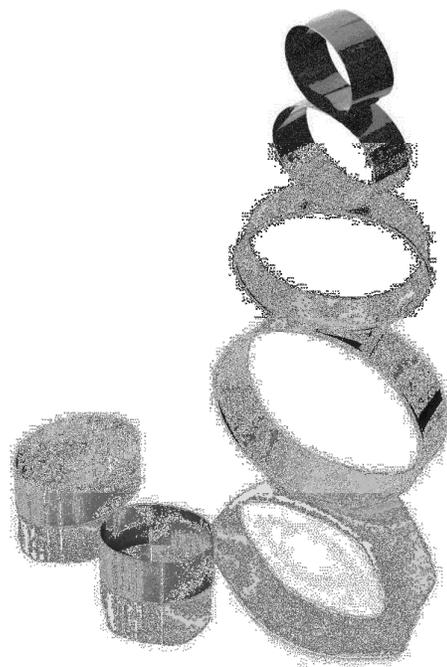




Comité d'évaluation des
pratiques médicales en matière
de médicaments

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



Rapport du jury

Texte complet (version longue)

Promoteur

Madame M. DE BLOCK, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé Publique

et

Le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments (CEM)

Président : M. VERMEYLEN

Vice-président : G. HANS

Secrétaire : H. BEYERS

Membres : J.-P. BAEYENS, M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, A. BOURDA, A. CHASPIERRE, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, E. DE BAERDEMAEKER, Ch. de GALOCSY, J.-P. DEHAYE, J. DE HOON, T. DE RIJDT, M. DE ROECK, J. DE SMEDT, M. DEVRIESE, P. DIELEMAN, H. DUBOIS, J. GERARD, F. HELLER, Y. HUSDEN, C. HUYGHEBAERT, P. LACOR, M. MOURAD, T. POELMAN, F. PROFILI, A. SCHEEN, E. SOKOL, J. STOKX, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, C. VAN HAECHT, P. VAN HOORDE, D. VOS, D. ZAMUROVIC.

Comité d'organisation

Président : GUY HANS

Secrétaire : HERMAN BEYERS (INAMI)

Experts : ERIC DEROM, ERIC MARCHAND

Représentant du groupe bibliographique : BÉRENGÈRE COUNESON, GRIET GOESAERT, NATASJA MORTIER, ALAIN VAN MEERHAEGHE

Président du jury : Ivan Leunckens

Membres CEM : KRIS VAN HAECHT

INAMI : PIERRE CHEVALIER

Groupe bibliographique

Vzw Farmaka asbl (orateurs lors de la réunion de consensus : B. COUNESON, G. GOESAERT, N. MORTIER, A. VAN MEERHAEGHE)

Experts (orateurs)

C. ARTOISENET, G. BRUSSELLE, D. CATALDO, W. JANSSENS, V. NINANE, M. VAN DE CASTEELE

Préparation pratique

H. BEYERS, Unité de gestion Politique Pharmaceutique, Service des soins de santé, INAMI

Éditeur responsable : J. DE COCK, INAMI, Av. de Tervueren 211, 1150 Bruxelles

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

Rapport du jury Texte complet (version longue)

**Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments**

La recherche systématique des données disponibles dans la littérature scientifique (effectuée par vzw Farmaka asbl), les textes des experts et le rapport du jury peuvent être consultés sur le site Web de l'INAMI (www.inami.fgov.be : Thèmes – Qualité de soins - Médicaments - Réunions de consensus : <http://www.riziv.fgov.be/fr/themes/qualite-soins/medicaments/Pages/default.aspx>).
Pour plus d'information, veuillez-vous adresser à Herman Beyers, INAMI, av. de Tervueren, 211 à 1150 Bruxelles (e-mail : consensus@riziv.fgov.be).

Composition du jury

Représentants des médecins

Marc Daenen (spécialiste)
Liesje Eyckmans (médecin généraliste)
Roger Kessler (spécialiste)
Ivan Leunckens (médecin généraliste) Président
Philip Thibaut (médecin généraliste)
Georges Tragas (spécialiste) Vice-président

Représentants des organismes assureurs

Evelyn Macken
Bruno Meunier

Représentants des pharmaciens

Chantal Leirs
Lena Vandersteen

Représentants des paramédicaux

Daniël Schuermans

Représentants du public

Vic Nevelsteen
Tilly Tartaglia

Soutien logistique durant les réunions du jury

Herman Beyers (INAMI)

Table de matières

LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES.....	1
INTRODUCTION	3
i.1. Méthodologie de la réunion de consensus.....	5
i.2. GRADE.....	6
i.3. Aperçu des questions	7
i.4. Définitions.....	8
i.5. Aperçu des spécialités	11
i.6. Remarques préliminaires du jury	12
i.7. Réflexions critiques du comité de lecture et du groupe de recherche bibliographique	13
i.7.1. Remarques générales	13
i.7.2. Population	13
i.7.3. Comparaisons.....	14
i.7.4. Critères de jugement	15
i.7.5. Effets indésirables.....	17
i.8. Chiffres sur le remboursement des médicaments dans le traitement de fond de la BPCO et l'asthme de l'adulte en ambulatoire (Van de Castele 2017)	18
i.8.1. Introduction	18
i.8.2. Nombres de patients pendant les 3 dernières années.....	18
i.8.3. Nombres de patients en 2015, par sous-classe	19
i.8.4. Omalizumab XOLAIR.....	24
i.8.5. Comparaison internationale.....	25
i.8.6. Addendum : Utilisation d'azithromycine	25
i.8.7. Discussion et conclusion	26
CONCLUSIONS.....	28
1. Concernant l'asthme et la BPCO : observance thérapeutique.....	28
Comment évaluer l'observance thérapeutique et comment l'améliorer ?	28
Quels indicateurs pour quels intervenants ?.....	28
1.1. Que dit l'étude de la littérature ?	28
1.1.1. Que disent les guides de pratique ?	28
1.1.1.1. Asthme	28
1.1.1.2. BPCO.....	29
1.1.2. Que disent les études ?	29
1.1.2.1. Améliorer l'observance thérapeutique à la médication dans l'asthme	29
1.1.2.2. Améliorer l'observance thérapeutique dans la BPCO.....	29
1.2. Avis de l'expert (Artoisenet 2017)	30
1.2.1. Comme évaluer l'observance ?	30
1.2.2. Comment améliorer l'observance ?	31
1.2.2.1. Identification des freins à l'observance	32
1.2.2.2. Informations du patient.....	32
1.2.2.3. Education thérapeutique du patient	32
1.2.2.4. Formation des soignants	33
1.2.2.5. Amélioration de la communication	33
1.2.2.6. Evaluation régulière.....	34
1.2.3. Quels sont les indicateurs à utiliser, pour quels acteurs ?.....	34
1.3. Conclusion du jury.....	34
1.3.1. Comment évaluer l'observance thérapeutique ?	34

1.3.2. Comment améliorer l'observance thérapeutique ?	36
1.3.3. Quels indicateurs pour quels acteurs ?	37
2. Concernant l'asthme et la BPCO : observance thérapeutique.....	38
Quelle est l'importance du type de dispositif d'administration dans l'observance thérapeutique ?	38
2.1. <i>Que dit l'étude de la littérature ?</i>	<i>38</i>
2.1.1. Que disent les guides de pratique ?	38
2.1.2. Que disent les études ?	38
2.2. <i>Avis de l'expert (Artoisenet 2016)</i>	<i>38</i>
2.2.1. Dispositifs d'inhalation	38
2.2.2. Choix du dispositif d'inhalation	40
2.2.2.1. Efficacité et sécurité	40
2.2.2.2. Disponibilité.....	41
2.2.2.3. Simplicité d'emploi	41
2.2.2.4. Simplification du schéma thérapeutique.....	41
2.2.2.5. Coût et remboursement.....	41
2.2.2.6. Confiance.....	42
2.2.2.7. Connaissance.....	42
2.3. Conclusion du jury.....	42
3. Pour l'asthme : Quelle est la place des LAMA dans le traitement de l'asthme ? Efficacité, sécurité. 44	44
3.1. <i>Que dit l'étude de la littérature ?</i>	<i>44</i>
3.1.1. Efficacité.....	44
3.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?	44
3.1.1.2. Que disent les études ?	44
3.1.1.2.1. LAMA + CSI versus CSI à dose identique	44
3.1.1.2.1.1. Critère de jugement : VEMS résiduel	45
3.1.1.2.1.2. Critère de jugement : ACQ.....	45
3.1.1.2.1.3. Critère de jugement : AQLQ.....	46
3.1.1.2.1.4. Critère de jugement : Exacerbations nécessitant des corticostéroïdes oraux	46
3.1.1.2.1.5. Critère de jugement : Exacerbations nécessitant une hospitalisation	46
3.1.1.2.2. LAMA + CSI versus CSI à dose plus élevée.....	46
3.1.1.2.2.1. Critère de jugement : VEMS résiduel	47
3.1.1.2.2.2. Critère de jugement : ACQ.....	47
3.1.1.2.2.3. Critère de jugement : AQLQ.....	47
3.1.1.2.2.4. Critère de jugement : Exacerbations.....	47
3.1.1.2.3. LAMA + CSI versus LABA + CSI.....	48
3.1.1.2.3.1. Critère de jugement : VEMS résiduel	48
3.1.1.2.3.2. Critère de jugement : ACQ.....	49
3.1.1.2.3.3. Critère de jugement : AQLQ.....	49
3.1.1.2.3.4. Critère de jugement : Nombre d'exacerbations (nécessitant des corticostéroïdes oraux).....	49
3.1.1.2.3.5. Critère de jugement : Exacerbations nécessitant une hospitalisation	49
3.1.1.2.3.6. Critère de jugement : Proportion de patients avec au moins une exacerbation	50
3.1.1.2.4. Trithérapie versus LABA + CSI	50
3.1.1.2.4.1. Critère de jugement : VEMS résiduel	51
3.1.1.2.4.2. Critère de jugement : ACQ.....	51
3.1.1.2.4.3. Critère de jugement : AQLQ.....	51
3.1.1.2.4.4. Critère de jugement : Nombre de patients avec au moins une exacerbation (nécessitant des corticostéroïdes oraux).....	51
3.1.1.2.4.5. Critère de jugement : Nombre d'exacerbations (nécessitant des corticostéroïdes oraux) par patient	52
3.1.1.2.4.6. Critère de jugement : Exacerbations nécessitant une hospitalisation	52
3.1.2. Sécurité.....	52
3.1.2.1. Que disent les études ?	52
3.1.2.1.1. Effets indésirables dans les RCTs	52
3.1.2.1.1.1. LAMA + CSI versus CSI à dose identique	52
3.1.2.1.1.2. LAMA + CSI versus CSI à dose plus élevée.....	52

3.1.2.1.1.3. Trithérapie versus LABA + CSI	53
3.1.2.1.2. Effets cardio-vasculaires et bronchodilatateurs inhalés	53
3.1.2.1.3. LAMA	53
3.2. Avis de l'expert (Brusselle 2017).....	53
3.3. Conclusion du jury.....	54
4. Pour l'asthme : Quelle est la place des mab (anticorps monoclonaux anti IgE ou neutralisant de l'interleukine-5) dans le traitement de l'asthme ? Efficacité, sécurité, durée du traitement.....	55
4.1. Que dit l'étude de la littérature ?	55
4.1.1. Que disent les guides de pratique ?	55
4.1.2. Que disent les études ?	55
4.1.2.1. Mépolizumab versus placebo (+/- co-interventions).....	55
4.1.2.1.1. Critère de jugement : VEMS résiduel.....	56
4.1.2.1.2. Critère de jugement : Qualité de vie liée à la santé (telle qu'évaluée par le SGRQ)	56
4.1.2.1.3. Critère de jugement : Symptômes de l'asthme - ACQ	56
4.1.2.1.4. Critère de jugement : Exacerbations nécessitant une hospitalisation	57
4.1.2.1.5. Critère de jugement : Exacerbations cliniquement significatives	57
4.1.2.1.6. Critère de jugement : Taux d'exacerbations annualisé.....	57
4.1.2.1.7. Critère de jugement : Degré de réduction de la dose de glucocorticoïde oral	58
4.1.2.2. Omalizumab versus placebo (+/- CSI ou CSO en dose stable)	58
4.1.2.2.1. Critère de jugement : VEMS résiduel.....	59
4.1.2.2.2. Critère de jugement : ACQ.....	59
4.1.2.2.3. Critère de jugement : AQLQ.....	59
4.1.2.2.4. Critère de jugement : Hospitalisations.....	60
4.1.2.2.5. Critère de jugement : Nombre de participants présentant au moins une exacerbation	60
4.1.2.2.6. Critère de jugement : Exacerbation de l'asthme (taux d'exacerbations)	60
4.1.2.3. Omalizumab versus placebo (+/- CSI ou CSO en dose progressivement réduite)	61
4.1.2.3.1. Critère de jugement : AQLQ.....	61
4.1.2.3.2. Critère de jugement : Nombre de participants présentant une exacerbation.....	61
4.1.2.3.3. Critère de jugement : Exacerbations nécessitant une hospitalisation	62
4.1.2.4. Omalizumab versus placebo (+/- CSI ET CSO en dose progressivement réduite).....	62
4.1.2.4.1. Critère de jugement : score AQLQ	62
4.1.2.4.2. Critère de jugement : Nombre de participants présentant une exacerbation.....	63
4.1.2.4.3. Critère de jugement : Nombre de participants réussissant un arrêt total des corticostéroïdes oraux 63	
4.1.2.5. Effets indésirables dans les RCT.....	63
4.1.2.5.1. Omalizumab versus placebo (+/- CSI ou CSO en dose stable).....	63
4.1.2.6. Effets indésirables dans d'autres sources.....	63
4.2. Avis de l'expert (Brusselle 2017).....	64
4.2.1. Anticorps monoclonaux anti-IL5 : mepolizumab SC	64
4.2.1.1. Efficacité	64
4.2.1.2. Sécurité.....	64
4.2.1.3. Durée du traitement.....	64
4.2.2. Anticorps monoclonaux anti-IL5 : omalizumab SC	65
4.2.2.1. Efficacité	65
4.2.2.2. Sécurité.....	65
4.2.2.3. Durée du traitement.....	65
4.2.3. Asthme NON-CONTRÔLÉ versus asthme GRAVE	65
4.3. Conclusion du jury.....	66
4.3.1. Généralités	66
4.3.2. Mépolizumab.....	67
4.3.2.1. Efficacité	67
4.3.2.2. Sécurité.....	67
4.3.2.2. Durée du traitement.....	67
4.3.3. Omalizumab	67
4.3.3.1. Efficacité	67

4.3.3.2. Sécurité.....	68
4.3.3.3. Durée du traitement.....	68
5. Quelle est la place d'un traitement au long cours avec de l'azithromycine pour l'asthme ? Efficacité, sécurité.....	69
5.1. <i>Que dit l'étude de la littérature ?</i>	69
5.1.1. Efficacité.....	69
5.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?.....	69
5.1.1.2. Que disent les études ?.....	69
5.1.1.2.1. Critère de jugement : Exacerbations nécessitant une hospitalisation.....	70
5.1.1.2.2. Critère de jugement : Exacerbations (sévères – nécessitant au moins des CSO).....	70
5.1.1.2.3. Critère de jugement : Questionnaire de contrôle de l'asthme.....	70
5.1.1.2.4. Critère de jugement : AQLQ.....	71
5.1.1.2.5. Critère de jugement : VEMS (<i>pas clair s'il s'agit du VEMS maximal ou résiduel</i>).....	71
5.1.2. Sécurité.....	71
5.1.2.1. Effets indésirables dans les RCTs.....	71
5.1.2.2. Effets indésirables dans d'autres sources : macrolides.....	71
5.2. <i>Avis de l'expert (Brusselle 2017)</i>	72
5.2.1. Efficacité de l'azithromycine en cas d'asthme sévère/non contrôlé.....	72
5.2.2. Sécurité de l'azithromycine en cas d'asthme.....	73
5.3. Conclusion du jury	73
5.3.1. Efficacité.....	73
5.3.2. Sécurité.....	73
6. Pour l'asthme : quel choix de traitement chronique inhalé initial et quelle stratégie d'augmentation thérapeutique, voire d'arrêt de certains médicaments ?	75
6.1. <i>Que dit l'étude de la littérature ?</i>	75
6.2. <i>Avis de l'expert (Brusselle 2017)</i>	75
6.2.1. Pour l'asthme : quel est le traitement inhalé chronique initial ?.....	76
6.2.2. Pour l'asthme : Quelle stratégie d'augmentation thérapeutique faut-il choisir ?.....	76
6.2.2. Pour l'asthme : Faut-il arrêter l'usage de certains médicaments ?.....	76
6.3. Conclusion du jury	77
6.3.1. Quel traitement inhalé chronique initial ?.....	77
6.3.2. Quelle stratégie d'augmentation ?.....	78
6.3.3. Faut-il arrêter l'usage de certains médicaments ?.....	79
7. BPCO : Quelle est la place des associations bronchodilatatrices inhalées (fixes et autres) versus monothérapies ?	81
7.1. <i>Que dit l'étude de la littérature ?</i>	81
7.1.1. Que disent les guides de pratique ?.....	81
7.1.2. Que disent les études ?.....	81
7.1.2.1. Association de deux bronchodilatateurs.....	81
7.1.2.1.1. LABA +LAMA versus LABA.....	81
7.1.2.1.1.1. Critère de jugement : VEMS résiduel.....	83
7.1.2.1.1.2. Critère de jugement : Score focal TDI.....	84
7.1.2.1.1.3. Critère de jugement : SGRQ.....	84
7.1.2.1.1.4. Critère de jugement : Mortalité.....	85
7.1.2.1.1.5. Critère de jugement : Exacerbations.....	85
7.1.2.1.1.6. Critère de jugement : Hospitalisations (toutes causes confondues).....	85
7.1.2.1.2. LABA +LAMA versus LAMA.....	86
7.1.2.1.2.1. Critère de jugement : VEMS résiduel.....	87
7.1.2.1.2.2. Critère de jugement : score focal TDI.....	88
7.1.2.1.2.3. Critère de jugement : SGRQ.....	89
7.1.2.1.2.4. Critère de jugement : Mortalité.....	90
7.1.2.1.2.5. Critère de jugement : Exacerbations.....	91
7.1.2.1.2.6. Critère de jugement : Hospitalisations (toutes causes confondues).....	91
7.2. <i>Avis de l'expert (Ninane 2017)</i>	91
7.2.1. Place de l'association de bronchodilatateurs inhalés versus une monothérapie.....	91

7.2.1.1. Introduction et remarques méthodologiques	91
7.2.1.2. Comparaison entre les recommandations des GPC.....	92
7.2.1.3. Les résultats des méta-analyses.....	93
7.2.1.4. Conclusions	94
7.2.2. Association fixe ou association non fixe de bronchodilatateurs inhalés	95
7.2.2.1. Les preuves.....	95
7.2.2.2. Conclusions.....	95
7.2.3. Quelle place pour une association de bronchodilatateurs dans une stratégie thérapeutique ?	95
7.2.3.1. Stratégie thérapeutique	95
7.2.3.2. Implications pour le remboursement.....	96
7.3. Conclusion du jury.....	97
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).....	98
8.1. <i>Que dit l'étude de la littérature ?</i>	98
8.1.1. Que disent les guides de pratique ?	98
8.1.2. Que disent les études ?	98
8.1.2.1. Association de deux bronchodilatateurs	98
8.1.2.1.1. Critère de jugement : VEMS résiduel.....	99
8.1.2.1.2. Critère de jugement : Score focal TDI	100
8.1.2.1.3. Critère de jugement : SGRQ.....	100
8.1.2.1.4. Critère de jugement : Taux d'exacerbations	100
8.1.2.1.5. Effets indésirables.....	101
8.1.2.2. Bronchodilatateur seul + corticostéroïdes inhalés	101
8.1.2.2.1. LABA +CSI versus CSI.....	101
8.1.2.2.1.1. Fluticasone + salmétérol versus fluticasone	101
8.1.2.2.1.2. Fluticasone + vilantérol versus fluticasone	103
8.1.2.2.1.3. Budésonide + formotérol versus budésonide	105
8.1.2.2.1.4. Mométasone + formotérol versus mométasone	107
8.1.2.2.1.5. Toute association de LABA + CSI versus CSI	108
8.1.2.2.2. LABA + CSI versus LAMA	111
8.1.2.2.2.1. Critère de jugement : Mortalité	111
8.1.2.2.2.2. Critère de jugement : VEMS	112
8.1.2.2.2.3. Critère de jugement : SGRQ	112
8.1.2.2.2.4. Critère de jugement : Exacerbations (nombre de patients avec une ou plusieurs exacerbations sur 2 ans)	112
8.1.2.2.2.5. Critère de jugement : Exacerbations (nombre moyen d'exacerbations par patient par an)	113
8.1.2.2.2.6. Critère de jugement : Hospitalisations.....	113
8.1.2.2.2.7. Effets indésirables	113
8.1.2.2.3. LABA + CSI versus LABA.....	113
8.1.2.2.3.1. Fluticasone + salmétérol versus salmétérol.....	113
8.1.2.2.3.2. Budésonide + formotérol versus formotérol.....	116
8.1.2.2.3.3. Toute association de LABA + CSI versus LABA.....	118
8.1.2.2.4. LABA + CSI versus autres LABA + CSI.....	122
8.1.2.2.4.1. Béclométazone + formotérol versus fluticasone + salmétérol.....	122
8.1.2.2.4.2. Fluticasone + vilantérol versus fluticasone + salmétérol.....	124
8.1.2.3. Trithérapie : LABA + LAMA + CSI.....	125
8.1.2.3.1. Trithérapie versus LABA	125
8.1.2.3.2. Trithérapie versus LAMA.....	125
8.1.2.3.2.1. Critère de jugement : Mortalité	125
8.1.2.3.2.2. Critère de jugement : VEMS résiduel (à 3-6 mois)	126
8.1.2.3.2.3. Critère de jugement : VEMS résiduel (à 12 mois)	126
8.1.2.3.2.4. Critère de jugement : Score total SGRQ-C.....	126
8.1.2.3.2.5. Critère de jugement : Proportion de patients avec au moins une exacerbation de BPCO....	127
8.1.2.3.2.6. Critère de jugement : Nombre d'exacerbations à 3 mois	127

8.1.2.3.2.7. Critère de jugement : Nombre d'exacerbations à 6 mois	127
8.1.2.3.2.8. Critère de jugement : Nombre d'exacerbations à 12 mois	128
8.1.2.3.2.9. Critère de jugement : Hospitalisations.....	128
8.1.2.3.2.10. Effets indésirables.....	128
8.1.2.3.3. Trithérapie versus LABA + LAMA	128
8.1.2.3.4. Trithérapie versus LABA + ICS.....	128
8.1.2.3.4.1. Critère de jugement : VEMS résiduel	129
8.1.2.3.4.2. Critère de jugement : Score total SGRQ.....	130
8.1.2.3.4.3. Critère de jugement : Exacerbations (nombre de patients avec des exacerbations modérées à sévères).....	131
8.1.2.3.4.4. Critère de jugement : Exacerbations (nombre d'exacerbations modérées à sévères).....	131
8.1.2.3.4.5. Effets indésirables	131
8.1.2.3.5. Trithérapie versus autre trithérapie	131
8.1.2.3.5.1. Critère de jugement : VEMS résiduel	132
8.1.2.3.5.2. Critère de jugement : SGRQ	132
8.1.2.3.5.3. Critère de jugement : Nombre de patients présentant une exacerbation modérée à sévère de la BPCO	132
8.1.2.3.5.4. Effets indésirables	132
8.1.2.4. Arrêt du corticostéroïde comme intervention.....	133
8.1.2.4.1. Critère de jugement : VEMS résiduel.....	133
8.1.2.4.2. Critère de jugement : SGRQ.....	134
8.1.2.4.3. Critère de jugement : Dyspnée (mMRC)	134
8.1.2.4.4. Critère de jugement : Délai jusqu'à la première exacerbation modérée à sévère de la BPCO	134
8.1.2.4.5. Effets indésirables.....	134
8.1.3. Que dit l'étude de la littérature sur les 'Effets indésirables' du traitement inhalé ?.....	135
8.1.3.1 Effets indésirables dans les RCTs	135
8.1.3.1.1. LABA + LAMA versus LABA	135
8.1.3.1.2. LABA + LAMA versus LAMA.....	135
8.1.3.1.3. LABA + LAMA versus LABA + CSI	136
8.1.3.1.4. LABA + LAMA versus autres LABA + LAMA	136
8.1.3.1.5. LABA +CSI versus CSI.....	136
8.1.3.1.6. LABA + CSI versus LAMA	137
8.1.3.1.7. LABA + CSI versus LABA.....	137
8.1.3.1.8. LABA + CSI versus autres LABA + CSI.....	137
8.1.3.1.9. Trithérapie versus LAMA.....	137
8.1.3.1.10. Trithérapie versus LABA + CSI	138
8.1.3.1.11. Trithérapie versus autre trithérapie	138
8.1.3.2. Effets indésirables sévères dans les RCT et études observationnelles.....	138
8.1.3.2.1. CSI et pneumonie.....	138
8.1.3.2.2. Effets cardio-vasculaires et bronchodilatateurs inhalés	139
8.1.3.3. Effets indésirables dans d'autres sources : médication inhalée	139
8.1.3.3.1. LABA.....	139
8.1.3.3.2. LAMA	139
8.1.3.3.3. CSI	139
8.1.3.3.4. Associations	140
8.2. Avis de l'expert (Janssens 2017)	140
8.2.1. Résumé de la littérature scientifique sur la base de la recherche bibliographique.....	140
8.2.1.1. LABA + CSI versus monothérapie CSI, LABA ou LAMA	140
8.2.1.2. LABA + CSI versus LAMA + LABA.....	141
8.2.1.3. LABA + CSI + LAMA versus LABA + CSI, LAMA ou LABA + LAMA	142
8.2.2. Remarques critiques.....	143
8.3. Conclusion du jury.....	144
9. Quelle est la place d'un traitement au long cours avec de l'azithromycine pour la BPCO ? Efficacité et sécurité.	145
9.1. Que dit l'étude de la littérature ?	145

9.1.1. Que disent les guides de pratique ?	145
9.1.2. Que disent les études ?	145
9.1.2.1. Utilisation prophylactique à long terme des macrolides dans la BPCO	145
9.1.2.1.1. Azithromycine versus placebo	145
9.1.2.1.1.1. Critère de jugement : Exacerbations à 3 mois	145
9.1.2.1.1.2. Critère de jugement : Exacerbations à 6 - 12 mois	146
9.1.2.1.1.3. Critère de jugement : Taux d'exacerbations par patient par an	146
9.1.2.1.1.4. Effets indésirables	146
9.2. Avis de l'expert (Janssens 2016)	146
9.2.1. Preuves scientifiques	146
9.2.2. Sécurité	147
9.2.3. Recommandations	148
9.3. Conclusion du jury	148
10. Pour la BPCO : quel choix de traitement inhalé initial et quelle stratégie d'augmentation thérapeutique ?	149
10.1. Que dit l'étude de la littérature ?	149
10.1.1. Que disent les guides de pratique ?	149
10.1.2. Que disent les études ?	149
10.2. Avis de l'expert (Janssens 2016)	150
10.2.1. Recommandations suivant les guides de pratique internationaux	150
10.2.2. Le rôle des ICS + LABA en tant que traitement initial ^a	152
10.2.3 Le rôle de l'azitromycine ^b	153
10.2.4 Le rôle du Roflumilast ^c	153
10.2.5 Le rôle du stéroïd withdrawel ^d	153
10.3. Conclusion du jury	154
11. Concernant l'asthme et la BPCO : effets indésirables des traitements inhalés	156
Quels sont les effets indésirables sérieux et quelles sont les données nouvelles (5 dernières années) dans ce domaine ?	156
11.1. Que dit la recherche dans la littérature ?	156
11.1.1. Effets indésirables sévères dans les RCT et études observationnelles	156
11.1.1.1. CSI et pneumonie	156
11.1.1.2. Effets cardio-vasculaires et bronchodilatateurs inhalés	157
11.1.2. Effets indésirables dans d'autres sources	157
11.1.2.1. Médication inhalée	157
11.1.2.1.1. LABA	157
11.1.2.1.2. LAMA	157
11.1.2.1.3. CSI	157
11.1.2.1.4. Associations	158
11.2. Que dit l'expert (Cataldo 2017)	158
11.2.1. Effets indésirables des corticostéroïdes inhalés (CSI)	158
11.2.1.1. Augmentation du risque de pneumonie chez les patients souffrant de BPCO	158
11.2.1.1.1. Rôle potentiel du type et de la dose de CSI dans l'apparition de pneumonie chez le BPCO ...	162
11.2.1.2. Effets des CSI sur le pharynx et la peau chez les patients atteints de BPCO	162
11.2.1.3. Risque de cataracte chez les patients traités par CSI	162
11.2.1.4. Risque d'apparition d'un diabète sucré chez des patients traités par stéroïdes inhalés	162
11.2.1.5. Risques de fractures osseuses liés à l'utilisation de CSI	163
11.2.1.6. Effets systémiques démontrés des CSI	163
11.2.1.7. Conclusion concernant les effets indésirables des stéroïdes inhalés	163
11.2.2. Effets indésirables des traitements bronchodilatateurs à longue durée d'action (LAMA et LABA)	163
11.2.2.1. Effets indésirables potentiels des bronchodilatateurs de la classe des LAMA (Long acting muscarinic antagonists)	163
11.2.2.2. Effets indésirables potentiels des bronchodilatateurs de la classe des LABA (Long acting beta agonists)	164
11.2.3. Effets indésirables potentiels divers	165
11.3. Conclusion du jury	165

