasone/formoterol 100/6 mcg	Mean age: 63.5y % females: 24% Smoking: current: 47%; ex: 53%	III: 77% IV: 23%	74	not all outcome data reported

Tableau 124

Une synthèse méthodique avec méta-analyse (Rojas-Reyes 2016(77)) a recherché les RCT comparant une association de LABA + CSI + tiotropium à une association de tiotropium + CSI.

Pour la comparaison LABA + CSI + tiotropium versus tiotropium + CSI, une seule RCT a été retrouvée. Nous ne l'avons pas mentionnée parce qu'elle ne répondait pas à nos critères d'inclusion (n = 30 par bras d'étude).

Six RCT supplémentaires, parues après la date de recherche finale de la synthèse méthodique décrite ci-dessus, ont également comparé une trithérapie à un traitement par une association de LABA + CSI.

L'âge moyen et le pourcentage de femmes étaient comparables dans les études. Des participants avec une BPCO modérée à très sévère étaient inclus (dans deux études).

5 RCT avaient une durée de 12 semaines, tandis qu'une autre avait une durée de 52 semaines.

Dans 5 RCT, le CSI utilisé était la fluticasone. Dans une RCT, le CSI utilisé était la bécloclométasone. Dans 3 RCT, le LABA utilisé était le salmétérol. Dans 2 RCT, le LABA utilisé était le vilantérol. Dans une RCT, le LABA utilisé était le formotérol.

Dans 2 RCT, le LAMA utilisé était le glycopyrronium. Dans quatre RCT, le LAMA utilisé était l'uméclidinium.

Dans trois RCT, la notification du secret d'attribution n'était pas claire. Dans une RCT, la notification de la méthode de randomisation et de mise en aveugle n'était pas claire. Le taux d'abandon était élevé ou non équilibré dans trois RCT. La notification des données des critères de jugement était sélective dans quatre études. Ce qui limite sérieusement notre confiance dans les résultats.

Critère de jugement : VEMS résiduel		
n=4605 12-52 weeks	GRADING ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 unclear rando, alloc concealment, blinding, unbalanced dropout, selective reporting Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Frith 2015 n=773	LSM TD 101 mL	SS in favour of triple therapy
Siler 2015a n=619	<u>Ume 62.5 mcg vs placebo</u> Difference: 0.124(95%CI 0.093 to 0.154) <u>Ume 125 mcg vs placebo</u> Difference: 0.128 (95%CI 0.098 to 0.159)	SS In favour of triple therapy SS In favour of triple therapy
Siler 2015b	<u>Ume 62.5 mcg vs placebo</u>	SS

n=620	Difference: 0.122(95%CI 0.091 to 0.152) <u>Ume 125 mcg vs placebo</u> Difference: 0.111 (95%CI 0.081 to 0.141)	In favour of triple therapy SS In favour of triple therapy
Siler 2016a n= 617	<u>Ume 62.5 mcg vs placebo</u> LS mean Difference: 0.147(95%CI 0.107 to 0.187) <u>Ume 125 mcg vs placebo</u> Difference: 0.138 (95%CI 0.098 7 to 0.178)	SS In favour of triple therapy SS In favour of triple therapy
Siler 2016b n=608	<u>Ume 62.5 mcg vs placebo</u> LS mean Difference: 0.127 (95%CI 0.089 to 0.164) <u>Ume 125 mcg vs placebo</u> Difference: 0.148 (95%CI 0.111 to 0.185)	SS In favour of triple therapy SS In favour of triple therapy
Singh 2016 n=1368	<u>Adj. Mean diff</u> 0.063 (95%CI 0.032 to 0.094)	SS In favour of triple therapy

Tableau 125

Les résultats de ces études suggèrent que le VEMS résiduel augmente avec une trithérapie par comparaison à une association de LABA + CSI.

Pour cette série d'études, tous les résultats sont statistiquement significatifs. Pour la pertinence clinique, veuillez vous référer au tableau 8, page 23.

Nous avons une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : Score total SGRQ		
n=4605 12-52 weeks	GRADING ⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 unclear rando, alloc concealment, blinding, unbalanced dropout, selective reporting Consistency: -1 NS and SS Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Frith 2015	LSM TD -2.15 (95%CI -3.972 to	SS

n=773	-0.336)	In favour of triple therapy
Siler 2015a n=619	<u>Ume 62.5 mcg vs placebo</u> Difference: -0.82(95%CI -2.76 to 1.12) <u>Ume 125 mcg vs placebo</u> Difference: 0.46 (95%CI -1.49 to 2.41)	NS NS
Siler 2015b n=620	<u>Ume 62.5 mcg vs placebo</u> Difference: -2.16(95%CI -3.83 to -0.49) <u>Ume 125 mcg vs placebo</u> Difference: -1.63 (95%CI -3.29 to 0.02)	SS In favour of triple therapy NS
Siler 2016a n= 617	<u>Ume 62.5 mcg vs placebo</u> LS mean Difference: -1.32 (95%CI -3.27 to 0.64) <u>Ume 125 mcg vs placebo</u> Difference: -0.51 (95%CI -2.47 to 1.44)	NS NS
Siler 2016b n=608	<u>Ume 62.5 mcg vs placebo</u> LS mean Difference: -1.99 (95%CI -4.14to 0.16) <u>Ume 125 mcg vs placebo</u> Difference: -3.04 (95%CI -5.19 to -0.89)	NS SS In favour of triple therapy
Singh 2016 n=1368	Mean diff -1.69 (95%CI -3.20 to -0.17)	SS In favour of triple therapy

Tableau 126

Nous ne pouvons pas nous prononcer sur la direction de l'effet d'une trithérapie versus une association de LABA + CSI sur le score total SGRQ.

Pour cette série d'études, la plupart des résultats ne sont pas statistiquement significatifs.

Nous avons une confiance très faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : TRES FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : Exacerbations (nombre de patients avec des exacerbations modérées à sévères)

GRADING

n=3366 12-52 weeks	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 unclear rando, alloc concealment, blinding, unbalanced dropout, selective reporting Consistency: NA without statistical testing Directness: ok Imprecision: -1 no statistical testing	
Studies	Results	
Frith 2015 n=773	NR	NS
Siler 2016a n= 617	Ume 62.5mcg: 9/204 Ume 125 mcg: 7/205 Placebo: 13/205	NT
Siler 2016b n=608	Ume 62.5mcg: 10/203 Ume 125 mcg: 8/202 Placebo: 20/201	NT
Singh 2016 n=1368	triple: 31% beclo/formo: 35%	NT

Tableau 127

Nous ne pouvons pas nous prononcer sur la direction de l'effet d'une trithérapie versus une association de LABA + CSI sur le nombre de patients avec des exacerbations modérées à sévères.

La plupart des études n'ont pas effectué d'analyse statistique.

Nous avons une confiance très faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : TRES FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : Exacerbations (nombre d'exacerbations modérées à sévères)		
n=2607 12-52 weeks	GRADING ⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 unclear alloc conceal, unbalanced dropout, selective reporting Consistency: -1 more exacerbations with triple in Siler 2015a Directness: ok Imprecision: -1 no statistical testing	
Studies	Results	
Siler 2015a n=619	Ume 62.5mcg: 6/206 Ume 125 mcg: 14/206 Placebo: 7/206	NT
Siler 2015b n=620	Ume 62.5mcg: 6/206 Ume 125 mcg: 4/206 Placebo: 17/206	NT
Singh 2016 n=1368	Rate ratio 0.77 (95%CI 0.65 to 0.92)	SS In favour of triple therapy

Tableau 128

Nous ne pouvons pas nous prononcer sur la direction de l'effet d'une trithérapie versus une association de LABA + CSI sur le nombre d'exacerbations modérées à sévères.

La plupart des études n'ont pas effectué d'analyse statistique.

Nous avons une confiance très faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : TRES FAIBLE qualité de preuve

6.3.5 Trithérapie versus autre trithérapie

Résumé de la bibliographie							
	n	duratio n	exact comparison	population (+ remarks)	Gold / asthma categor ies	%ICS	methodologica l remarks
Frith 2015(9) GLISTE N	773	12 weeks	<p>Glycopyrronium 50 mcg 1x/d + Salmeterol/fluticasone 50/500 mcg 2x/d</p> <p>Vs</p> <p>Tiotropium 18 mcg 1x/d + salmeterol/fluticasone 50/500 mcg 2x/d</p>	<p>Mean age: 68y</p> <p>% females: 35.6%</p> <ul style="list-style-type: none"> Smoking : Current: 36% <p>Ex-smoker: 64%</p> <p>% taking ICS at inclusion: 66%</p>	<p>II: 68%</p> <p>III: 32%</p>	66%	<p>unclear randomization and allocation concealment</p> <p>Trial described as “blinded”; not clear if personnel and assessors were aware of allocation</p> <p>not all outcome data was fully reported</p>

Tableau 129

Une RCT en aveugle et en groupes-parallèles a comparé une trithérapie avec le **glycopyrronium** 50 µg 1x/j + salmétérol / fluticasone 50/500 µg 2x/j à une trithérapie avec le **tiotropium** 18 µg 1x/j + salmétérol / fluticasone 50/500 µg 2x/j chez 773 patients atteints de BPCO modérée à sévère.

Cette RCT avait une durée de 12 semaines.

Dans cette RCT, la notification de la randomisation et du secret d'attribution n'était pas claire. Il n'était pas clair si les évaluateurs étaient mis en aveugle. La notification des données des critères de jugement était incomplète. Ce qui limite sérieusement notre confiance dans les résultats.

Critère de jugement : VEMS résiduel	
n=773 12 weeks	<p>GRADING</p> <p>⊕⊕⊖⊖ LOW</p> <p>Study quality: -2 unclear randomization, allocation concealment and blinding; selective reporting</p> <p>Consistency: NA</p> <p>Directness: ok</p> <p>Imprecision: ok</p>
Studies	Results

Frith 2015	LSM TD -7 mL (97.16%CI -45 to 31 mL)	Glycopyrronium non-inferior to tiotropium
------------	--------------------------------------	---

Tableau 130

Les résultats de cette étude suggèrent qu'une trithérapie avec glycopyrronium + salmétérol + fluticasone n'est pas inférieure à une trithérapie avec tiotropium + salmétérol + fluticasone pour le VEMS résiduel.

Nous avons une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : SGRQ		
n=773 12 weeks	GRADING ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 unclear randomization, allocation concealment and blinding; selective reporting Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Frith 2015	TD -1.1 (-0.719 to 2.911)	NS

Tableau 131

Les résultats de cette étude ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette étude, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : Nombre de patients présentant une exacerbation modérée à sévère de la BPCO		
n=773 12 weeks	GRADING ⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 unclear randomization, allocation concealment and blinding; selective reporting Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 no CI	
Studies	Results	
Frith 2015	Glycopyrronium: 29/257 Tiotropium: 24/258	NS

Tableau 132

Les résultats de cette étude ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette étude, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance très faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : TRES FAIBLE qualité de preuve

6.3.6 Effets indésirables dans les RCT

6.3.6.1 *Trithérapie versus LAMA*

Une méta-analyse de 4 RCT (Rojas-Rejes 2016(77)) n'a pas trouvé de différence en **effets indésirables sévères** avec une trithérapie versus le tiotropium seul.

Une méta-analyse de 4 RCT (Rojas-Rejes 2016(77)) n'a pas trouvé de différence en taux de **pneumonies** avec une trithérapie versus le tiotropium seul.

6.3.6.2 *Trithérapie versus LABA + CSI*

La pneumonie a été évaluée dans 6 RCT (Singh 2016(21), Siler 2016a(85), Siler 2016b(85), Siler 2015a(84), Siler 2015b(84), Frith 2015(9)) comparant une trithérapie à une association de LABA + CSI. Les taux étaient comparables entre les groupes, mais aucune analyse statistique n'a été effectuée.

La fibrillation auriculaire/arythmie a été évaluée dans 4 RCT (Frith 2015(9), Siler 2015a(84), Siler 2015b(84), Singh 2016(21)) comparant une trithérapie à une association de LABA + CSI. Les taux étaient comparables entre les groupes, mais aucune analyse statistique n'a été effectuée.

Des effets indésirables fatals ont été évalués dans 5 RCT (Siler 2015a(84), Siler 2015b(84), Siler 2016a(85), Siler 2016b(85), Singh 2016(21)) comparant une trithérapie à une association de LABA + CSI. Les taux étaient comparables entre les groupes, mais aucune analyse statistique n'a été effectuée.

6.3.6.3 *Trithérapie versus autre trithérapie*

Une RCT (Frith 2015(9)) comparant une trithérapie avec glycopyrronium + salmétérol / la fluticasone à une association de tiotropium + salmétérol / fluticasone a trouvé des taux comparables de **fibrillation auriculaire** et de **pneumonie**. Aucune analyse statistique n'a été effectuée pour ces critères de jugement.