CONCLUSION GÉNÉRALE / RECOMMANDATIONS	167
BIBLIOGRAPHIE	168

Liste des abréviations utilisées

6MWT	6-minute walking test
ACO(S)	Asthma-COPD Overlap (Syndrome)
ACQ	Asthma control questionnaire
ACT	Astma Controletest (Asthma Control Test)
AE	Adverse event
AQoL (of AQLQ)	Asthma Quality of Life Questionnaire
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification
BID	Deux fois par jour
BMI	Body mass index
BPCO	Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (COPD - Chronic obstructive pulmonary disease)
BSAR	Belgian Severe Astma Registry
CAT	COPD Assessment Test
CBIP	Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique
CCQ	Clinical COPD Questionnaire
CEM	Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments
CF	Fibrose kystique (Cystic fibrosis)
CFC	Chlorofluorocarbures (Chlorofluorocarbon)
CI	Confidence interval (IC - Interval de confiance)
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease (BPCO - Bronchopneumopathie Chronique Obstructive)
CSI	Corticostéroïde inhalé (ICS - Inhaled corticosteroid)
CSO	Corticostéroïde oral (OCS - Oral corticosteroid)
CVF	Capacité Vitale Forcée
DDD	Defined Daily Dose
DPI	Dry powder inhaler
EBM	Médecine Factuelle (Evidence Based Medicine)
ECG	Electrocardiogramme
EMA	European Medicines Agency
ENM	Entretien d'accompagnement de Nouvelle Médication
FDA	Food and Drug Administration (USA)
FEV1	Forced expiratory volume in one second (VEMS - Volume expiré maximal en 1 seconde)
FVC	Forced Vital Capacity
GPC	Guide de pratique clinique (Guidelines)
HFA	Hydrofluoroalcanes (Hydrofluoroalkane)
HR	Rapport de hasards (Hazard ratio)
IC	Intervalle de confiance (CI - Confidence interval)
ICS	Inhaled corticosteroid (CSI - Corticostéroïde inhalé)
INAMI	Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité



kg	Kilogramme
L	Litre
LABA	Beta2-mimetique à longue durée d'action (Long-acting beta2-agonist)
LAMA	Anticholinergique à longue durée d'action (Long-acting muscarinic antagonist)
LSM(T)D	Least squares mean (treatment) difference
m ²	Mètre carré
MA	Méta-analyse
mab	Anticorps monoclonal (Monoclonal antibody)
MCID	Différence minimale cliniquement pertinente (Minimal clinically important difference)
MD	Différence Moyenne (Mean difference)
mg	Milligramme (10 ⁻³ g)
µg (mcg)	Microgramme (10 ⁻⁶ g)
mL	Millilitre (10 ⁻³ L)
mMRC	Modified Medical Research Council dyspnea scale
n	Nombre de patients
N	Nombre d'études
NNH	Number needed to harm (NNN – Nombre Nécessaire pour Nuire)
NNN	Nombre Nécessaire pour Nuire (NNH - Number needed to harm)
NNT	Number needed to treat (NST - Nombre de sujets à traiter)
NR	Non rapporté (Not reported)
NS	Non statistiquement significatif (Not statistically significant)
NST	Nombre de sujets à traiter (NNT - Number needed to treat)
OCS	Oral corticosteroid (CSO - corticostéroïde oral)
OECD	Organisation de coopération et de développement économiques (Organisation for Economic Co-operation and Development)
OR	Rapport de Cotes (Odds Ratio)
ORL	Oto-rhino-laryngologie
pMDI	Pressurized metered dose inhaler
PO	Primary outcome
RCT	Essais (Etudes) Contrôlé(e)s Randomisé(e)s (Randomized controlled trial)
RR	Risque relatif
SABA	Short acting beta-2-agonist
SAE	Severe adverse event
SAMA	Short acting muscarinic antagonists
SC	Sous-cutanée
SGRQ	St George respiratory questionnaire
SMI	Soft mist inhaler
SR	Synthèse méthodique (Systematic review)
SS	Statistiquement significatif
TDI	Transitional dyspnea index
VCD	Dysfonctionnement des cordes vocales (Vocal cord dysfunction)
VEMS	Volume expiré maximal en 1 seconde (FEV1 - Forced expiratory volume in one second)
VR	Volume Résiduel
WHO	Organisation Mondiale de la Santé – OMS (World Health Organization)



Introduction

Le jeudi 11 mai 2017, l'INAMI a organisé une réunion de consensus sur l'usage rationnel des médicaments dans le traitement de fond de la BPCO et de l'asthme de l'adulte.

La présente réunion de consensus est la 37^e de la série.

Une des missions du Comité d'évaluation de la pratique médicale en matière de médicaments (CEM) est d'organiser deux fois par an une réunion de consensus. Ces réunions ont pour but d'évaluer la pratique médicale en matière de traitements médicamenteux dans un domaine particulier, par rapport aux autres prises en charge possibles, et d'apporter une synthèse des preuves actuelles et des avis des experts dans ce domaine précis.

De précédentes réunions de consensus ont concerné les traitements de l'asthme et de la BPCO : la réunion du 27 mars 2001 concernait « L'usage adéquat des médicaments dans l'asthme » et celle du 24 novembre 2011 « le traitement efficient de la BPCO ». De nouvelles modalités thérapeutiques étant disponibles, de nouveaux effets indésirables de certains médicaments ayant été observés, le CEM a jugé important de mettre ces anciennes données à jour.

Cette réunion de consensus se penchera sur la question essentielle de l'observance thérapeutique dans les traitements de fond de la BPCO et de l'asthme : comment évaluer l'observance thérapeutique ? Comment l'améliorer ? Quels sont les indicateurs à utiliser, pour quels intervenants ? Quelle est l'importance du type de dispositif d'administration dans l'observance thérapeutique ? Peut-on faire des recommandations pour le traitement initial ?

Sur base de la recherche dans la littérature (incluant les Guides de Pratique actuels) et des commentaires d'experts praticiens, nous discuterons ensuite de traitements plus récemment introduits dans le traitement de fond de l'asthme chez l'adulte : les anticholinergiques à longue durée d'action, les antibiotiques macrolides (principalement l'azithromycine), les anticorps monoclonaux (anti IgE ou neutralisant de l'interleukine-5). Quelle place pour ces traitements dans le schéma thérapeutique, en tenant compte des preuves de leur efficacité, des effets indésirables possibles, des comparaisons avec d'autres traitements ?

Sur la même base, nous discuterons des associations bronchodilatatrices inhalées dans la BPCO, de leur association avec des corticostéroïdes inhalés, d'un traitement antibiotique au long cours, en insistant sur l'efficacité prouvée, les effets indésirables observés (particulièrement les plus récemment signalés), sur le choix thérapeutique initial et la stratégie d'augmentation thérapeutique à recommander.

Comme les précédentes réunions de consensus organisées par l'INAMI et la CEM, celle-ci cible surtout la première ligne de soins, mais aussi, au vu du sujet, les pneumologues, internistes et gériatres, afin d'améliorer la collaboration entre tous les prescripteurs de ce type de médicament. Les évaluations diagnostiques ou le suivi des traitements qui doivent être effectués dans un cadre hospitalier ne sont pas abordés.

Certains sujets ne seront volontairement pas (ou peu) abordés, faute de temps, notamment les modalités du sevrage tabagique, sevrage essentiel dans le traitement des maladies respiratoires, ni l'Asthma-COPD Overlap (Syndrome) (ACO(S)) dont il n'existe ni définition ni consensus universel. Certains aspects ne seront donc pas abordés par les orateurs lors de leurs exposés. Cette limite n'est pas leur décision mais celle du Comité d'organisation et elle est liée à des questions de faisabilité pour l'étude de la littérature et la programmation de ce consensus. Enfin, soulignons que l'étude de la littérature est clôturée au moins deux mois avant la réunion de consensus, si bien que des publications



plus récentes ne figurent pas dans la synthèse de la littérature, mais seront, si nécessaire, présentées et commentées par les experts orateurs (ou annoncées si non publiées au jour de la réunion).



i.1. Méthodologie de la réunion de consensus

La méthodologie utilisée pour cette conférence suit les recommandations de l'ANAES française (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé¹) (actuellement : HAS - Haute Autorité de Santé).

<http://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/reunions-consens-methodologie.pdf>

1. Le **promoteur** est l'INAMI et la conférence est organisée par le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments. Cet organisme décide du choix du sujet et définit les objectifs à atteindre.
2. Le **comité d'organisation** est constitué par l'INAMI à l'initiative du Comité mentionné sous le point 1. Il spécifie les thèmes à aborder et nomme les membres du groupe bibliographique, du groupe d'experts et du jury.
3. Le **groupe bibliographique** a établi un aperçu de la littérature sur base de publications ayant prouvé leur valeur scientifique. Les données de littérature sont analysées en fonction du niveau de preuve, selon les principes de l'*Evidence Based Medicine* (EBM).
4. Les **experts** ont, chacun sur un sujet spécifique, préparé un exposé et l'ont présenté à la conférence le 11 mai 2017. Un texte de synthèse de celui-ci a été mis à disposition.
5. Le **jury** a participé à la conférence et s'est ensuite concerté pour rédiger les conclusions figurant dans le présent rapport. Ces discussions se sont déroulées dans un esprit très constructif et ont débouché sur une position commune formulée dans le présent texte de consensus. Le but était de faire une synthèse des données scientifiques résumées par le groupe bibliographique et exposée par les experts, et de formuler une réponse aux questions posées initialement.

¹ Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. :2-910653-45-5



i.2. GRADE

Niveaux de preuve

A. Niveau de preuve élevé

Signifie qu'une conclusion est basée sur des Randomized Controlled Trials (RCT - Essais Contrôlés Randomisés) d'excellente qualité méthodologique et que les résultats sont concordants pour plusieurs études.

B. Niveau de preuve modéré

Signifie qu'une conclusion est basée sur des RCTs présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) ou que plusieurs études montrent des résultats non concordants.

C. Niveau de preuve faible (ou très faible)

Signifie qu'une conclusion est basée sur des RCTs présentant de très sérieuses limites méthodologiques (very serious limitations) ou qu'une conclusion est basée sur des RCTs présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) et que plusieurs études montrent des résultats non concordants.

Niveaux de recommandation

1. Forte recommandation

Les avantages d'une intervention ou action déterminée dépassent nettement les inconvénients ou les risques.

2. Faible recommandation

Il existe un équilibre entre les avantages et les inconvénients ou risques d'une intervention ou action déterminée.



i.3. Aperçu des questions

- 1.** Concernant l'asthme et la BPCO : observance thérapeutique
Comment évaluer l'observance thérapeutique et comment l'améliorer ?
Quels indicateurs pour quels intervenants ?
- 2.** Concernant l'asthme et la BPCO : observance thérapeutique
Quelle est l'importance du type de dispositif d'administration dans l'observance thérapeutique ?
- 3.** Pour l'asthme : Quelle est la place des LAMA dans le traitement de l'asthme ?
Efficacité, sécurité.
- 4.** Pour l'asthme : Quelle est la place des mab (anticorps monoclonaux (anti IgE ou neutralisant de l'interleukine-5)) dans le traitement de l'asthme ?
Efficacité, sécurité, durée du traitement.
- 5.** Quelle est la place d'un traitement au long cours avec de l'azithromycine pour l'asthme ?
Efficacité, sécurité.
- 6.** Pour l'asthme : quel choix de traitement chronique inhalé initial et quelle stratégie d'augmentation thérapeutique, voire d'arrêt de certains médicaments ?
- 7.** BPCO : Quelle est la place des associations bronchodilatatrices inhalées (fixes et autres) versus monothérapies ?
- 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).
- 9.** Quelle est la place d'un traitement au long cours avec de l'azithromycine pour la BPCO ?
Efficacité et sécurité.
- 10.** Pour la BPCO : quel choix de traitement inhalé initial et quelle stratégie d'augmentation thérapeutique ?
- 11.** Concernant l'asthme et la BPCO : effets indésirables des traitements inhalés
Quels sont les effets indésirables sérieux et quelles sont les données nouvelles (5 dernières années) dans ce domaine ?



i.4. Définitions

Asthme (WHO)

L'asthme touche tous les groupes d'âge, mais commence souvent pendant l'enfance. Il s'agit d'une pathologie caractérisée par des crises récurrentes (respiration sifflante et dyspnée), dont la gravité et la fréquence varient d'une personne à l'autre. Chez un individu, elles peuvent se succéder d'heure en heure ou de jour en jour.

Cette pathologie est provoquée par une inflammation des voies aériennes dans les poumons et affecte la sensibilité des terminaisons nerveuses dans les voies respiratoires, de sorte qu'elles s'irritent facilement. Lors d'une crise, la muqueuse des voies respiratoires s'oedematie, les voies respiratoires deviennent plus étroites et le flux d'air entrant et sortant des poumons s'en trouve diminué.

BPCO (Bronchopneumopathie Chronique Obstructive) (COPD - Chronic obstructive pulmonary disease)

La BPCO (Bronchopneumopathie Chronique Obstructive) ne représente pas une pathologie unique, mais regroupe des maladies pulmonaires chroniques entraînant des réductions du flux d'air dans les voies respiratoires. Les termes les plus familiers, à savoir 'bronchite chronique' et 'emphysème', ne sont plus utilisés et sont désormais inclus dans le diagnostic BPCO.

Les symptômes les plus courants de la BPCO sont la courtesse d'haleine, l'impression de manquer d'air, une production excessive d'expectorations et une toux chronique. Pourtant, la BPCO n'est pas seulement une 'toux du fumeur', il s'agit d'une pathologie pulmonaire à risque vital, sous-diagnostiquée, qui peut s'avérer mortelle.

(Source : WHO)

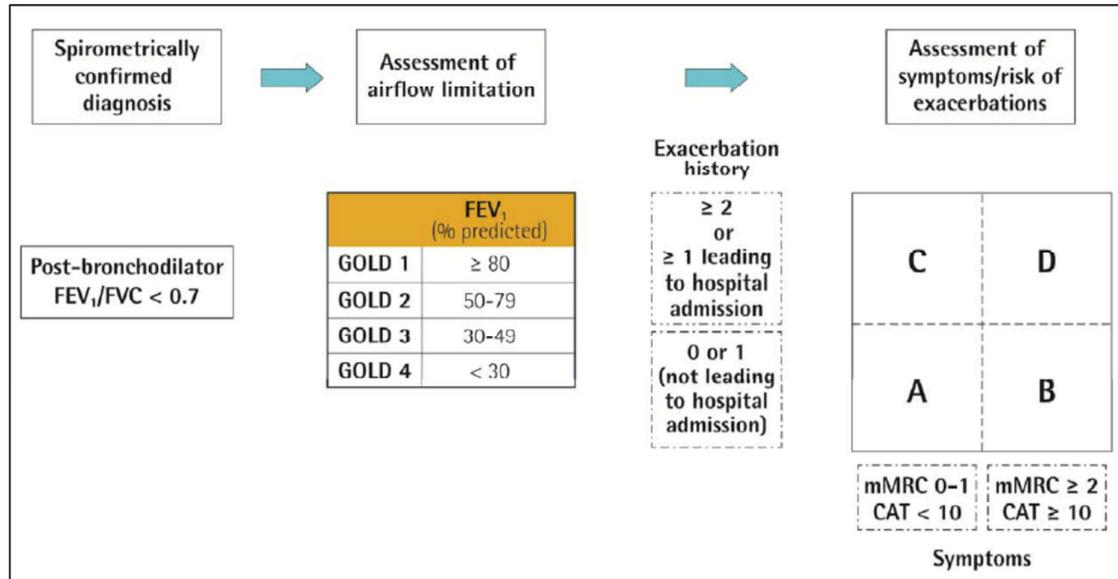
Classification de la gravité de la limitation du flux d'air (GOLD 2017)

La classification de la sévérité de la limitation du flux respiratoire est reprise dans le tableau 2.4. Des seuils spirométriques spécifiques sont utilisés pour simplifier la lecture. La spirométrie devrait être réalisée après avoir administré une dose adéquate d'au moins un bronchodilatateur inhalé à courte durée d'action pour minimiser la variabilité.

Chez les patients dont le FEV1/FVC < 0.70 :		
GOLD 1:	Faible	VEMS ≥ 80% estimé
GOLD 2:	Modéré	50% ≤ VEMS < 80% estimé
GOLD 3:	Sévère	30% ≤ VEMS < 50% estimé
GOLD 4:	Très sévère	VEMS < 30% estimé

Notons qu'il n'existe qu'une faible corrélation entre les VEMS - symptômes et la dégradation de l'état de santé du patient. Une évaluation symptomatique formelle est par conséquent nécessaire.

COPD A B C D (GOLD 2017)



Exacerbation de BPCO (Domus Medica)

Exacerbation aiguë de BPCO

Il n'y a pas de définition uniforme d'une exacerbation aiguë de BPCO. La plupart des définitions incluent un ou plusieurs des symptômes suivants : aggravation de la dyspnée, augmentation de la quantité d'expectorations ou de leur purulence. Dans le guide de pratique de NICE publié en 2004, une exacerbation aiguë de BPCO est décrite comme "une aggravation persistante d'une situation précédemment stable, plus sévère que les variations 'habituelles' de jour en jour, et avec un début aigu". Dans le guide de pratique GOLD, mention est faite d'une dyspnée accrue comme symptôme majeur, souvent accompagnée d'un sifflement, d'une augmentation de la toux et des expectorations, d'une modification de la couleur et de la viscosité des expectorations et de la fièvre.

Efficacité théorique, Efficacité réelle/Efficacité clinique ou pratique, Efficience

Efficacité (en général)

La qualité traduisant l'aptitude qu'a une intervention à produire les effets que l'on attend. (Dictionnaire commenté d'économie de la santé Auray & al. ; 1996)

Efficacité théorique

Le concept « **efficacité théorique** » (« **efficacy** ») se réfère à l'effet d'une intervention dans un environnement contrôlé.



Efficacité réelle / Efficacité clinique ou pratique

Le concept « **efficacité réelle** » (« **effectiveness** ») se réfère à l'effet d'une intervention dans la pratique clinique quotidienne. L'« efficacité réelle » d'une intervention est en général inférieure à l'« efficacité théorique » en raison de facteurs divers et notamment d'un manque d'observance thérapeutique de la part du patient. Le terme « utilité » est parfois utilisé pour désigner cette efficacité dans la réalité de la pratique.

Efficiences

Une évaluation économique consiste en une analyse d'au minimum deux interventions sur la base aussi bien des coûts que de leur effet sur la santé. Une évaluation économique se prononce sur l'« **efficience** » d'une intervention en comparant les coûts avec l'efficacité réelle. L'efficience est donc le rapport entre les coûts et l'effet sur la santé dans la pratique clinique normale.

Une règle générale veut qu'une intervention à évaluer soit comparée à l'alternative actuellement la plus efficiente, faute de quoi, on augmenterait l'efficience de l'intervention à évaluer de manière trompeuse.

Evidence based medicine

Définition de Evidence Based Medicine (EBM) : "le dispensateur de soin affine ses connaissances et sa pratique clinique aux moyens d'éléments probants (« evidence ») et tient compte des besoins et des choix individuels du patient." (Sackett 1996)

Incidence

L'incidence est le nombre de nouveaux malades ou de nouvelles maladies dans une population au cours d'une période déterminée (en général, un an). Elle peut être exprimée sous forme d'incidence cumulée ou de taux d'incidence.

L'incidence cumulée (synonyme : le risque) est la proportion de personnes dans une population qui développe une maladie au cours d'une période déterminée. L'incidence cumulée se calcule en divisant le nombre de nouveaux cas survenus au cours de la période d'étude par le nombre de personnes dans la population n'ayant pas cette maladie au début de cette période d'étude.

Le *taux d'incidence* se calcule en divisant le nombre de nouveaux malades au cours d'une période déterminée par la « population à risque ». La « population à risque » est déterminée par le nombre total d'unités de temps pendant lesquelles la population étudiée est soumise au risque de développer la maladie, par exemple pour 1.000 années-patient.

Prévalence

La prévalence est le nombre de maladies ou de malades dans une population à un moment donné. La prévalence est exprimée la plupart du temps sous forme de pourcentage, appelé le *chiffre de prévalence*. C'est le nombre de malades ou de maladies divisé par le nombre total de personnes examinées. Pour les faibles prévalences (<5%) en situation non épidémique, on peut estimer la prévalence par l'équation : $P = I \times D_m$, soit prévalence égale l'incidence multipliée par la durée moyenne de la maladie.



i.5. Aperçu des spécialités

Afin d'avoir un aperçu mis à jour en permanence des médicaments autorisés évoqués dans le présent rapport, nous vous renvoyons au site Internet du Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP) (<http://www.cbip.be>).



i.6. Remarques préliminaires du jury

Le jury regrette qu'il n'existe aucune donnée concernant les chambres d'expansion dans l'étude de la littérature.

Le jury constate que le cadre de la réunion de consensus ne contient pas d'évaluation pharmacoeconomique. Lors du choix du traitement, cet aspect doit toutefois également être pris en compte.

Le jury rejoint les remarques critiques concernant le groupe bibliographique (i.7).



i.7. Réflexions critiques du comité de lecture et du groupe de recherche bibliographique

i.7.1. 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 quelques 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, critères pour lesquels 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%) (Sanchis 2016).

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. Récemment l'OMS a publié une liste d'une douzaine de bactéries super-résistantes qui sont un risque pour la santé humaine². 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.

i.7.2. 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 C). Les cas de BPCO très sévères, à exacerbations multiples au cours de l'année écoulée, sont généralement

² <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/en/>



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 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 (Calverley 2013).

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.

i.7.3. 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 d'une 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 (DTB 2017).

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.

i.7.4. 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.

**Tableau 1.** MCID : minimal clinically important difference (différence minimale cliniquement pertinente)

Critère de jugement	MCID	Interprétation	Référence
Asthma control questionnaire (ACQ)	0,5	Higher score indicates more impairment	Juniper 1999
Asthma-related Quality of Life Questionnaire (AQLQ)	0,5	Higher score indicates better quality of life	Juniper 1994
6-minute walking test (6MWT)	35 meter	Longer distance corresponds to more exercise capacity	NHG COPD
Modified Medical Research Council (mMRC) dyspnoea scale	1	Higher score indicates more dyspnoea	NHG COPD
St George respiratory questionnaire (SGRQ)	4	Higher score indicates more limitations	NHG COPD
Transitional dyspnoea index (TDI)	1	Higher score corresponds to less deterioration in severity of dyspnoea	Witek 2003
Trough FEV1	100 ml	higher volume corresponds to better lung function	Donohue 2005

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.

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) (ou le NNN (Nombre nécessaire pour Nuire, NNH 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 au moins une exacerbation. Des explications en détails peuvent être trouvées dans les références (Chevalier 2013, Suissa 2013a).

Il est important de noter que le terme "exacerbation" n'est pas toujours bien défini. Parfois les exacerbations ne sont comptées comme telles que s'il y a eu une hospitalisation, ou si des corticoïdes oraux se sont avérés nécessaires, et parfois encore elles sont décrites comme une dégradation "avec nécessité d'employer des antibiotiques".

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)



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 répétées pour un calcul d'aire 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.

i.7.5. 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 reprises avec les 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.



i.8. Chiffres sur le remboursement des médicaments dans le traitement de fond de la BPCO et l'asthme de l'adulte en ambulatoire (Van de Castele 2017)

i.8.1. Introduction

Dans le présent texte, l'utilisation de médicaments respiratoires en Belgique dans le cadre de l'assurance-maladie est présentée. Il s'agit de données émanant de la banque de données Pharmanet de l'INAMI, ayant comme source la délivrance de médicaments remboursés par les officines ouvertes au public de notre pays. Pour les données en détail, l'utilisation dans les maisons de repos ont été exclues, qui ne concerne que 0,1 % du volume de médicaments discutés et la consommation hospitalière ne sont pas incluses. Pour des raisons de clarté, l'expert se limite à la classe de médicaments bronchodilatateurs (R03). Il nous donne les molécules individuelles pour certaines sous-classes seulement. Ni les corticostéroïdes par voie orale ou parentérale, ni les antagonistes du récepteur H1, ni les expectorants n'ont été pris en compte.

Les données Pharmanet des spécialités pharmaceutiques sont anonymes mais restent suffisamment détaillées pour fournir l'âge du patient et sa consommation séquentielle dans le temps. Des doubles comptages n'ont pas lieu.

Le code ATC est l'abréviation pour anatomique-thérapeutique-chimique de la taxonomie pharmacologique de l'Organisation Mondiale de la Santé. Le DDD, Defined Daily Dose, a été fixé par la même organisation et permet d'établir un bilan de volume de consommation indépendamment du conditionnement du médicament et de son prix.

i.8.2. Nombres de patients pendant les 3 dernières années

Au cours des années 2013 – 2014 – 2015, 1,5 million de belges ont pris chaque année un ou plusieurs médicaments de la classe des bronchodilatateurs, dont le code ATC est R03. La classe R03 contient les béta2-agonistes inhalés, les anticholinergiques inhalés, les corticostéroïdes inhalés, les dérivés de xanthine, les antagonistes des récepteurs des leucotriènes et les anticorps monoclonaux omalizumab et mépolizumab.

Le nombre de patients traités augmente chaque année. En 2004, le nombre s'élevait à 1,0 million de belges (les données de 2004 ne sont pas fournies ici), tandis qu'en 2015 le nombre s'élevait déjà à 1,5 million de belges. En 10 ans, le nombre de patients traités a donc augmenté de 50 %.

**Tableau 2.** Nombres de patients traités

		Nombres de patients traités (N)		
Code ATC	Bronchodilatateurs	2013	2014	2015
R03	TOTAL	1.460.600	1.462.059	1.527.022
R03AC	Beta2-agonistes (SABA ; LABA)	455.706	454.720	453.042
R03AK	LABA + ICS	612.514	643.447	692.719
R03AL	SABA+SAMA ou LABA+LAMA	325.187	312.751	327.814
R03BA	ICS	461.735	447.134	466.045
R03BB	SAMA ou LAMA	349.700	338.577	330.372
R03BC	L'acide cromoglicique	21.459	17.109	12.679
R03DA	Dérivés de xanthine	24.602	21.607	19.815
R03DC	Antagonistes des récepteurs des leucotriènes	161.685	174.386	172.035
R03DX05	omalizumab ³	476	568	1.064
R03DX09	mépolizumab ⁴	0	0	0

Chaque ligne comprend le nombre de patients uniques traités par un ou plusieurs médicaments de la sous-classe. Les nombres ne peuvent pas être additionnés sinon des doubles comptages ont lieu.

Tableau 3. Coût médicamenteux INAMI

		Coût médicamenteux INAMI (millions d'EURO)		
Code ATC	Bronchodilatateurs	2013	2014	2015
R03	TOTAL	194,6	189,5	189,6
"	Officines ouvertes au public	182,7	177,4	177,1
"	Officines hospitalières	11,9	12,1	12,5

i.8.3. Nombres de patients en 2015, par sous-classe

Le nombre de patients pour les différentes sous-classes de R03 est donné dans les tableaux suivants. Nous indiquons le nombre de patients selon les deux groupes d'âge : égal ou inférieur à 40 ans et supérieur à 40 ans. Dans chaque groupe d'âge, le volume d'utilisation est donné par palier : inférieur ou égal à 90 DDD (environ un traitement de 3 mois) ; entre 90 et 360 DDD (plus de 6 à 9 mois de traitement) ; 360 DDD ou plus (une année entière de traitement). Vu la moindre pertinence clinique, certaines sous-classes du tableau précédent de la classe R03 n'ont pas été élaborées. Nous écartons également l'acide cromoglicique, les dérivés de xanthine, les antagonistes des récepteurs des leucotriènes et le mépolizumab.

³ Omalizumab XOLAIR est remboursable depuis plusieurs années pour des situations graves d'asthme extrinsèque provoqué par des aéro-allergènes. Depuis le 1.6.2015, omalizumab 150 mg est également remboursable pour des situations graves d'urticaire spontanée chronique. Voir ultérieurement pour la répartition asthme et urticaire.

⁴ Mépolizumab NUCALA est remboursable depuis le 1.9.2016 pour des formes sévères d'asthme.