6.4 Arrêt du corticostéroïde comme intervention

6.4.1 Arrêt du corticostéroïde comme intervention

Résumé de la bibliographie							
	n	duration	exact comparison	population (+ remarks)	Gold / asthma categories	%ICS	methodological remarks
Magnussen 2014(86)(WISDOM)	2485	52 weeks	During 6-week run-in, all patients received triple therapy with tiotropium 18 mcg 1x/day + salmeterol 50 mcg 2x/day + fluticasone 500 mcg 2x/day, then randomised to : continued triple therapy Vs withdrawal fluticasone in three steps over 12-week	Mean age: 63.8y % females: 17.5% former smoker:66.6%	III: 61.2% IV: 38.1%	69.9%	unclear randomization, selective reporting

			period (dose reduction every 6 weeks from 1000 mcg to 500 mcg to 200 mcg, to placebo)				
--	--	--	--	--	--	--	--

Tableau 133

Une RCT en double aveugle et en groupes-parallèles a comparé l'arrêt du CSI en trois paliers sur une période de 12 semaines à la poursuite de la trithérapie, après que tous les patients aient reçu une trithérapie pendant une période d'inclusion de 6 semaines.

Cette RCT avait une durée de 52 semaines.

Dans cette RCT, la notification de la randomisation n'était pas claire. La notification des données des critères de jugement était incomplète. Ce qui limite notre confiance dans les résultats.

Un suivi **observationnel** supplémentaire de 5 ans (Kunz 2015(87)) auprès de participants de l'étude GLUCOLD 1 (Lapperre 2009(88)), a évalué le VEMS et la Qualité de vie (QoL) de patients auparavant randomisés à un traitement de 6 ou 30 mois avec la fluticasone, un traitement de 30 mois avec la fluticasone et le salmétérol, ou un placebo.

Les patients attribués au CSI pendant la partie interventionnelle de l'étude avaient un déclin annuel significativement accéléré du VEMS s'ils interrompaient le CSI pendant le suivi observationnel (= emploi du CSI 0-50% du temps), par comparaison à la partie interventionnelle de l'étude.

Il s'agit d'une étude observationnelle avec un échantillon de très petite taille (79 patients ont commencé l'étude et 58 patients l'ont complétée). Pour cette raison, nous avons très peu de confiance que ces résultats reflètent l'effet réel.

Critère de jugement : VEMS résiduel		
n=2485 52 weeks	GRADING ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 unclear rando, selective reporting Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 no CI	
Studies	Results	
Magnussen 2014 n=2485	Adj. MD 43 mL	SS in favour of triple therapy

Tableau 134

Les résultats de cette étude suggèrent que le VEMS résiduel diminue avec l'arrêt du CSI par comparaison à la poursuite de la trithérapie.

Pour cette étude, le résultat est statistiquement significatif.

Pour la pertinence clinique, veuillez vous référer au tableau 8, page 23.

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : SGRQ		
n=2485 52 weeks	GRADING ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 unclear rando, selective reporting Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 no CI	
Studies	Results	
Magnussen 2014 n=2485	triple: -0.07 ICS withdrawal: 1.15 p=0.047	SS in favour of triple therapy

Tableau 135

Les résultats de cette étude suggèrent que le score SGRQ augmente avec l'arrêt du CSI par comparaison à la poursuite de la trithérapie.

Pour cette étude, le résultat est statistiquement significatif.

Pour la pertinence clinique, veuillez vous référer au tableau 8, page 23.

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : Dyspnée (mMRC)		
n=2485 52 weeks	GRADING ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 unclear rando, selective reporting Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 no CI	
Studies	Results	
Magnussen 2014 n=2485	triple: 0.035 ICS withdrawal: -0.028 p=0.06	NS

Tableau 136

Les résultats de cette étude ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette étude, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : Délai jusqu'à la première exacerbation modérée à sévère de la BPCO		
n=2485 52 weeks	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 unclear rando, selective reporting Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Magnussen 2014 n=2485	HR:1.06 (95%CI 0.94 to 1.19)	non-inferiority of ICS withdrawal compared to continued triple therapy

Tableau 137

Les résultats de cette étude suggèrent que l'arrêt du CSI n'est pas inférieur à la poursuite de la trithérapie pour le délai jusqu'à la première exacerbation modérée à sévère de la BPCO.

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

6.4.2 Effets indésirables sévères dans les RCT

Dans une RCT (Magnussen 2014(86)), où l'arrêt du corticostéroïde a été comparé à la poursuite de la trithérapie, **des effets indésirables sévères, décès, pneumonie et des effets indésirables cardiaques majeurs** ont été mentionnés. Les taux entre les groupes étaient comparables, mais aucune analyse statistique n'a été effectuée.

7 Asthme – Résumés des preuves

7.1 Place des LAMA

7.1.1 LAMA + CSI versus CSI à dose identique

Résumé : méta-analyse					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Anderson 2015(89)	N=5 (Ohta 2015, Paggiaro 2014, Bateman 2011, Kerstjens 2015b, Kerstjens 2015a)	12-52 weeks	LAMA + ICS vs ICS alone at the same dose	adults >18 years, whose asthma was not well controlled by ICS alone	No remarks

Tableau 138

Résumé de la bibliographie						
	n	duration	exact comparison	population (+ remarks)	GOLD / asthma categories	methodological remarks
Paggiaro 2016(90)	465	15 weeks	Tiotropium 2.5 mcg once daily And Tiotropium 5 mcg once daily Vs Placebo As add-on to low-to medium dose ICS	Mean age: 43 %female: 61% Smoking: 0% (never 82%, ex-smoker: 18%) Asthma severity: mean FEV1 78% of predicted	FEV1≥60% and ≤90% of predicted normal Asthma mild and symptomatic despite current maintenance with low-to medium dose ICS (200-400 mcg budesonide or equivalent)	Allocation concealment unclear

Tableau 139

Une synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché les RCT comparant le traitement par une association de LAMA + CSI au traitement par un CSI seul à la même dose, chez des adultes avec un asthme mal contrôlé par un CSI seul.

Cinq RCT d'une durée de 12 à 52 semaines ont été retrouvées.

Il n'y avait aucune remarque méthodologique au sujet de ces RCT.

Une RCT supplémentaire, parue après la date de recherche finale de la synthèse méthodique décrite ci-dessus, a également comparé le traitement par une association de LAMA + CSI à un traitement par un CSI seul à la même dose, chez 465 patients asthmatiques adultes symptomatiques malgré un traitement d'entretien avec un CSI à dose faible ou moyenne.

La durée de cette RCT était de 15 semaines.

Dans cette RCT, la notification du secret d'attribution n'est pas claire.

Critère de jugement : VEMS résiduel		
12-52 weeks n=3014	GRADING ⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Anderson 2015 (Ohta 2015, Paggiaro 2014, Bateman 2011, Kerstjens 2015b, Kerstjens 2015a) n= 2459	MD: 0.14 L (0.10; 0.17)	SS In favour of LAMA + ICS
Paggiaro 2016 n=465	Tio 2.5 mcg +ICS vs ICS Adj. MD 110 mL (95%CI 38 to 182) Tio 5 mcg+ ICS vs ICS Adj. MD 122 mL (95%CI 49 to 194)	SS In favour of LAMA+ICS

Tableau 140

Les résultats de ces études suggèrent que le VEMS résiduel augmente avec une association de LAMA + CSI par comparaison au CSI seul.

Pour cette série d'études, tous les résultats sont statistiquement significatifs.

Nous avons une confiance élevée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : Qualité de preuve ELEVÉE

Critère de jugement : ACQ	
	GRADING

12-24 weeks n= 2381	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Anderson 2015 (Kerstjens 2015a, Kerstjens 2015b, Paggiaro 2014) n= 1916	MD -0.08 (-0.19 to 0.03)	NS
Paggiaro 2016 n=465	Tio 2.5 mcg vs placebo Adj. MD 0.061 (95%CI -0.071 to 0.194) Tio 5 mcg vs placebo Adj. MD 0.014 (95%CI -0.118 to 0.146)	NS

Tableau 141

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette série d'études, aucun résultat n'est statistiquement significatif.

Nous avons une confiance élevée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : Qualité de preuve ELEVÉE

Critère de jugement : AQLQ		
16-24 weeks n= 1713	GRADING ⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Anderson 2015 (Bateman 2011, Kerstjens 2015a, Kerstjens 2015b) n= 1713	MD: 0.05 (-0.03; 0.12)	NS

Tableau 142

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette méta-analyse, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance élevée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : Qualité de preuve ELEVÉE

Critère de jugement : Exacerbations nécessitant des corticostéroïdes oraux		
12-24 weeks n= 2277	GRADING ⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Anderson 2015 (Bateman 2011, Kerstjens 2015a, Paggiaro 2014) n= 2277	OR: 0.65 (0.46; 0.93)	SS Favours LAMA + ICS

Tableau 143

Les résultats de ces études suggèrent que le nombre d'exacerbations nécessitant des corticostéroïdes oraux diminue avec une association de LAMA + CSI par comparaison au CSI seul.

Pour cette méta-analyse, le résultat est statistiquement significatif.

Nous avons une confiance élevée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : Qualité de preuve ELEVÉE

Critère de jugement : Exacerbations nécessitant une hospitalisation		
12-52 weeks n= 2562	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (wide CI)	
Studies	Results	
Anderson 2015 (Bateman 2011, Kerstjens 2015a, Kerstjens 2015b, Paggiaro 2014, Ohta 2015) n= 2562	OR: 0.42 (0.12; 1.47)	NS

Tableau 144

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette méta-analyse, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : qualité de preuve MODERÉE

7.1.2 LAMA + CSI versus CSI à dose plus élevée

Résumé : méta-analyse					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Evans 2015(91)“	N=1 (Peters 2010)	14 weeks	LAMA + ICS vs higher dose ICS	>18 years old, asthma not well controlled on ICS alone	<ul style="list-style-type: none"> Cross-over study: carryover effect seen for asthma control days

Tableau 145

Une synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché les RCT comparant une association de LAMA + CSI à un CSI seul à dose plus élevée, chez des adultes avec un asthme mal contrôlé par le CSI seul.

Une seule RCT avec permutation (cross-over) d'une durée de 14 semaines (et une période de lavage de deux semaines) a été retrouvée.

Un effet de rémanence (carry-over) a été observé pour les jours de contrôle de l'asthme.

Critère de jugement : VEMS résiduel		
14 weeks n= 210	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 only known for tiotropium + beclomethasone vs beclomethasone Imprecision: ok	
Studies	Results	
Evans 2015 (Peters 2010)	MD 0.10L (0.03 to 0.17)	SS Favours LAMA + ICS

Tableau 146

Les résultats de ces études suggèrent que le VEMS résiduel augmente avec une association de LAMA + CSI par comparaison au CSI seul à dose plus élevée.

Pour cette méta-analyse, le résultat est statistiquement significatif.

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Critère de jugement : ACQ	
	GRADING

14 weeks n= 210	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 possible carryover effect Consistency: NA Directness: -1 only known for tiotropium + beclomethasone vs beclomethasone Imprecision: ok	
Studies	Results	
Evans 2015 (Peters 2010)	MD -0.18 (-0.34 to -0.02)	SS Favours LAMA + ICS

Tableau 147

Les résultats de ces études suggèrent que le score ACQ diminue avec une association de LAMA + CSI par comparaison au CSI seul à dose plus élevée.

Pour cette méta-analyse, le résultat est statistiquement significatif.

Nous avons une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : AQLQ		
14 weeks n= 210	GRADING ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 possible carryover effect Consistency: NA Directness: -1 only known for tiotropium + beclomethasone vs beclomethasone Imprecision: ok	
Studies	Results	
Evans 2015 (Peters 2010)	MD 0.10 (-0.07 to 0.27)	NS

Tableau 148

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette méta-analyse, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : Exacerbations		
14 weeks n= 210	GRADING ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 only known for tiotropium + beclomethasone vs beclomethasone Imprecision: -1 (wide CI)	
Studies	Results	
Evans 2015 (Peters 2010)	OR 0.49 (0.09 to 2.77)	NS

Tableau 149

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette méta-analyse, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

7.1.3 LAMA + CSI versus LABA + CSI

Résumé : méta-analyse					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Kew 2015(92)	4 (Bateman 2011, Peters 2010, Kerstjens 2015a, Kerstjens 2015b)	14-24 weeks	LAMA + ICS Vs LABA + ICS	18 years and older, asthma not well controlled with ICS alone	No remarks

Tableau 150

Résumé de la bibliographie						
	n	duration	exact comparison	population (+ remarks)	GOLD / asthma categories	methodological remarks
Wechsler 2015(93) (BELT)	1070	12 months	Tiotropium 18 mcg once daily Vs LABA (salmeterol 50 mcg or formoterol 9 mcg) On top of baseline ICS dose	Black patients Mean age: 45 %female: 76% Smoking: 0% Asthma severity: FEV1% predicted: <60: 15% 60-79: 37% ≥80: 48% Phenotyping: Y Arg/Arg: 24% Gly/Gly: 25% Arg/Gly: 51%	Receiving combination LABA+ICS or taking ICS and having an ACQ >1.25	open label limited reporting of numerical results

Tableau 151

Une synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché les RCT comparant une association de LAMA + CSI à une association de LABA + CSI chez des adultes asthmatiques mal contrôlés par le CSI seul.