Béta2-mimétiques de courte durée d'action (SABA) :

Tableau 4. Nombres de patients avec SABA

2015	Nombres de patients avec SABA (N)					
SABA ⁵ salbutamol ⁶	405.385					
	≤ 40 ans			> 40 ans		
	278.177			127.208		
	≤ 90 DDD	90<DDD<360	≥ 360 DDD	≤ 90 DDD	90<DDD<360	≥ 360 DDD
	264.229	12.969	979	103.572	19.714	3.922

Béta2-mimétiques de longue durée d'action (LABA) :

Tableau 5. Nombres de patients avec LABA

2015	Nombres de patients avec LABA (N)					
LABA ⁷	54.313					
	≤ 40 ans			> 40 ans		
	4.975			49.338		
	≤ 90 DDD	90<DDD<360	≥ 360 DDD	≤ 90 DDD	90<DDD<360	≥ 360 DDD
	3.623	1.119	233	18.799	18.115	12.424
molécules :						
salmétérol ⁸	4.242					
formotérol ⁹	15.698					
indacatérol ¹⁰	34.944					

⁵ Code ATC R03AC02

⁶ salbutamol : AIROMIR, NOVOLIZER SALBUTAMOL, SALBUTAMOL SANDOZ, VENTOLIN

⁷ Codes ATC R03AC12, R03AC13 et R03AC18

⁸ salmétérol: SEREVENT

⁹ formotérol: FORADIL, FORMAGAL, FORMOAIR, NOVOLIZER FORMOTEROL, OXIS

¹⁰ indacatérol: ONBREZ



Béta2-mimétiques à longue durée d'action (LABA) en association fixe avec des corticostéroïdes inhalés (ICS) :

Tableau 6. Nombres de patients avec LABA + ICS

2015	Nombres de patients avec LABA + ICS (N)					
LABA+ICS¹¹	692.618					
	≤ 40 ans			> 40 ans		
	188.472			504.146		
	≤ 90 DDD	90<DDD<360	≥ 360 DDD	≤ 90 DDD	90<DDD<360	≥ 360 DDD
	149.130	35.822	3.520	314.238	151.891	38.017
molécules :						
salmétérol + fluticasone ¹²	200.957					
formotérol + budésonide ¹³	274.898					
formotérol + béclométazone ¹⁴	181.598					
vilantérol + fluticasone ¹⁵	61.138					
formotérol + fluticasone ¹⁶	22.237					
salmétérol + budésonide ¹⁷	0					

Béta2-mimétiques à courte durée d'action (SABA) en association fixe avec des anticholinergiques à courte durée d'action (SAMA) :

Tableau 7. Nombres de patients avec SABA + SAMA

2015	Nombres de patients avec SABA + SAMA (N)					
SABA+SAMA¹⁸	319.230					
	≤ 40 ans			> 40 ans		
	61.927			257.303		
	≤ 90 DDD	90<DDD<360	≥ 360 DDD	≤ 90 DDD	90<DDD<360	≥ 360 DDD
	54.194	5.917	1.816	187.189	48.445	21.669
molécules :						
fénotérol + ipratropium ¹⁹	265.715					
salbutamol + ipratropium ²⁰	70.102					

¹¹ Codes ATC R03AK06, R03AK07, R03AK08, R03AK10, R03AK11 et R03AK12

¹² salmétérol + fluticasone: SERETIDE, SALMETEROL-FLUTICASONE CIPLA

¹³ formotérol + budésonide: SYMBICORT, BUFOMIX

¹⁴ formotérol + beclométasone: INUVAIR

¹⁵ vilantérol + fluticasone furoate: RELVAR

¹⁶ formotérol + fluticasone propionate: FLUTIFORM

¹⁷ salbutamol + budésonide: ZEPHIRUS

¹⁸ Codes ATC R03AL01 et R03AL02

¹⁹ fénotérol + ipratropium: DUOVENT

²⁰ salbutamol + ipratropium: COMBIVENT, NEBU-IPRASOL



Béta2-mimétiques à longue durée d'action (LABA) en association fixe avec des anticholinergiques à longue durée d'action (LAMA) :

Tableau 8. Nombres de patients avec LABA + LAMA

2015	Nombres de patients avec LABA + LAMA (N)					
LABA+LAMA ²¹	17.807					
	≤ 40 ans			> 40 ans		
	99			17.708		
	≤ 90 DDD	90<DDD<360	≥ 360 DDD	≤ 90 DDD	90<DDD<360	≥ 360 DDD
	50	42	7	4.219	9.231	4.258
molécules :						
vilantérol + uméclidinium ²²	3.265					
indacatérol + glycopyrronium ²³	14.715					
formotérol + aclidinium ²⁴	0					
olodatérol + glycopyrronium ²⁵	0					

Ci-dessous suivent les sous-classes sans béta2-mimétique comme principe actif ; la sous-classe des anticholinergiques à courte durée d'action est la première ci-dessous (SAMA). Il est clair que des patients ci-dessus peuvent également être traités par des béta2-mimétiques en association libre, que ce soit temporairement ou d'une façon continue. Les associations libres n'ont pas été prises en compte dans la préparation de la conférence de consensus, mais elles restent d'une pertinence clinique importante.

Tableau 9. Nombres de patients avec SAMA

2015	Nombres de patients avec SAMA (N)					
SAMA ²⁶	268.285					
ipratropium ²⁷	268.285					
	≤ 40 ans			> 40 ans		
	192.206			76.079		
	≤ 90 DDD	90<DDD<360	≥ 360 DDD	≤ 90 DDD	90<DDD<360	≥ 360 DDD
	177.979	13.826	401	64.174	9.502	2.403

²¹ Codes ATC R03AL03, R03AL04, R03AL05 et R03AL06

²² vilantérol + uméclidinium: ANORO

²³ indicatérol + glycopyrronium: ULTIBRO

²⁴ formotérol + aclidinium: DUAKLIR, remboursable depuis le 1.4.2016

²⁵ olodatérol + glycopyrronium: SPIOLTO, remboursable depuis le 1.5.2016

²⁶ Code ATC R03BB01

²⁷ ipratropium : ATROVENT, NEBU-TROP



La sous-classe des anticholinergiques à longue durée d'action (LAMA) :

Tableau 10. Nombres de patients avec LAMA

2015	Nombres de patients avec LAMA (N)					
LAMA ²⁸	67.163					
	≤ 40 ans			> 40 ans		
	374			66.789		
	≤ 90 DDD	90<DDD<360	≥ 360 DDD	≤ 90 DDD	90<DDD<360	≥ 360 DDD
	164	179	31	12.651	33.254	20.884
molécules :						
tiotropium ²⁹	53.861					
aclidinium ³⁰	2.477					
glycopyrronium ³¹	11.734					
uméclidinium ³²	308					

Les corticostéroïdes inhalés (ICS) sans nébulisation :

Tableau 11. Nombres de patients avec ICS sans nébulisation

2015	Nombres de patients avec ICS sans nébulisation (N)					
ICS sans nébulisation ³³	284.135					
	≤ 40 ans			> 40 ans		
	155.756			128.379		
	≤ 90 DDD	90<DDD<360	≥ 360 DDD	≤ 90 DDD	90<DDD<360	≥ 360 DDD
	150.781	4.891	84	110.310	16.714	1.355

Les corticostéroïdes inhalés (ICS) avec nébulisation (suspensions) :

Tableau 12. Nombres de patients avec ICS et nébulisation

2015	Nombres de patients avec ICS et nébulisation (N)					
ICS avec nébulisation ³⁴	209.240					
	≤ 40 ans			> 40 ans		
	131.602			77.638		
	≤ 90 DDD	90<DDD<360	≥ 360 DDD	≤ 90 DDD	90<DDD<360	≥ 360 DDD
	130.224	1.323	55	72.297	4.595	746

²⁸ Codes ATC R03BB04, R03BB05, R03BB06 et R03BB07

²⁹ tiotropium: SPIRIVA

³⁰ aclidinium: BRETARIS

³¹ glycopyrronium: SEEBRI

³² uméclidinium: INCRUSE

³³ Codes ATC R03BA01 béclométasone, R03BA02 partim budésonide, R03BA05 partim fluticasone propionate, R03BA08 cyclésonide en R03BA09 fluticasone furoate

³⁴ Codes ATC R03BA02 partim budésonide et R03BA05 partim fluticasone propionate



i.8.4. Omalizumab XOLAIR

Le conditionnement d'omalizumab 150 mg est remboursable depuis le 1.6.2015 en dehors de la pneumologie, notamment pour des situations graves d'urticaire spontanée chronique. Pour cette raison, les données pour l'année 2015 ont été extraites sur base de la première ordonnance faite par un pneumologue, et non par un dermatologue ni interniste.

Tableau 13. Xolair 2013-2015

XOLAIR 75-mg et 150-mg	2013	2014	2015
Nombre de patients	476	568	658
Nombre de DDD ³⁵	116.438	141.741	177.520
Coût INAMI (millions €)	4,8	5,9	6,8

Pour l'année 2015, la répartition suivante selon les tranches d'âge a été faite : < 12 ans ; 13-18 ans ; 19-40 ans ; > 40 ans.

Tableau 14. Xolair 2015 - tranches d'âge

XOLAIR 75-mg en 150-mg Jaar 2015	< 12 ans	13 – 18 ans	19 – 40 ans	> 40 ans
Nombre de patients	1	22	140	495
Nombre de conditionnements sur base du nombre de conditionnements par patient/an :				
- 1 – 6/an	0	6	74	214
- 7 – 13/an	0	32	271	713
- > 13/an	27	818	3.802	15.176
Nombre de DDD	211	7.102	34.748	135.459
Coût INAMI (millions €)	< 0,0	0,3	1,3	5,2

Une recherche de données est actuellement en cours à l'Agence Intermutualiste pour rechercher le nombre d'hospitalisations - sur base anonyme - des patients traités par omalizumab. Cette recherche a été initiée à la demande du Bureau de la Commission de Remboursement des Médicaments et du Cabinet des Affaires Sociales. Du tableau précédent, il ressort que 495 patients avaient plus de 40 ans ; 303 patients (ou 28 %) des prescriptions ont lieu chez des patients de plus de 60 ans.

³⁵ L'OMS prend comme DDD dose journalière 16 mg d'omalizumab, qui est utilisé comme unité de calcul.



i.8.5. Comparaison internationale

A partir des données pharmaceutiques de l'OCDE, une comparaison des données belges de Pharmanet aux données d'autres pays est possible. La dernière année qui permet une telle comparaison est l'année 2014. Pour la classe des bronchodilatateurs (R03) le volume d'utilisation est exprimé, en se basant chaque fois sur les DDD de chaque molécule administrée, en DDD par 1.000 habitants par jour, ce qui est un paramètre adéquat pour une comparaison internationale.

En 2014, le volume de consommation dans les pays européens ci-dessus était le suivant :

Tableau 15. Bronchodilatateurs : Nombre de DDD/1.000 habitants/jour en Europe

Bronchodilatateurs R03 Pays	Nombre de DDD/1.000 habitants/jour
Royaume-Uni	94,7 (estimation)
Finlande	69,2
Norvège	63,6
Pays-Bas	60,0
Danemark	58,9
<u>Belgique</u>	<u>52,8</u>
Suède	52,4
Allemagne	50,9
Grèce	50,1
Espagne	47,4
Tchéquie	46,7
Hongrie	42,0
Slovaquie	41,2
Islande	41,1
Italie	40,4
Slovénie	39,6
Portugal	29,3
Luxembourg	24,3 (estimation)
Estonie	23,4
Autriche	20,9

i.8.6. Addendum: Utilisation d'azithromycine

Le volume d'utilisation d'azithromycine est donné ci-dessous, avec une attention particulière à l'usage chronique des cas de BPCO. Il s'agit aussi bien du ZITROMAX que de ses nombreux génériques ayant l'azithromycine comme principe actif. Plusieurs génériques ont été admis au remboursement en 2014.

**Tableau 16.** Utilisation d'azithromycine 2013-2015

azithromycine 250-mg et 500-mg	2013	2014	2015
Nombre de patients	218	4.898	11.690
Nombre de DDD ³⁶	2.800	121.430	615.380
Coût INAMI (€)	3.386	143.899	593.907

Pour l'année 2015, une répartition selon l'âge a été effectuée : patients de moins de 40 ans versus ceux âgés d'au moins 40 ans.

Tableau 17. Utilisation d'azithromycine : répartition selon l'âge

azithromycine 250-mg et 500-mg Année 2015	≤ 40 ans	> 40 ans
Nombre de patients	2.567	9.123
Nombre de DDD avec le nombre de DDD/patient/an :		
- < 30/an	20.680	55.570
- 30 – 100/an	22.640	171.160
- 101 – 180/an	23.790	168.110
- 181 – 365/an	31.260	84.550
- > 365/an	20.520	17.100
Nombre de DDD	118.890	496.490
Nombre de conditionnements	5.989	27.461
Coût INAMI (€)	113.321	480.586

i.8.7. Discussion et conclusion

1. En 10 ans, la proportion d'utilisateurs de bronchodilatateurs est passée de 10 % à 15 % de la population belge. Cette augmentation considérable pose question, ces médicaments aisés à prescrire sont-ils toujours prescrits en cas d'obstruction bronchique.
2. Sous-classes avec bêta2-mimétiques
Les SABA (4 % de la population) sont surtout utilisés par de jeunes patients, le plus souvent pour des périodes courtes. Les LABA en monothérapie sont relativement peu prescrits (0,5 % de la population) par rapport aux associations fixes LABA+ICS (7 % de la population). Les LABA+ICS sont surtout utilisés par des patients âgés, le plus souvent pour des périodes courtes. Le nombre de patients traités par SABA+SAMA reste stable avec 300.000 patients ; la nouvelle classe de LABA+LAMA (moins de 20.000 patients) s'ajoute à ceux-ci.
3. Les sous-classes sans bêta2-mimétiques
Nous nous limitons à une discussion des sous-classes telles quelles, non en relation avec une prise concomitante de SABA ou LABA. Les SAMA (270.000 patients) sont utilisés brièvement, et plus par des jeunes que par des âgés. La sous-classe récente des LAMA (70.000 patients) semble être réservée exclusivement à des patients âgés, qui les utilisent

³⁶ L'OMS prend comme DDD dose journalière 300 mg pour un traitement oral à base d'azithromycine, qui est utilisé comme unité de calcul.



pendant au moins 6 mois par an. Cinq % de la population prend un ICS, avec une légère prépondérance pour les conditionnements sans nébulisation. L'utilisation des ICS se limite, globalement, à des périodes de moins de 6 mois par an.

4. Le XOLAIR est utilisé de plus en plus ces dernières années chez des patients asthmatiques, notamment par injection chez des patients âgés.
5. L'utilisation belge des bronchodilatateurs (R03) est aussi élevée que celle des pays scandinaves et des Pays-Bas. Les pays européens méridionaux ont, en général, une utilisation moindre dans cette même comparaison internationale.
6. L'utilisation belge d'azithromycine est en augmentation, de quelques centaines de patients jusqu'à dix mille aujourd'hui. L'utilisation est nettement d'ordre chronique.

Références

- Folia Pharmacotherapeutica. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique – Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie.
- Organisation for Economic Co-operation and Development. Statistics on Pharmaceutical consumption. <http://stats.oecd.org>
- Albert RK et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. The New England Journal of Medicine 2011;365:689-698.



Conclusions

Après avoir étudié la littérature et entendu les exposés des experts lors de la réunion de consensus du 11 mai 2017, le jury est parvenu aux conclusions suivantes :

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

1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

1.1.1. Que disent les guides de pratique ?

1.1.1.1. Asthme

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 :

- implication (empowerment) du patient, prise de décision partagée (shared decision making)
- Prendre le coût en considération
- 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) pour l'asthme



1.1.1.2. BPCO

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.

1.1.2. Que disent les études ?

1.1.2.1. 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 1.1.1.1. Guides de pratique). Diverses interventions visant à améliorer l'observance à la médication de l'asthme ont été étudiées. Ces interventions concernent des médications 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. (Moullec 2012, Barnes 2015)

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 (Hui 2016, Ahmed 2016).

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 (Tran 2014, Foster 2014, Yasmin 2016).

Les preuves font défaut au sujet de la thérapie cognitive comportementale visant à améliorer l'observance thérapeutique dans l'asthme (Kew 2016b).

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 (Pande 2013, Benavides 2009, Olivera 2016).

1.1.2.2. Améliorer l'observance thérapeutique dans la BPCO

Sur base des références suivantes : Bryant 2013, Pinnock 2013, Leiva-Fernandez 2014, Tommelein 2014, Wei 2014.

La plupart des interventions visant à améliorer l'observance thérapeutique à la médication dans la BPCO évoquées dans les RCT incluses sont multifactorielles (éducation concernant la maladie, les 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 critère 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 enregistrerait l'observance thérapeutique. Ce système n'est pas utilisé dans un contexte clinique.

1.2. Avis de l'expert (Artoisenet 2017)

1.2.1. Comme évaluer l'observance ?

Vérifier l'observance et surtout l'évaluer représente un moyen d'instaurer avec le patient un travail autour de cette préoccupation, au-delà de la simple identification par le soignant du patient non observant.

De nombreuses méthodes existent pour évaluer l'observance (Dekhuijzen 2007), qu'elles soient directes ou indirectes :

- Carnets de suivi quotidien de la prise du médicament
- Relevé de consommation (ex : prescriptions délivrées par l'officine ouverte au public en promouvant l'utilisation du Dossier Pharmaceutique Partagé auprès des patients)
- Techniques de comptage des médicaments (nombre de jours couverts) ou pesée des dispositifs d'inhalation
- Questionnaires - anamnèse auprès du patient
- Dispositif électronique intégré (ex : « SmartMist » qui enregistre date + heure de prise)
- Prise du médicament observée par un tiers
- Observation de la technique d'utilisation (+/- outils éducationnels) et fiches d'évaluation
- Mesure de la qualité de vie, évaluation des symptômes, ACT (Asthma Control Test), recours aux corticoïdes oraux/bronchodilatateurs en nébulisation/antibiotiques, visites aux urgences, hospitalisations, journées d'absence au travail...

Concernant les entretiens avec les patients, toutes les études s'attachent à souligner l'importance de la formulation des questions : celles-ci doivent être ouvertes, non culpabilisantes et permettre au patient de se replacer dans sa vie quotidienne. Il n'est toutefois pas toujours aisé de détecter un défaut d'observance. Certains questionnaires (dont celui de Morisky-Green (Morisky 1986)) ont été développés pour aider le soignant dans cette démarche et parfois adaptés pour certaines maladies chroniques (ex : Girerd et hypertension artérielle en 2001 (Girerd 2001)). Plus récemment, Plaza et al. (Plaza 2016) ont développé un questionnaire d'adhérence aux dispositifs d'inhalation adapté pour les patients asthmatiques et BPCO (tableau 18).



TABLEAU 18. Questionnaire d'adhérence (Plaza 2016)

An erratic and deliberate non-adherent behavioral pattern was defined in the presence of scores ≤ 24 for items #1 to #5 and items #6 to #10, respectively. The unwitting pattern was defined in the presence of a score 1 in at least one of the #11 or #12 items of the questionnaire.

TABLE 1. DESCRIPTION OF TEST OF THE ADHERENCE TO INHALERS (TAI) QUESTIONNAIRE

<i>Patient domain: questions, responses (scores)</i>					Score
1. During the last 7 days, how many times did you forget to take your usual inhalers?					
All (1)	More than half (2)	Approximately a half (3)	Less than half (4)	None (5)	1 to 5
2. Do you forget to take inhalers?					
Always (1)	Mostly (2)	Sometimes (3)	Rarely (4)	Never (5)	1 to 5
3. When you feel good about your illness, do you stop taking your inhalers?					
Always (1)	Mostly (2)	Sometimes (3)	Rarely (4)	Never (5)	1 to 5
4. When you are on vacation or weekend, do you stop taking your inhalers?					
Always (1)	Mostly (2)	Sometimes (3)	Rarely (4)	Never (5)	1 to 5
5. When you are nervous or sad, do you stop taking your inhalers?					
Always (1)	Mostly (2)	Sometimes (3)	Rarely (4)	Never (5)	1 to 5
6. Do you stop taking your inhalers because of fear of side effects?					
Always (1)	Mostly (2)	Sometimes (3)	Rarely (4)	Never (5)	1 to 5
7. Do you stop taking your inhalers because of considering they are useless to treat your condition?					
Always (1)	Mostly (2)	Sometimes (3)	Rarely (4)	Never (5)	1 to 5
8. Do you take fewer inhalations than those prescribed by your doctor?					
Always (1)	Mostly (2)	Sometimes (3)	Rarely (4)	Never (5)	1 to 5
9. Do you stop taking your inhalers because you believe they interfere with your everyday or working life?					
Always (1)	Mostly (2)	Sometimes (3)	Rarely (4)	Never (5)	1 to 5
10. Do you stop taking your inhalers because you have difficulties to pay them?					
Always (1)	Mostly (2)	Sometimes (3)	Rarely (4)	Never (5)	1 to 5
<i>Health care professional domain: questions, responses (scores)</i>					
11. Does the patient remember the prescribed regimen (dose and frequency)? (checking the medical record)					
No (1)	Yes (2)				1 or 2
12. The technique of using the evaluated inhaler device by the patient is* (checking the inhalation technique)					
With critical mistakes (1)	Without critical mistakes (2)				1 or 2

*Critical mistakes: 1. Pressure metered dose inhalers (pMDIs): do not remove the cover, do not hold the inhaler in a vertical position, firing the device before beginning inspiration, inhalation stopped, inhalation too fast, incorrect insertion of MDI into the inhaler camera, several device firing in the same inhalation, no breath hold after inhalation, cough during inhalation. 2. Dry power inhalers (DPIs): do not open the inhaler, do not prime properly, place the device down after preparation of the dose (before inhalation), blow into the device before inhalation, inhalation not deeply and forcefully, no breath hold after inhalation.

1.2.2. Comment améliorer l'observance ?

Malgré la richesse de la littérature, peu d'interventions spécifiques ont permis de démontrer un bénéfice en termes d'observance et un impact simultané objectif sur une pathologie chronique étudiée.

Nieuwlaat et al. ont publié en 2014 une revue Cochrane (Nieuwlaat 2014) des interventions ciblées sur la promotion de l'adhésion à des traitements prolongés (dont l'asthme et la BPCO). Les caractéristiques et effets des interventions varient entre les études. Plusieurs interventions ont démontré une efficacité dans les pathologies chroniques (ex : support renforcé de l'entourage, éducation/conseils par des pharmaciens, support quotidien au traitement), mais on ne sait pas actuellement comment améliorer l'adhésion de manière constante pour obtenir le bénéfice total des traitements.

A la lumière des résultats publiés, l'objectif « améliorer l'observance » des patients asthmatiques ou BPCO semble difficile à mettre en œuvre. Cependant, plusieurs pistes d'actions se dégagent.



1.2.2.1. Identification des freins à l'observance

La mauvaise observance d'un traitement peut-être répartie en 2 catégories : non intentionnelle et intentionnelle. On parle de mauvaise observance non intentionnelle lorsque le patient n'a pas bien compris son traitement (il a mal compris le schéma médicamenteux prescrit ou il utilise de manière incorrecte son dispositif d'inhalation). Le terme « intentionnel » signifie que la patient a bien compris en quoi consiste son traitement, mais ne se conforme pas correctement aux instructions reçues. Une fois la cause identifiée, celle-ci rendra la mise en place d'une (ou plusieurs) intervention(s) plus aisée (ex : patient qui oublie souvent de faire son aérosol et instauration d'un système de rappel).

1.2.2.2. Informations du patient

Les données publiées dans la littérature démontrent clairement qu'une bonne formation engendre une meilleure observance du traitement (Brocklebank 2001), tant en ce qui concerne le respect de la fréquence des prises que le recours à une technique d'inhalation adéquate.

Divers canaux de communication (informations orales, écrites, vidéo de formation) peuvent être utilisés. Il semblerait que les informations écrites seules soient insuffisantes, d'où l'intérêt de les associer à d'autres types d'informations. Internet regorge également d'outils permettant d'améliorer l'observance thérapeutique et l'utilisation des traitements inhalés (ex : brochure d'informations sur la pathologie, fiches d'information par type de dispositif, vidéo de démonstration...).

Des séances d'information/consultation organisées en groupe ou de manière individuelle (avec ou sans un proche) et données par un médecin, un pharmacien et/ou un infirmier peuvent également participer à améliorer l'observance du patient (Garcia-Aymerich 2007, Jarab 2012).

1.2.2.3. Education thérapeutique du patient

L'éducation thérapeutique est incontournable pour encourager les patients dans des attitudes favorables vis-à-vis de leur thérapeutique et pour leur permettre de gérer de manière autonome leur maladie et leurs traitements. Dans le cadre de l'asthme et de la BPCO, l'éducation thérapeutique consiste notamment à faire comprendre au patient sa maladie et son traitement, notamment l'intérêt du traitement de fond et du traitement de la crise. Il est aussi important qu'il apprenne à reconnaître précocement les symptômes d'alarme (crise d'asthme ou exacerbation de BPCO) et comment les gérer. Les techniques d'inhalation doivent également être expliquées oralement, contrôlées et démontrées régulièrement.

Les pharmaciens ont un impact positif sur divers objectifs cliniques dans l'asthme (pourcentage de patients contrôlés, score du test de contrôle, sévérité et symptômes) (Garcia-Cardenas 2016). Dans la BPCO, l'engagement du pharmacien comme prestataire de soins dans le cadre d'une prise en charge intensifiée et structurée conduit à une meilleure utilisation des médicaments inhalés, à une meilleure observance/connaissance du traitement et peut-être aussi à une diminution des hospitalisations pour exacerbations (Jarab 2012, Tommelein 2014, Khdour 2009). Depuis octobre 2013 en Belgique, des Entretiens d'accompagnement de Nouvelle Médication (ENM) ont vu le jour pour les patients asthmatiques se présentant en officine ouverte au public avec une prescription pour un corticoïde inhalé. Il s'agit d'une prestation pharmaceutique rémunérée (mais gratuite pour le patient) qui aide à l'adhésion au traitement et qui se situe en aval du travail et de la compétence du médecin (pneumologue ou généraliste) dans une approche centrée sur le patient. Malgré les forces et les opportunités de ce projet, certaines faiblesses et menaces l'empêchent actuellement de s'épanouir pleinement (tableau 19) (Matthé 2015). En 2017, avec la mise en place des Entretiens de Bon Usage des Médicaments (BUM), le champ d'action du pharmacien d'officine s'élargira non seulement à la



prise en charge des patients chroniques souffrant d'asthme ou de BPCO, mais aussi aux patients dont l'observance est sous-optimale (« BUM adhésion thérapeutique »). Il semble, par contre, primordial d'augmenter l'information quant à l'existence, les modalités pratiques et le contenu de ce(s) projet(s).

TABLEAU 19. Points de vue des médecins généralistes et des pneumologues sur l'entretien d'accompagnement de nouvelle médication pour les patients asthmatiques : une enquête qualitative. (Matthé 2015)

Forces	Faiblesses
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Utilité pour le patient : Meilleure technique d'inhalation Meilleure observance thérapeutique 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Information insuffisante du médecin généraliste ▪ Mission de base du pharmacien ▪ Manque de communication ▪ Honoraire trop élevé ▪ Hors des compétences du pharmacien ▪ Critères d'inclusion peu clairs et limités ▪ Pas de formation complémentaire nécessaire
Opportunités	Menaces
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Transmission du compte-rendu au médecin via Hector® ou MediBridge® ▪ Fin de l'obligation de rendez-vous pour l'ENM ▪ Clarification du diagnostic : <ul style="list-style-type: none"> - Mention du diagnostic sur la prescription - Dossier médical centralisé - ENM uniquement sur prescription ▪ Elargissement des critères d'inclusion ▪ Formation continue comme condition à l'ENM ▪ Favoriser la concertation médico-pharmaceutique 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Risque de donner un conseil en contradiction avec celui du médecin ▪ Besoin de temps, de personnel et de matériel ▪ Manque de motivation du patient et du pharmacien ▪ Risque de compromettre la relation entre le médecin et le pharmacien

1.2.2.4. Formation des soignants

Il est essentiel que non seulement les patients, mais également les professionnels de la santé soient formés aux connaissances et aux techniques d'inhalation. Ils sont tous concernés (médecins, pharmaciens, infirmières et kinésithérapeutes) et ils doivent également être sensibilisés et/ou formés à prodiguer une meilleure éducation thérapeutique dans le domaine de l'asthme et de la BPCO. Une bonne collaboration avec le patient, des aptitudes à la communication et la prise de conscience des barrières susceptibles d'empêcher une bonne observance constituent des compétences indispensables pour être à même d'assurer une formation optimale (Foster 2016).

D'autres professionnels peuvent également intervenir en fonction de la nature des compétences à développer par le patient : dispensateur de soins à domicile, tabacologue, médecin du travail, ergothérapeute...

1.2.2.5. Amélioration de la communication

La communication est indispensable pour assurer la continuité des soins. Cela s'applique aux relations entre soignants (pneumologues, médecins généralistes, médecins spécialistes, pharmaciens, infirmiers...), mais également avec le patient. Celui-ci doit être consulté/impliqué lors de chaque adaptation de son traitement (ex : ne pas changer de dispositif sans en avoir discuté auparavant avec lui). Il est important de mettre en place des initiatives (ou de les utiliser si elles existent déjà) permettant d'améliorer la communication et le transfert d'informations lors des étapes connues pour être « critiques », comme par exemple lors d'un changement de médecin/pharmacien ou lors des transitions entre différents milieux de soins (ex : entre le domicile et l'hôpital) (Spinewine



2010). Des plateformes Web et/ou des applications permettant d'informer, d'éduquer, de monitorer et de communiquer pourraient avoir un effet positif sur l'observance thérapeutique des patients. La coopération entre le médecin généraliste et le pharmacien peut, elle aussi, avoir une influence positive sur le traitement des affections chroniques.

1.2.2.6. Evaluation régulière

Avec le temps, le degré d'observance diminue et le risque d'introduction par le patient de nouvelles erreurs dans l'utilisation des dispositifs augmente. Il est donc important de refaire régulièrement (et à chaque fois que l'occasion se présente) le point avec le patient sur son degré d'adhésion ainsi que sur sa technique d'inhalation (GPC GINA 2017).

Il y a encore un énorme potentiel d'amélioration pour favoriser l'observance des patients souffrant d'asthme ou de BPCO. L'amélioration de la prise en charge thérapeutique devra immanquablement passer par une innovation sociétale, à savoir l'amélioration du système de soins (ex : campagnes de sensibilisation, mise en place de programmes d'éducation thérapeutique, élargissement de l'ENM, séances éducatives...) tout en renforçant la collaboration entre soignants.

1.2.3. Quels sont les indicateurs à utiliser, pour quels acteurs ?

Cette question n'a pas trouvé de réponse dans les textes des experts.

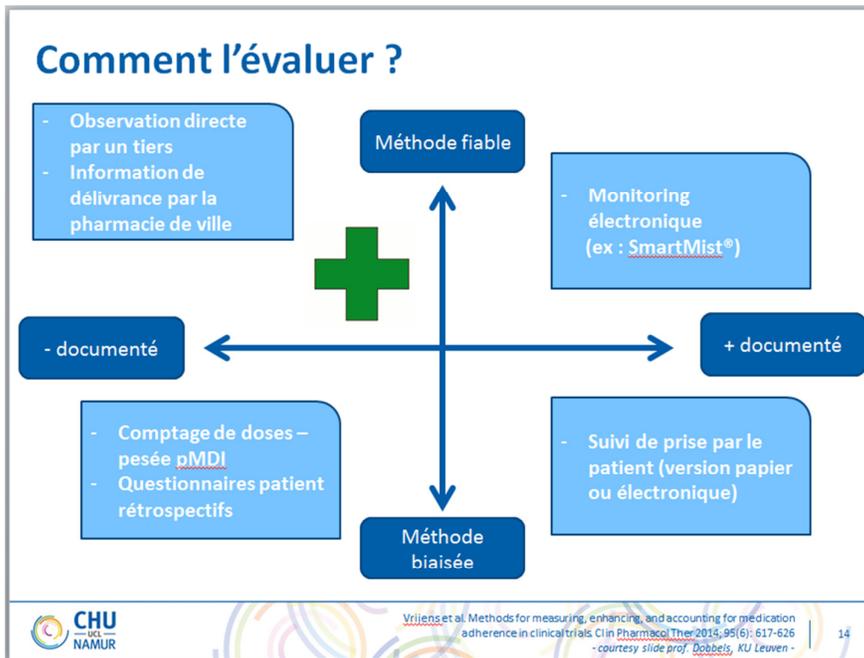
Au cours de la réunion de consensus, un expert (Brusselle) a donné la réponse suivante : un suivi d'un test de contrôle des symptômes et de la fréquence d'utilisation des bronchodilatateurs à courte durée d'action devrait fournir une indication concernant l'effet des interventions sur le contrôle de l'asthme.

1.3. Conclusion du jury

Le manque d'observance thérapeutique reste un problème important. Selon un rapport de l'OMS, le nombre de patients atteints d'une maladie chronique et suivant leur traitement comme il se doit n'atteint que 50 %. Cette baisse d'observance thérapeutique entraîne différents effets négatifs d'un point de vue clinique et économique, non seulement au niveau individuel, mais aussi pour la société (baisse de la qualité de vie, morbidité accrue, augmentation des dépenses relatives aux soins de santé, augmentation du nombre d'hospitalisations...). *(Avis d'expert)*

1.3.1. Comment évaluer l'observance thérapeutique ?

Il existe différentes méthodes, directes et indirectes, pour évaluer l'observance thérapeutique, par exemple contrôler les ordonnances et l'usage de médicaments (ex. les médicaments qui ont été délivrés en pharmacie), interroger le patient, observer la technique d'inhalation, soumettre un questionnaire validé à propos des symptômes (ACT,...),....



(Source : présentation Artoisenet)

Pour obtenir un bon aperçu de l'observance thérapeutique, la collaboration entre les divers prestataires de soins (médecins, pharmaciens, infirmiers...) et l'implication et la contribution du patient sont primordiales, éventuellement via un réseau numérique (*GPC, forte recommandation, Grade C*).

Plusieurs GPC (ERS/ATS 2014, GINA 2016, SIGN/BTS 2016) recommandent de se baser sur des questions empathiques pour évaluer l'observance thérapeutique.

Un questionnaire spécifique pour l'évaluation de l'observance thérapeutique des médicaments inhalés est disponible pour l'asthme et la BPCO (*avis d'expert, forte recommandation*).



TABLEAU 18. Questionnaire d'adhérence (Plaza 2016)

An erratic and deliberate non-adherent behavioral pattern was defined in the presence of scores ≤ 24 for items #1 to #5 and items #6 to #10, respectively. The unwitting pattern was defined in the presence of a score 1 in at least one of the #11 or #12 items of the questionnaire.

TABLE 1. DESCRIPTION OF TEST OF THE ADHERENCE TO INHALERS (TAI) QUESTIONNAIRE					
<i>Patient domain: questions, responses (scores)</i>					Score
1. During the last 7 days, how many times did you forget to take your usual inhalers?					
All (1)	More than half (2)	Approximately a half (3)	Less than half (4)	None (5)	1 to 5
2. Do you forget to take inhalers?					
Always (1)	Mostly (2)	Sometimes (3)	Rarely (4)	Never (5)	1 to 5
3. When you feel good about your illness, do you stop taking your inhalers?					
Always (1)	Mostly (2)	Sometimes (3)	Rarely (4)	Never (5)	1 to 5
4. When you are on vacation or weekend, do you stop taking your inhalers?					
Always (1)	Mostly (2)	Sometimes (3)	Rarely (4)	Never (5)	1 to 5
5. When you are nervous or sad, do you stop taking your inhalers?					
Always (1)	Mostly (2)	Sometimes (3)	Rarely (4)	Never (5)	1 to 5
6. Do you stop taking your inhalers because of fear of side effects?					
Always (1)	Mostly (2)	Sometimes (3)	Rarely (4)	Never (5)	1 to 5
7. Do you stop taking your inhalers because of considering they are useless to treat your condition?					
Always (1)	Mostly (2)	Sometimes (3)	Rarely (4)	Never (5)	1 to 5
8. Do you take fewer inhalations than those prescribed by your doctor?					
Always (1)	Mostly (2)	Sometimes (3)	Rarely (4)	Never (5)	1 to 5
9. Do you stop taking your inhalers because you believe they interfere with your everyday or working life?					
Always (1)	Mostly (2)	Sometimes (3)	Rarely (4)	Never (5)	1 to 5
10. Do you stop taking your inhalers because you have difficulties to pay them?					
Always (1)	Mostly (2)	Sometimes (3)	Rarely (4)	Never (5)	1 to 5
<i>Health care professional domain: questions, responses (scores)</i>					
11. Does the patient remember the prescribed regimen (dose and frequency)? (checking the medical record)					
No (1)			Yes (2)		1 or 2
12. The technique of using the evaluated inhaler device by the patient is* (checking the inhalation technique)					
With critical mistakes (1)			Without critical mistakes (2)		1 or 2

*Critical mistakes: 1. Pressure metered dose inhalers (pMDIs): do not remove the cover, do not hold the inhaler in a vertical position, firing the device before beginning inspiration, inhalation stopped, inhalation too fast, incorrect insertion of MDI into the inhaler camera, several device firing in the same inhalation, no breath hold after inhalation, cough during inhalation. 2. Dry power inhalers (DPIs): do not open the inhaler, do not prime properly, place the device down after preparation of the dose (before inhalation), blow into the device before inhalation, inhalation not deeply and forcefully, no breath hold after inhalation.

Chaque méthode présente des avantages et des inconvénients. L'idéal est de combiner plusieurs méthodes (en fonction de chaque situation individuelle) pour obtenir un aperçu détaillé de l'observance thérapeutique du patient (*avis d'expert*).

1.3.2. Comment améliorer l'observance thérapeutique ?

La plupart des interventions destinées à améliorer l'observance thérapeutique sont multifacettaires et se concentrent sur divers aspects du traitement. Une amélioration de l'observance thérapeutique est souvent constatée de manière subjective par le patient, mais elle n'est pas toujours confirmée par des paramètres cliniques mesurables et objectifs (Moullec 2012, Barnes 2015).

La littérature montre que, pour les patients atteints de BPCO, la plupart des interventions ont entraîné une amélioration de l'observance thérapeutique, avec parfois à la clé une diminution des hospitalisations (Bryant 2013, Tommelein 2014, Jarab 2012, Khmour 2009).

Plusieurs mesures peuvent être mises en place. Une intervention plus ciblée peut être lancée en cherchant à déterminer les raisons expliquant la non-observance thérapeutique (*avis d'expert, forte recommandation*).



Les données de la littérature indiquent que des informations et une formation de qualité permettraient d'améliorer l'observance thérapeutique du patient (Brocklebank 2001, Garcia-Aymerich 2007, Jarab 2012). (*GRADE C, forte recommandation*)

Les ressources présentées par les experts et par la littérature incluent notamment les connaissances des dispensateurs de soins sur les différents dispositifs disponibles, mais aussi des recommandations homogènes sur les techniques inhalatoires.

Informé et éduqué le patient sont des tâches importantes : prévoir une session d'information pour le patient, adaptée à sa situation (et donc individuelle) et une formation pour lui apprendre les techniques inhalatoires (ex. Via checklist) contribuent à maintenir une bonne observance thérapeutique. Tous les dispensateurs de soins doivent répéter le message et les informations (*GRADE C, forte recommandation*).

Exemples de sessions d'informations pour le patient : lui fournir des explications sur la technique d'inhalation selon le type de dispositif, telles qu'elles sont proposées par la Société belge des Infirmiers en Pneumologie. Elles sont disponibles [ici](#).

Une intervention du pharmacien peut être utile pour améliorer les techniques inhalatoires des patients asthmatiques, mais il est nécessaire d'effectuer davantage d'études pour évaluer l'impact sur les critères cliniques et sur l'observance thérapeutique (Pande 2013, Benavides 2009, Olivera 2016). Dans la BPCO, l'engagement du pharmacien comme prestataire de soins dans le cadre d'une prise en charge intensifiée et structurée conduit à une meilleure utilisation des médicaments inhalés, à une meilleure observance/connaissance du traitement et peut-être aussi à une diminution des hospitalisations pour exacerbations (Jarab 2012, Tommelein 2014, Khdour 2009).

Le suivi d'un test de contrôle des symptômes et de la fréquence d'utilisation des bronchodilatateurs de courte durée devrait fournir une indication sur l'effet de ce type d'interventions sur le contrôle de l'asthme (avis d'expert).

Il est important de lancer des initiatives ou de mettre à profit les initiatives existantes qui améliorent la communication et l'échange d'informations entre les différents dispensateurs de soins (Spinewine 2010). (*GRADE C, forte recommandation*)

Sur la base du conseil de l'expert, le jury recommande de renforcer la collaboration entre les dispensateurs de soins et de mettre en place un dossier patient centralisé contenant toutes les informations pertinentes et pouvant être partagé entre les différents soignants. (*Forte recommandation*)

Le jury estime que les ressources électroniques actuelles doivent être utilisées et exploitées au maximum (eHealth, Vidis, Sumehr, Vitalink, Gedeeld Farmaceutisch Dossier,...). (*Forte recommandation*)

1.3.3. Quels indicateurs pour quels acteurs ?

Le jury rejoint la réponse orale apportée par un expert (Brusselle) : le suivi d'un test de contrôle des symptômes et de la fréquence d'utilisation des bronchodilatateurs à courte durée d'action devrait donner une indication concernant l'effet des interventions sur le contrôle de l'asthme. Tous les acteurs/dispensateurs de soins concernés ont un rôle à y jouer.



2. Concernant l'asthme et la BPCO : observance thérapeutique

Quelle est l'importance du type de dispositif d'administration dans l'observance thérapeutique ?

2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

2.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Pas d'information.

1.1.2. Que disent les études ?

Sur base des références suivantes : Broeders 2009, Vincken 2010, Broeders 2011, Laube 2011.

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'apprendre au patient 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.

2.2. Avis de l'expert (Artoisenet 2016)

2.2.1. Dispositifs d'inhalation

En quelques années, le marché belge a vu augmenter fortement son nombre de spécialités pharmaceutiques disponibles pour traiter l'asthme et la BPCO. De nouveaux systèmes d'inhalation ont également été développés et sont venus s'ajouter aux dispositifs existants. Chaque type de dispositif présente des instructions d'utilisation qui lui sont propres, des avantages et inconvénients. Ce large choix de systèmes a, en théorie, l'avantage d'augmenter les chances de choisir un traitement parfaitement adapté au patient. Cependant, les données disponibles indiquent des lacunes fréquentes de connaissances chez les professionnels de la santé et chez les patients en ce qui concerne les techniques de manipulation et d'administration des médicaments inhalés. L'avantage théorique de cette diversité ne se confirme donc pas toujours en pratique.



En général, les systèmes d'inhalation peuvent être groupés en 3 catégories, en fonction de la méthode de dispersion du médicament utilisée. Le tableau 20 reprend les avantages et inconvénients des différents dispositifs.

Tableau 20. Dispositifs d'inhalation : avantages et inconvénients (Modifié et adapté de : Broeders 2009 et Inhalothérapie, Guide pratique à l'usage des dispensateurs de soins, Cathy Lodewijckx et Daniel Schuermans, Editions Acco, 2008)

Type d'inhalateur	Avantages	Inconvénients
pMDI	<ul style="list-style-type: none"> -Dose constante (indépendante de la technique d'inhalation) -Compact, facile à transporter -Approprié pour les situations d'urgence -Compteur de dose sur certains dispositifs -Contamination difficile 	<ul style="list-style-type: none"> -Difficulté d'utilisation (coordination action sur valve et inspiration) -Non utilisable chez les jeunes enfants, personnes affaiblies -Déposition pulmonaire dépendante du flux inspiratoire du patient -Déposition oro-pharyngée élevée (! corticoïdes) -Amorçage nécessaire -Présence de gaz propulseur à effet de serre – «Cold freon effet»* (CFC > HFA) -Pas de compteur de doses sur certains dispositifs
pMDI + chambre	<ul style="list-style-type: none"> -Pas besoin de coordination → adapté pour nourrissons, jeunes enfants, personnes âgées -Augmentation de la déposition pulmonaire -Sédimentation des grosses particules dans la chambre → moins de déposition oro-pharyngée -Approprié pour les situations d'urgence -Signal auditif pour certaines chambres 	<ul style="list-style-type: none"> -Encombrant -Manipulations -Montage -Entretien 1x/semaine (sinon diminution d'efficacité) -Coût supplémentaire
pMDI activé par la respiration (« Autohaler® »)	<ul style="list-style-type: none"> -Dose constante -Compact, facile à transporter -Plus besoin de coordination -Signal auditif (« clic ») -L'appareil se bloque quand il est vide 	<ul style="list-style-type: none"> -Manipulation plus importante -Amorçage (soulever le levier avant chaque prise) -Débit inspiratoire de min 30L/min (jusqu'au « clic ») -Présence de gaz propulseur à effet de serre -Absence de compteur de doses -Disponible pour peu de principes actifs -«Cold freon effet»* (CFC > HFA)
SMI	<ul style="list-style-type: none"> -Vitesse de délivrance du médicament nettement plus faible → facilité d'inspiration → dépôt dans les poumons favorisé -Chambre d'inhalation non nécessaire -Pas d'influence du débit inspiratoire sur la taille des particules 	<ul style="list-style-type: none"> -Montage, manipulations importantes lors de la première utilisation -Amorçage nécessaire -Emission déclenchée par la main → coordination facilitée mais pas éliminée -Nécessité d'administrer plusieurs doses -Disponible pour peu de principes actifs



	<ul style="list-style-type: none"> -Dépôt oro-pharyngé limité -Compact, facile à transporter -Dose constante -Compteur de doses -Absence de gaz propulseur 	
DPI	<ul style="list-style-type: none"> -Compact et portable -Absence de gaz propulseur -Pas de coordination nécessaire, utilisable même par les patients avec troubles de la motricité fine -Présence d'un compteur de doses -Disponible pour la plupart des principes actifs 	<ul style="list-style-type: none"> -Déposition pulmonaire dépendante du flux inspiratoire du patient (doit être important : 30-60 L/min) -Déconseillé pour les enfants < 5 ans, les personnes affaiblies ou avec diminution sévère du débit inspiratoire -Dépôts oro-pharyngés non négligeables -Sensibles à l'humidité -Tous les systèmes ont un mode d'emploi différent -Non approprié pour les situations d'urgence
Nébuliseurs	<ul style="list-style-type: none"> -Participation active du patient moins nécessaire → approprié pour jeunes enfants, patients affaiblis -Pas de coordination nécessaire -Approprié pour les situations d'urgence -Efficace même si faible débit inspiratoire -Possibilité de combiner plusieurs substances actives (! compatibilités) 	<ul style="list-style-type: none"> -Encombrants -Bruyants -Dépendants d'une source d'énergie -Durée d'administration (max 10 minutes) + temps de préparation -Entretien et risque de contamination (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>) -Coût du dispositif et des médicaments

CFC = chlorofluorocarbures ; HFA = hydrofluoroalcanes

*« Cold freon effet » = sensation de froid dans la gorge qui peut interrompre brutalement l'inspiration du patient

SMI : Soft Mist Inhaler (« Respimat® »)

pMDI : pressurised Metered-Dose Inhaler

DPI : Dry Powder Inhaler

2.2.2. Choix du dispositif d'inhalation

Les propriétés du dispositif, la capacité du patient à l'utiliser correctement, les préférences du patient ainsi que les connaissances/aptitudes du médecin doivent être considérées avant de prescrire un système d'inhalation et ce, afin d'en tirer un bénéfice clinique maximal.

Lors de la prescription initiale d'un dispositif, il convient de prendre en compte les éléments suivants (Vincken 2010) :

2.2.2.1. Efficacité et sécurité

Il semble qu'il n'y ait pas de différence cliniquement significative en termes d'efficacité et de sécurité entre les différents dispositifs d'inhalation si les patients utilisent la technique d'inhalation recommandée par le fabricant (Laube 2011).



2.2.2.2. Disponibilité

Quand le médicament ou la classe de médicament est choisi(e), il convient de considérer quels types de dispositifs sont disponibles pour administrer le médicament souhaité.

2.2.2.3. Simplicité d'emploi

Il est important de s'assurer que le dispositif est adapté au patient (âge, capacités respiratoires/physiques/cognitives) et de vérifier avec lui qu'il est capable de l'utiliser correctement. Les erreurs de manipulation ont déjà été décrites dans l'asthme, ainsi que leur association avec un mauvais contrôle de la pathologie. L'étude de Molimard et al. a permis de mettre également en évidence une association entre les erreurs de manipulation dites « critiques » et les exacerbations sévères de BPCO (Molimard 2017).

La figure 1 ci-dessous peut aider le clinicien à choisir un dispositif adapté en fonction des capacités inspiratoires et de coordination du patient.

FIGURE 1. Choix d'un dispositif adapté en fonction des capacités inspiratoires et de coordination du patient (Modifié et adapté de Laube 2011)

Bonne coordination	Mauvaise coordination
<ul style="list-style-type: none">○ Débit inspiratoire \geq 30L/min<ul style="list-style-type: none">○ pMDI +/- chambre○ (pMDI activé par la respiration)○ DPI○ SMI ○ Débit inspiratoire < 30L/min<ul style="list-style-type: none">○ pMDI +/- chambre○ (pMDI activé par la respiration)○ SMI	<ul style="list-style-type: none">○ Débit inspiratoire \geq 30L/min<ul style="list-style-type: none">○ pMDI + CHAMBRE○ pMDI activé par la respiration○ DPI○ (SMI) ○ Débit inspiratoire < 30L/min<ul style="list-style-type: none">○ pMDI+ CHAMBRE○ (pMDI activé par la respiration)○ (SMI)○ Nébuliseur

2.2.2.4. Simplification du schéma thérapeutique

Afin de diminuer le nombre de dispositifs utilisés par le patient, éviter le risque de confusion/erreurs et faciliter le processus de formation, il est parfois utile de prescrire des associations de médicaments dans un seul dispositif combiné ou, à défaut, plusieurs médicaments avec un dispositif d'inhalation identique ou similaire. La fréquence d'administration peut également être un élément à considérer chez certains patients (ex : administration 1x/jour au lieu de 2x/jour) (Bourbeau 2008, Lareau 2010).

2.2.2.5. Coût et remboursement

Afin de limiter les coûts pour le patient et la société, il est important de respecter les conditions de remboursement (lorsqu'il y en a) et, dans la mesure du possible, de prescrire des spécialités qui seront remboursées par l'INAMI.



2.2.2.6. Confiance

Impliquer le patient dans le choix du dispositif est fondamental. Savoir quel système a la préférence du patient (ex : préfère un type de chambre d'inhalation, simplicité d'utilisation, signaux de contrôle auditifs/visuels...) augmente ses chances d'utilisation.

« Le pire dispositif est celui que le patient ne peut/veut pas utiliser. »

2.2.2.7. Connaissance

Il est essentiel que le dispositif choisi soit familier au médecin qui initie la prescription afin que celui-ci puisse fournir des explications et une démonstration pour assurer une utilisation optimale par le patient.

2.3. Conclusion du jury

Il est essentiel d'utiliser correctement le dispositif d'inhalation. Les données des experts (Ninane 2017) montrent que des erreurs d'utilisation surviennent fréquemment et peuvent mener à des exacerbations et à une hospitalisation des patients atteints de BPCO.

Tableau 21. Erreurs du dispositif d'inhalation (Molimard 2017)

TABLE 2 Error summary by system							
	Breezhaler®	Diskus®	Handihaler®	pMDI	Respimat®	Turbuhaler®	Total [#]
Devices n	876	452	598	422	625	420	3393
No error	36.5 (33.3–39.7)	29.2 (25.0–33.4)	10.7 (8.2–13.5)	16.4 (12.8–19.9)	23.0 (19.7–26.3)	30.5 (26.1–34.9)	25.3 (23.6–26.7)
Device-independent errors	53.5 (50.2–56.8)	50.9 (46.3–55.5)	54.8 (50.9–58.8)	53.8 (49.0–58.5)	56.8 (52.9–60.7)	51.9 (47.1–56.7)	53.8 (52.2–55.5)
Device-dependent errors	15.4 (13.0–17.8)	29.2 (25.0–33.4)	75.3 (71.8–78.7)	70.1 (65.8–74.5)	50.6 (46.6–54.5)	32.1 (27.7–36.6)	43.1 (41.5–44.8)
At least one critical error	15.4 (13.0–17.8)	21.2 (17.5–25.0)	29.3 (25.6–32.9)	43.8 (39.1–48.6)	46.9 (43.0–50.8)	32.1 (27.7–36.6)	30.0 (28.5–31.6)

Data are presented as % (95% CI), unless otherwise indicated. pMDI: pressurised metered-dose inhaler. [#]: total number of evaluated devices.

Il existe différents types de dispositifs d'inhalation sur le marché, tous nécessitant une technique spécifique pour fonctionner correctement.

Le jury recommande d'ajuster le choix d'un dispositif d'inhalation en fonction des caractéristiques du patient (*GRADE C, forte recommandation*). Le jury renvoie au ERS/ISAM Task Force Report, également repris par la formation à l'inhalation du groupe de travail ADMIT et proposé par les experts :



FIGURE 1. Choix d'un dispositif adapté en fonction des capacités inspiratoires et de coordination du patient (Modifié et adapté de Laube 2011)

Bonne coordination	Mauvaise coordination
<ul style="list-style-type: none">○ Débit inspiratoire \geq 30L/min<ul style="list-style-type: none">○ pMDI +/- chambre○ (pMDI activé par la respiration)○ DPI○ SMI ○ Débit inspiratoire < 30L/min<ul style="list-style-type: none">○ pMDI +/- chambre○ (pMDI activé par la respiration)○ SMI	<ul style="list-style-type: none">○ Débit inspiratoire \geq 30L/min<ul style="list-style-type: none">○ pMDI + CHAMBRE○ pMDI activé par la respiration○ DPI○ (SMI) ○ Débit inspiratoire < 30L/min<ul style="list-style-type: none">○ pMDI+ CHAMBRE○ (pMDI activé par la respiration)○ (SMI)○ Nébuliseur

Chaque dispositif présente des avantages et des inconvénients, mais il n'existe aucune donnée faisant état d'une différence d'observance thérapeutique entre eux. Nous ne savons donc pas si les divers dispositifs entraîneraient un résultat clinique significativement différent s'ils étaient correctement utilisés (*avis d'expert*).

Selon la recherche dans la littérature du groupe bibliographique, un inhalateur combinant plusieurs médicaments ou le même type d'inhalateur pour différents médicaments pourrait encourager l'observance thérapeutique et diminuer le nombre d'erreurs (Broeders 2009, Vincken 2010, Broeders 2011, Laube 2011).

Le jury conseille de suivre ces recommandations.

Le jury recommande, en se fondant sur l'opinion des experts, d'impliquer le patient dans le choix d'un dispositif et de tenir compte des coûts du traitement.

L'expert recommande aussi de faire appel à des traitements qui sont remboursés par l'Assurance maladie belge.



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

3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.1.1. Efficacité

3.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?

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.

3.1.1.2. Que disent les études ?

3.1.1.2.1. LAMA + CSI versus CSI à dose identique

Summary: meta-analysis					
	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

Bibliographie: Paggiaro 2016

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 retrouvés.



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.

3.1.1.2.1.1. Critère de jugement : VEMS résiduel

Studies	Results	
Anderson 2015 (Ohta 2015, Paggiaro 2014, Bateman 2011, Kerstjens 2015b, Kerstjens 2015a) n= 2.459	MD: 0,14 L (0,10; 0,17)	SS In favour of LAMA + ICS
Paggiaro 2016 n=465	Tiotropium 2,5 mcg +ICS vs ICS Adjusted MD 110 mL (95%CI 38 to 182) Tiotropium 5 mcg+ ICS vs ICS Adjusted MD 122 mL (95%CI 49 to 194)	SS In favour of LAMA+ICS

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.

Le groupe bibliographique a une confiance élevée que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE A)

3.1.1.2.1.2. Critère de jugement : ACQ

Studies	Results	
Anderson 2015 (Kerstjens 2015a, Kerstjens 2015b, Paggiaro 2014) n= 1.916	MD -0,08 (-0,19 to 0,03)	NS
Paggiaro 2016 n=465	Tiotropium 2,5 mcg vs placebo Adjusted MD 0,061 (95%CI -0,071 to 0,194) Tiotropium 5 mcg vs placebo Adjusted MD 0,014 (95%CI -0,118 to 0,146)	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.

Le groupe bibliographique a une confiance élevée que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE A)



3.1.1.2.1.3. Critère de jugement : AQLQ

Studies	Results	
Anderson 2015 (Bateman 2011, Kerstjens 2015a, Kerstjens 2015b) n= 1.713	MD: 0,05 (-0,03; 0,12)	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.

Le groupe bibliographique a une confiance élevée que les résultats des études reflètent l'effet réel.
(GRADE A)

3.1.1.2.1.4. Critère de jugement : Exacerbations nécessitant des corticostéroïdes oraux

Studies	Results	
Anderson 2015 (Bateman 2011, Kerstjens 2015a, Paggiaro 2014) n= 2.277	OR: 0,65 (0,46; 0,93)	SS Favours LAMA + ICS

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.

Le groupe bibliographique a une confiance élevée que les résultats des études reflètent l'effet réel.
(GRADE A)

3.1.1.2.1.5. Critère de jugement : Exacerbations nécessitant une hospitalisation

Studies	Results	
Anderson 2015 (Bateman 2011, Kerstjens 2015a, Kerstjens 2015b, Paggiaro 2014, Ohta 2015) n= 2.562	OR: 0,42 (0.12; 1.47)	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.

Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.
(GRADE B)

3.1.1.2.2. LAMA + CSI versus CSI à dose plus élevée

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Evans 2015	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



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.

3.1.1.2.2.1. Critère de jugement : VEMS résiduel

Studies	Results	
Evans 2015 (Peters 2010)	MD 0,10 L (0,03 to 0,17)	SS Favours LAMA + ICS

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.

Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE B)

3.1.1.2.2.2. Critère de jugement : ACQ

Studies	Results	
Evans 2015 (Peters 2010)	MD -0,18 (-0,34 to -0,02)	SS Favours LAMA + ICS

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.

Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE C)

3.1.1.2.2.3. Critère de jugement : AQLQ

Studies	Results	
Evans 2015 (Peters 2010)	MD 0,10 (-0,07 to 0,27)	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.

Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE C)

3.1.1.2.2.4. Critère de jugement : Exacerbations

Studies	Results	
Evans 2015 (Peters 2010)	OR 0,49 (0,09 to 2,77)	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.

Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE C)

3.1.1.2.3. LAMA + CSI versus LABA + CSI

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Kew 2015a	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

Bibliographie: Wechsler 2015 (BELT)

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 la confiance du groupe bibliographique dans les résultats.

3.1.1.2.3.1. Critère de jugement : VEMS résiduel

Studies	Results	
Kew 2015a (Bateman 2011, Peters 2010, Kerstjens 2015a, Kerstjens 2015b) n= 2.026	MD: 0,05 L (0,01 to 0,09)	SS Favours LAMA + ICS
Wechsler 2015 (BELT) n= 1.070	Between-group difference: 0,020 L (-0,021 to 0,061)	NS

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.

Le groupe bibliographique a une confiance très faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE C (VERY LOW))



3.1.1.2.3.2. Critère de jugement : ACQ

Studies	Results	
Kew 2015a (Kerstjens 2015a, Kerstjens 2015b, Peters 2010) n= 1.764	0,06 (0,00 to 0,13)	NS
Wechsler 2015 (BELT) n= 1.070	Between-group difference: 0,04 (-0,011 to 0,20)	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.

Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.
(GRADE C)

3.1.1.2.3.3. Critère de jugement : AQLQ

Studies	Results	
Kew 2015a (Bateman 2011, Peters 2010, Kerstjens 2015a, Kerstjens 2015b) n= 2.026	MD: -0,12 (-0,18 to -0,05)	SS Favours LABA + ICS
Wechsler 2015 (BELT) n= 1.070	<i>figures not reported</i>	NS

Le groupe bibliographique ne peut pas se 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).

Le groupe bibliographique a une confiance très faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE C (VERY LOW))

3.1.1.2.3.4. Critère de jugement : Nombre d'exacerbations (nécessitant des corticostéroïdes oraux)

Studies	Results	
Kew 2015a (Peters 2010, Kerstjens 2015a) n= 998	OR: 1,05 (0,50 to 2,18)	NS
Wechsler 2015 (BELT) n= 1.070	Rate ratio: 0,90 (0,73 to 1,11)	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.

Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.
(GRADE C)

3.1.1.2.3.5. Critère de jugement : Exacerbations nécessitant une hospitalisation

Studies	Results	
Kew 2015a (Bateman 2011, Peters 2010, Kerstjens 2015a, Kerstjens 2015b) n= 2.026	OR: 0,72 (0,18 to 2,92)	NS
Wechsler 2015 (BELT) n= 1.070	<i>figures not reported</i>	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.

Le groupe bibliographique a une confiance très faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (*GRADE C (VERY LOW)*)

3.1.1.2.3.6. Critère de jugement : Proportion de patients avec au moins une exacerbation

Studies	Results	
Wechsler 2015 (BELT) n= 1.070	difference: 1,8% (-3,1% to 6,8%)	NS

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

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

Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel. (*GRADE C*)

3.1.1.2.4. Trithérapie versus LABA + CSI

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Kew 2016a	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

Bibliography: Ohta 2015

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.



3.1.1.2.4.1. Critère de jugement : VEMS résiduel

Studies	Results	
Kew 2016a (Kerstjens 2012a, Kerstjens 2012b, Ohta 2014) n=1.191	MD 0,07 L (0,02 to 0,13)	SS Favours LAMA + LABA+ICS
Ohta 2015 n=285	Tiotropium 5 mcg vs placebo Adjusted MD: 112 mL (95%CI 18 to 207)	SS Favours tiotropium 5 mcg
	Tiotropium 2,5 mcg vs placebo Adjusted MD: 12 mL (95%CI -82 to 106)	NS for tiotropium 2,5 mcg

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.

Le groupe bibliographique a une confiance élevée que les résultats des études reflètent l'effet réel.
(GRADE A)

3.1.1.2.4.2. Critère de jugement : ACQ

Studies	Results	
Kew 2016a (Kerstjens 2012a, Kerstjens 2012b) n=907	MD -0,13 (-0,23 to -0,02)	SS Favours LAMA + LABA+ ICS

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.

Le groupe bibliographique a une confiance élevée que les résultats des études reflètent l'effet réel.
(GRADE A)

3.1.1.2.4.3. Critère de jugement : AQLQ

Studies	Results	
Kew 2016a (Kerstjens 2012a, Kerstjens 2012b) n=907	MD: 0,09 (-0,03 to 0,20)	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.

Le groupe bibliographique a une confiance élevée que les résultats des études reflètent l'effet réel.
(GRADE A)

3.1.1.2.4.4. Critère de jugement: Nombre de patients avec au moins une exacerbation (nécessitant des corticostéroïdes oraux)

Studies	Results	
Kew 2016a (Kerstjens 2012a, Kerstjens 2012b) n=907	OR: 0,76 (0,57 to 1,02)	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.

Le groupe bibliographique a une confiance élevée que les résultats des études reflètent l'effet réel.
(GRADE A)

3.1.1.2.4.5. Critère de jugement : Nombre d'exacerbations (nécessitant des corticostéroïdes oraux) par patient

Studies	Results	
Kew 2016a (Kerstjens 2012a, Kerstjens 2012b) n=907	Rate ratio: 0,79 (0,53 to 1,17)	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.

Le groupe bibliographique a une confiance élevée que les résultats des études reflètent l'effet réel.
(GRADE A)

3.1.1.2.4.6. Critère de jugement : Exacerbations nécessitant une hospitalisation

Studies	Results	
Kew 2016a (Kerstjens 2012a, Kerstjens 2012b, Ohta 2014) n=1.191	Risk difference: -0,01 (-0,04 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.

Le groupe bibliographique a une confiance élevée que les résultats des études reflètent l'effet réel.
(GRADE A)

3.1.2. Sécurité

3.1.2.1. Que disent les études ?

3.1.2.1.1. Effets indésirables dans les RCTs

3.1.2.1.1.1. LAMA + CSI versus CSI à dose identique

Une méta-analyse de cinq RCT (Anderson 2015) n'a pas trouvé de différence en effets indésirables sévères avec une association de LAMA + CSI versus le CSI à dose identique.

3.1.2.1.1.2. LAMA + CSI versus CSI à dose plus élevée

Une RCT (Peters 2010) n'a pas trouvé de différence en effets indésirables sévères avec une association de LAMA + CSI versus le CSI à dose plus élevée.



3.1.2.1.1.3. Trithérapie versus LABA + CSI

Une méta-analyse de 3 RCT (Kew 2016a) n'a pas trouvé de différence en effets indésirables sévères avec la trithérapie versus une association de LAMA + CSI chez des patients asthmatiques.

3.1.2.1.2. Effets cardio-vasculaires et bronchodilatateurs inhalés

Une méta-analyse de 5 RCT (Singh 2011) a trouvé une augmentation statistiquement significative de la mortalité avec le tiotropium administré via l'inhalateur Respimat®. Une RCT ultérieure (Wise 2013) 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 (Wilchesky 2012a, Wilchesky 2012b), l'instauration de LABA était associée à un risque accru d'arythmies cardiaques. Une étude de cohorte (Suisa 2017) 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.

3.1.2.1.3. LAMA

- Sécheresse de la bouche, surtout au début du traitement ; dysgueusie, dysphagie, candidose orale. (*)
- 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'acéclidinium, le glycopyrronium et l'umécridinium, le risque d'effets indésirables cardio-vasculaires n'est pas connu. (*)

(*) *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* www.cbip.be (consulté le 16/02/2017)

3.2. Avis de l'expert (Brusselle 2017)

Pour l'asthme : quel est le rôle joué par les LAMA dans le traitement de l'asthme ?

Parmi tous les long-acting muscarinic antagonists (LAMA), c'est surtout le tiotropium qui a été étudié dans des RCT réalisés pour des patients asthmatiques adultes.

L'efficacité du tiotropium pour lutter contre l'asthme est bonne et bien résumée dans l'étude de la littérature (page 143 à 158).

La sécurité du tiotropium pour traiter l'asthme est bonne et bien résumée dans l'étude de la littérature (page 159).

**Efficacité du tiotropium :**

D'après son expérience personnelle et en se basant sur la littérature scientifique, l'expert est entièrement d'accord avec les recommandations GINA 2016 (le tiotropium comme possible thérapie complémentaire pour l'étape GINA 5) :

Le tiotropium est recommandé comme thérapie complémentaire chez les patients adultes atteints d'asthme sévère non contrôlé malgré un traitement d'entretien contenant des doses modérées à élevées de corticostéroïdes inhalés (ICS) et de bêta-2-agonistes à longue durée d'action (LABA). L'ajout de tiotropium à la combinaison ICS/LABA améliore principalement la fonction respiratoire (notamment via le VEMS), les symptômes et le contrôle de l'asthme (ACQ), mais il n'a que peu d'effet sur l'AQLQ et les exacerbations (exacerbations sévères traitées avec des corticostéroïdes oraux (CSO) et/ou exacerbations nécessitant une hospitalisation. Les meilleurs candidats pour cette thérapie au tiotropium en complément du traitement ICS/LABA (donc triple inhalation : ICS + LABA + LAMA) sont donc les patients asthmatiques symptomatiques avec obstruction persistante des voies respiratoires et/ou hyperinflation dans les tests de la fonction pulmonaire.

Sécurité du tiotropium :

La sécurité du tiotropium est bonne, tant pour la BPCO que pour l'asthme. Les deux contre-indications pour les LAMA (tiotropium compris) sont les suivantes :

- 1) hypertrophie bénigne manifeste de la prostate (en raison du risque de rétention urinaire aiguë) et
- 2) glaucome (en raison du risque de poussée aiguë du glaucome).

3.3. Conclusion du jury

Bien que l'ajout de tiotropium au traitement ICS + LABA améliore principalement la fonction pulmonaire et n'ait que peu d'effet sur l'AQLQ et les exacerbations, le jury suit l'avis des experts et est d'accord avec les recommandations GINA 2016 étape 5 (à savoir : le tiotropium comme thérapie complémentaire chez les patients adultes atteints d'asthme sévère non contrôlé malgré un traitement d'entretien contenant des doses modérées à élevées de corticostéroïdes inhalés (ICS) et de bêta-2-agonistes à longue durée d'action (LABA)). (*Grade A, forte recommandation*)

1. Efficacité

L'ajout de tiotropium à la combinaison ICS/LABA améliore principalement la fonction pulmonaire (notamment via le VEMS), les symptômes et le contrôle de l'asthme (ACQ), mais il n'a que peu d'effet sur l'AQLQ et les exacerbations (exacerbations sévères traitées avec des corticostéroïdes oraux (CSO) et/ou les exacerbations nécessitant une hospitalisation. Les meilleurs candidats pour cette thérapie au tiotropium en complément du traitement ICS/LABA (donc triple inhalation : ICS + LABA + LAMA) sont donc les patients asthmatiques symptomatiques avec obstruction persistante des voies respiratoires et/ou hyperinflation dans les tests de la fonction pulmonaire.

2. Sécurité

La sécurité du tiotropium est bonne, tant pour la BPCO que pour l'asthme. Les deux contre-indications pour les LAMA (tiotropium compris) sont d'abord une hypertrophie bénigne manifeste de la prostate (en raison du risque de rétention urinaire aigu) et ensuite la présence d'un glaucome à angle fermé (en raison du risque de poussée aiguë du glaucome).



4. Pour l'asthme : Quelle est la place des mab (anticorps monoclonaux anti IgE ou neutralisant de l'interleukine-5) dans le traitement de l'asthme ? Efficacité, sécurité, durée du traitement.

4.1. Que dit l'étude de la littérature ?

4.1.1. Que disent les guides de pratique ?

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.

4.1.2. Que disent les études ?

4.1.2.1. Mépolizumab versus placebo (+/- co-interventions)

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
SR/MA Powell 2015	N= 1 (Ortega 2014)	32 weeks	Mepolizumab 100 mg SC vs placebo	adults and children with asthma diagnosis	<ul style="list-style-type: none"> No remarks

Bibliographie: RCT Bel 2014

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 la confiance du groupe bibliographique dans les résultats.

4.1.2.1.1. Critère de jugement : VEMS résiduel

Studies	Results	
Powell 2015 (Ortega 2014) n= 385	MD 0,10 L (0,02 to 0,18)	SS Favours mepolizumab
Bel 2014 n= 135	114 mL (95%CI NR)	NS

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).

Le groupe bibliographique a une confiance très faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (*GRADE C (VERY LOW)*)

4.1.2.1.2. Critère de jugement : Qualité de vie liée à la santé (telle qu'évaluée par le SGRQ)

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

Les résultats de ces études suggèrent que le score SGRQ diminue avec le mépolizumab par comparaison au placebo.

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

Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel. (*GRADE B*)

4.1.2.1.3. Critère de jugement : Symptômes de l'asthme - ACQ

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

Les résultats de ces études suggèrent que le score ACQ diminue avec le mépolizumab par comparaison au placebo.

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



Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.
(*GRADE B*)

4.1.2.1.4. Critère de jugement : Exacerbations nécessitant une hospitalisation

Studies	Results	
Powell 2015 (Ortega 2014) n= 3.851	RR 0,31 (0,11 to 0,91)	SS Favours mepolizumab

Les résultats de ces études suggèrent que le nombre d'exacerbations nécessitant une hospitalisation diminue avec le mépolizumab par comparaison au placebo.

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

Le groupe bibliographique a une confiance élevée que les résultats des études reflètent l'effet réel.
(*GRADE A*)

4.1.2.1.5. Critère de jugement : Exacerbations cliniquement significatives

Studies	Results	
Powell 2015 (Ortega 2014) n= 385	RR 0,47 (0,35 to 0,63)	SS Favours mepolizumab

Les résultats de ces études suggèrent que le nombre d'exacerbations cliniquement significatives diminue avec le mépolizumab par comparaison au placebo.

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

Le groupe bibliographique a une confiance élevée que les résultats des études reflètent l'effet réel.
(*GRADE A*)

4.1.2.1.6. Critère de jugement : Taux d'exacerbations annualisé

Studies	Results	
Bel 2014 n= 135	Rate ratio: 0,68 (95%CI 0,47 to 0,99)	SS Favours mepolizumab

Les résultats de cette étude suggèrent que le taux d'exacerbations annualisé diminue avec le mépolizumab par comparaison au placebo.

Pour cette étude, le résultat est statistiquement significatif.

Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.
(*GRADE B*)



4.1.2.1.7. Critère de jugement : Degré de réduction de la dose de glucocorticoïde oral

Studies	Results	
Bel 2014 n= 135	OR: 2,39 (95%CI 1,25 to 4,56)	SS Favours mepolizumab

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.

Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel. (GRADE B)

4.1.2.2. Omalizumab versus placebo (+/- CSI ou CSO en dose stable)

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
SR/MA Normansell 2014	N= 15 (Bardelas 2012 Busse 2001 Chanez 2010 Hanania 2011a Holgate 2004a Holgate 2004b INNOVATE 2005 Lanier 2009 Massanari 2010 Milgrom 2001 NCT00096954 NCT01007149 Ohta 2009 Solèr 2001 SOLAR 2004)	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)

Bibliography: RCT Li 2016

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 aux 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 la confiance du groupe bibliographique 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 la confiance du groupe bibliographique dans les résultats.

4.1.2.2.1. Critère de jugement : VEMS résiduel

Studies	Results	
SR/MA Normansell 2014 (Ohta 2009, SOLAR, Bardelas 2012, INNOVATE, NCT01007149) n= 1.463	MD 56,39 mL (16,82 to 95,96)	SS In favour of omalizumab

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.

Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE C)

4.1.2.2.2. Critère de jugement : ACQ

Studies	Results	
RCT Li 2016	LSM-TD 0,17 (95%CI NR) P= 0,002	SS In favour of omalizumab

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.

Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel. (GRADE C)

4.1.2.2.3. Critère de jugement : AQLQ

Studies	Results	
SR/MA Normansell 2014 (Holgate 2004a) n= 246	MD: 0,26 (0,05 to 0,47)	SS Favours omalizumab

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.



Le groupe bibliographique a une confiance élevée que les résultats des études reflètent l'effet réel.
(*GRADE A*)

4.1.2.2.4. Critère de jugement : Hospitalisations

Studies	Results	
SR/MA Normansell 2014 (Busse 2001, Busse 2011, Milgrom 2001, Solèr 2001) n= 1.824	OR: 0,16 (0,06 to 0,42)	SS In favour of omalizumab

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.

Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.
(*GRADE B*)

4.1.2.2.5. Critère de jugement : Nombre de participants présentant au moins une exacerbation

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= 3.261	OR: 0,55 (0,46 to 0,65)	SS In favour of omalizumab

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.

Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.
(*GRADE B*)

4.1.2.2.6. Critère de jugement : Exacerbation de l'asthme (taux d'exacerbations)

Studies	Results	
RCT Li 2016 N=616	Rate ratio: 0,61 (95%CI NR) P= 0,097	SS In favour of omalizumab

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.

Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.
(*GRADE C*)



4.1.2.3. Omalizumab versus placebo (+/- CSI ou CSO en dose progressivement réduite)

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
SR/MA Normansell 2014	N= 5 (Busse 2001, Milgrom 2001, Solèr 2001, Holgate 2004a, Holgate 2004b)	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)

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 la confiance du groupe bibliographique dans les résultats.

4.1.2.3.1. Critère de jugement : AQLQ

Studies	Results	
SR/MA Normansell 2014 (Holgate 2004a) n= 246	MD 0,42 (0,17 to 0,67)	SS In favour of omalizumab

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.

Le groupe bibliographique a une confiance élevée que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE A)

4.1.2.3.2. Critère de jugement : Nombre de participants présentant une exacerbation

Studies	Results	
SR/MA Normansell 2014 (Busse 2001, Milgrom 2001, Solèr 2001, Holgate 2004a, Holgate 2004b) n= 1.726	OR 0,49 (0,39 to 0,62)	SS In favour of omalizumab

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.



Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.
(GRADE C)

4.1.2.3.3. Critère de jugement : Exacerbations nécessitant une hospitalisation

Studies	Results	
SR/MA Normansell 2014 (Holgate 2004a) n= 246	OR 0,11 (0,03 to 0,48)	SS In favour of omalizumab

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.

Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.
(GRADE B)

4.1.2.4. Omalizumab versus placebo (+/- CSI ET CSO en dose progressivement réduite)

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
SR/MA Normansell 2014	N= 6 (Busse 2001, SOLAR, Solèr 2001, Hanania 2011a, Holgate 2004a, Holgate 2004b, INNOVATE)	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)

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 retrouvés.

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 la confiance du groupe bibliographique dans les résultats.

4.1.2.4.1. Critère de jugement : score AQLQ

Studies	Results	
SR/MA Normansell 2014 (Busse 2001, SOLAR, Solèr 2001, Hanania 2011a, Holgate 2004a, INNOVATE) n= 2.964	MD 0,31 (0,23 to 0,39)	SS In favour of omalizumab

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.

Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.
(GRADE B)

4.1.2.4.2. Critère de jugement : Nombre de participants présentant une exacerbation

Studies	Results	
SR/MA Normansell 2014 (Holgate 2004b) n=92	OR 0,88 (0,38 to 2,01)	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.

Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.
(GRADE B)

4.1.2.4.3. Critère de jugement : Nombre de participants réussissant un arrêt total des corticostéroïdes oraux

Studies	Results	
SR/MA Normansell 2014 (Holgate 2004b) n=92	OR 0,99 (0,44 to 2,24)	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.

Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.
(GRADE B)

4.1.2.5. Effets indésirables dans les RCT

4.1.2.5.1. Omalizumab versus placebo (+/- CSI ou CSO en dose stable)

Une méta-analyse de 15 RCT (Normansell 2014) a trouvé une réduction statistiquement significative d'effets indésirables sévères avec l'omalizumab par comparaison au placebo.

Une étude de cohorte (Iribarren 2016) 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.

4.1.2.6. Effets indésirables dans d'autres sources

- Réactions au site d'injection. (*)
- Céphalées, douleurs articulaires. (*)



- Rarement : réactions allergiques locales et systémiques pouvant survenir jusqu'à 24 heures (voire plus) après l'injection, thrombocytopenie idiopathique grave, vasculite granulomateuse allergique, maladie sérique. (*)
- La FDA évalue l'incidence des réactions anaphylactiques (retardées ou non) dues à l'omalizumab à au moins 1 sur 1.000 patients traités. (#)

(*) Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique www.cbip.be (consulté le 16/02/2017)

(#) Folia Pharmacotherapeutica, juin 2007

4.2. Avis de l'expert (Brusselle 2017)

4.2.1. Anticorps monoclonaux anti-IL5 : mepolizumab SC

4.2.1.1. Efficacité

Deux grandes études en double aveugle, randomisées et contrôlées contre placebo (RCT, études DREAM et MENSA) ont montré que le mépolizumab réduisait significativement le nombre d'exacerbations chez les patients adultes atteints d'asthme éosinophilique grave et d'exacerbations répétées pour l'année de participation à l'étude (Ortega 2014, Pavord 2012). Pour l'étude MENSA, l'administration de mépolizumab SC (100 mg toutes les 4 semaines) allait également de pair avec une amélioration significative de la qualité de vie (SGRQ), mais aussi de la fonction respiratoire.

Une troisième étude en double aveugle, randomisée et contrôlée contre placebo incluant des patients atteints d'asthme éosinophilique corticodépendant grave (étude SIRIUS) a démontré qu'une thérapie complémentaire à base de mépolizumab SC permettait de réduire considérablement la dose de CSO par rapport au placebo (Bel 2014). En outre, on constate une réduction du taux d'exacerbations de 32 % dans le groupe mépolizumab en comparaison avec le groupe placebo (malgré des doses de CSO significativement plus faibles dans le groupe mépolizumab).

4.2.1.2. Sécurité

Dans la phase 3 des RCT, nous n'avons constaté aucune différence significative dans les effets indésirables et les effets indésirables sévères entre le mépolizumab et le placebo. La sécurité du mépolizumab semble donc bonne.

4.2.1.3. Durée du traitement

D'après son expérience personnelle et les connaissances immunologiques dans la pathogenèse de l'asthme grave, l'expert suppose que les anticorps monoclonaux anti-IL5 ne révèlent aucun effet *disease-modifying*. Ce résultat implique que, pour la plupart des patients atteints d'asthme éosinophilique grave, un traitement complémentaire longue durée au mépolizumab sera nécessaire, en plus des doses élevées d'ICS et de BALA. En outre, cette population de patients augmentera de manière cumulative.



4.2.2. Anticorps monoclonaux anti-IL5 : omalizumab SC

4.2.2.1. Efficacité

L'expert est d'accord avec l'excellent résumé de l'étude de la littérature. Il convient en effet d'opérer une distinction importante entre les études réduisant le CSI (ce qui n'est peut-être pas l'objectif chez les patients souffrant d'asthme sévère) et celles maintenant une dose stable de CSI. En outre, il n'existe que peu d'études ayant ajouté l'omalizumab comme thérapie complémentaire chez les patients sous hautes doses de CSI et de LABA (étude INNOVATE) (Humbert 2005). Cette étude a montré que la thérapie complémentaire avec omalizumab SC combinée au traitement impliquant des doses élevées de CSI + LABA a significativement diminué le nombre d'admissions en urgence et d'exacerbations graves. On constate de plus une amélioration significative de la qualité de vie.

4.2.2.2. Sécurité

Il existe un risque (rare : < 0,2 %) d'anaphylaxie après l'administration SC d'omalizumab, c'est pourquoi le patient doit être surveillé au moins pendant 30 minutes après l'injection.

4.2.2.3. Durée du traitement

L'étude XPORT suggère que, dans un sous-groupe des patients souffrant d'un asthme allergique sévère, un traitement par omalizumab pourrait être arrêté, mais nous ne disposons cependant pas actuellement des facteurs prédictifs précis nécessaires. Ceci implique donc, pour la majorité des patients souffrant d'un asthme allergique sévère, qu'un traitement prolongé d'omalizumab en ajout à de hautes doses de CSI + LABA sera nécessaire, et que cette population de patients augmente de façon cumulative.

4.2.3. Asthme NON-CONTRÔLÉ versus asthme GRAVE

L'asthme NON-CONTROLÉ est fréquent et on l'attribue souvent à un ou plusieurs des facteurs suivants :

1. Manque d'observance thérapeutique (*compliance/adherence*) par rapport au traitement d'entretien aux ICS (ICS avec BALA) ;
2. Technique inhalatoire erronée (mauvais usage des inhalateurs) ;
3. Tabagisme : le tabagisme actif et/ou passif réduit considérablement l'efficacité et l'action des CSI chez les patients asthmatiques ;
4. Exposition permanente à des allergènes en cas d'asthme allergique, tant à la maison (animaux domestiques, comme les chats) qu'au travail (asthme professionnel, comme l'asthme du boulanger) ;
5. Asthme professionnel, tant l'asthme occupationnel (provoqué par la profession du patient) que l'asthme aggravé par l'environnement professionnel (asthme préexistant qui s'aggrave sur le lieu de travail) ;
6. Influence négative des comorbidités : rhinosinusite chronique, polypes nasaux, reflux gastro-oesophagien, obésité... (Chung 2014) ;
7. Diagnostic erroné : en cas d'asthme non contrôlé, il convient d'éliminer d'autres pathologies, comme une BPCO, une bronchectasie, une obstruction des voies respiratoires supérieures, un dysfonctionnement des cordes vocales (VCD) et des troubles respiratoires (angoisse).



Avant toute chose :

Il est PRIMORDIAL que le pneumologue – en collaboration avec le médecin généraliste et le pharmacien – examine et traite SYSTÉMATIQUEMENT tous ces facteurs chez un patient atteint d'asthme non contrôlé. Pour ce faire, il faut de l'expertise, de l'expérience et du temps (au moins 6 mois de suivi chez le pneumologue pour une évaluation poussée, un diagnostic différentiel, un suivi et une mise au point du traitement). Pour la majorité des patients, l'asthme sera mieux contrôlé (ou bien contrôlé) après environ 6 mois, et ne nécessitera donc pas de thérapie complémentaire à base de composés biologiques onéreux (anticorps monoclonaux). Après cette mise au point diagnostique et thérapeutique par le pneumologue, l'asthme non contrôlé persistant peut être considéré comme de l'ASTHME GRAVE (Chung 2014). Le patient est alors éligible pour l'initiation d'une thérapie complémentaire, par exemple avec un anticorps monoclonal (omalizumab ou mépolizumab) selon le phénotype sous-jacent de l'asthme grave.

PAS de combinaison des anticorps monoclonaux :

Une thérapie complémentaire à base d'un anticorps monoclonal comme l'omalizumab (en cas d'asthme allergique grave) ou de mépolizumab (en cas d'asthme éosinophilique sévère) est efficace et sûre, mais elle est aussi onéreuse/très onéreuse. Il n'existe aucune étude portant sur la combinaison des anticorps monoclonaux anti-IgE et anti-IL5 en cas d'asthme grave. L'efficacité et la sécurité de cette association nous sont donc inconnues. L'usage d'autres anticorps monoclonaux constituait un critère d'exclusion dans toutes les études cliniques des anti-IgE et anti-IL5 en cas d'asthme. La prise simultanée d'anti-IgE et d'anti-IL5 n'est donc pas recommandée, d'une part en raison de l'absence de preuves cliniques, et d'autre part à cause des coûts faramineux pour la société.

4.3. Conclusion du jury

4.3.1. Généralités

Le jury a conclu que les mab ne pouvaient être prescrits que par un spécialiste (*GRADE A, forte recommandation*)

Les mab sont uniquement indiqués en cas d'asthme grave ou non contrôlé. Pour arriver à ce diagnostic, le patient doit être suivi pendant au moins 6 mois. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

Pour l'asthme non contrôlé, les facteurs suivants doivent d'abord être exclus :

1. Manque d'observance thérapeutique (*compliance/adherence*) par rapport au traitement d'entretien aux CSI (CSI avec LABA) ;
2. Technique inhalatoire erronée (mauvais usage des inhalateurs) ;
3. Tabagisme : le tabagisme actif et/ou passif réduit considérablement l'efficacité et l'action des CSI chez les patients asthmatiques ;
4. Exposition permanente à des allergènes en cas d'asthme allergique, tant à la maison (animaux domestiques, comme les chats) qu'au travail (asthme professionnel, comme l'asthme du boulanger) ;
5. Asthme professionnel, tant l'asthme occupationnel (provoqué par la profession du patient) que l'asthme aggravé par l'environnement professionnel (asthme préexistant qui s'aggrave sur le lieu de travail) ;
6. Influence négative des comorbidités : rhinosinusite chronique, polypes nasaux, reflux gastro-oesophagien, obésité... (Chung 2014) ;
7. Diagnostic erroné : en cas « d'asthme » non contrôlé, il convient d'éliminer d'autres pathologies, comme une BPCO, une bronchectasie, une obstruction des voies respiratoires supérieures, un dysfonctionnement des cordes vocales (VCD) et des troubles respiratoires (angoisse).