Quatre RCT d'une durée de 14 à 24 semaines ont été retrouvées.

Il n'y avait aucune remarque méthodologique au sujet de ces RCT.

Une RCT supplémentaire, parue après la date de recherche finale de la synthèse méthodique décrite ci-dessus, a également comparé une association de LAMA + CSI à une association de LABA + CSI chez des adultes asthmatiques mal contrôlés par le CSI seul.

La durée de cette RCT était de 12 mois.

Cette RCT avait un concept ouvert et n'a pas rapporté tous les résultats en nombres. Ce qui limite notre confiance dans les résultats.

Critère de jugement : VEMS résiduel		
n=3096 14-52 weeks	GRADING ⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 open label Consistency: -1 Directness: -1 study with only black patients Imprecision: ok	
Studies	Results	
Kew 2015 (Bateman 2011, Peters 2010, Kerstjens 2015a, Kerstjens 2015b) n= 2026	MD: 0.05L (0.01 to 0.09)	SS Favours LAMA + ICS
Wechsler 2015 (BELT) n= 1070	Between-group difference: 0.020L (-0.021 to 0.061)	NS

Tableau 152

Les résultats de ces études suggèrent que le VEMS résiduel augmente avec une association de LAMA + CSI par comparaison à une association de LABA + CSI.

Pour cette série d'études, la plupart des résultats sont statistiquement significatifs.

Nous avons une confiance très faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : TRES FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : ACQ	
n=2834 14-52 weeks	GRADING ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 open label Consistency: ok Directness: -1 study with only black patients Imprecision: ok

Studies	Results	
Kew 2015 (Kerstjens 2015a, Kerstjens 2015b, Peters 2010) n= 1764	0.06 (0.00 to 0.13)	NS
Wechsler 2015 (BELT) n= 1070	Between-group difference: 0.04 (-0.011 to 0.20)	NS

Tableau 153

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette série d'études, aucun résultat n'est statistiquement significatif.

Nous avons une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : AQLQ		
n=3096 14-52 weeks	GRADING ⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 open label, selective reporting Consistency: -1 Directness: -1 study with only black patients Imprecision: ok	
Studies	Results	
Kew 2015 (Bateman 2011, Peters 2010, Kerstjens 2015a, Kerstjens 2015b) n= 2026	MD: -0.12 (-0.18 to -0.05)	SS Favours LABA + ICS
Wechsler 2015 (BELT) n= 1070	<i>figures not reported</i>	NS

Tableau 154

Nous ne pouvons pas nous prononcer sur la direction de l'effet d'une association de LAMA + CSI versus une association de LABA + CSI sur le score AQLQ.

Pour cette série d'études, certains résultats sont significatifs, d'autres ne le sont pas (50/50).

Nous avons une confiance très faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : TRES FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : Nombre d'exacerbations (nécessitant des corticostéroïdes oraux)		
n=2068 14-52 weeks	GRADING ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 open label Consistency: ok Directness: -1 study with only black patients Imprecision: ok	

Studies	Results	
Kew 2015 (Peters 2010, Kerstjens 2015a) n= 998	OR: 1.05 (0.50 to 2.18)	NS
Wechsler 2015 (BELT) n= 1070	Rate ratio: 0.90 (0.73 to 1.11)	NS

Tableau 155

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette série d'études, aucun résultat n'est statistiquement significatif.

Nous avons une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : Exacerbations nécessitant une hospitalisation		
n=3096 14-52 weeks	GRADING ⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 open label, selective reporting Consistency: ok Directness: -1 study with only black patients Imprecision: -1 (wide CI)	
Studies	Results	
Kew 2015 (Bateman 2011, Peters 2010, Kerstjens 2015a, Kerstjens 2015b) n= 2026	OR: 0.72 (0.18 to 2.92)	NS
Wechsler 2015 (BELT) n= 1070	<i>figures not reported</i>	NS

Tableau 156

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette série d'études, aucun résultat n'est statistiquement significatif.

Nous avons une confiance très faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : TRES FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : Proportion de patients avec au moins une exacerbation		
n=1070 52 weeks	GRADING ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 open label Consistency: NA Directness: -1 study with only black patients Imprecision: ok	
Studies	Results	

Wechsler 2015 (BELT) n= 1070	difference: 1.8% (-3.1% to 6.8%)	NS
---------------------------------	-------------------------------------	----

Tableau 157

Les résultats de cette étude ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette étude, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

7.1.4 Trithérapie versus LABA + CSI

Résumé : méta-analyse					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Kew 2016(94)	N= 3 (Kerstjens 2012a, Kerstjens 2012b, Ohta 2014)	48-52 weeks	LAMA + LABA + ICS vs LABA + ICS	18 years or older, asthma, taking LABA/ICS combination therapy	No remarks

Tableau 158

Résumé de la bibliographie						
	n	duration	exact comparison	population (+ remarks)	GOLD / asthma categories	methodological remarks
Ohta 2015(95)	285	55 weeks	tiotropium (2.5 mcg daily)+ ICS+/- LABA vs tiotropium (5 mcg daily) + ICS +/- LABA vs Placebo + ICS (medium dose) +/- LABA	Mean age: 44.5 %female: 62 Never smoker 75% Ex-smoker: 25% Asthma severity: Mean FEV1: 80% predicted	FEV1 60-90% of predicted normal at visit 1 symptomatic despite low doses of ICS	No remarks

Tableau 159

Une synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché les RCT comparant un traitement par une association de LABA + LAMA + CSI (trithérapie) à une association de LABA + CSI, chez des adultes déjà sous traitement d'entretien avec une association de LABA + CSI.

Trois RCT d'une durée des 48 à 52 semaines ont été retrouvées.

Il n'y avait aucune remarque méthodologique au sujet de ces RCT.

Une RCT supplémentaire, parue après la date de recherche finale pour la synthèse méthodique décrite ci-dessus, a également comparé une trithérapie LABA + LAMA + CSI versus une association de LABA + CSI chez des adultes symptomatiques malgré de faibles doses de CSI.

La durée de cette RCT était de 55 semaines.

Il n'y avait aucune remarque méthodologique au sujet de cette RCT.

Critère de jugement : VEMS résiduel		
	GRADING ⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Kew 2016 (Kerstjens 2012a, Kerstjens 2012b, Ohta 2014) n=1191	MD 0.07L (0.02 to 0.13)	SS Favours LAMA + LABA+ICS
Ohta 2015{ n=285	Tiotropium 5 mcg vs placebo Adj. MD: 112 mL (95%CI 18 to 207) Tiotropium 2.5 mcg vs placebo Adj. MD: 12 mL (95%CI -82 to 106)	SS Favours tiotropium 5 mcg NS for tiotropium 2.5 mcg

Tableau 160

Les résultats de ces études suggèrent que le VEMS résiduel augmente avec la trithérapie par comparaison à une association de LABA + CSI.

Pour cette série d'études, la plupart des résultats sont statistiquement significatifs.

Nous avons une confiance élevée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : Qualité de preuve ELEVÉE

Critère de jugement : ACQ		
	GRADING ⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Kew 2016 (Kerstjens 2012a, Kerstjens 2012b) n=907	MD -0.13 (-0.23 to -0.02)	SS Favours LAMA + LABA+ ICS

Tableau 161

Les résultats de ces études suggèrent que le score ACQ diminue avec la trithérapie par comparaison à une association de LABA + CSI.

Pour cette méta-analyse, le résultat est statistiquement significatif.

Nous avons une confiance élevée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : Qualité de preuve ELEVÉE

Critère de jugement : AQLQ		
	GRADING ⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Kew 2016(Kerstjens 2012a, Kerstjens 2012b) n=907	MD: 0.09 (-0.03 to 0.20)	NS

Tableau 162

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette méta-analyse, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance élevée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : Qualité de preuve ELEVÉE

Critère de jugement : Nombre de patients avec au moins une exacerbation (nécessitant des corticostéroïdes oraux)		
	GRADING ⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Kew 2016(Kerstjens 2012a, Kerstjens 2012b) n=907	OR: 0.76 (0.57 to 1.02)	NS

Tableau 163

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette méta-analyse, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance élevée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : Qualité de preuve ELEVÉE

Critère de jugement : Nombre d'exacerbations (nécessitant des corticostéroïdes oraux) par patient		
	GRADING ⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Kew 2016 (Kerstjens 2012a, Kerstjens 2012b) n=907	Rate ratio: 0.79 (0.53 to 1.17)	NS

Tableau 164

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette méta-analyse, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance élevée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : Qualité de preuve ELEVÉE

Critère de jugement : Exacerbations nécessitant une hospitalisation		
	GRADING ⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Kew 2016 (Kerstjens 2012a, Kerstjens 2012b, Ohta 2014) n=1191	Risk difference: -0.01 (-0.04 to 0.01)	NS

Tableau 165

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette méta-analyse, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance élevée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : Qualité de preuve ELEVÉE

7.1.5 Effets indésirables dans les RCT

7.1.5.1 *LAMA + CSI versus CSI à dose identique*

Une méta-analyse de cinq RCT (Anderson 2015(89)) n'a pas trouvé de différence en **effets indésirables sévères** avec une association de LAMA + CSI versus le CSI à dose identique.

7.1.5.2 *LAMA + CSI versus CSI à dose plus élevée*

Une RCT (Peters 2010(96)) n'a pas trouvé de différence en **effets indésirables sévères** avec une association de LAMA + CSI versus le CSI à dose plus élevée.

7.1.5.3 *Trithérapie versus LABA + CSI*

Une méta-analyse de 3 RCT (Kew 2016(94)) n'a pas trouvé de différence en **effets indésirables sévères** avec la trithérapie versus une association de LAMA + CSI chez des patients asthmatiques.

7.2 Anticorps monoclonaux

7.2.1 Mépolizumab versus placebo (+/- co-interventions)

Résumé : méta-analyse					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
SR/MA Powell 2015(97)	N= 1 (Ortega 2014(98))	32 weeks	Mepolizumab 100mg SC vs placebo	adults and children with asthma diagnosis	<ul style="list-style-type: none"> No remarks

Tableau 166

	n	duration	exact comparison	population (+ remarks)	Gold / asthma categories	methodological remarks
RCT Bel 2014(99)	135	32 weeks	Mepolizumab 100mg SC vs placebo	Mean age: 50y %female: 45% in placebo group and 64% in mepolizumab group Asthma severity: Placebo: 57.8% predicted, mepolizumab: 59.6% predicted	Treated with high-dose inhaled glucocorticoids and an additional controller and at least a 6-month history of maintenance treatment with systemic glyocorticoids (5-35 mg per day of prednisone or its equivalent)	Unclear allocation concealment; Some secondary outcomes not fully reported

Tableau 167

Une synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché les RCT comparant le mépolizumab en sous-cutané au placebo, chez des enfants et des adultes avec un diagnostic d'asthme.

Une seule RCT d'une durée de 32 semaines a été retrouvée.

Il n'y avait aucune remarque méthodologique au sujet de cette RCT.

Une RCT supplémentaire, parue après la date de recherche finale pour la synthèse méthodique décrite ci-dessus, a également comparé le mépolizumab au placebo chez 616 patients asthmatiques traités par des CSI à dose élevée et un traitement d'entretien supplémentaire, ainsi que des CSO.

La durée de cette RCT était de 32 semaines.

Dans cette RCT, la notification du secret d'attribution n'était pas claire. La notification des données des critères de jugement était incomplète. Ce qui limite notre confiance dans les résultats.

Critère de jugement : VEMS résiduel		
n=520 32 weeks	GRADING ⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 Unclear allocation concealment; Some secondary outcomes not fully reported Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: -1 no CI	
Studies	Results	
Powell 2015 (Ortega 2014) n= 385	MD 0.10L (0.02 to 0.18)	SS Favours mepolizumab
Bel 2014 n= 135	114 mL (95%CI NR)	NS

Tableau 168

Les résultats de ces études suggèrent que le VEMS résiduel augmente avec le mépolizumab par comparaison au placebo.

Pour cette série d'études, certains résultats sont significatifs, d'autres ne le sont pas (50/50).

Nous avons une confiance très faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : TRES FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : Qualité de vie liée à la santé (telle qu'évaluée par le SGRQ)		
n=520 32 weeks	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 Unclear allocation concealment; Some secondary outcomes not fully reported Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Powell 2015 (Ortega 2014) n= 385	MD -7.00 (-10.19 to -3.81)	SS Favours mepolizumab
Bel 2014 n= 135	MD -5.8 (95%CI -10.6 to -1.0)	SS in favour of mepolizumab

Tableau 169

Les résultats de ces études suggèrent que le score SGRQ diminue avec le mepolizumab par comparaison au placebo.

Pour cette série d'études, tous les résultats sont statistiquement significatifs.

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Critère de jugement : Symptômes de l'asthme - ACQ		
n=520 32 weeks	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 Unclear allocation concealment; Some secondary outcomes not fully reported Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Powell 2015 (Ortega 2014) n= 385	MD -0.44 (-0.64 to -0.24)	SS Favours mepolizumab
Bel 2014 n= 135	MD -0.52 (95%CI -0.87 to -0.17)	SS in favour of mepolizumab

Tableau 170

Les résultats de ces études suggèrent que le score ACQ diminue avec le mepolizumab par comparaison au placebo.