Le jury estime qu'il pourrait être utile que tous les patients atteints d'asthme grave ou non contrôlé et suivant déjà un traitement aux mab soient inscrits dans un registre BSAR (Belgian Severe Asthma Registry). (*Avis d'expert, forte recommandation*)

Le jury suit les recommandations relatives au choix des mab pour une prescription en fonction du phénotype d'asthme dont est atteint le patient (*GRADE A, forte recommandation*) :

Le mépolizumab peut être envisagé en cas d'asthme éosinophilique sévère selon un GPC (GINA 2016). D'après trois GPC (ERS/ATS 2014, GINA 2016, NHG ASTMA 2015), l'omalizumab entre en ligne de compte pour les patients atteints d'asthme allergique grave.

Tant qu'il n'existe pas de données scientifiques plus poussées, il est recommandé de ne jamais administrer ces deux mab simultanément à un même patient. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

4.3.2. Mépolizumab

4.3.2.1. Efficacité

Le mépolizumab réduit significativement certaines exacerbations, sans compter une diminution considérable du nombre d'hospitalisations chez les patients adultes atteints d'asthme éosinophilique sévère. Par ailleurs, il améliore grandement la qualité de vie (SGRQ et ACQ).

En cas d'asthme éosinophilique sévère corticorequérant (étude SIRUIS), il a été prouvé qu'une thérapie complémentaire au mépolizumab permettait de réduire considérablement la dose de CSO par rapport à un placebo (Bel 2014). On constate aussi une réduction du taux d'exacerbations avec le mépolizumab (malgré des doses plus faibles de CSO dans le groupe mépolizumab).

4.3.2.2. Sécurité

Dans la phase 3 des RCT, nous n'avons constaté aucune différence significative dans les effets indésirables et les effets indésirables sévères (Severe adverse events - SAE) entre le mépolizumab et le placebo. La sécurité du mépolizumab semble donc bonne.

4.3.2.2. Durée du traitement

On suppose que les anticorps monoclonaux anti-IL5 ne présentent aucun effet *disease-modifying*. Ce résultat implique que, pour la plupart des patients atteints d'asthme éosinophilique sévère, un traitement complémentaire de longue durée au mépolizumab sera nécessaire, en plus des doses élevées de CSI et de LABA. En outre, cette population de patients augmentera de manière cumulative.

4.3.3. Omalizumab

4.3.3.1. Efficacité

Une thérapie complémentaire avec omalizumab chez les patients atteints d'asthme allergique sévère diminue significativement le nombre d'admissions d'urgence et d'exacerbations graves. On constate de plus une amélioration significative de la qualité de vie (ACQ et AQLQ).



4.3.3.2. Sécurité

Il existe un risque (rare : < 0,2 %) d'anaphylaxie après l'administration SC d'omalizumab, c'est pourquoi le patient doit être surveillé au moins pendant 30 minutes après l'injection. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

4.3.3.3. Durée du traitement

L'étude XPORT suggère que, dans un sous-groupe des patients souffrant d'un asthme allergique sévère, un traitement par omalizumab pourrait être arrêté, mais nous ne disposons cependant pas actuellement des facteurs prédictifs précis nécessaires. Ceci implique donc, pour la majorité des patients souffrant d'un asthme allergique sévère, qu'un traitement prolongé d'omalizumab en ajout à de hautes doses de CSI + LABA sera nécessaire, et que cette population de patients augmente de façon cumulative.



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

5.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Le jury souligne que la question posée au jury porte sur l'azithromycine et que les données de l'étude bibliographique concernent les macrolides.

5.1.1. Efficacité

5.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?

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.

5.1.1.2. Que disent les études ?

Utilisation prophylactique à long terme des macrolides dans l'asthme : macrolides versus placebo

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
SR/MA Kew 2015b	N= 15 (Amayasu 2000, Brusselle 2013, Cameron 2012, Hahn 2006, Hahn 2012, He 2009, Kamada 1993, Kostadima 2004, Kraft 2002, Shoji 1999, Strunk 2008, Sutherland 2010, Wang 2014, Xiao 2013, Yan 2008)	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)

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 aux critères d'inclusion du groupe bibliographique 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. Le groupe bibliographique n'avait guère d'informations au sujet d'une autre RCT non publiée. Ces problèmes limitent sérieusement la confiance du groupe bibliographique dans les résultats.

L'ensemble des preuves étant réduit à ce point, le groupe bibliographique ne mentionne pas la comparaison des antibiotiques considérés individuellement.

5.1.1.2.1. Critère de jugement : Exacerbations nécessitant une hospitalisation

Studies	Results	
Kew 2015b (Amayasu 2000, Brusselle 2013)	OR: 0,98 (0,13 to 7,23)	NS

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.

Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE C)

5.1.1.2.2. Critère de jugement : Exacerbations (sévères – nécessitant au moins des CSO)

Studies	Results	
Kew 2015b (Amayasu 2000, Brusselle 2013, Hahn 2006, Kostadima 2004, Strunk 2008)	OR: 0,82 (0,43 to 1,57)	NS

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.

Le groupe bibliographique a une confiance très faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE C (VERY LOW))

5.1.1.2.3. Critère de jugement : Questionnaire de contrôle de l'asthme

Studies	Results	
Kew 2015b (Brusselle 2013, Cameron 2012, Hahn 2012, Sutherland 2010)	Standardised MD -0,05 (-0,26 to 0,15)	NS

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.

Le groupe bibliographique a une confiance très faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE C (VERY LOW))



5.1.1.2.4. Critère de jugement : AQLQ

Studies	Results	
Kew 2015b (Brusselle 2013, Cameron 2012, Hahn 2006, Hahn 2012, Sutherland 2010)	MD 0,06 (-0,12 to 0,24)	NS

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.

Le groupe bibliographique a une confiance très faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (*GRADE C (VERY LOW)*)

5.1.1.2.5. Critère de jugement: VEMS (*pas clair s'il s'agit du VEMS maximal ou résiduel*)

Studies	Results	
Kew 2015b (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

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.

Le groupe bibliographique a une confiance très faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (*GRADE C (VERY LOW)*)

5.1.2. Sécurité

5.1.2.1. Effets indésirables dans les RCTs

Utilisation prophylactique à long terme des macrolides dans l'asthme

Une méta-analyse de 7 RCT (Kew 2015b) 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.

5.1.2.2. Effets indésirables dans d'autres sources : macrolides

1. Erythromycine

- Troubles gastriques, douleurs abdominales. (*)
- Réactions allergiques : rares. (*)
- Perturbations réversibles des tests hépatiques ; plus rarement hépatite cholestatique. (*)
- Ototoxicité en cas d'utilisation de doses élevées. (*)
- Effets centraux (réactions psychotiques, cauchemars). (*)
- Allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes, surtout en cas d'injection intraveineuse trop rapide d'érythromycine. (*)



2. Néomacrolides (azithromycine, clarithromycine, roxithromycine)

- Les effets indésirables des néomacrolides sont comparables à ceux de l'érythromycine, mais les effets indésirables gastro-intestinaux sont moins importants. (*)
- Azithromycine et clarithromycine : allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes ; ce risque n'est pas à exclure avec la roxithromycine. (*)
- 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 1.000 patients par année), mais pas avec la roxithromycine (2,5 décès par 1.000 patients par année). Vu le nombre limité de décès pour causes cardiaques dans cette étude les résultats sont difficiles à interpréter. (#)

(*) Folia Pharmacotherapeutica, juin 2007

(#) Folia Pharmacotherapeutica, Octobre 2014

1

5.2. Avis de l'expert (Brusselle 2017)

Bien que les macrolides aient des effets bénéfiques en tant que traitement d'entretien pour les pathologies respiratoires chroniques comme l'asthme, le mieux est d'opter pour l'azithromycine en raison de sa pharmacocinétique supérieure et du risque réduit d'interactions médicamenteuses.

5.2.1. Efficacité de l'azithromycine en cas d'asthme sévère/non contrôlé

Le rapport de synthèse de l'étude de la littérature brosse un tableau trop négatif de l'efficacité de l'azithromycine dans le traitement de l'asthme (sévère). L'expert a lui-même coordonné et publié l'étude AZISAST (AZithromycin in Severe ASThma) (Brusselle 2013). Par le biais de cette dernière, il a démontré l'efficacité et la sécurité d'un traitement d'entretien à base d'une faible dose d'azithromycine chez les patients atteints d'asthme grave non éosinophilique. En outre, il a accumulé plusieurs années d'expérience dans l'usage de l'azithromycine chez les patients atteints de maladies chroniques des voies respiratoires (asthme grave, BPCO avec exacerbations fréquentes, mucoviscidose/fibrose kystique (CF), bronchiectasie non-CF et panbronchiolite diffuse), parfois avec des effets bénéfiques spectaculaires chez ces patients. Pour certains d'entre eux, ce traitement d'entretien (abordable) à base d'une faible dose d'azithromycine fait une gigantesque différence.

Sous peu paraîtra l'étude AMAZES (Azithromycin in adults with persistent uncontrolled asthma) dans la revue The Lancet. Il s'agit d'une RCT de très grande envergure, en double aveugle, contrôlée contre placebo, évaluant l'azithromycine chez 420 patients atteints d'asthme non contrôlé (Peter Gibson et al, Lancet 2017). Elle révèle une diminution considérable du nombre d'exacerbations (critère primaire) sous azithromycine par rapport au placebo. L'étude confirme l'amélioration significative de la qualité de vie (AQLQ, critère secondaire), qui avait déjà été mise à jour dans une précédente méta-analyse des macrolides en cas d'asthme (Reiter 2013).



5.2.2. Sécurité de l'azithromycine en cas d'asthme

Étant donné le risque accru de toxicité cardiaque des macrolides (troubles du rythme cardiaque, torsades de pointes), il est recommandé de ne pas les utiliser chez les patients présentant un intervalle QT allongé (génétique/familial, ou provoqué par d'autres médicaments/polypharmacie). Des problèmes gastro-intestinaux peuvent survenir, mais ils s'améliorent souvent en diminuant la dose administrée (ex. azithromycine 250 mg 1co 3x par semaine). L'ototoxicité (surdité) est un effet secondaire rare, réversible en arrêtant à temps le traitement à l'azithromycine.

 tant donné que l'usage chronique des antibiotiques favorise le développement de la résistance des bactéries et que l'asthme est une pathologie très prévalente, il est recommandé d'adopter un usage restrictif de l'azithromycine chez les patients asthmatiques. Les indications d'usage pour l'azithromycine chez les patients asthmatiques doivent être fournies par le pneumologue après une mise au point diagnostique et thérapeutique poussée (voir point 4.2.3 Asthme NON CONTRÔLE versus asthme GRAVE et Avant toute chose).

5.3. Conclusion du jury

5.3.1. Efficacité

Aucun GPC ne recommande l'usage des macrolides sur le long terme.

Sur la base de la littérature actuelle, le jury ne peut recommander l'usage des macrolides sur le long terme. (*GRADE C (Low to very low), faible recommandation*)

L'expert estime que l'azithromycine mérite une place dans le traitement de l'asthme neutrophilique ( tude AZISAST, Brusselle 2013). Il a mentionné une étude (AMAZES, Peter Gibson) qui est parue dans The Lancet en juin 2017 et présentant des résultats prometteurs.   la date de la conférence de consensus (11 mai 2017), le jury ne disposait pas encore des résultats et se trouvait donc dans l'impossibilité de formuler des recommandations à ce sujet.

Remarque du jury (27/08/2017) :

Le jury constate que les résultats de l'étude AMAZES ont été publiés le 4 juillet 2017 et tient à citer ici leur interprétation par leurs auteurs : Les adultes souffrant d'asthme symptomatique persistant présentent moins d'exacerbations d'asthme et montrent une amélioration de leur qualité de vie lorsqu'ils sont traités par azithromycine par voie orale pendant 48 semaines. L'azithromycine pourrait être une thérapie d'ajout utile dans l'asthme persistant.

5.3.2. Sécurité

 tant donné le risque accru de toxicité cardiaque des macrolides (troubles du rythme cardiaque, torsades de pointes), il est recommandé de ne pas les utiliser chez les patients présentant un intervalle QT allongé (génétique/familial, ou provoqué par d'autres médicaments/polypharmacie). Le jury recommande, quoi qu'il en soit, de réaliser un ECG avant d'administrer des macrolides pour la première fois (*Avis d'expert, forte recommandation*).

Des problèmes gastro-intestinaux peuvent survenir, mais ils s'améliorent souvent en diminuant la dose administrée (ex. azithromycine 250 mg 1co 3x par semaine). L'ototoxicité (surdité) est un effet secondaire rare, réversible en arrêtant à temps le traitement à l'azithromycine.



Étant donné que l'usage chronique des antibiotiques favorise le développement de la résistance des bactéries et que l'asthme est une pathologie très prévalente, il est recommandé d'adopter un usage restrictif de l'azithromycine chez les patients asthmatiques (*Avis d'expert, forte recommandation*).



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

6.1. Que dit l'étude de la littérature ?

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.

Tableau 1. Traitement d'entretien chronique de premier choix dans l'asthme, selon les guides de pratique

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

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.

6.2. Avis de l'expert (Brusselle 2017)

Le GPC GINA répond parfaitement à ces questions judicieuses.



6.2.1. Pour l'asthme : quel est le traitement inhalé chronique initial ?

Chez les patients adultes atteints d'asthme modéré contrôlé, un traitement d'entretien aux corticostéroïdes inhalés (CSI) suffit en monothérapie. La variante d'asthme toux chronique en constitue un bon exemple.

Pour les patients adultes atteints d'asthme modéré à sévère et/ou d'asthme non contrôlé, un traitement d'entretien aux CSI et LABA (dans un même dispositif) est recommandé : une dose faible à modérée de CSI + LABA pour l'étape GINA 3 et une dose modérée à élevée de CSI+ LABA pour les étapes GINA 4 et 5.

6.2.2. Pour l'asthme : Quelle stratégie d'augmentation thérapeutique faut-il choisir ?

Voir le GPC GINA.

Voir aussi le point 4.2.3 : gestion de l'asthme NON CONTRÔLÉ versus asthme SEVERE et Avant toute chose : améliorer l'observance thérapeutique et optimiser les techniques inhalatoires.

6.2.2. Pour l'asthme : Faut-il arrêter l'usage de certains médicaments ?

Oui.

6.2.2.1. L'usage de **bêtabloquants**, et surtout de bêtabloquants non cardiosélectifs, est contre-indiqué chez les patients atteints d'asthme sévère et/ou non contrôlé. Cette disposition est valable non seulement pour les bêtabloquants oraux, mais aussi pour ceux qui se présentent sous la forme de gouttes ophtalmiques.

6.2.2.2. L'usage chronique de bronchodilatateurs à courte durée d'action (**bêta-2-agonistes à courte durée d'action : SABA**) doit absolument être évité. C'est également le cas des dispositifs de nébulisation (aérosols) et des puffs aux SABA (salbutamol, Ventolin, Duovent, Combivent...). Ces médicaments d'urgence à action rapide doivent uniquement être utilisés en cas d'urgence (dyspnée) par les patients asthmatiques : moins les patients y ont recours, mieux c'est. Idéalement, un patient asthmatique n'a pas besoin de médicament d'urgence (au maximum une fois par semaine). L'usage prophylactique de SABA pour le sport est toutefois une exception, de même que l'usage bref de SABA pour le traitement d'une crise d'asthme aiguë.

6.2.2.3. L'usage chronique de bronchodilatateurs à longue durée d'action (**bêta-2-agonistes à longue durée d'action : LABA**) **comme monothérapie (SANS CSI)** est tout à fait exclu chez les patients asthmatiques. L'usage chronique de LABA en monothérapie (salmétérol, formotérol, indacatérol, vilantérol, olodatérol) (sans CSI) augmente considérablement le risque de crises d'asthme graves et de décès à cause de l'asthme. Par conséquent, un LABA doit toujours être associé aux CSI chez un patient asthmatique, et ce dans le même dispositif (comme pour Inuvair, Relvar, Sérétide et Symbicort).



6.3. Conclusion du jury

6.3.1. Quel traitement inhalé chronique initial ?

Le jury suit les recommandations : faibles doses de CSI. Pour les dosages, nous renvoyons au tableau de GINA 2017 (page 44, box 3-6).

Tableau 23. Dosage journalier bas, moyen et haut des CSI (d'après GINA 2017)

Adults and adolescents (12 years and older)			
Drug	Daily dose (mcg)		
	Low	Medium	High
Beclometasone dipropionate (CFC)*	200-500	>500-1000	>1000
Beclometasone dipropionate (HFA)	100-200	>200-400	>400
Budesonide (DPI)	200-400	>400-800	>800
Ciclesonide (HFA)	80-160	>160-320	>320
Fluticasone furoate (DPI)	100	n.a.	200
Fluticasone propionate (DPI)	100-250	>250-500	>500
Fluticasone propionate (HFA)	100-250	>250-500	>500
Mometasone furoate	110-220	>220-440	>440
Triamcinolone acetonide	400-1000	>1000-2000	>2000
Children 6-11 years (for children 5 years and younger, see Box 6-6, p. 112)			
Beclometasone dipropionate (CFC)*	100-200	>200-400	>400
Beclometasone dipropionate (HFA)	50-100	>100-200	>200
Budesonide (DPI)	100-200	>200-400	>400
Budesonide (nebulas)	250-500	>500-1000	>1000
Ciclesonide	80	>80-160	>160
Fluticasone furoate (DPI)	n.a.	n.a.	n.a.
Fluticasone propionate (DPI)	100-200	>200-400	>400
Fluticasone propionate (HFA)	100-200	>200-500	>500
Mometasone furoate	110	≥220-<440	≥440
Triamcinolone acetonide	400-800	>800-1200	>1200

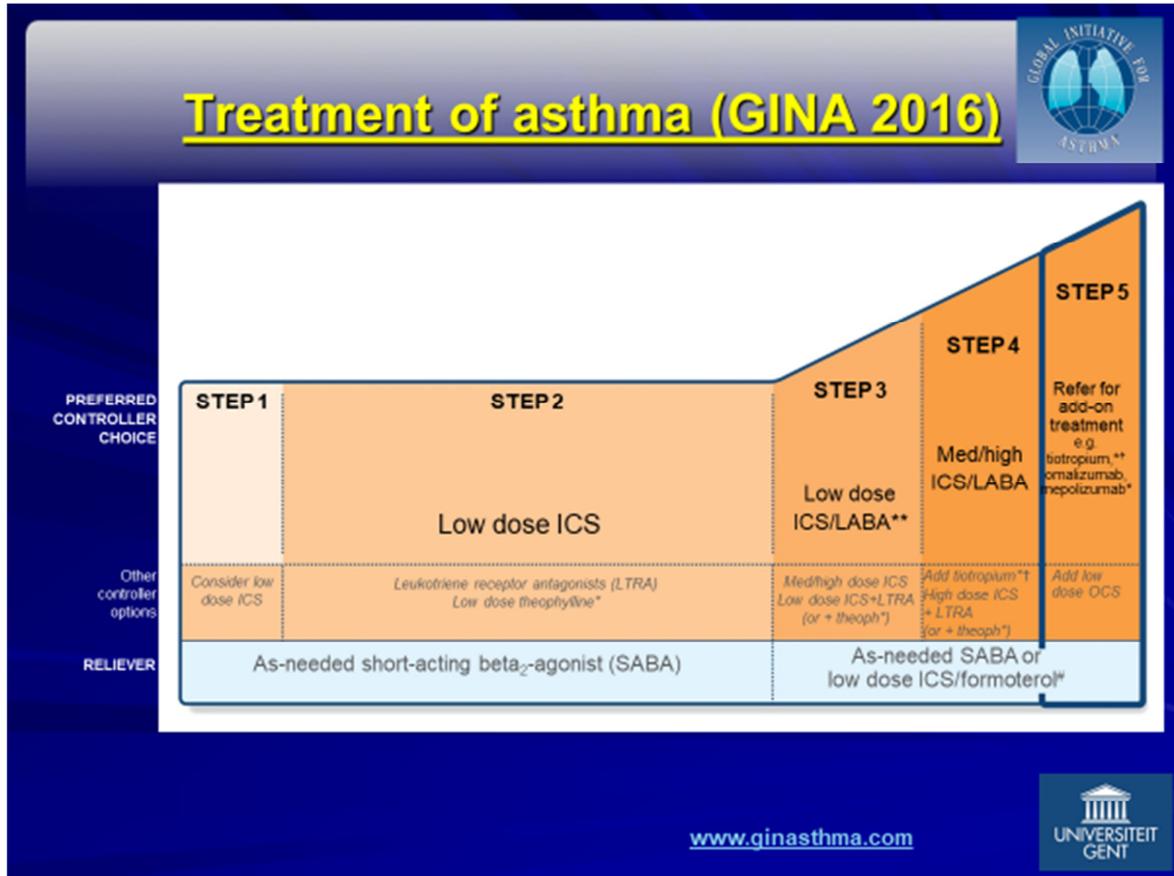
CFC: chlorofluorocarbon propellant; DPI: dry powder inhaler; HFA: hydrofluoroalkane propellant; n.a.: not applicable * Beclometasone dipropionate CFC is included for comparison with older literature.



6.3.2. Quelle stratégie d'augmentation ?

Le jury suit les recommandations de GINA.

Figure 2. Traitement de l'asthme (GINA 2016) (source : présentation du Prof. Brusselle)



Attention, ici encore, il faut appliquer le principe, au moment d'augmenter une dose, de vérifier d'abord, si l'asthme est non contrôlé en raison d'un ou de plusieurs des facteurs suivants :

1. Manque d'observance thérapeutique (*compliance/adherence*) par rapport au traitement d'entretien aux CSI (CSI avec LABA) ;
2. Technique d'inhalation erronée (mauvais usage des inhalateurs) ;
3. Tabagisme : le tabagisme actif et/ou passif réduit considérablement l'efficacité et l'action des CSI chez les patients asthmatiques ;
4. Exposition permanente à des allergènes en cas d'asthme allergique, tant à la maison (animaux domestiques, comme les chats) qu'au travail (asthme professionnel, comme l'asthme du boulanger) ;
5. Asthme professionnel, tant l'asthme occupationnel (provoqué par la profession du patient) que l'asthme aggravé par l'environnement professionnel (asthme préexistant qui s'aggrave sur le lieu de travail) ;
6. Influence négative des comorbidités : rhinosinusite chronique, polypes nasaux, reflux gastro-oesophagien, obésité... (Chung 2014) ;
7. Diagnostic erroné : en cas « d'asthme » non contrôlé, il convient d'éliminer d'autres pathologies, comme une BPCO, une bronchectasie, une obstruction des voies respiratoires supérieures, un dysfonctionnement des cordes vocales (VCD) et des troubles respiratoires (angoisse).



6.3.3. Faut-il arrêter l'usage de certains médicaments ?

Tous les guides de pratique stipulent qu'il convient d'adopter une stratégie *step down* lorsque l'asthme est contrôlé depuis 3 mois et qu'il n'existe aucun facteur de risque pour l'exacerbation. Le jury est d'accord avec ces guides de pratique. (GINA 2017 pag. 23, box 1-5)

Tableau 24. "How to step down controller treatment to help confirm the diagnosis of asthma" selon GINA 2017

1. Assess
<ul style="list-style-type: none">• Document the patient's current status including asthma control (Box 2-2, p.29) and lung function. If the patient has risk factors for asthma exacerbations (Box 2-2B), do not step down treatment without close supervision.• Choose a suitable time (e.g. no respiratory infection, not going away on vacation, not pregnant).• Provide a written asthma action plan (Box 4-2, p.77) so the patient knows how to recognize and respond if symptoms worsen. Ensure they have enough medication to resume their previous dose if their asthma worsens.
2. Adjust
<ul style="list-style-type: none">• Show the patient how to reduce their ICS dose by 25-50%, or stop extra controller (e.g. LABA, leukotriene receptor antagonist) if being used (Box 3-7, p.49)• Schedule a review visit for 2-4 weeks.
3. Review response
<ul style="list-style-type: none">• Repeat assessment of asthma control and lung function tests in 2-4 weeks (Box 1-2, p.17).• If symptoms increase and variable airflow limitation is confirmed after stepping down treatment, the diagnosis of asthma is confirmed. The controller dose should be returned to the lowest previous effective dose.• If, after stepping down to a low dose controller treatment, symptoms do not worsen and there is still no evidence of variable airflow limitation, consider ceasing controller treatment and repeating asthma control assessment and lung function tests in 2-3 weeks, but follow the patient for at least 12 months.

Remarques complémentaires de l'expert :

L'usage de **bêtabloquants**, et surtout des bêtabloquants non cardiosélectifs, est contre-indiqué chez les patients atteints d'asthme grave et/ou non contrôlé. Cette disposition est valable non seulement pour les bêtabloquants oraux, mais aussi pour ceux qui se présentent sous la forme de gouttes ophtalmiques.

L'usage chronique de bronchodilatateurs à courte durée d'action (**bêta-2-agonistes à courte durée d'action : SABA**) doit absolument être évité. C'est également le cas des nébuliseurs (aérosols) et des puffs aux SABA (salbutamol, Ventolin, Duovent, Combivent...). Ces médicaments d'urgence à action rapide doivent uniquement être utilisés en cas d'urgence (dyspnée) par les patients asthmatiques : moins les patients y ont recours, mieux c'est. Idéalement, un patient asthmatique n'a pas besoin de médicament d'urgence (au maximum une fois par semaine). L'usage prophylactique de SABA pour le sport est toutefois une exception, de même que l'usage bref de SABA pour le traitement d'une crise d'asthme aiguë.

L'usage chronique de bronchodilatateurs à longue durée d'action (**bêta-2-agonistes à longue durée d'action : LABA**) **comme monothérapie (sans ICS)** est tout à fait exclu chez les patients asthmatiques. L'usage chronique de LABA en monothérapie (salmétérol, formotérol, indacatérol, vilantérol, olodatérol) (sans CSI) augmente considérablement le risque de crises d'asthme graves et de décès à



cause de l'asthme. Par conséquent, un LABA doit toujours être associé aux ICS chez un patient asthmatique, et ce dans le même dispositif.



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

7.1. Que dit l'étude de la littérature ?

7.1.1. Que disent les guides de pratique ?

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.

7.1.2. Que disent les études ?

7.1.2.1. Association de deux bronchodilatateurs

7.1.2.1.1. LABA +LAMA versus LABA

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Farne 2015	N= 4 n = 3.378 (Buhl 2015a & 2015b, Vogelmeier 2008, Hoshino 2014)	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.

Bibliographie des études incluses : Bateman 2013, Celli 2014, Decramer 2014, Donohue 2013, Donohue 2016, D'urzo 2014, Mahler 2015, Singh 2014a, Vincken 2014

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 2014a 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 $\leq 1.000 \mu\text{g}/\text{jour}$).

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.



7.1.2.1.1.1. Critère de jugement : VEMS résiduel

Studies	Results	
Farne 2015 (Buhl 2015b, Buhl 2015a, Hoshino 2014, Vogelmeier 2008)	MD: 0,070 L (0,060 L to 0,09)	SS favours LABA+LAMA
Bateman 2013	0,070 L (noCI)	SS p<0,001 favours LABA+LAMA
Celli 2014	0,114 L (0,081 to 0,148)	SS p<0,001
Decramer 2014	Umeclidinium 125 µg + vilanterol vs vilanterol: MD: 0,088 (0,036 to 0,140)	SS p=0,001
	Umeclidinium 62,5 µg + vilanterol vs vilanterol: MD: 0,090 (0,039 to 0,142)	SS p=0,0006
Donohue 2013	MD: 0,095 L (0,060 to 0,130)	SS p<0,001
Donohue 2016	MD: 0,0815 L (0,0125 to 0,1505 L)	SS p<0,05
D'Urzo 2014	Acidinium / formoterol 12 µg vs formoterol 12 µg MD: 0,045 L (no 95% CI)	SS p<0,01
	Acidinium / formoterol 6 µg vs formoterol 12 µg: MD: 0,026 L (no 95% CI)	NS
Mahler 2015	MD: 0,079 L (0,051 to 0,107)	SS p<0,001
Singh 2014a	Acidinium / formoterol 12 µg vs formoterol 12 µg: 85 mL (no CI)	SS p<0,001
	Acidinium / formoterol 6 µg vs formoterol 12 µg: 53 mL (no CI)	SS p<0,01
Vincken 2014	0,064 L (95% CI: 0,028 to 0,099)	SS p<0,001

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 1 (chapitre i.7.4.).



Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE B)

Tableau 1. MCID : minimal clinically important difference (différence minimale cliniquement pertinente)

Critère de jugement	MCID	Interprétation	Référence
Trough FEV1	100 mL	higher volume corresponds to better lung function	Donohue 2005

7.1.2.1.1.2. Critère de jugement : Score focal TDI

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

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 2014a 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.

Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE B)

7.1.2.1.1.3. Critère de jugement : SGRQ

Studies	Results	
Farne 2015 (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

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.

Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE C)



7.1.2.1.1.4. Critère de jugement : Mortalité

Studies	Results	
Farne 2015 (Buhl 2015b, Buhl 2015a, Vogelmeier 2008)	OR: 1,15 (0,62 to 2,13)	NS

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.

Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.
(GRADE C)

7.1.2.1.1.5. Critère de jugement : Exacerbations

Studies	Results	
Farne 2015 (Buhl 2015b, Buhl 2015a, Vogelmeier 2008)	OR: 0,80 (0,69 to 0,93)	NS

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.

Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.
(GRADE C)

7.1.2.1.1.6. Critère de jugement : Hospitalisations (toutes causes confondues)

Studies	Results	
Farne 2015 (Buhl 2015b, Buhl 2015a, Vogelmeier 2008)	OR: 0,93 (0,76 to 1,14)	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.

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

Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.
(GRADE B)



7.1.2.1.2. LABA +LAMA versus LAMA

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Farne 2015	N= 10 (articles: 7) n = 9.633 (Aaron 2007, Buhl 2015a & Buhl 2015b, Hoshino 2014, Mahler 2010a & 2010b, Balkissoon 2012, Tashkin 2009a, Vogelemeier 2008, ZuWallack 2014a & 2014b)	12 weeks to 52 weeks	Labá (different molécules) + 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.

Bibliographie des RCT incluses : Bateman 2013 (SHINE), Celli 2014, Decramer 2014, Donohue 2013, Mahler 2012, Mahler 2015, Maleki-Yazdi 2014, Singh 2015a, Wedzicha 2013 (SPARK)

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 incluaient 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.

7.1.2.1.2.1. Critère de jugement : VEMS résiduel

Studies	Results	
Farne 2015 (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: 0,090 L (no 95% CI)	SS p<0,001 Favours LABA+LAMA
Celli 2014	MD: 0,079 L (0,046 to 0,112)	SS p<0,001 Favours LABA+LAMA
Decramer 2014	Study 1: - Umeclidinium 125 µg + vilanterol vs tiotropium 18 µg MD: 0,088 L (0,036 to 0,140)	SS p=0,001, favours combination
	- Umeclidinium 62,5 µg + vilanterol vs tiotropium 18 µg MD: 0,090 L (0,039 to 0,141)	SS p = 0,001, favours combination
	Study 2: - Umeclidinium 125 µg + vilanterol vs tiotropium 18 µg MD: 0,074 L (0,025 to 0,123)	SS p = 0,0031
	- Umeclidinium 62,5 µg + vilanterol vs tiotropium MD: 0,060 L (0,010 to 0,109)	SS p=0,0182
	- Umeclidinium 125 µg + vilanterol vs umeclidinium 125 µg MD: 0,037 (-0,012 to 0,087)	NS
	- Umeclidinium 62,5 µg + vilanterol vs umeclidinium 125 µg MD: 0,022 L (-0,027 to 0,072)	NS
Donohue 2013	MD: 0,052 (0,017 to 0,087)	SS p≤0,001
Mahler 2012	MD: 0,080 L (0,050 to 0,100)	SS p<0,001
	MD: 0,070 L (0,050 to 0,090)	SS p<0,01
Mahler 2015	MD: 0,098 L (0,071 to 0,126)	SS p<0,001
Maleki-Yazdi 2014	MD: 0,112 L (0,081 to 0,144)	SS p<0,001



Singh 2015a*	Otemto1: - tiotropium /olodaterol 5/5 µg vs tiotropium 5 µg: MD: 0,028 L (-0,009 to 0,066) - tiotropium/olodaterol 2,5/5 µg vs tiotropium 5 µg: MD: 0,017 (-0,021 to 0,054)	NS NS
	Otemto2: - tiotropium/olodaterol 5/5 µg vs tiotropium 5 µg: MD: 0,039 L (0,002 to 0,076) - tiotropium/olodaterol 2,5/5 µg vs tiotropium 5 µg: MD: 0,042 L (0,005 to 0,079)	SS p<0,05 SS p<0,05
Wedzicha 2013	Indacaterol/glycopyrronium vs glycopyrronium: 70-80 mL†	SS p<0,0001
	Indacaterol/glycopyrronium vs tiotropium: 60-80 mL†	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		

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 préspecifié selon la sévérité de la BPCO :

Pour l'Etude 1 :

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

Pour l'Etude 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 1.

Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE C)

Tableau 1. MCID : minimal clinically important difference (différence minimale cliniquement pertinente)

Critère de jugement	MCID	Interprétation	Référence
Trough FEV1	100 mL	higher volume corresponds to better lung function	Donohue 2005

7.1.2.1.2.2. Critère de jugement : score focal TDI

Studies	Results	
Celli 2014	MD: 0,6 (0,2 to 1,0) SS	
Decramer 2014	- Umeclidinium 125 µg+ vilanterol vs tiotropium 18 µg : MD: 0,5 (-0,2 to 1,1)	NS
	- Umeclidinium 62,5 µg + vilanterol vs tiotropium	NS



	MD: -0,1 (-0,7 to 0,5)	
	- Umeclidinium 125 µg+ vilanterol vs tiotropium 18 µg MD: 0,3 (0,4 to 1,0)	SS
	- Umeclidinium 62,5 µg + vilanterol vs tiotropium 18 µg MD: 0,2 (-0,5 to 0,9)	NS
	- Umeclidinium 125 µg + vilanterol vs umeclidinium 125 µg MD: 0,5 (-0,2 to 1,2)	NS
	- Umeclidinium 62,5 µg + vilanterol vs umeclidinium 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 2015a	tiotropium /olodaterol 5/5 µg vs tiotropium 5 µg: MD: 0,59 (0,22 to 0,97)	SS p<0,01
	tiotropium /olodaterol 5/2,5 µg vs tiotropium 5 µg: MD: 0,58 (0,21 to 0,96)	SS p<0,01

Le groupe bibliographique ne peut 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).

Le groupe bibliographique a une confiance très faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE C (VERY LOW))

7.1.2.1.2.3. Critère de jugement : SGRQ

Studies	Results	
Farne 2015 (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 2015a	Otemto1&2: Tiotropium/olodaterol 5/5 µg vs tiotropium 5 µg: -2,1 (-3,47 to -0,72)	p<0,01 SS
	Tiotropium/olodaterol 2,5/5 µg vs tiotropium 5 µg:	NS



	-1,27 (-2,65 to 0,10)	
	Otemto 1 Tiotropium/olodaterol 5/5 µg vs tiotropium 5 µg: -2,49 (-4,47 to -0,51)	p<0,05 SS
	Tiotropium/olodaterol 2,5/5 µg vs tiotropium 5 µg: -1,72 (-3,70 to 0,26)	NS
	Otemto 2 Tiotropium/olodaterol 5/5 µg vs tiotropium 5 µg: -1,72 (-3,63 to 0,19)	NS
	Tiotropium/olodaterol 2,5/5 µg vs tiotropium 5 µg: -0,82 (-2,74 to 1,10)	NS
Wedzicha 2013	Indacaterol/glycopyrronium vs glycopyrronium: "difference ranged from -1,9 to -2,8" Indacaterol/glycopyrronium vs tiotropium: "differences ranged from -1,7 to -3,1"	"all were p<0,01" "all were p<0,05"

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 1.

Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE C)

Tableau 1. MCID : minimal clinically important difference (différence minimale cliniquement pertinente)

Critère de jugement	MCID	Interprétation	Référence
St George respiratory questionnaire (SGRQ)	4	Higher score indicates more limitations	NHG COPD

7.1.2.1.2.4. Critère de jugement : Mortalité

Studies	Results
Farne 2015 (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

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.

Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE C)



7.1.2.1.2.5. Critère de jugement : Exacerbations

Studies	Results	
Farne 2015 (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.		

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.

Le groupe bibliographique a une confiance très faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (*GRADE C (VERY LOW)*)

7.1.2.1.2.6. Critère de jugement : Hospitalisations (toutes causes confondues)

Studies	Results	
Farne 2015 (Aaron 2007, Vogelmeier 2008, Buhl 2015a, Buhl 2015b)	OR: 1,01 (0,86 to 1,19)	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.

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

Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel. (*GRADE B*)

7.2. Avis de l'expert (Ninane 2017)

7.2.1. Place de l'association de bronchodilatateurs inhalés versus une monothérapie

7.2.1.1. Introduction et remarques méthodologiques

Les recommandations GOLD (GOLD 2017) soulignent que les LABA (long acting β_2 agonists) et les LAMA (long acting muscarinic antagonists) chez le patient atteint de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) doivent être préférés aux bronchodilatateurs à courte durée d'action à l'exception des patients qui souffrent d'une dyspnée occasionnelle (Evidence A). La BPCO n'est pas



une maladie réversible et le contrôle total des symptômes et des exacerbations reste illusoire. Logiquement, le contrôle imparfait de la maladie a conduit à combiner les bronchodilatateurs à longue durée d'action de familles différentes (comme cela avait été fait préalablement pour la courte durée d'action) et, à l'heure actuelle, quatre combinaisons fixes LABA/LAMA peuvent être prescrites dans la BPCO, à savoir :

- Glycopyrronium + Indacaterol - Ultibro[®]
- Umeclidinium + Vilanterol - Anoro[®]
- Tiotropium + Olodaterol - Spiolto[®]
- Aclidinium + Formoterol - Duaklir[®]

Même si ces combinaisons fixes sont supérieures aux monothérapies pour ce qui concerne l'amélioration de la fonction respiratoire, des discussions persistent quant à savoir si ce supplément de bronchodilatation se traduit par une amélioration d'outcomes cliniques comme une meilleure qualité de vie ou moins d'exacerbations.

Lorsqu'on s'intéresse dès lors à l'effet d'un traitement pharmacologique ou non pharmacologique dans une étude randomisée qui porte sur la BPCO, le but ne peut être le retour à la normale (comme cela peut être le cas dans l'asthme) mais à une certaine amélioration du volume expiré maximal en 1 sec (VEMS), des symptômes (la dyspnée évaluée par le TDI - Transitional Dyspnea Index), de la qualité de vie (évaluée par le St George Respiratory Questionnaire-SGRQ), une réduction des hospitalisations, des exacerbations ou de la mortalité. Pour évaluer ces résultats, il faut faire la distinction entre une différence statistiquement significative et cliniquement significative. Pour juger si cette dernière est présente, on utilise pour certains de ces résultats la différence minimale cliniquement importante (MCID - minimal clinically important difference). Elle est par exemple de 1 pour le TDI (Witek 2003) mais l'étude de validation a comparé 3 bras dont l'un en monothérapie par tiotropium, l'autre en monothérapie par salmétérol et le troisième par placebo. On pourrait émettre l'hypothèse assez plausible que le MCID d'une association de bronchodilatateurs par rapport à une monothérapie est inférieur à cette différence de 1. Le même type d'analyse pourrait être fait pour le SGRQ. En l'absence de données MCID spécifiques de la comparaison double versus simple bronchodilatation, il faut dès lors probablement préférer les résultats de l'analyse du nombre de répondeurs (le pourcentage de la population dont le TDI change de "1") plutôt que la différence moyenne entre les deux populations.

Les études randomisées qui comparent les associations de bronchodilatateurs inhalés versus une monothérapie sont relativement récentes et le nombre de patients inclus reste limité et ceci a un impact sur le niveau de preuve. A titre d'exemple, la prévention des exacerbations sévères par les associations fixes LABA-LAMA par rapport aux LABA ou LAMA seuls n'est pas significative dans une méta-analyse récente (Oba 2016) et l'explication avancée par les auteurs réside dans la taille insuffisante de l'échantillon global. Un résultat en terme de mortalité nécessite également des échantillons de population beaucoup plus large que ceux dont nous disposons actuellement.

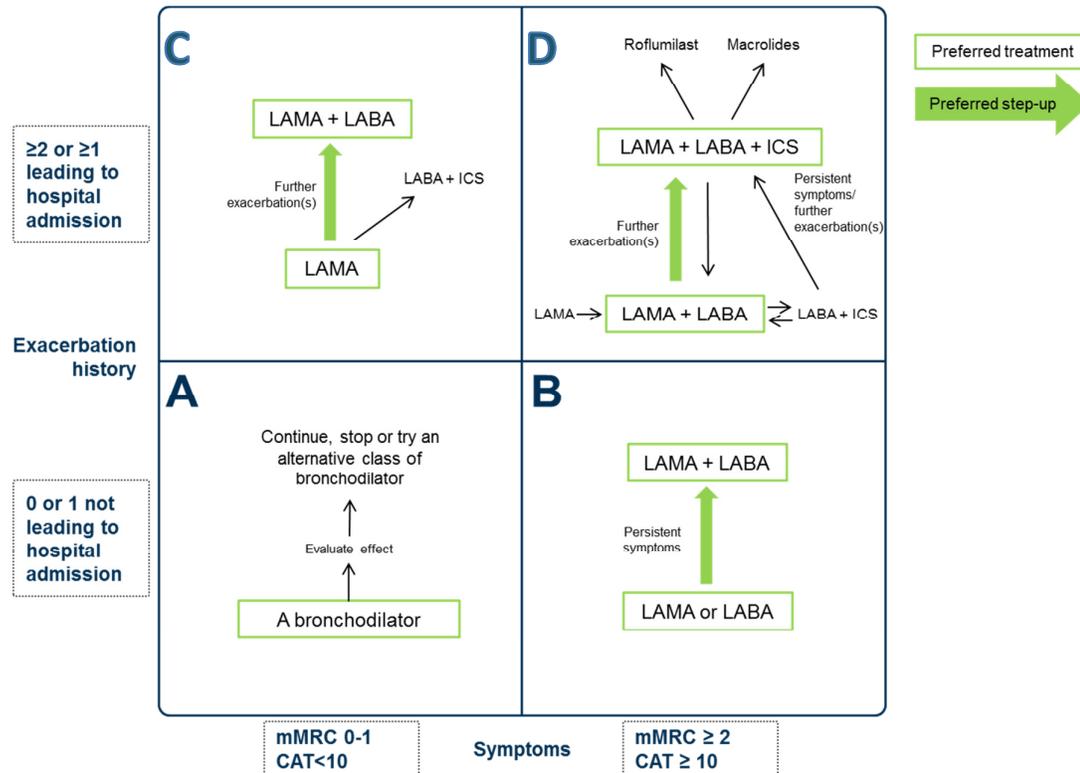
7.2.1.2. Comparaison entre les recommandations des GPC

Les GPC proposent des recommandations différentes pour la prise en charge initiale et la progression thérapeutique dans le traitement des patients atteints de BPCO (GOLD 2017, The Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Working Group 2014, Criner 2015, Snoeck-Stroband 2015). L'impression, à première vue, pourrait être que le niveau de preuve dans la prise en charge de la BPCO est donc limité. Une autre explication, plus plausible, est que le niveau de preuves évolue très rapidement au cours des dernières années notamment en relation avec les publications récentes qui évaluent les associations de bronchodilatateurs inhalés. A ce titre, la comparaison de recommandations établies par des sociétés scientifiques en 2014 (The Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Working Group 2014) ou 2015 (Criner 2015) avec d'autres réalisées



en 2017 (GOLD 2017) montre logiquement des différences importantes. Ceci est d'ailleurs illustré par les modifications majeures de recommandations GOLD entre 2016 et 2017 : les associations LABA-corticostéroïdes inhalés (CSI) disparaissent de la prise en charge initiale des groupes C et D et les associations de bronchodilatateurs inhalés apparaissent dans la prise en charge initiale dans le groupe D (GOLD 2017) (Figure 3).

Figure 3. Traitement pharmacologique en fonction du grade GOLD (Adapté de GOLD 2017 (Snoeck-Stroband 2015))



CAT: COPD Assessment Test; mMRC; modified Medical Research Council ; CCQ: Clinical COPD Questionnaire; FEV₁: forced expiratory volume in 1 second; FVC: Forced Vital Capacity; ICS, inhaled corticosteroids; LABA, long-acting β_2 -agonist; LAMA, long-acting muscarinic antagonist

7.2.1.3. Les résultats des méta-analyses

En dehors de la méta-analyse de Farne et al (Farne 2015) analysée dans le document de préparation du consensus, une méta-analyse network a également inclus les études randomisées qui comparent les associations LABA/LAMA avec un placebo et/ou une monothérapie (Oba 2016).

23 études avec un total de 27.172 patients ont été incluses dans l'analyse. Les essais devaient avoir une durée minimale de 12 semaines. Les traitements inhalés utilisés dans les études étaient pour les LAMA, l'acéclidinium, le glycopyrronium, l'umeclidinium ou le tiotropium et pour les LABA, le formoterol, l'indacaterol, l'olodaterol, le salmeterol ou le vilantérol soit l'ensemble des LABA ou LAMA disponibles en Belgique et les quatre associations fixes existantes. Les outcomes sélectionnés étaient les modifications par rapport à la ligne de base du VEMS de la vallée (trough FEV1), du TDI, les modifications par rapport à la ligne de base du SGRQ, la proportion de répondants en terme de TDI (amélioration d'une unité) ou de SGRQ (amélioration de quatre unités), les exacerbations, la mortalité, les événements indésirables graves totaux, les événements indésirables graves cardiaques et les dropouts dus à un événement indésirable. Le VEMS moyen de départ était de 0,90 L à 1,5 L (de



37,2% à 57,4% de la valeur prédite). L'utilisation concomitante des CSI était permise dans 20 des 23 études. L'association LABA/LAMA conduisait à une amélioration plus importante de la fonction respiratoire, du SGRQ et du TDI que les monothérapies LABA ou LAMA. Même si la différence moyenne pour le SGRQ et le TDI n'atteignait pas le MCID, les combinaisons LABA/LAMA étaient associées à une proportion plus élevée de répondeurs en terme de SGRQ (OR 1,23 / IC95% 1,06-1,39 versus LABA et OR 1,24 / IC95% 1,11-1,36 versus LAMA) et en terme de TDI (OR 1,34 / IC95% 1,19-1,50 versus LABA et OR 1,31 / IC95% 1,18-1,46 versus LAMA). La combinaison était également associée à moins d'exacerbations modérées à sévères que la monothérapie LABA (HR 0,82 / IC95% 0,73-0,93) mais pas dans la comparaison avec la monothérapie LAMA (HR 0,92 / IC95% 0,84-1,00). Il n'y avait pas de différence entre les combinaisons et les monothérapies pour ce qui concerne les exacerbations sévères et les outcomes liés à la sécurité, y compris la mortalité. Enfin, l'analyse suggérait que l'échantillon était insuffisant pour évaluer l'effet sur les exacerbations sévères. Cette méta-analyse (Oba 2016) concluait que la combinaison LABA/LAMA était la meilleure stratégie pour améliorer la fonction respiratoire, la qualité de vie, les scores de symptômes et diminuer les exacerbations modérées à sévères.

D'aucuns diront que l'augmentation du nombre de répondeurs en terme de TDI ou de SGRQ de l'association par rapport aux monothérapies est modeste. Il faut ici rester prudent. Par exemple, la comparaison du LAMA glycopyrronium par rapport au placebo (D'Urzo 2011) montre une différence de TDI moyen qui dépasse le MCID de 1 mais l'analyse des répondeurs ne montre par rapport au placebo qu'une augmentation (significative) de 13% (de 48,3% de répondeurs dans le groupe placebo à 61,3% dans le groupe monothérapie LAMA). Si l'on compare maintenant les répondeurs en terme de TDI de l'association LABA/LAMA indacaterol/glycopyrronium par rapport au LAMA tiotropium seul (Bateman 2013, supplementary material), la différence est significative et vaut 7 % (68,1% de répondeur pour le LABA/LAMA versus 59,2% pour le LAMA seul et...57,5% pour le placebo). Ainsi analysé et tenant compte de l'effet placebo, le bénéfice en terme de répondeurs cliniques de la double bronchodilatation par rapport à la mono-bronchodilatation paraît probablement moins insignifiant.

7.2.1.4. Conclusions

Dans les études, l'efficacité de l'association LABA/LAMA est supérieure à la monothérapie LABA ou LAMA sur la fonction respiratoire, la qualité de vie, les symptômes. Pour la diminution des exacerbations modérées à sévères, l'association ne fait probablement pas mieux que le LAMA seul (Oba 2016, Criner 2015).

Dans la vie quotidienne, lorsque le praticien s'adresse à son malade, il doit plutôt considérer les avantages et les inconvénients de l'association par rapport à la monothérapie en terme de « Effectiveness, Tolerability, Compliance and Cost-effectiveness ». L'« effectiveness » de l'association est meilleure, la « tolerability » pas inférieure, la « compliance » probablement aussi bonne. Reste comme discussion finale le « cost-effectiveness ». Au Royaume-Uni, le prix de l'association Olodaterol/Tiotropium est à ce jour inférieur à celui du Tiotropium seul. Dans cette circonstance, prescrire l'association devient alors « cost saving ».



7.2.2. Association fixe ou association non fixe de bronchodilatateurs inhalés

7.2.2.1. Les preuves

Il n'y a pas de preuve qu'une combinaison LABA/LAMA soit supérieure à une autre. Il n'y a pas de preuve non plus que l'efficacité soit différente selon que le LABA et le LAMA de l'association soient administrés de manière fixe (un dispositif d'inhalation) ou non fixe (deux dispositifs d'inhalation identiques l'un pour le LABA et l'autre pour le LAMA qui sont les mêmes que ceux de l'association contenue dans le même dispositif ou bien deux dispositifs d'inhalation différents pour des LABA et LAMA qui diffèrent de ceux contenus dans une association fixe).

Il n'existe pas de preuve tangible, venant d'études randomisées, que l'association fixe soit associée à une meilleure adhérence que la non-fixe même si cela semble plausible.

Toutefois, le recours à deux dispositifs d'inhalation similaires pour inhaler deux bronchodilatateurs différents qui pourraient pourtant être pris en une seule fois, à l'économie d'un seul inhalateur, paraît absurde et pourrait avoir un impact négatif sur l'adhésion au traitement.

Enfin, la multiplication de dispositifs différents peut augmenter le nombre d'erreurs critiques et par là-même, l'incidence des exacerbations. A côté d'erreurs générales d'inhalation rencontrées avec tous les dispositifs, comme par exemple l'absence d'apnée en fin d'inspiration, il existe effectivement des erreurs spécifiques à chaque dispositif d'inhalation. Ces erreurs sont critiques lorsqu'elles conduisent à une diminution de la déposition pulmonaire du médicament avec des implications cliniques négatives potentielles. Une étude récente (Molimard 2017) montre que la proportion de patients qui requièrent une hospitalisation ou une consultation aux urgences dans les 3 mois qui précèdent pour une exacerbation sévère de BPCO est de 3,3% (95%IC 2,0–4,5) en l'absence d'erreur critique et de 6,9% (95%IC 5,3–8,5) en présence d'erreurs critiques (OR 1,86, 95%IC 1,14–3,04, $p < 0,05$). Dans cette vision, la multiplication des dispositifs d'inhalation ne peut qu'augmenter la fréquence des erreurs critiques et donc des exacerbations.

7.2.2.2. Conclusions

Bien que les preuves soient très faibles, le bon sens est l'association fixe pour limiter le gaspillage des dispositifs, favoriser l'adhésion et diminuer le nombre d'erreurs critiques associées à un contrôle inférieur de la maladie.

7.2.3. Quelle place pour une association de bronchodilatateurs dans une stratégie thérapeutique ?

7.2.3.1. Stratégie thérapeutique

Comme déjà discuté, la seule raison de limitation de la prescription initiale d'une association est le peu connu rapport coût efficacité (l'expert estime que l'efficacité est meilleure que celle des monothérapies et que la tolérance est identique). Elle doit néanmoins pouvoir être utilisée d'emblée comme premier traitement chez des patients BPCO très symptomatiques comme le suggèrent les

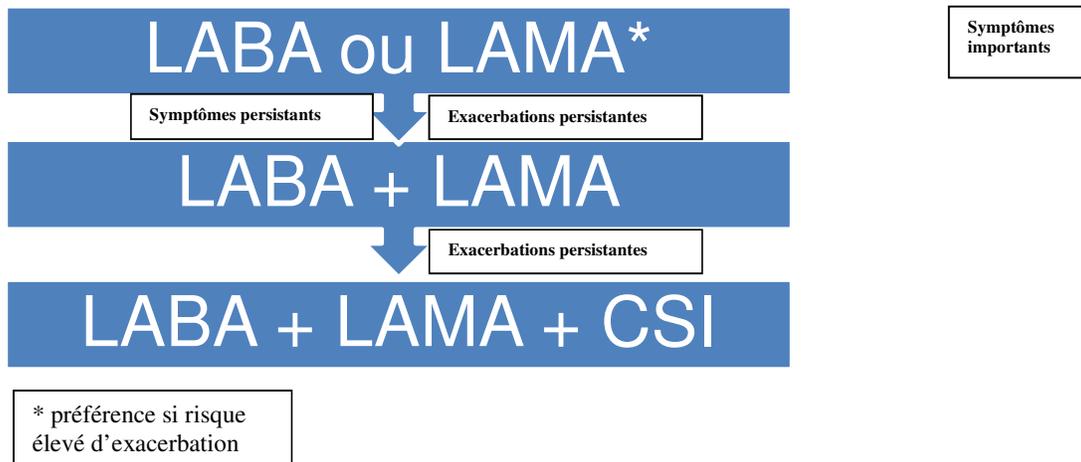


recommandations GOLD (GOLD 2017) et dans certaines situations particulières (par exemple, patient BPCO avec une obstruction modérée à sévère candidat à une chirurgie prochaine thoracique).

En dehors de ces situations un algorithme de prescription progressive est acceptable (figure 2), incluant une monothérapie initiale avec une préférence pour un LAMA si le risque d'exacerbation est élevé, puis une association fixe si la symptomatologie reste importante ou le risque élevé. Dans la mesure où les études d'évaluation ont comparé association et traitement bronchodilatateurs « mono » à une période minimale de trois mois, l'évaluation vers l'intérêt de l'association par rapport à la bronchodilatation simple peut se faire après trois mois de traitement.

Les CSI ont leur place en cas de coexistence d'asthme. Les études qui évaluent leur apport en cas de persistance d'exacerbations malgré la prescription d'association LABA/LAMA sont en cours mais cette indication des CSI « on top of LABA/LAMA » est acceptable actuellement.

Figure 4. Proposition d'algorithme thérapeutique pharmacologique de la prise en charge de la BPCO lorsque la dyspnée n'est pas occasionnelle



7.2.3.2. Implications pour le remboursement

Favoriser une monothérapie initiale avec des implications d'économie budgétaire signifie de favoriser la prescription initiale des LAMA qui constituent un premier choix potentiel dans les groupes B, C et D (GOLD 2017 et figure 3). Pour ce faire, la limite constituée par le conditionnement au remboursement des LAMA doit disparaître. Elle conduit certainement à une prescription inadéquate des associations LABA/CSI dans tous les groupes GOLD et de la monothérapie LABA lorsque le risque d'exacerbation est élevé (groupes C et D).

Un conditionnement au remboursement pourrait être conservé pour les associations uniquement, sous condition d'une réponse insuffisante à la monothérapie après une période de 3 mois. Cette condition n'empêcherait pas de délivrer sans condition un LAMA ou de prescrire rapidement la double bronchodilatation dans les indications où elle est requise en urgence (voir plus haut) et ce, transitoirement, par la voie non fixe.



7.3. Conclusion du jury

La thérapie combinée LABA + LAMA présente des avantages par rapport aux composants seuls LABA ou LAMA en matière de VEMS, de qualité de vie et de symptômes. L'importance clinique de ces avantages n'est cependant pas claire.

Il n'existe aucun effet secondaire clair de la thérapie combinée LABA + LAMA par rapport aux composants seuls LABA ou LAMA sur les paramètres de critères importants, comme les hospitalisations et la mortalité.

À l'heure actuelle, bien que l'effet de l'association LABA + LAMA n'ait pas encore été suffisamment démontrée par rapport aux composants seuls (LABA ou LAMA) en termes de fréquence d'exacerbation, les principaux GPC recommandent la thérapie combinée aux patients présentant des exacerbations persistantes sous monothérapie avec des LAMA ou LABA. Compte tenu du manque de preuves, le jury ne peut faire de recommandations spécifiques. Sur base d'avis d'experts, le jury propose de suivre le GPC (GOLD), en attendant d'autres preuves. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

Le jury recommande une prescription progressive (d'abord LAMA ou LABA, puis, en cas d'effet thérapeutique insuffisant, une thérapie combinée LABA + LAMA par la suite (*Avis d'expert*)). Cette approche respecte les GPC en vigueur et est plus efficace en termes de coûts. Nous nous pencherons plus en détail sur le sujet à la question 10.



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).

8.1. Que dit l'étude de la littérature ?

8.1.1. Que disent les guides de pratique ?

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 + LABA. 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 + LABA.