Pour cette série d'études, tous les résultats sont statistiquement significatifs.

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Critère de jugement : Exacerbations nécessitant une hospitalisation		
n=3851 32 weeks	GRADING ⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Powell 2015 (Ortega 2014) n= 3851	RR 0.31 (0.11 to 0.91)	SS Favours mepolizumab

Tableau 171

Les résultats de ces études suggèrent que le nombre d'exacerbations nécessitant une hospitalisation diminue avec le mépilizumab par comparaison au placebo.

Pour cette méta-analyse, le résultat est statistiquement significatif.

Nous avons une confiance élevée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : Qualité de preuve ELEVÉE

Critère de jugement : Exacerbations cliniquement significatives		
n=385 32 weeks	GRADING ⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok	
Studies	Results	
Powell 2015 (Ortega 2014) n= 385	RR 0.47 (0.35 to 0.63)	SS Favours mepolizumab

Tableau 172

Les résultats de ces études suggèrent que le nombre d'exacerbations cliniquement significatives diminue avec le mépilizumab par comparaison au placebo.

Pour cette méta-analyse, le résultat est statistiquement significatif.

Nous avons une confiance élevée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : Qualité de preuve ELEVÉE

Critère de jugement : Taux d'exacerbations annualisé		
n=135 32 weeks	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 Unclear allocation concealment; Some secondary outcomes not fully reported Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Bel 2014 n= 135	Rate ratio: 0.68 (95%CI 0.47 to 0.99)	SS Favours mepolizumab

Tableau 173

Les résultats de cette étude suggèrent que le taux d'exacerbations annualisé diminue avec le mépilizumab par comparaison au placebo.

Pour cette étude, le résultat est statistiquement significatif.

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Critère de jugement : Degré de réduction de la dose de glucocorticoïde oral		
n=135 32 weeks	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 unclear allocation conc., selective reporting Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
Bel 2014 n= 135	OR: 2.39 (95%CI 1.25 to 4.56)	SS Favours mepolizumab

Tableau 174

Les résultats de cette étude suggèrent que la réduction de l'usage de glucocorticoïdes oraux est plus importante avec le mepolizumab par comparaison au placebo.

Pour cette étude, le résultat est statistiquement significatif.

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

7.2.2 Omalizumab versus placebo (+/- CSI ou CSO en dose stable)

Résumé : méta-analyse					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
SR/MA Normansell 2014(100)“	N= 15 (Bardelas 2012(101) Busse 2001(102) Chanez 2010(103) Hanania 2011(104) Holgate 2004a(105) Holgate 2004b(105) INNOVATE(106) Lanier 2009(107) Massanari 2010(108) Milgrom 2001(109) NCT00096954(110) NCT01007149(111) Ohta 2009(112) Solèr 2001(113) SOLAR(114))	24-60 weeks	SC omalizumab + ICS or OCS versus placebo + ICS or OCS (stable steroid)	adults and children with chronic asthma	<ul style="list-style-type: none"> • 4 RCTs did not meet our inclusion criteria (Chanez 2010, Lanier, Milgrom 2001, NCT01007149) • 7 RCTs with unclear reporting of allocation concealment (Ohta, SOLAR, Massanari, NCT00096954, Bardelas, Busse, INNOVATE) • 5 RCTs with unclear reporting of randomization method (Massanari, NCT00096954, Bardelas, INNOVATE, SOLAR) • 2 RCTs with unbalanced withdrawal (Massanari, Ohta) • 3 RCTs with selective reporting (Bardelas, Ohta, Solèr)

Tableau 175

RCT	n	duration	exact comparison	population (+ remarks)	Gold / asthma categories	methodological remarks
Li 2016(115)	616	24 weeks	Omalizumab (≥0.016 mg/kg/IgE-IU/mL every 4 weeks) Vs Placebo	Mean age: 46.5y %female: 54% Smoking: NR Asthma severity: FEV1 % predicted • Omalizumab: 63.5% • Placebo: 63.0%	Moderate-to severe persistent allergic asthma	Unclear randomization and allocation concealment; Incomplete reporting of outcome data

Tableau 176

Une synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché les RCT comparant l'omalizumab en sous-cutané au placebo, en plus d'une dose stable de corticostéroïdes inhalés ou oraux, chez des enfants et des adultes avec un diagnostic d'asthme chronique.

Quinze RCT d'une durée de 24 à 52 semaines ont été retrouvées.

Quatre des 15 RCT ne répondaient pas à nos critères d'inclusion. Dans 7 RCT, la notification du secret d'attribution n'était pas claire. Dans 5 RCT, la notification de la méthode de randomisation n'était pas claire, 2 RCT avaient un taux de sortie non équilibré et dans 3 RCT, la notification était sélective. Ce qui limite notre confiance dans les résultats.

Une RCT supplémentaire, parue après la date de recherche finale de la synthèse méthodique décrite ci-dessus, a également comparé l'omalizumab sous-cutané au placebo, en plus d'une dose stable de corticostéroïdes inhalés, chez 616 enfants et adultes avec un diagnostic d'asthme allergique modéré à sévère.

La durée de cette RCT était de 24 semaines.

Dans cette RCT, la notification de la randomisation et du secret d'attribution n'était pas claire. La notification des données des critères de jugement était incomplète. Ce qui limite notre confiance dans les résultats.

Critère de jugement : VEMS résiduel

GRADING

n=1463 24-28 weeks	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 unclear rando, unclear alloc conc, selective reporting Consistency: -1 (I ² =71%) Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
SR/MA Normansell 2014 (Ohta 2009, SOLAR, Bardelas 2012, INNOVATE, NCT01007149) n= 1463	MD 56.39mL (16.82 to 95.96)	SS In favour of omalizumab

Tableau 177

Les résultats de ces études suggèrent que le VEMS résiduel augmente avec l'omalizumab par comparaison au placebo.

Pour cette méta-analyse, le résultat est statistiquement significatif.

Nous avons une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : ACQ		
n=616 24 weeks	GRADING ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Unclear randomization and allocation concealment; Incomplete reporting of outcome data Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 no CI reported	
Studies	Results	
RCT Li 2016	LSM-TD 0.17 (95%CI NR) P= 0.002	SS In favour of omalizumab

Tableau 178

Les résultats de cette étude suggèrent que le score ACQ diminue avec l'omalizumab par comparaison au placebo.

Pour cette étude, le résultat est statistiquement significatif.

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : AQLQ		
n=246 44 weeks	GRADING ⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
SR/MA Normansell 2014 (Holgate 2004a) n= 246	MD: 0.26 (0.05 to 0.47)	SS Favours omalizumab

Tableau 179

Les résultats de ces études suggèrent que le score AQLQ augmente avec l'omalizumab par comparaison au placebo.

Pour cette méta-analyse, le résultat est statistiquement significatif.

Nous avons une confiance élevée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : Qualité de preuve ELEVÉE

Critère de jugement : Hospitalisations		
n=1824 28-60 weeks	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 unclear rando, allocation conc Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
SR/MA Normansell 2014 (Busse 2001, Busse 2011, Milgrom 2001, Solèr 2001) n= 1824	OR: 0.16 (0.06 to 0.42)	SS In favour of omalizumab

Tableau 180

Les résultats de ces études suggèrent que les hospitalisations diminuent avec l'omalizumab par comparaison au placebo.

Pour cette méta-analyse, le résultat est statistiquement significatif.

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : qualité de preuve MODERÉE

Critère de jugement : Nombre de participants présentant au moins une exacerbation		
n=3261 16-60 weeks	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 unclear randomization and allocation concealment Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
SR/MA Normansell 2014 (Busse 2001, Busse 2011, Milgrom 2001, NCT00096954, Ohta 2009, SOLAR, Solèr 2001, Chanez 2010, Holgate 2004a, Holgate 2004b) n= 3261	OR: 0.55 (0.46 to 0.65)	SS In favour of omalizumab

Tableau 181

Les résultats de ces études suggèrent que le nombre de participants présentant au moins une exacerbation diminue avec l'omalizumab par comparaison au placebo.

Pour cette méta-analyse, le résultat est statistiquement significatif.

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Critère de jugement : Exacerbation de l'asthme (taux d'exacerbations)		
n=616 24 weeks	GRADING ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 (Unclear randomization and allocation concealment; Incomplete reporting of outcome data) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 no CI	
Studies	Results	
RCT Li 2016 N=616	Rate ratio: 0.61 (95%CI NR) P= 0.097	SS In favour of omalizumab

Tableau 182

Le résultat de cette étude suggère que le taux d'exacerbations de l'asthme diminue avec l'omalizumab par comparaison au placebo.

Pour cette étude, le résultat est statistiquement significatif.

Nous avons une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

7.2.3 Omalizumab versus placebo (+/- CSI ou CSO en dose progressivement réduite)

Résumé : méta-analyse					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
SR/MA Normansell 2014(100)	N= 5 (Busse 2001(102), Milgrom 2001(109), Solèr 2001(113), Holgate 2004a(105), Holgate 2004b(105))	28-44 weeks	SC omalizumab + ICS or OCS versus placebo + ICS or OCS (steroid reduction)	adults and children with chronic asthma	<ul style="list-style-type: none"> • One RCT included only children (Milgrom 2001) • One RCT with unclear allocation concealment (Busse 2001) • One RCT with selective outcome reporting (Solèr)

Tableau 183

Une synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché les RCT comparant l'omalizumab en sous-cutané avec le placebo, en plus des corticostéroïdes inhalés ou oraux dont la dose a été réduite au cours de l'étude, chez des enfants et des adultes avec un diagnostic d'asthme chronique.

Cinq RCT d'une durée de 28 à 44 semaines ont été retrouvées.

Une des cinq RCT ne répondait pas à nos critères d'inclusion. Dans une RCT, la notification du secret d'attribution n'était pas claire et dans une RCT, la notification était sélective. Ce qui limite notre confiance dans les résultats.

Critère de jugement : AQLQ		
n=246 44 weeks	GRADING ⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
SR/MA Normansell 2014 (Holgate 2004a) n= 246	MD 0.42 (0.17 to 0.67)	SS In favour of omalizumab

Tableau 184

Les résultats de ces études suggèrent que l'AQLQ augmente avec l'omalizumab par comparaison au placebo.

Pour cette méta-analyse, le résultat est statistiquement significatif.

Nous avons une confiance élevée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : Qualité de preuve ELEVEE

Critère de jugement : Nombre de participants présentant une exacerbation		
n=1726 28-44 weeks	GRADING ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 unclear allocation concealment, selective reporting Consistency: ok Directness: -1 one RCT included only children Imprecision: ok	
Studies	Results	
SR/MA Normansell 2014 (Busse 2001, Milgrom 2001, Solèr 2001, Holgate 2004a, Holgate 2004b) n= 1726	OR 0.49 (0.39 to 0.62)	SS In favour of omalizumab

Tableau 185

Les résultats de ces études suggèrent que le nombre de participants présentant une exacerbation diminue avec l'omalizumab par comparaison au placebo.

Pour cette méta-analyse, le résultat est statistiquement significatif.

Nous avons une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : Exacerbations nécessitant une hospitalisation		
n=246 44 weeks	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 unclear randomization and allocation concealment Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
SR/MA Normansell 2014 (Holgate 2004a) n= 246	OR 0.11 (0.03 to 0.48)	SS In favour of omalizumab

Tableau 186

Les résultats de ces études suggèrent que le nombre d'exacerbations nécessitant une hospitalisation diminue avec l'omalizumab par comparaison au placebo.

Pour cette méta-analyse, le résultat est statistiquement significatif.

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : Qualité de preuve MODEREE

7.2.4 Omalizumab versus placebo (+/- CSI ET CSO en dose progressivement réduite)

Résumé : méta-analyse					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
SR/MA Normansell 2014(100)“	N= 6 (Busse 2001(102), SOLAR(114), Solèr 2001(113), Hanania 2011(104), Holgate 2004a(105), Holgate 2004b(105), INNOVATE(106))	28-48 weeks	SC omalizumab + ICS + OCS versus placebo + ICS + OCS (steroid reduction)	adults and children with chronic asthma	<ul style="list-style-type: none"> • 2 RCT with unclear randomization (SOLAR, INNOVATE) • 3 RCTs with unclear allocation concealment (Busse 2001, SOLAR, INNOVATE) • One RCT with selective outcome reporting (Solèr)

Tableau 187

Une synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché les RCT comparant l'omalizumab en sous-cutané au placebo, en plus de corticostéroïdes inhalés ET oraux, dont la dose a été réduite au cours de l'étude, chez des enfants et des adultes avec le diagnostic d'asthme chronique.

Six RCT d'une durée de 28 à 48 semaines ont été retrouvées.

Dans deux de ces six RCT, la notification de la randomisation n'était pas claire. Dans 3 RCT, la notification du secret d'attribution n'était pas claire et dans une RCT, la notification était sélective. Ce qui limite notre confiance dans les résultats.

Critère de jugement : score AQLQ		
n=2964 28-48 weeks	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 unclear randomization, alloc concealment; selective outcome reporting Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
SR/MA Normansell 2014 (Busse 2001, SOLAR, Solèr 2001, Hanania 2011, Holgate 2004a, INNOVATE) n= 2964	MD 0.31 (0.23 to 0.39)	SS In favour of omalizumab

Tableau 188

Les résultats de ces études suggèrent que le score AQLQ augmente avec l'omalizumab par comparaison au placebo.

Pour cette méta-analyse, le résultat est statistiquement significatif.

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Critère de jugement : Nombre de participants présentant une exacerbation		
n=92 44 weeks	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (wide CI)	
Studies	Results	
SR/MA Normansell 2014 (Holgate 2004b) n=92	OR 0.88 (0.38 to 2.01)	NS

Tableau 189

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette méta-analyse, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Critère de jugement : Nombre de participants réussissant un arrêt total des corticostéroïdes oraux		
n=92 44 weeks	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (wide CI)	
Studies	Results	
SR/MA Normansell 2014 (Holgate 2004b) n=92	OR 0.99 (0.44 to 2.24)	NS

Tableau 190

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette méta-analyse, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.
GRADE : qualité de preuve MODEREE

7.2.5 Effets indésirables dans les RCT

7.2.5.1 *Omalizumab versus placebo (+/- CSI ou CSO en dose stable)*

Une méta-analyse de 15 RCT (Normansell 2014(100)) a trouvé **une réduction statistiquement significative d'effets indésirables sévères** avec l'omalizumab par comparaison au placebo.

8 Questions se rapportant à l'asthme ainsi qu'à la BPCO – Résumés des preuves

8.1 Utilisation prophylactique à long terme des macrolides dans la BPCO

8.1.1 Azithromycine versus placebo

Résumé : méta-analyse					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
SR/MA Ni 2015(116)	N= 4 (Berkhof 2013(117), Uzun 2014(118), Albert 2011(119), Blasi 2010(120))	3-12 months	Long-term azithromycin vs placebo	adults >18y with a diagnosis of stable COPD	<ul style="list-style-type: none"> • One RCT with loss to follow-up of 20% (Albert 2011) • one small RCT n=22 (Blasi 2010)

Tableau 191

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché les RCT comparant l'utilisation à long terme de l'azithromycine au placebo chez des adultes avec un diagnostic de BPCO stable.

Quatre RCT avec une durée de 3 à 12 mois ont été retrouvées.

Une RCT avait une sortie d'observation (lost to follow-up) de 20% et une des RCT incluses avait un échantillon de très petite taille.

Critère de jugement : Exacerbations à 3 mois		
(n=84) 3 months	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 small sample size Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
SR/MA Ni 2015 (Berkhof 2013)	RR: 0.46(0.18 to 1.18)	NS

Tableau 192

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette méta-analyse, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Critère de jugement : Exacerbations à 6 - 12 mois		
(n= 1209) 6-12 months	GRADING ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 high loss to follow-up Consistency: -1 high clinical heterogeneity Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
SR/MA Ni 2015 (Uzun 2014, Albert 2011)	RR: 0.82(0.76 to 0.90)	SS and p <0.01 In favour of azithromycin 6-12 months

Tableau 193

Les résultats de ces études suggèrent que le nombre d'exacerbations à 6 - 12 mois diminue avec l'azithromycine par comparaison au placebo.

Pour cette méta-analyse, le résultat est statistiquement significatif.

Nous avons une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : Taux d'exacerbations par patient par an		
(n=1231) 6-12 months	GRADING ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 high loss to follow-up, small study Consistency: -1 high clinical heterogeneity Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
SR/MA Ni 2015 (Uzun 2014, Albert 2011, Blasi 2010)	RR: 0.59(0.37 to 0.93)	SS and p =0.02 In favour of azithromycin 6-12 months

Tableau 194

Les résultats de ces études suggèrent que le taux d'exacerbations par patient par an diminue avec l'azithromycine par comparaison au placebo.

Pour cette méta-analyse, le résultat est statistiquement significatif.

Nous avons une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

8.1.2 Erythromycine versus placebo

Résumé : méta-analyse					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
SR/MA Ni 2015(116)	N= 3 (Suzuki 2001(121), Seemungal 2008(122), He 2010(123))	6-12 months	Long-term erythromycin vs placebo	adults >18y with a diagnosis of stable COPD	<ul style="list-style-type: none"> unblinded study (Suzuki 2001) one small RCT n=36 (He 2010)

Tableau 195

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché les RCT comparant l'érythromycine à long terme au placebo chez des adultes avec un diagnostic de BPCO stable.

Trois RCT d'une durée de 6 à 12 mois ont été retrouvées.

Une RCT n'était pas mise en aveugle et une des RCT incluses avait un échantillon de très petite taille.

Critère de jugement : Exacerbations (nombre de patients)		
n= 254 6-12 months	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 unblinded study, small sample size Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
SR/MA Ni 2015 (Suzuki 2001, Seemungal 2008, He 2010)	RR: 0.49 (0.26 to 0.91)	SS and p =0.02 In favour of erythromycin

Tableau 196

Les résultats de ces études suggèrent que le nombre de patients présentant une exacerbation diminue avec l'érythromycine par comparaison au placebo.

Pour cette méta-analyse, le résultat est statistiquement significatif.

Nous avons une confiance modérée que les résultats de ces études reflètent l'effet réel.

GRADE : Qualité de preuve MODEREE

Critère de jugement : Taux d'exacerbations par patient par an	
n= 254 6-12 months	GRADING ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 unblinded study, small sample size

	Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok	
Studies	Results	
SR/MA Ni 2015 (Suzuki 2001, Seemungal 2008, He 2010)	RR: 0.53(0.43 to 0.83)	SS and p =0.01 In favour of erythromycin

Tableau 197

Les résultats de ces études suggèrent que le taux d'exacerbations par patient par an diminue avec l'érythromycine par comparaison au placebo.

Pour cette méta-analyse, le résultat est statistiquement significatif.

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

8.1.3 Clarithromycine versus placebo

SR/MA Ni 2015(116) a retrouvé une RCT comparant la clarithromycine à long terme au placebo dans la BPCO. Cependant, cette RCT ne répondait pas à nos critères d'inclusion (n = 67).

8.1.4 Roxithromycine versus placebo

Résumé de la bibliographie							
	n	duration	exact comparison	population (+ remarks)	GOLD / asthma categories	%ICS	methodological remarks
Shafuddin 2015(124)	292	12 weeks intervention + 48 weeks follow-up	Roxithromycin 300 mg/d Vs Placebo	Mean age: 67 % females: 21 Baseline FEV1 : 34.9% predicted	≥II	NR	Unclear method of randomization and allocation concealment

Tableau 198

Cette RCT a comparé la roxithromycine au placebo chez 292 patients avec une BPCO.

L'intervention avait une durée de 12 semaines, avec un suivi supplémentaire de 48 semaines.

La notification de la méthode de randomisation et du secret d'attribution de cette RCT n'était pas claire, ce qui limite notre confiance dans les résultats.

Critère de jugement : Nombre d'exacerbations modérées et sévères		
n=292 48 weeks	GRADING ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 unclear randomization and allocation concealment Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 no numerical result for between-group differences	
Studies	Results	
Shafuddin 2015 n=292 48 weeks	Roxithromycin: 2.69 per patient year (2.26 to 3.21) Placebo: 2.50 per patient year (2.08 to 3.03)	NS

Tableau 199

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette étude, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

8.2 Utilisation prophylactique à long terme des macrolides dans l'ASTHME

8.2.1 Macrolides versus placebo

Résumé : méta-analyse					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
SR/MA Kew 2015(125)	N= 15 (Amayasu 2000(126), Brusselle 2013(127), Cameron 2012(128), Hahn 2006(129), Hahn 2012(130), He 2009(123), Kamada 1993(131), Kostadima 2004(132), Kraft 2002(133), Shoji 1999(134), Strunk 2008(135), Sutherland 2010(136), Wang 2014(137), Xiao 2013(138), Yan 2008(139))	12-26 weeks	Azithromycin vs placebo (7) Clarithromycin vs placebo (3) Roxithromycin vs placebo (3) Troleandomycin vs placebo (1)	children and adults with chronic asthma	<ul style="list-style-type: none"> • 12/15 RCTs did not meet our inclusion criteria (sample size <40/arm) (Amayasu 2000, Cameron 2012, Hahn 2012, He 2009, Kamada 1993, Kostadima 2004, Kraft 2002, Shoji 1999, Strunk 2008, Wang 2014, Yan 2008) • One RCT with unbalanced drop-out between groups, unclear randomization and allocation concealment, and selective reporting (Sutherland 2010) • One RCT unclear information (unpublished data taken from a different review) (Xiao 2013)

Tableau 200

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché les RCT comparant les macrolides à long terme au placebo chez des adultes et des enfants avec un diagnostic d'asthme chronique.

Quinze RCT d'une durée de 12 à 26 semaines ont été retrouvées. Sept RCT ont comparé l'azithromycine au placebo, trois ont comparé la clarithromycine au placebo, trois ont comparé la roxithromycine au placebo, et une RCT a comparé la troléandomycine (non disponible en Belgique) au placebo.

Douze des quinze RCT ne répondaient pas à nos critères d'inclusion en raison d'un échantillon de très petite taille. Parmi les trois RCT restantes, une avait un taux d'abandon non équilibré entre les deux groupes, la randomisation et le secret d'attribution n'étaient pas clairs et la notification était sélective. Nous n'avons guère d'informations au sujet d'une autre RCT non publiée. Ces problèmes limitent sérieusement notre confiance dans les résultats.

L'ensemble des preuves étant réduit à ce point, nous ne mentionnons pas la comparaison des antibiotiques considérés individuellement.

Critère de jugement : Exacerbations nécessitant une hospitalisation		
n= 143 12-26 weeks	GRADING ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 different antibiotics Imprecision: -1 (wide confidence interval)	
Studies	Results	
Kew 2015 (Amayasu 2000, Brusselle 2013)	OR: 0.98 (0.13 to 7.23)	NS

Tableau 201

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette méta-analyse d'études, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : Exacerbations (sévères – nécessitant au moins des CSO)		
n= 290 mean 18 weeks	GRADING ⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 small sample size of included studies Consistency: ok Directness: -1 different antibiotics Imprecision: -1 (wide confidence interval)	
Studies	Results	
Kew 2015 (Amayasu 2000, Brusselle 2013, Hahn 2006, Kostadima 2004, Strunk 2008)	OR: 0.82 (0.43 to 1.57)	NS

Tableau 202

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette méta-analyse d'études, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance très faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : TRES FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : Questionnaire de contrôle de l'asthme		
n= 353 mean 17 weeks	GRADING ⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 small sample size of included studies; larger RCT with unbalanced drop-out between groups, unclear randomization and allocation concealment, and selective reporting Consistency: ok Directness: -1 different antibiotics Imprecision: ok	
Studies	Results	
Kew 2015 (Brusselle 2013, Cameron 2012, Hahn 2012, Sutherland 2010)	Std. MD -0.05 (-0.26 to 0.15)	NS

Tableau 203

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette méta-analyse d'études, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance très faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : TRES FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : AQLQ		
n= 389 mean 16 weeks	GRADING ⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 small sample size of included studies; larger RCT with unbalanced drop-out between groups, unclear randomization and allocation concealment, and selective reporting Consistency: ok Directness: -1 different antibiotics Imprecision: ok	
Studies	Results	
Kew 2015 (Brusselle 2013, Cameron 2012, Hahn 2006, Hahn 2012, Sutherland 2010)	MD 0.06 (-0.12 to 0.24)	NS

Tableau 204

Les résultats de ces études ne suggèrent pas d'effet dans aucune direction.

Pour cette méta-analyse d'études, le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons une confiance très faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : TRES FAIBLE qualité de preuve

Critère de jugement : VEMS (pas clair s'il s'agit du VEMS maximal ou résiduel)		
n= 631 mean 15 weeks	GRADING ⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 small sample size of included studies; larger RCT with unbalanced drop-out between groups, unclear randomization and allocation concealment, and selective reporting Consistency: ok Directness: -1 different antibiotics Imprecision: ok	
Studies	Results	
Kew 2015 (Amayasu 2000, Cameron 2012, He 2009, Kraft 2002, Shoji 1999, Sutherland 2010, Wang 2014, Xiao 2013, Yan 2008)	MD 0.08 L (0.02 to 0.14)	SS Favours macrolide

Tableau 205

Pour cette méta-analyse d'études, le résultat est statistiquement significatif.

Lors de la comparaison des macrolides au placebo, les résultats des études montrent un effet en faveur des macrolides sur le VEMS, et celui-ci est statistiquement significatif.

Nous avons une confiance très faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.

GRADE : TRES FAIBLE qualité de preuve

8.3 Effets indésirables dans les RCT

8.3.1 Utilisation prophylactique à long terme des macrolides dans la BPCO

Une méta-analyse de trois études (Ni 2015 (116)), comparant l'érythromycine et l'azithromycine versus placebo, incluait 212 patients. Quatre événements cardiovasculaires ont été rapportés dans le groupe sous traitement et 2 dans le groupe placebo, ce qui donna une différence statistiquement significative ($p = 0.43$).

Une RCT (Albert 2011(119)) n'a pas trouvé de différence statistiquement significative pour le **taux de décès suite à un événement cardiovasculaire ou respiratoire**, ni pour les effets indésirables graves causants l'abandon entre l'azithromycine et le placebo.

8.3.2 Utilisation prophylactique à long terme des macrolides dans l'ASTHME

Une méta-analyse de 7 RCT (Kew 2015(125)) n'a pas trouvé de différence statistiquement significative en **effets indésirables sévères** lors de l'utilisation prophylactique à long terme de macrolides, par comparaison au placebo, chez des patients asthmatiques.

9 Observance thérapeutique

9.1 Observance thérapeutique dans l'asthme

9.1.1 Identification de la non-observance

Voir la rubrique des guides de pratique pour plus de détails.

9.1.2 Améliorer l'observance thérapeutique à la médication dans l'asthme

Il existe plusieurs façons de mesurer l'observance thérapeutique dans un contexte clinique. (Voir le chapitre sur les guides de pratique).

Diverses interventions visant à améliorer l'observance à la médication de l'asthme ont été étudiées. Ces interventions concernent des médicaments diverses.

La plupart des interventions pour améliorer l'observance sont **multifactorielles** : elles se focalisent sur différents aspects de la prise en charge de l'asthme et peuvent inclure des éléments éducatifs et comportementaux. On constate généralement une meilleure observance, mais elle ne va pas toujours de pair avec une amélioration clinique mesurable (140), (141).

Certaines applications (mobiles) pour améliorer l'autogestion peuvent améliorer les résultats de l'asthme et la qualité de vie. Nous ne savons pas si elles améliorent l'observance thérapeutique. Etant donné que chaque étude comportait une intervention (multifactorielle) différente, et que toutes les études n'ont pas produit des améliorations statistiquement significatives, il n'est pas clair de savoir quels facteurs contribuent au succès (142), (143).

Des systèmes d'aide-mémoire pour le patient, par exemple par texto ou par appel téléphonique automatisé, améliorent l'observance. Nous ne savons pas s'ils améliorent les résultats cliniques (144), (145), (146).

Les preuves font défaut au sujet de la **thérapie cognitive comportementale** visant à améliorer l'observance thérapeutique dans l'asthme (147).

Une **intervention conduite par un pharmacien** peut être utile pour améliorer la technique d'inhalation. D'autres études sont nécessaires pour en évaluer l'impact sur les résultats cliniques et l'observance thérapeutique (148), (149), (150).

9.2 Observance thérapeutique dans la BPCO

9.2.1 Améliorer l'observance thérapeutique dans la BPCO

Sur base des références suivantes : Bryant 2013 (151), Pinnock 2013(152), Leiva-Fernandez 2014(153), Tommelein 2014 (154), Wei 2014 (155),

La plupart des interventions visant à améliorer l'observance thérapeutique à la médication dans la BPCO évoquées dans les RCT incluses sont **multifactorielles** (éducation sur la maladie, inhalateurs, soutien de l'observance...).

Dans 5 RCT, l'intervention était conduite par un **pharmacien**, dans 1 RCT par une équipe de soins de première ligne (généralement une infirmière) et 1 RCT ne spécifie pas qui effectue l'intervention.

La plupart des interventions obtiennent **une meilleure observance à la médication** par comparaison aux soins habituels, entraînant parfois moins d'hospitalisations pour exacerbations (ce point n'a cependant pas été mesuré dans la plupart des études).

2 RCT ont fait appel à une intervention avec un système d'inhalation électronique qui enregistre l'observance thérapeutique. Ce système n'est pas utilisé dans un contexte clinique.

9.3 Observance thérapeutique - Type de dispositif

Sur base des références suivantes : (156), (157), (158, 159).

Il existe sur le marché différents types d'inhalateurs qui exigent tous une technique différente pour une utilisation correcte.

Le choix du dispositif doit tenir compte des caractéristiques du patient (coordination, flux inspiratoire). Chaque patient doit recevoir une instruction adéquate sur la technique d'inhalation correcte, qui doit être vérifiée et répétée régulièrement. Ce qui implique que le professionnel de la santé possède des connaissances adéquates sur les dispositifs, afin de choisir le type de dispositif approprié et (surtout) d'être capable d'instruire le patient à l'usage correct de ce dispositif.

Un inhalateur qui associe plusieurs médicaments, ou le même type d'inhalateur pour différents médicaments peut améliorer l'observance thérapeutique et limiter les erreurs.

10 Effets indésirables sévères dans les RCT et études observationnelles

Ce chapitre est basé sur l'information des RCT et des études (de cohorte) observationnelles. En raison de contraintes de temps, nous n'avons pas pu effectuer de recherche systématique.

Pour cette question, nous avons :

- Recherché dans les cinq dernières années (à partir de 2011) des Folia Pharmacotherapeutica l'information pertinente sur des effets indésirables sévères avec les médicaments étudiés dans ce rapport de littérature.
- Recherché les grandes études observationnelles (reposant sur des banques de données des soins de santé) effectuées par Suissa S. et collègues sur la pneumonie avec les CSI et les effets indésirables cardio-vasculaires avec les bronchodilatateurs inhalés, conformément aux conseils du Comité Organisateur.

Nous n'avons pas effectué d'évaluation GRADE des résultats. En effet, il n'est pas clair si notre sélection englobe l'ensemble des preuves disponibles.

10.1 CSI et pneumonie

Les preuves actuelles trouvent un **risque accru de pneumonie**, concordant à travers les données randomisées et observationnelles, avec l'utilisation de **CSI dans la BPCO**.

L'ensemble de preuves est trop limité pour conclure si le risque est différent avec différents CSI, si le risque dépend de la dose et s'il existe un effet dû à la prise simultanée d'autres médicaments (LABA par exemple) sur le risque de pneumonie.

Une vaste étude de cohorte supplémentaire a observé une réduction du risque accru de pneumonie sévère associée à l'interruption de l'emploi de CSI dans la BPCO. Il n'est pas clair s'il s'agit d'une association causale.

10.2 Effets cardio-vasculaires et bronchodilatateurs inhalés

Une méta-analyse de 5 RCT a trouvé une augmentation statistiquement significative de la **mortalité** avec le tiotropium administré via l'inhalateur Respimat®. Une RCT ultérieure n'a pas trouvé de différence en **mortalité** ou **effets cardio-vasculaires majeurs** entre le tiotropium via Respimat® et via HandiHaler®.

Il reste incertain s'il existe un risque accru de mortalité ou d'effets cardio-vasculaires avec le tiotropium versus placebo, versus d'autres LAMA, ou versus les LABA.

Dans deux études de cohorte, l'instauration de LABA était associée à un risque accru d'**arythmies cardiaques**. Une étude de cohorte n'a pas montré de différence en **effets cardio-vasculaires** entre l'instauration de tiotropium et l'instauration de LABA. Il n'est pas clair de déterminer si les associations sont causales.

10.3 Anticorps monoclonaux

Une étude de cohorte sur 5 ans de suivi a mis en évidence un taux supérieur **d'effets cardio-vasculaires ou vasculaires cérébraux** chez des patients avec un asthme modéré à sévère et traités par l'omalizumab, par comparaison à des patients non traités par l'omalizumab. Il n'est pas clair de savoir si cette association est causale.

11 Effets indésirables dans d'autres sources

11.1 Médication inhalée

11.1.1 LABA

- Les effets indésirables des différents β_2 -mimétiques sont comparables.²
- Nervosité, insomnie, céphalées, tremblements, tachycardie.²
- Stimulation cardiaque et hypokaliémie à fortes doses.²
- Des données indiquent l'apparition d'un bronchospasme et une surmortalité lors de l'utilisation des β_2 -mimétiques à longue durée d'action dans le cadre de l'asthme, lorsque ceux-ci ne sont pas utilisés en association à des CSI.²

11.1.2 LAMA

- Sécheresse de la bouche, surtout au début du traitement ; dysgueusie, dysphagie, candidose orale.²
- Palpitations cardiaques ; constipation ; difficulté à la miction, rétention urinaire.
- Rarement : élévation de la pression intraoculaire, épistaxis, reflux gastro-œsophagien, bronchospasme, réactions d'hypersensibilité.
- Suspicion d'effets indésirables cardio-vasculaires sévères avec le tiotropium en aérosol doseur. Des études récentes n'ont pas montré de risque différent entre l'aérosol doseur et la poudre à inhaler [voir Folia de janvier 2012 et mars 2014]. Pour l'aclidinium, le glycopyrronium et l'umécldinium, le risque d'effets indésirables cardio-vasculaires n'est pas connu.

11.1.3 CSI

- Effets indésirables systémiques (entre autres dus à une inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien), surtout lors de l'usage prolongé de doses élevées.²
- Candidose orale, pharyngée et œsophagienne, souvent asymptomatique. Ce risque peut être réduit en utilisant une chambre d'expansion et en se gargarisant avec de l'eau après l'inhalation.²
- Enrouement.²
- Suspicion d'un risque accru de pneumonie en cas d'utilisation prolongée dans la BPCO.²

11.1.4 Associations

Pour les effets indésirables des associations, le CBIP renvoie aux composants individuels.

11.2 Anticorps monoclonaux

- Réactions au site d'injection.²
- Céphalées, douleurs articulaires.²

² Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique www.cbip.be (consulté le 16/02/2017)

- Rarement : réactions allergiques locales et systémiques pouvant survenir jusqu'à 24 heures (voire plus) après l'injection, thrombocytopénie idiopathique grave, vasculite granulomateuse allergique, maladie sérique.²
- La FDA évalue l'incidence des réactions anaphylactiques (retardées ou non) dues à l'omalizumab à au moins 1 sur 1.000 patients traités.³

11.3 Macrolides

1.1.1 Erythromycine

- Troubles gastriques, douleurs abdominales.²
- Réactions allergiques : rares.²
- Perturbations réversibles des tests hépatiques ; plus rarement hépatite cholestatique.²
- Ototoxicité en cas d'utilisation de doses élevées.²
- Effets centraux (réactions psychotiques, cauchemars).²
- Allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes, surtout en cas d'injection intraveineuse trop rapide d'érythromycine.²

1.1.2 Néomacrolides

- Les effets indésirables des néomacrolides sont comparables à ceux de l'érythromycine, mais les effets indésirables gastro-intestinaux sont moins importants.²
- Azithromycine et clarithromycine : allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes ; ce risque n'est pas à exclure avec la roxithromycine.²

Une étude en cohorte a évalué le risque de mortalité cardiovasculaire avec la clarithromycine et la roxithromycine. Comparé à la pénicilline V (2.5 décès par 1000 patients par année), il y avait une augmentation significative du risque de mortalité cardiovasculaire avec la clarithromycine (5.3 décès par 1000 patients par année), mais pas avec la roxithromycine (2.5 décès par 1000 patients par année). Vu le nombre limité de décès pour causes cardiaques dans cette étude les résultats sont difficiles à interpréter⁴.

³ *Folia Pharmacotherapeutica, juin 2007*

⁴ *Folia Pharmacotherapeutica, October 2014.*

12 Références

1. Singh D, Jones PW, Bateman ED, Korn S, Serra C, Molins E, et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. *BMC pulmonary medicine* 2014;14:178.
2. Vogelmeier C, Paggiaro PL, Dorca J, Sliwinski P, Mallet M, Kirsten AM, et al. Efficacy and safety of aclidinium/formoterol versus salmeterol/fluticasone: a phase 3 COPD study. *The European respiratory journal* 2016;48:1030-9.
3. ZuWallack R, Allen L, Hernandez G, Ting N, Abrahams R. Efficacy and safety of combining olodaterol Respimat((R)) and tiotropium HandiHaler((R)) in patients with COPD: results of two randomized, double-blind, active-controlled studies. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2014;9:1133-44.
4. D'Urzo AD, Rennard SI, Kerwin EM, Mergel V, Leselbaum AR, Caracta CF. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of aclidinium bromide/formoterol fumarate: the 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. *Respiratory research* 2014;15:123.
5. Mahler DA, D'Urzo A, Bateman ED, Ozkan SA, White T, Peckitt C, et al. Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomised, double-blind comparison. *Thorax* 2012;67:781-8.
6. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *The New England journal of medicine* 2016;374:2222-34.
7. Mahler DA, Kerwin E, Ayers T, FowlerTaylor A, Maitra S, Thach C, et al. FLIGHT1 and FLIGHT2: Efficacy and Safety of QVA149 (Indacaterol/Glycopyrrolate) versus Its Monocomponents and Placebo in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2015;192:1068-79.
8. Wedzicha JA, Singh D, Vestbo J, Paggiaro PL, Jones PW, Bonnet-Gonod F, et al. Extrafine beclomethasone/formoterol in severe COPD patients with history of exacerbations. *Respiratory medicine* 2014;108:1153-62.
9. Frith PA, Thompson PJ, Ratnavadivel R, Chang CL, Bremner P, Day P, et al. Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with

COPD: the GLISTEN study, a randomised controlled trial. *Thorax* 2015;70:519-27.

10. Vincken W, Aumann J, Chen H, Henley M, McBryan D, Goyal P. Efficacy and safety of coadministration of once-daily indacaterol and glycopyrronium versus indacaterol alone in COPD patients: the GLOW6 study. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2014;9:215-28.

11. Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, Alagappan VK, D'Andrea P, Chen H, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *The Lancet Respiratory medicine* 2013;1:51-60.

12. Rossi A, van der Molen T, del Olmo R, Papi A, Wehbe L, Quinn M, et al. INSTEAD: a randomised switch trial of indacaterol versus salmeterol/fluticasone in moderate COPD. *The European respiratory journal* 2014;44:1548-56.

13. Zhong N, Wang C, Zhou X, Zhang N, Humphries M, Wang L, et al. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2015;10:1015-26.

14. Singh D, Ferguson GT, Bolitschek J, Gronke L, Hallmann C, Bennett N, et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respiratory medicine* 2015;109:1312-9.

15. Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, Fabbri LM, Rennard S, Feldman GJ, et al. Efficacy and Safety of Glycopyrrolate/Formoterol MDI Formulated using Co-Suspension Delivery Technology in Patients with COPD. *Chest* 2016.

16. Buhl R, Gessner C, Schuermann W, Foerster K, Sieder C, Hiltl S, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with the free combination of once-daily tiotropium plus twice-daily formoterol in patients with moderate-to-severe COPD (QUANTIFY): a randomised, non-inferiority study. *Thorax* 2015;70:311-9.

17. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *The European respiratory journal* 2013;42:1484-94.

18. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandstrom T, Taylor AF, et al. 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. *The Lancet Respiratory medicine* 2013;1:199-209.

19. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, Calverley PM, Celli BR, Crim C, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2016;387:1817-26.
20. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine* 2007;356:775-89.
21. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlisova I, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2016;388:963-73.
22. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2003;361:449-56.
23. Sanchis J, Gich I, Pedersen S. Systematic Review of Errors in Inhaler Use: Has Patient Technique Improved Over Time? *Chest* 2016;150:394-406.
24. Calverley PM, Albert P, Walker PP. Bronchodilator reversibility in chronic obstructive pulmonary disease: use and limitations. *The Lancet Respiratory medicine* 2013;1:564-73.
25. DTB. An update on LAMA/LABA combinations for COPD. *Drug and therapeutics bulletin* 2017;55:2-5.
26. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *The European respiratory journal* 1999;14:902-7.
27. Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, Griffith LE. Determining a minimal important change in a disease-specific Quality of Life Questionnaire. *Journal of clinical epidemiology* 1994;47:81-7.
28. Snoeck-Stroband J, Schermer T, Van Schayck C, Muris J, Van der Molen T, In 't Veen J, et al. NHG-Standaard COPD (Derde herziening). *Huisarts Wet* 2015;58:198-211.
29. Witek TJ, Jr., Mahler DA. Minimal important difference of the transition dyspnoea index in a multinational clinical trial. *The European respiratory journal* 2003;21:267-72.
30. Donohue JF. Minimal clinically important differences in COPD lung function. *Copd* 2005;2:111-24.
31. Chevalier P. L'estimation du NST: pièges. *Minerva* 2013;12:1.
32. Suissa S. Number needed to treat in COPD: exacerbations versus pneumonias. *Thorax* 2013;68:540-3.

33. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *The European respiratory journal* 2014;43:343-73.
34. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. 2016.
35. Smeele I, Barnhoorn M, Broekhuizen B, Chavannes N, In 't Veen J, Van der Molen T, et al. NHG-Standaard Astma bij volwassenen (Derde herziening). 2015.
36. British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *British guideline on the management of asthma - A national clinical guideline*. 2016.
37. Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, Ouellette DR, Goodridge D, Hernandez P, et al. Prevention of acute exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest* 2015;147:894-942.
38. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease -2017 Report*. 2017.
39. The Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Working Group. *VA/DoD Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2014.
40. Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015:Cd008989.
41. Vogelmeier C, Kardos P, Harari S, Gans SJ, Stenglein S, Thirlwell J. Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study. *Respiratory medicine* 2008;102:1511-20.
42. Hoshino M, Ohtawa J. Computed tomography assessment of airway dimensions with combined tiotropium and indacaterol therapy in COPD patients. *Respirology (Carlton, Vic)* 2014;19:403-10.
43. Celli B, Crater G, Kilbride S, Mehta R, Tabberer M, Kalberg C, et al. Once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg in COPD: a randomized, controlled study. *Chest* 2014;145:981-91.
44. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, Kaelin T, Richard N, Crater G, et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *The Lancet Respiratory medicine* 2014;2:472-86.

45. Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S, Mehta R, Kalberg C, Church A. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respiratory medicine* 2013;107:1538-46.
46. Donohue JF, Soong W, Wu X, Shrestha P, Lei A. Long-term safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combination: Results of a randomized 1-year trial in patients with COPD. *Respiratory medicine* 2016;116:41-8.
47. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2007;146:545-55.
48. Balkissoon R. Journal Club: A randomized, double-blind, controlled, parallel group, 12-week treatment study to compare the efficacy and safety of the combination of indacaterol 150 µg once daily with open label tiotropium 18 µg once daily versus open label tiotropium 18 µg once daily in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *COPD: Journal Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2012;9:439-41.
49. Tashkin DP, Pearle J, Iezzoni D, Varghese ST. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *Copd* 2009;6:17-25.
50. Maleki-Yazdi MR, Kaelin T, Richard N, Zvarich M, Church A. Efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg and tiotropium 18 mcg in chronic obstructive pulmonary disease: results of a 24-week, randomized, controlled trial. *Respiratory medicine* 2014;108:1752-60.
51. Donohue JF, Worsley S, Zhu CQ, Hardaker L, Church A. Improvements in lung function with umeclidinium/vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol in patients with moderate-to-severe COPD and infrequent exacerbations. *Respiratory medicine* 2015;109:870-81.
52. Singh D, Worsley S, Zhu CQ, Hardaker L, Church A. Umeclidinium/vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol in COPD: a randomised trial. *BMC pulmonary medicine* 2015;15:91.
53. Kalberg C, O'Dell D, Galkin D, Newlands A, Fahy WA. Dual Bronchodilator Therapy with Umeclidinium/Vilanterol Versus Tiotropium plus Indacaterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Trial. *Drugs in R&D* 2016;16:217-27.
54. Nannini Luis J, Poole P, Milan Stephen J, Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013.

55. Rodrigo GJ, Neffen H. A systematic review with meta-analysis of fluticasone furoate/vilanterol combination for the treatment of stable COPD. *Pulmonary pharmacology & therapeutics* 2016.
56. Welsh EJ, Cates CJ, Poole P. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist versus tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013:Cd007891.
57. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2008;177:19-26.
58. GSK. A multicentre, randomised, double-blind, double dummy, parallel group 12-week exploratory study to compare the effect of the fluticasone/salmeterol propionate combination product (SERETIDE™) 50/500mcg bd via the DISKUS™/ACCUHALER™ inhaler with tiotropium bromide 18 mcg od via the Handihaler inhalation device on efficacy and safety in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).
59. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012:Cd006829.
60. GSK. SC0100470. A multicentre, randomised, double-blind, parallel group, 24-week study to compare the effect of the salmeterol/fluticasone propionate combination product 50/250mcg, with salmeterol 50mcg both delivered twice daily via the DISKUS/ACCUHALER inhaler on lung function and dyspnoea in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *GlaxoSmithKline Clinical Trials Register* (<http://ctr.gsk.com>) 2006.
61. Kardos P, Wencker M, Glaab T, Vogelmeier C. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2007;175:144-9.
62. Ferguson GT, Anzueto A, Fei R, Emmett A, Knobil K, Kalberg C. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50 microg) or salmeterol (50 microg) on COPD exacerbations. *Respiratory medicine* 2008;102:1099-108.
63. Anzueto A, Ferguson GT, Feldman G, Chinsky K, Seibert A, Emmett A, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50) on COPD exacerbations and impact on patient outcomes. *Copd* 2009;6:320-9.
64. Mahler DA, Wire P, Horstman D, Chang CN, Yates J, Fischer T, et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2002;166:1084-91.

65. Hanania NA, Darken P, Horstman D, Reisner C, Lee B, Davis S, et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 microg)/salmeterol (50 microg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest* 2003;124:834-43.
66. O'Donnell DE, Sciruba F, Celli B, Mahler DA, Webb KA, Kalberg CJ, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest* 2006;130:647-56.
67. Ohar JA, Crater GD, Emmett A, Ferro TJ, Morris AN, Raphiou I, et al. Fluticasone propionate/salmeterol 250/50 mug versus salmeterol 50 mug after chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Respiratory research* 2014;15:105.
68. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *The European respiratory journal* 2003;22:912-9.
69. Rennard SI, Tashkin DP, McElhattan J, Goldman M, Ramachandran S, Martin UJ, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol in one hydrofluoroalkane pressurized metered-dose inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from a 1-year randomized controlled clinical trial. *Drugs* 2009;69:549-65.
70. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *The European respiratory journal* 2003;21:74-81.
71. Tashkin DP, Rennard SI, Martin P, Ramachandran S, Martin UJ, Silkoff PE, et al. Efficacy and safety of budesonide and formoterol in one pressurized metered-dose inhaler in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease: results of a 6-month randomized clinical trial. *Drugs* 2008;68:1975-2000.
72. Fukuchi Y, Samoro R, Fassakhov R, Taniguchi H, Ekelund J, Carlsson LG, et al. Budesonide/formoterol via Turbuhaler(R) versus formoterol via Turbuhaler(R) in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: phase III multinational study results. *Respirology (Carlton, Vic)* 2013;18:866-73.
73. Sharafkhaneh A, Southard JG, Goldman M, Uryniak T, Martin UJ. Effect of budesonide/formoterol pMDI on COPD exacerbations: a double-blind, randomized study. *Respiratory medicine* 2012;106:257-68.
74. Singh D, Nicolini G, Bindi E, Corradi M, Guastalla D, Kampschulte J, et al. Extrafine beclomethasone/formoterol compared to fluticasone/salmeterol combination therapy in COPD. *BMC pulmonary medicine* 2014;14:43.

75. Agusti A, de Teresa L, De Backer W, Zvarich MT, Locantore N, Barnes N, et al. A comparison of the efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate/vilanterol with twice-daily fluticasone propionate/salmeterol in moderate to very severe COPD. *The European respiratory journal* 2014;43:763-72.
76. Dransfield MT, Feldman G, Korenblat P, LaForce CF, Locantore N, Pistolesi M, et al. Efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate/vilanterol (100/25 mcg) versus twice-daily fluticasone propionate/salmeterol (250/50 mcg) in COPD patients. *Respiratory medicine* 2014;108:1171-9.
77. Rojas-Reyes MX, Garcia Morales OM, Dennis RJ, Karner C. Combination inhaled steroid and long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016:Cd008532.
78. Hanania NA, Crater GD, Morris AN, Emmett AH, O'Dell DM, Niewoehner DE. Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in moderate to severe COPD. *Respiratory medicine* 2012;106:91-101.
79. Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding salmeterol/fluticasone propionate to tiotropium on airway dimensions in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology (Carlton, Vic)* 2011;16:95-101.
80. Jung KS, Park HY, Park SY, Kim SK, Kim YK, Shim JJ, et al. Comparison of tiotropium plus fluticasone propionate/salmeterol with tiotropium in COPD: a randomized controlled study. *Respiratory medicine* 2012;106:382-9.
81. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2009;180:741-50.
82. Lee SD, Xie CM, Yunus F, Itoh Y, Ling X, Yu WC, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium compared with tiotropium alone in patients with severe or very severe COPD: A randomized, multicentre study in East Asia. *Respirology (Carlton, Vic)* 2016;21:119-27.
83. Tan DJ, White CJ, Walters JA, Walters EH. Inhaled corticosteroids with combination inhaled long-acting beta2-agonists and long-acting muscarinic antagonists for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016;11:Cd011600.
84. Siler TM, Kerwin E, Sousa AR, Donald A, Ali R, Church A. Efficacy and safety of umeclidinium added to fluticasone furoate/vilanterol in chronic

- obstructive pulmonary disease: Results of two randomized studies. *Respiratory medicine* 2015;109:1155-63.
85. Siler TM, Kerwin E, Singletary K, Brooks J, Church A. Efficacy and Safety of Umeclidinium Added to Fluticasone Propionate/Salmeterol in Patients with COPD: Results of Two Randomized, Double-Blind Studies. *Copd* 2016;13:1-10.
86. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, Kirsten A, Watz H, Tetzlaff K, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *The New England journal of medicine* 2014;371:1285-94.
87. Kunz LI, Postma DS, Klooster K, Lapperre TS, Vonk JM, Sont JK, et al. Relapse in FEV1 Decline After Steroid Withdrawal in COPD. *Chest* 2015;148:389-96.
88. Lapperre TS, Snoeck-Stroband JB, Gosman MM, Jansen DF, van Schadewijk A, Thiadens HA, et al. Effect of fluticasone with and without salmeterol on pulmonary outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2009;151:517-27.
89. Anderson DE, Kew KM, Boyter AC. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus the same dose of ICS alone for adults with asthma. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015:Cd011397.
90. Paggiaro P, Halpin DM, Buhl R, Engel M, Zubek VB, Blahova Z, et al. The Effect of Tiotropium in Symptomatic Asthma Despite Low- to Medium-Dose Inhaled Corticosteroids: A Randomized Controlled Trial. *The journal of allergy and clinical immunology In practice* 2016;4:104-13.e2.
91. Evans DJ, Kew KM, Anderson DE, Boyter AC. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus higher dose ICS for adults with asthma. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015:Cd011437.
92. Kew KM, Evans DJ, Allison DE, Boyter AC. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus addition of long-acting beta2-agonists (LABA) for adults with asthma. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015:Cd011438.
93. Wechsler ME, Yawn BP, Fuhlbrigge AL, Pace WD, Pencina MJ, Doros G, et al. Anticholinergic vs Long-Acting beta-Agonist in Combination With Inhaled Corticosteroids in Black Adults With Asthma: The BELT Randomized Clinical Trial. *Jama* 2015;314:1720-30.
94. Kew KM, Dahri K. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016:Cd011721.
95. Ohta K, Ichinose M, Tohda Y, Engel M, Moroni-Zentgraf P, Kunimitsu S, et al. Long-Term Once-Daily Tiotropium Respimat(R) Is Well Tolerated and

Maintains Efficacy over 52 Weeks in Patients with Symptomatic Asthma in Japan: A Randomised, Placebo-Controlled Study. *PloS one* 2015;10:e0124109.

96. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, Pascual R, Ameredes BT, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *The New England journal of medicine* 2010;363:1715-26.

97. Powell C, Milan SJ, Dwan K, Bax L, Walters N. Mepolizumab versus placebo for asthma. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015:Cd010834.

98. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *The New England journal of medicine* 2014;371:1198-207.

99. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *The New England journal of medicine* 2014;371:1189-97.

100. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014:Cd003559.

101. Bardelas J, Figliomeni M, Kianifard F, Meng X. A 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the effect of omalizumab on asthma control in patients with persistent allergic asthma. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma* 2012;49:144-52.

102. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2001;108:184-90.

103. Chanez. Omalizumab-induced decrease of FcRI expression in patients with severe allergic asthma. *Respiratory Medicine* 2010.

104. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2011;154:573-82.

105. Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J, Lotvall J, Persson GB, Chung KF, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2004;34:632-8.

106. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309-16.

107. Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, Berhane I, Vidaurre CF. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2009;124:1210-6.
108. Massanari M, Nelson H, Casale T, Busse W, Kianifard F, Geba GP, et al. Effect of pretreatment with omalizumab on the tolerability of specific immunotherapy in allergic asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2010;125:383-9.
109. Milgrom H, Fick RB, Jr., Su JQ, Reimann JD, Bush RK, Watrous ML, et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. rhuMAB-E25 Study Group. *The New England journal of medicine* 1999;341:1966-73.
110. Unknown. NCT00096954. A Prospective, Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy of Omalizumab (Xolair) in Atopic Asthmatics With Good Lung Capacity Who Remain Difficult to Treat (EXACT).
111. Unknown. NCT01007149. A 16-Week Treatment, Multicenter, Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Assess the Effect of Omalizumab on the Expression of Fc ϵ RI Receptors of Blood Basophils and Dendritic Cells in Patients With Severe Persistent Non-Atopic Asthma, Uncontrolled Despite Optimal Therapy.
112. Ohta K, Miyamoto T, Amagasaki T, Yamamoto M, Study G. Efficacy and safety of omalizumab in an Asian population with moderate-to-severe persistent asthma. *Respirology (Carlton, Vic)* 2009;14:1156-65.
113. Soler M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *The European respiratory journal* 2001;18:254-61.
114. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedgecock S, Blogg M, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy* 2004;59:709-17.
115. Li J, Kang J, Wang C, Yang J, Wang L, Kottakis I, et al. Omalizumab Improves Quality of Life and Asthma Control in Chinese Patients With Moderate to Severe Asthma: A Randomized Phase III Study. *Allergy, asthma & immunology research* 2016;8:319-28.
116. Ni W, Shao X, Cai X, Wei C, Cui J, Wang R, et al. Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis. *PloS one* 2015;10:e0121257.
117. Berkhof FF, Doornewaard-ten Hertog NE, Uil SM, Kerstjens HA, van den Berg JW. Azithromycin and cough-specific health status in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic cough: a randomised controlled trial. *Respiratory research* 2013;14:125.
118. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JAJW, Mulder PGH, van't Veer NE, Ermens AAM, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with

- frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2014;2:361-8.
119. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA, Jr., Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *The New England journal of medicine* 2011;365:689-98.
120. Blasi F, Bonardi D, Aliberti S, Tarsia P, Confalonieri M, Amir O, et al. Long-term azithromycin use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and tracheostomy. *Pulmonary pharmacology & therapeutics* 2010;23:200-7.
121. Suzuki T, Yanai M, Yamaya M, Satoh-Nakagawa T, Sekizawa K, Ishida S, et al. Erythromycin and common cold in COPD. *Chest* 2001;120:730-3.
122. Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2008;178:1139-47.
123. He J. Clinical impacts of azithromycin on lung function and cytokines for asthmatic patients. *Fudan University Journal of Medical Science* 2009;36:719-22.
124. Shafuddin E, Mills GD, Holmes MD, Poole PJ, Mullins PR, Black PN. A double-blind, randomised, placebo-controlled study of roxithromycin and doxycycline combination, roxithromycin alone, or matching placebo for 12 weeks in adults with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of negative results in biomedicine* 2015;14:15.
125. Kew KM, Undela K, Kotortsy I, Ferrara G. Macrolides for chronic asthma. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015:Cd002997.
126. Amayasu H, Yoshida S, Ebana S, Yamamoto Y, Nishikawa T, Shoji T, et al. Clarithromycin suppresses bronchial hyperresponsiveness associated with eosinophilic inflammation in patients with asthma. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2000;84:594-8.
127. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax* 2013;68:322-9.
128. Cameron E. Effects of azithromycin on asthma control, airway inflammation and bacterial colonisation in smokers with asthma: a randomized controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2012;185:3965.
129. Hahn DL, Plane MB, Mahdi OS, Byrne GI. Secondary outcomes of a pilot randomized trial of azithromycin treatment for asthma. *PLoS clinical trials* 2006;1:e11.

130. Hahn DL, Grasmick M, Hetzel S, Yale S. Azithromycin for bronchial asthma in adults: an effectiveness trial. *Journal of the American Board of Family Medicine* : JABFM 2012;25:442-59.
131. Kamada AK, Hill MR, Ikle DN, Brenner AM, Szeffler SJ. Efficacy and safety of low-dose troleandomycin therapy in children with severe, steroid-requiring asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1993;91:873-82.
132. Kostadima E, Tsiodras S, Alexopoulos EI, Kaditis AG, Mavrou I, Georgatou N, et al. Clarithromycin reduces the severity of bronchial hyperresponsiveness in patients with asthma. *The European respiratory journal* 2004;23:714-7.
133. Kraft M, Cassell GH, Pak J, Martin RJ. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in asthma: effect of clarithromycin. *Chest* 2002;121:1782-8.
134. Shoji T, Yoshida S, Sakamoto H, Hasegawa H, Nakagawa H, Amayasu H. Anti-inflammatory effect of roxithromycin in patients with aspirin-intolerant asthma. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 1999;29:950-6.
135. Strunk RC, Bacharier LB, Phillips BR, Szeffler SJ, Zeiger RS, Chinchilli VM, et al. Azithromycin or montelukast as inhaled corticosteroid-sparing agents in moderate-to-severe childhood asthma study. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2008;122:1138-44.e4.
136. Sutherland ER, King TS, Icitovic N, Ameredes BT, Bleecker E, Boushey HA, et al. A trial of clarithromycin for the treatment of suboptimally controlled asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2010;126:747-53.
137. Wang T. Clinical impacts of low-dose azithromycin on lung function and fraction of exhaled nitric oxide concentration in bronchial asthma. *Medical Innovation China* 2014;11:122-4.
138. Xiao K. The study on effect of roxithromycin combined with budesonide in therapy in patients with asthma. *Guide of Chinese Medicine* 2013 11:119-20.
139. Yan X. Clinical study on efficacy of roxithromycin combined with inhaled budesonide dry powder inhalation on asthma. *Chinese Journal of Pharmacology and Therapeutics* 2008;13:184-7.
140. Moullec G, Gour-Provencal G, Bacon SL, Campbell TS, Lavoie KL. Efficacy of interventions to improve adherence to inhaled corticosteroids in adult asthmatics: Impact of using components of the chronic care model. *Respiratory medicine*;106:1211-25.
141. Barnes CB, Ulrik CS. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: current status and future perspectives. *Respiratory care* 2015;60:455-68.

142. Hui CY, Walton R, McKinstry B, Jackson T, Parker R, Pinnock H. The use of mobile applications to support self-management for people with asthma: a systematic review of controlled studies to identify features associated with clinical effectiveness and adherence. *Journal of the American Medical Informatics Association : JAMIA* 2016.
143. Ahmed S, Ernst P, Bartlett SJ, Valois MF, Zaihra T, Pare G, et al. The Effectiveness of Web-Based Asthma Self-Management System, My Asthma Portal (MAP): A Pilot Randomized Controlled Trial. *Journal of medical Internet research* 2016;18:e313.
144. Tran N, Coffman JM, Sumino K, Cabana MD. Patient reminder systems and asthma medication adherence: a systematic review. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma* 2014;51:536-43.
145. Foster JM, Usherwood T, Smith L, Sawyer SM, Xuan W, Rand CS, et al. Inhaler reminders improve adherence with controller treatment in primary care patients with asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2014;134:1260-8 e3.
146. Yasmin F, Banu B, Zakir SM, Sauerborn R, Ali L, Souares A. Positive influence of short message service and voice call interventions on adherence and health outcomes in case of chronic disease care: a systematic review. *BMC medical informatics and decision making* 2016;16:46.
147. Kew KM, Nashed M, Dulay V, Yorke J. Cognitive behavioural therapy (CBT) for adults and adolescents with asthma. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016;9:Cd011818.
148. Pande S, Hiller JE, Nkansah N, Bero L. The effect of pharmacist-provided non-dispensing services on patient outcomes, health service utilisation and costs in low- and middle-income countries. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013:CD010398.
149. Benavides S, Rodriguez JC, Maniscalco-Feichtl M. Pharmacist involvement in improving asthma outcomes in various healthcare settings: 1997 to present. *The Annals of pharmacotherapy* 2009;43:85-97.
150. Olivera CM, Vianna EO, Bonizio RC, de Menezes MB, Ferraz E, Cetlin AA, et al. Asthma self-management model: randomized controlled trial. *Health education research* 2016;31:639-52.
151. Bryant J, McDonald VM, Boyes A, Sanson-Fisher R, Paul C, Melville J. Improving medication adherence in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Respiratory research* 2013;14:109.
152. Pinnock H, Hanley J, McCloughan L, Todd A, Krishan A, Lewis S, et al. Effectiveness of telemonitoring integrated into existing clinical services on hospital admission for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: researcher blind, multicentre, randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed)* 2013;347:f6070.

153. Leiva-Fernandez J, Leiva-Fernandez F, Garcia-Ruiz A, Prados-Torres D, Barnestein-Fonseca P. Efficacy of a multifactorial intervention on therapeutic adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a randomized controlled trial. *BMC pulmonary medicine* 2014;14:70.
154. Tommelein E, Mehuys E, Van Hees T, Adriaens E, Van Bortel L, Christiaens T, et al. Effectiveness of pharmaceutical care for patients with chronic obstructive pulmonary disease (PHARMACOP): a randomized controlled trial. *British journal of clinical pharmacology* 2014;77:756-66.
155. Wei L, Yang X, Li J, Liu L, Luo H, Zheng Z, et al. Effect of pharmaceutical care on medication adherence and hospital admission in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a randomized controlled study. *Journal of thoracic disease* 2014;6:656-62.
156. Broeders ME, Sanchis J, Levy ML, Crompton GK, Dekhuijzen PN, Group AW. The ADMIT series--issues in inhalation therapy. 2. Improving technique and clinical effectiveness. *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group* 2009;18:76-82.
157. Vincken W, Dekhuijzen PR, Barnes P, Group A. The ADMIT series - Issues in inhalation therapy. 4) How to choose inhaler devices for the treatment of COPD. *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group* 2010;19:10-20.
158. Broeders ME, Vincken W, Corbetta L, Group AW. The ADMIT series--Issues in Inhalation Therapy. 7. Ways to improve pharmacological management of COPD: the importance of inhaler choice and inhalation technique. *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group* 2011;20:338-43.
159. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, Devadason SG, Dhand R, Diot P, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *The European respiratory journal* 2011;37:1308-31.

Réunion de Consensus organisée par l'INAMI,
Service des soins de santé, Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

Impression : INAMI