8.1.2. Que disent les études ?

8.1.2.1. Association de deux bronchodilatateurs

LABA +LAMA versus LABA + CSI

Résumé de la bibliographie des RCTs : Donohue 2015, Singh 2015b, Vogelmeier 2013 (ILLUMINATE), Vogelmeier 2016, Wedzicha 2016 (FLAME), Zhong 2015 (LANTERN)

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.

Le groupe bibliographique n'est pas en mesure d'effectuer une analyse d'hétérogénéité, mais il convient de tenir compte des différences en populations incluses.

8.1.2.1.1. Critère de jugement : VEMS résiduel

Studies	Results	
Donohue 2015	LSMD: 0,082 L † (0,045 to 0,119)	SS p<0,001 favours umeclidinium/vilanterol
Singh 2015b	LSMD: 0,090 L 95% CI: 0,055 to 0,125 L	SS p<0,001 favours umeclidinium/vilanterol
Vogelmeier 2013	LSMD: 0,103L 95% CI: 0,065 to 0,141 L	SS p<0,0001 in favour of indacaterol/glycopyrronium
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 indacaterol/glycopyrronium
Zhong 2015	D: 0,075 L* 95% CI: 0,044 to 0,107 L	p<0,001 SS indacaterol/glycopyrroniumsuperior* to salmeterol/fluticason
†pooled results of twin trials *figures of superiority analysis reported		

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 1.

Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE B)

Tableau 1. MCID : minimal clinically important difference (différence minimale cliniquement pertinente)

Critère de jugement	MCID	Interprétation	Référence
Trough FEV1	100 mL	higher volume corresponds to better lung function	Donohue 2005



8.1.2.1.2. Critère de jugement : Score focal TDI

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 indacaterol/glycopyrronium
Vogelmeier 2016	LSMD: -0,001 (-0,46 to 0,46)	NS
Zhong 2015	LSMD: 0,13 (-0,20 to 0,47)	NS

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.

Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE B)

8.1.2.1.3. Critère de jugement : SGRQ

Studies	Results	
Donohue 2015	LSMD: 0,10 (-1,46 to 1,67)	NS
Singh 2015b	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 indacaterol/glycopyrronium
Zhong 2015	LSMD: -0,69 (-2,38 to 1,00)	NS

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.

Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE B)

8.1.2.1.4. Critère de jugement : Taux d'exacerbations

Studies	Results	
Wedzicha 2016	Rate ratio: 0,88 (95% CI: 0,82 to 0,94)	SS p<0,001 favours indacaterol/glycopyrronium
Zhong 2015	RR: 0,79 (0,58 to 1,07)	NS

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**

Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel. (*GRADE B*)

8.1.2.1.5. Effets indésirables

Voir chapitre 8.1.3.

8.1.2.2. Bronchodilatateur seul + corticostéroïdes inhalés

8.1.2.2.1. LABA +CSI versus CSI

8.1.2.2.1.1. Fluticasone + salmétérol versus fluticasone

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Nannini 2013	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: - Fluticason/salmeterol vs fluticason (N = 6) - Budesonide/formoterol vs budesonide (N = 4) - Mometason/formoterol vs mometason (N = 2)	COPD poorly reversible mostly	- PO from TORCH was mortality - aside from Sin 2008 (4 weeks study), all included studies had high dropout rates ($\pm 20\%$)

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.

8.1.2.2.1.1.1. Critère de jugement : VEMS résiduel

Non mentionné

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

Studies	Results	
Nannini 2013 (TORCH, TRISTAN)	OR: 0,88 (0,80 to 0,98)	SS (Favours LABA + ICS)

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.

Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE B)

8.1.2.2.1.1.3. Critère de jugement : Nombre de patients avec une ou plusieurs exacerbations

Studies	Results	
Nannini 2013 (Hanania 2003, Mahler 2002, SFCT01, Sin 2008, TRISTAN)	OR: 1,0 (0,76 to 1,31)	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.

Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE B)

8.1.2.2.1.1.4. Critère de jugement : Hospitalisation due à une exacerbation de la BPCO

Studies	Results	
Nannini 2013 (Hanania 2003, Mahler 2002, SFCT01, TORCH, TRISTAN)	OR: 0,93 (0,79 to 1,10)	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.

Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE B)

8.1.2.2.1.1.5. Critère de jugement : Mortalité (toutes causes confondues)

Studies	Results	
Nannini 2013 (Hanania 2003, Mahler 2002, NCT00358358, SFCT01, TORCH, TRISTAN, Calverley 2003a, Szafranski 2003, Tashkin 2008a, Zhong 2012, Doherty 2012, Tashkin 2012)	OR: 0,78 (0,64 to 0,94)	SS favours combination
Nannini 2013 Sensitivity analysis Idem as above, without TORCH trial	not reported	NS

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 (8.554 patients randomisés dont 3.067 pour la comparaison du groupe bibliographique). 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.

Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE C)

8.1.2.2.1.1.6. Critère de jugement : Pneumonie

Studies	Results	
Nannini 2013 (Hanania 2003, Mahler 2002, NCT 00358358, SFCT01, Sin 2008, TORCH, TRISTAN)	OR: 1,08 (0,91 to 1,28)	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.

Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE B)

8.1.2.2.1.1.7. Effets indésirables

Voir chapitre 8.1.3.

8.1.2.2.1.2. Fluticasone + vilantérol versus fluticasone

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Rodrigo 2016	N = 6	24 weeks to 3 years and 6 weeks	Fluticasone furoate / vilanterol vs fluticasone furoate	COPD - patients were included only if previous cardiovascular incident in 2 studies - in some studies almost all patients had an exacerbation in the previous year , 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.

8.1.2.2.1.2.1. Critère de jugement : VEMS résiduel

Studies	Results	
Rodrigo 2016 (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 1.

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

Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE B)

Tableau 1. MCID : minimal clinically important difference (différence minimale cliniquement pertinente)

Critère de jugement	MCID	Interprétation	Référence
Trough FEV1	100 mL	higher volume corresponds to better lung function	Donohue 2005

8.1.2.2.1.2.2. Critère de jugement : Patients avec au moins une exacerbation modérée à sévère de la BPCO

Studies	Results	
Fluticason+vilanterol vs fluticason Rodrigo 2016 (Kerwin 2013, Martinez 2013, Vestbo 2016)	RR: 0,84 (0,78 to 0,90)	SS p<0,000001 Favours Fluticason+vilanterol

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.

Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études dans Rodrigo 2016 reflètent l'effet réel. (GRADE B)

8.1.2.2.1.2.3. Critère de jugement : Mortalité (toutes causes confondues)

Studies	Results	
Rodrigo 2016 (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, 8.256 d'entre eux étaient inclus dans ces analyses.

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

Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE B)

8.1.2.2.1.2.4. Critère de jugement : Pneumonie

Studies	Results	
Rodrigo 2016 (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.

Le groupe bibliographique a une confiance élevée que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE A)

8.1.2.2.1.2.5. Effets indésirables

Voir chapitre 8.1.3.

8.1.2.2.1.3. Budésonide + formotérol versus budésonide

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Nannini 2013	N= 4 n = 1.777 (Calverley 2003b, Szafranski 2003, Tashkin 2008a, 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 2008a (up to 22%), worse for Szafranski 2003 (up to 31% in one group) - unclear randomisation and blinding for Calverley 2003b - Tashkin 2008a had patients continue ICS during run-in and then switched to study medication without washout

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 2003b)).



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.

8.1.2.2.1.3.1. Critère de jugement : VEMS résiduel

Non mentionné

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

Studies	Results	
Nannini 2013 (Calverley 2003b, Szafranski 2003, Tashkin 2008a, Zhong 2012)	OR: 0,84 (0,73 to 0,97)	SS (Favours budesonide + formoterol)

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.

Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.
(GRADE B)

8.1.2.2.1.3.3. Critère de jugement : Hospitalisation due à une exacerbation de la BPCO

Studies	Results	
Nannini 2013 (Calverley 2003b, Tashkin 2008a, Zhong 2012)	OR: 0,85 (0,60 to 1,20)	NS

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

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

Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.
(GRADE B)

8.1.2.2.1.3.4. Critère de jugement : Mortalité

Studies	Results	
Nannini 2013 (Calverley 2003b, Szafranski 2003, Tashkin 2008a, Zhong 2012)	OR: 1,13 (0,54 to 2,37)	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.

Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.
(GRADE C)

8.1.2.2.1.3.5. Critère de jugement : Pneumonie

Studies	Results	
Nannini 2013 (Calverley 2003b, Tashkin 2008a, Zhong 2012)	OR: 1,11 (0,47 to 2,63)	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.



Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE C)

8.1.2.2.1.3.6. Effets indésirables

Voir chapitre 8.1.3.

8.1.2.2.1.4. Mométasone + formotérol versus mométasone

Summary: meta-analysis					
	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%)

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.

8.1.2.2.1.4.1. Critère de jugement : VEMS résiduel

Non mentionné

8.1.2.2.1.4.2. Critère de jugement : Taux d'exacerbations

Non mentionné

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

Studies	Results	
Nannini 2013 (Doherty 2012, Tashkin 2012)	OR: 0,67 (0,45 to 0,98)	SS Favours mometasone + formoterol

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.

Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE C)

8.1.2.2.1.4.4. Critère de jugement : Hospitalisations dues à des exacerbations

Studies	Results	
Nannini 2013 (Doherty 2012, Tashkin 2012)	OR: 1,46 (0,66 to 3,21)	NS



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.

Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE C)

8.1.2.2.1.4.5. Critère de jugement : Mortalité

Studies	Results	
Nannini 2013 (Doherty 2012, Tashkin 2012)	OR: 0,89 (0,27 to 2,91)	NS

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

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

Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE C)

8.1.2.2.1.4.6. Critère de jugement : Pneumonie

Studies	Results	
Nannini 2013 (Doherty 2012, Tashkin 2012)	OR: 1,92 (0,66 to 5,57)	NS

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

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

Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE C)

8.1.2.2.1.4.7. Effets indésirables

Voir chapitre 8.1.3.

8.1.2.2.1.5. Toute association de LABA + CSI versus CSI

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Nannini 2013	N= 12 Hanania 2003, Mahler 2002, NCT00358358, SFCT01, TORCH, TRISTAN, Calverley 2003b, Szafranski 2003, Tashkin 2008a, Zhong 2012, Doherty 2012, Tashkin 2012	4 weeks to 3 years (most studies 24 or 52 weeks)	LABA+ICS vs ICS broken down into: - Fluticason/salmeterol vs Fluticason (N = 6) - Budesonide/formoterol vs budesonide (N = 4) - Mometason/formoterol vs mometason (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

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.

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

Studies	Results	
Nannini 2013 (TORCH, TRISTAN, Calverley 2003b, Szafranski 2003, Tashkin 2008a, Zhong 2012)	OR: 0,87 (0,80 to 0,94)	SS (Favours LABA + ICS)

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.

Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.
(GRADE B)

8.1.2.2.1.5.2. Critère de jugement : Nombre de patients avec une ou plusieurs exacerbations

Studies	Results	
Nannini 2013 (Hanania 2003, Mahler 2002, SFCT01, Sin 2008, TRISTAN, Doherty 2012, Tashkin 2012)	OR: 0,87 (0,70 to 1,09)	NS

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.

Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.
(GRADE B)

8.1.2.2.1.5.3. Critère de jugement : Hospitalisation due à une exacerbation de la BPCO

Studies	Results	
Nannini 2013 (Hanania 2003, Mahler 2002, SFCT01, TORCH, TRISTAN, Calverley 2003b, Tashkin 2008a, Zhong 2012, Doherty 2012, Tashkin 2012)	OR: 0,93 (0,80 to 1,07)	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.

Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.
(GRADE B)



8.1.2.2.1.5.4. Critère de jugement : Mortalité (toutes causes confondues)

Studies	Results	
Nannini 2013 (Hanania 2003, Mahler 2002, NCT00358358, SFCT01, TORCH, TRISTAN, Calverley 2003b, Szafranski 2003, Tashkin 2008a, Zhong 2012, Doherty 2012, Tashkin 2012)	OR: 0,78 (0,64 to 0,94)	SS favours combination
Nannini 2013 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 (8.554 patients randomisés dont 3.067 pour la comparaison du groupe bibliographique). 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 cardiovasculaires, 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 le retrait par le groupe bibliographique d'un point pour "concordance".

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

Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE C)

8.1.2.2.1.5.5. Critère de jugement : Pneumonie

Studies	Results	
Nannini 2013 (Hanania 2003, Mahler 2002, NCT0358358, SFCT01, Sin 2008, TORCH, TRISTAN, Calverley 2003b, Tashkin 2008a, 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.

Le groupe bibliographique a une confiance modérée à faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE B à C)

8.1.2.2.1.5.6. Effets indésirables

Voir chapitre 8.1.3.



8.1.2.2.2. LABA + CSI versus LAMA

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Welsh 2013	N=2 (INSPIRE (Wedzicha 2008), SCO40034 (GSK))	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)

Bibliographie : Covelli 2016

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 la confiance du groupe bibliographique 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%.

8.1.2.2.2.1. Critère de jugement : Mortalité

Studies	Results	
Welsh 2013 (INSPIRE, SCO40034) n= 1.448	Peto OR: 0,55 (0,33 to 0,93)* * result from INSPIRE only, as SCO40034 recorded no events	SS Favours fluticasone/salmeterol

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.

Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE B)



8.1.2.2.2. Critère de jugement : VEMS

Studies	Results	
Welsh 2013 (INSPIRE) n= 1.323	MD -0,02 L (-0,05 to 0,01)	NS
Covelli 2016 n=623	LSMD 0,005 L (95%CI -0,029 to 0,039)	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.

Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE B)

8.1.2.2.3. Critère de jugement : SGRQ

Studies	Results	
Welsh 2013 (INSPIRE) n= 1.323	MD -2,07 (-4,02 to -0,12)	SS Favours fluticasone/salmeterol
Covelli 2016 n=623	LSMD -1,38 (95%CI -3,38 to 0,62)	NS

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 1.

Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE C)

Tableau 1. MCID : minimal clinically important difference (différence minimale cliniquement pertinente)

Critère de jugement	MCID	Interprétation	Référence
St George respiratory questionnaire (SGRQ)	4	Higher score indicates more limitations	NHG COPD (Snoeck-Stroband 2015)

8.1.2.2.4. Critère de jugement : Exacerbations (nombre de patients avec une ou plusieurs exacerbations sur 2 ans)

Studies	Results	
Welsh 2013 (INSPIRE) n= 1.323	OR 1,13 (0,91 to 1,41)	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.

Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE B)



8.1.2.2.2.5. Critère de jugement : Exacerbations (nombre moyen d'exacerbations par patient par an)

Studies	Results	
Welsh 2013 (INSPIRE) n= 1.323	Rate ratio 0,97 (0,84 to 1,12)	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.

Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE B)

8.1.2.2.2.6. Critère de jugement : Hospitalisations

Studies	Results	
Welsh 2013 (INSPIRE) n= 1.323	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

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).

Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE C)

8.1.2.2.2.7. Effets indésirables

Voir chapitre 8.1.3.

8.1.2.2.3. LABA + CSI versus LABA

8.1.2.2.3.1. Fluticasone + salmétérol versus salmétérol

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Nannini 2012	N=9 (TORCH (Calverley 2007), SCO 100470 (GSK 2006), TRISTAN (Calverley 2003a), Kardos 2007, Ferguson 2008, Anzueto 2009, Mahler 2002, Hanania	8 weeks - 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'Donnel 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,



2003, O'Donnell 2006)				Kardos 2007, Ferguson 2008, Anzueto 2009, Mahler 2002, Hanania 2003) • 6 RCTs reported selectively (TORCH, SCO100470, TRISTAN, Ferguson 2008, Mahler 2002, Hanania 2003)
-----------------------	--	--	--	---

Bibliographie : Ohar 2014

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 la confiance du groupe bibliographique dans les résultats.

8.1.2.3.1.1. Critère de jugement : Mortalité

Studies	Results	
Nannini 2012 (TORCH, SCO 100470, TRISTAN, Kardos 2007, Ferguson 2008, Anzueto 2009) n= 6.868	OR 0,93 (95%CI 0,76 to 1,13)	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.

Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE C)

8.1.2.3.1.2. Critère de jugement : VEMS résiduel

Studies	Results	
Nannini 2012 (Mahler 2002, Hanania 2003, O'Donnell 2006, Ferguson 2008, Anzueto 2009) n= 2.390	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



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 1.

Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.
(GRADE C)

Tableau 1. MCID : minimal clinically important difference (différence minimale cliniquement pertinente)

Critère de jugement	MCID	Interprétation	Référence
Trough FEV1	100 mL	higher volume corresponds to better lung function	Donohue 2005

8.1.2.2.3.1.3. Critère de jugement : Score total SGRQ

Studies	Results	
Nannini 2012 (SCO 100470, TRISTAN, TORCH, Kardos 2007, Ferguson 2008, Anzueto 2009) n= 7.441	-1,58 (95%CI -2,15 to -1,01)	SS In favour of fluticasone+ salmeterol

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 1.

Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.
(GRADE C)

Tableau 1. MCID : minimal clinically important difference (différence minimale cliniquement pertinente)

Critère de jugement	MCID	Interprétation	Référence
St George respiratory questionnaire (SGRQ)	4	Higher score indicates more limitations	NHG COPD

8.1.2.2.3.1.4. Critère de jugement : TDI

Studies	Results	
Nannini 2012 (Mahler 2002, Hanania 2003) n= 677	MD 0,61 (-0,47 to 1,68)	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.

Le groupe bibliographique a une confiance très faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.
(GRADE C (VERY LOW))

8.1.2.2.3.1.5. Critère de jugement : Exacerbations modérées à sévères (taux moyen annualisé)

Studies	Results	
Ohar 2014 n=639	Ratio: 0,82 (95%CI 0,64 to 1,06)	NS



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

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

Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE C)

8.1.2.2.3.1.6. Critère de jugement : Exacerbations (nécessitant des corticostéroïdes oraux)

Studies	Results	
Nannini 2012 (TRISTAN, TORCH, Ferguson 2008, Anzueto 2009) n= 5.397	Rate ratio: 0,71 (95%CI 0,62 to 0,81)	SS In favour of fluticasone + salmeterol

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.

Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE C)

8.1.2.2.3.1.7. Critère de jugement : Exacerbations sévères (nécessitant une hospitalisation)

Studies	Results	
Nannini 2012 (Kardos 2007, TORCH, Anzueto 2009) n= 4.879	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

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

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

Le groupe bibliographique a une confiance très faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE C (VERY LOW))

8.1.2.2.3.1.8. Effets indésirables

Voir chapitre 8.1.3.

8.1.2.2.3.2. Budésonide + formotérol versus formotérol

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Nannini 2012	N=4 (Calverley 2003b, Rennard 2009, Szafranski 2003, Tashkin 2008a)	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 2003b, Rennard 2009, Tashkin 2008a) • 2 RCTs had unclear randomization method (Calverley 2003, Rennard 2009) • 3 RCTs had high dropout (>20%) (Calverley 2003b, Rennard 2009, Szafranski 2003) • All RCTs had unclear or high risk of selective reporting



Bibliographie : Fukuchi 2013, Sharafkhaneh 2012

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 la confiance du groupe bibliographique 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.

8.1.2.2.3.2.1. Critère de jugement : VEMS résiduel

Studies	Results	
Nannini 2012 (Tashkin 2008a, Rennard 2009) n= 1.203	MD 0,05 L (95%CI 0,00 to 0,009)	NS
Fukuchi 2013 n=1.293	ratio 1,032 (95%CI 1,013 to 1,052)	SS in favour of formoterol/budesonide
Sharafkhaneh 2012 n=1.219	Budesonide/formoterol 320/9: 0,07 L Budesonide/formoterol 160/9: 0,07 L Formoterol: 0,04 L P< 0,05	SS in favour of Budesonide/formoterol

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 1.

Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE C)

Tableau 1. MCID : minimal clinically important difference (différence minimale cliniquement pertinente)

Critère de jugement	MCID	Interprétation	Référence
Trough FEV1	100 mL	higher volume corresponds to better lung function	Donohue 2005



8.1.2.3.2.2. Critère de jugement : SGRQ

Studies	Results	
Nannini 2012 (Calverley 2003b, Rennard 2009, Szafranski 2003, Tashkin 2008a) n= 3.442	-2,69 (95%CI -3,82 to -1,55)	SS In favour of budesonide + formoterol
Fukuchi 2013 n=1.293	-1,60 (95%CI -3,08 to -0,11)	SS in favour of formoterol/budesonide
Sharafkhaneh 2012 n=1.219	Budesonide/formoterol 320/9: -7,2 Budesonide/formoterol 160/9: -5,5 Formoterol: -5,9	NS

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.

Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE C)

8.1.2.3.2.3. Critère de jugement : Exacerbations (nombre d'exacerbations)

Studies	Results	
Fukuchi 2013 n=1.293	Formoterol+budesonide: 93 formoterol: 151 p=0,0006	SS in favour of formoterol+budesonide
Sharafkhaneh 2012 n=1.219	Budesonide+formoterol 320/9 vs formoterol Ratio 0,654 (95%CI 0,535 to 0,798) Budesonide+formoterol 160/9 vs formoterol Ratio 0,741 (95%CI 0,610 to 0,899)	SS and p<0,001 In favour of budesonide+formoterol 320/9 SS and p=0,002 In favour of budesonide+formoterol 160/9

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.

Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE B)

8.1.2.3.2.4. Effets indésirables

Voir chapitre 8.1.3.

8.1.2.3.3. Toute association de LABA + CSI versus LABA

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Compariso n	Population	methodological remarks on included studies
Nannini 2012	N=13 (Anzueto 2009, Calverley 2003b, Ferguson 2008,	8 weeks – 3 years	LABA + ICS vs	adult COPD patients, no exacerbation for one month	<ul style="list-style-type: none"> • One RCT did not meet our inclusion criterium for duration (O'Donnel 2006) • 8 RCTs had unclear



	Hanania 2003, Kardos 2007, Mahler 2002, O'Donnell 2006, Rennard 2009, SCO 100470 (GSK 2006), Szafranski 2003, Tashkin 2008a, TORCH (Calverley 2007), TRISTAN (Calverley 2003a))		LABA	prior to entry	allocation concealment (SCO100470, Ferguson 2008, Anzuaeto 2009, Mahler 2002, Hanania 2003, Calverley 2003b, Rennard 2009, Tashkin 2008a)) <ul style="list-style-type: none"> • 5 RCTs had an unclear randomization method (SCO100470, Mahler 2002, Hanania 2003, Calverley 2003b, 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, Anzuaeto 2009, Mahler 2002, Hanania 2003, Calverley 2003b, Rennard 2009, Szafranski 2003) • 10 RCTs had unclear or high risk of selective reporting (TORCH, SCO100470, TRISTAN, Ferguson 2008, Mahler 2002, Hanania 2003, Calverley 2003b, Rennard 2009, Szafranski 2003, Tashkin 2008a)
--	---	--	------	----------------	--

Bibliographie : Rossi 2014, Wedzicha 2014, Ohar 2014, Fukuchi 2013, Sharafkhaneh 2012

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 la confiance du groupe bibliographique 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 béclométasone 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 la confiance du groupe bibliographique dans les résultats.

8.1.2.2.3.3.1. Critère de jugement : Mortalité

Studies	Results	
Nannini 2012 (SCO 100470, TRISTAN, Kardos 2007, TORCH, Ferguson 2008, Anzueto 2009, Calverley 2003b, Szafranski 2003, Tashkin 2008a, Rennard 2009) n= 10.681	OR: 0,92 (95%CI 0,76 to 1,11)	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.

Le groupe bibliographique a une confiance très faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE C (VERY LOW))

8.1.2.2.3.3.2. Critère de jugement : VEMS résiduel

Studies	Results	
Wedzicha 2014 n=1.199 endpoint at 12 weeks	Adjusted MD: 0,069 L (95%CI 0,043 to 0,095)	SS In favour of LABA+ICS
Rossi 2014 n=581	LSMD -0,008 (95%CI -0,045 to 0,028)	NS
Ohar 2014 n=639	LSMD: 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=1.219	Budesonide+formoterol 320/9: 0,07 L Budesonide+formoterol 160/9: 0,07 L Formoterol: 0,04 L P< 0,05	SS in favour of LABA+ICS

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 1.

Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE C)

Tableau 1. MCID : minimal clinically important difference (différence minimale cliniquement pertinente)

Critère de jugement	MCID	Interprétation	Référence
Trough FEV1	100 mL	higher volume corresponds to better lung function	Donohue 2005



8.1.2.2.3.3.3. Critère de jugement : Score total SGRQ

Studies	Results	
Wedzicha 2014 n=1.199	Adjusted 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=1.293	-1,60 (95%CI -3,08 to -0,11)	SS in favour of LABA+ICS
Sharafkhaneh 2012 n=1.219	Budesonide+formoterol 320/9: -7,2 Budesonide+formoterol 160/9: -5,5 Formoterol: -5,9	NS

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).

Le groupe bibliographique a une confiance très faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (*GRADE C (VERY LOW)*)

8.1.2.2.3.3.4. Critère de jugement : Score total TDI

Studies	Results	
Rossi 2014 n=581	Difference -0,12 (95%CI -0,71 to 0,48)	NS

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

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

Le groupe bibliographique a une confiance élevée que les résultats des études reflètent l'effet réel. (*GRADE A*)

8.1.2.2.3.3.5. Critère de jugement : Hospitalisations

Studies	Results	
Nannini 2012 (TORCH, Kardos 2007, Anzueto 2009) n= 4.879	Rate ratio: 0,79 (95%CI 0,55 to 1,13)	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.

Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (*GRADE C*)

8.1.2.2.3.3.6. Critère de jugement : Nombre de patients présentant une exacerbation

Studies	Results	
Nannini 2012 (Mahler 2002, Hanania 2003, O'Donnell 2006, Kardos 2007, Ferguson 2008, Anzueto 2009) n= 3.357	OR: 0,83 (95%CI 0,70 to 0,98)	SS In favour of LABA + ICS

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



Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE C)

8.1.2.2.3.3.7. Critère de jugement : Taux d'exacerbations

Studies	Results	
Nannini 2012 (TRISTAN, TORCH, Kardos 2007, Ferguson 2008, Anzueto 2009, Szafranski 2003, Calverley 2003b, Tashkin 2008a, Rennard 2009) n= 9.921	Rate ratio: 0,77 (95%CI 0,66 to 0,89)	SS In favour of LABA+ICS
Wedzicha 2014 n=1.199	Adjusted 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=1.293	Formoterol+budesonide: 93 formoterol: 151 p=0,0006	SS in favour of LABA+ICS
Sharafkhaneh 2012 n=1.219	<u>Budesonide+formoterol 320/9 vs formoterol</u> Ratio 0,654 (95%CI 0,535 to 0,798)	SS In favour of LABA+ICS
	<u>Budesonide+formoterol 160/9 vs formoterol</u> Ratio 0,741 (95%CI 0,610 to 0,899)	SS In favour of LABA+ICS

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.

Le groupe bibliographique a une confiance très faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE C (VERY LOW))

8.1.2.2.3.3.8. Critère de jugement : Exacerbations sévères

Studies	Results	
Ohar 2014 n=639	Rate Ratio: 0,92 (95%CI 0,58 to 1,45)	NS

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

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

Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE B)

8.1.2.2.3.3.9. Effets indésirables

Voir chapitre 8.1.3.

8.1.2.2.4. LABA + CSI versus autres LABA + CSI

8.1.2.2.4.1. Béclométasone + formotérol versus fluticasone + salmétérol

Bibliographie : Singh 2014b



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 la confiance du groupe bibliographique dans les résultats.

8.1.2.2.4.1.1. Critère de jugement : VEMS résiduel

Studies	Results	
Singh 2014b	Beclomethasone+formoterol: 0,08 L Fluticasone+salmeterol: 0,06 L Between-group p value 0,58	NS

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

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

Le groupe bibliographique a une confiance très faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel. (GRADE C (VERY LOW))

8.1.2.2.4.1.2. Critère de jugement : Score TDI

Studies	Results	
Singh 2014b	MD 0,17 (-0,39 to 0,72)	Beclomethasone+formoterol is equivalent to fluticasone+salmeterol

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

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

Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel. (GRADE C)

8.1.2.2.4.1.3. Critère de jugement : SGRQ

Studies	Results	
Singh 2014b	Beclomethasone+formoterol: -5,92 Fluticasone+salmeterol: -3,80 Between-group p value 0,08	NS

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

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

Le groupe bibliographique a une confiance très faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel. (GRADE C (VERY LOW))

8.1.2.2.4.1.4. Critère de jugement : 6MWT

Studies	Results	
Singh 2014b	Beclomethasone+formoterol: 31,62 Fluticasone+salmeterol: 22,23 Between-group p value 0,33	NS



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

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

Le groupe bibliographique a une confiance très faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel. (GRADE C (VERY LOW))

8.1.2.2.4.2. Fluticasone + vilantérol versus fluticasone + salmétérol

Bibliographie : Agusti 2014, Dransfield 2014

Deux RCT en double aveugle ont été retrouvées, comparant l'association de fluticasone + vilantérol à l'association de fluticasone + salmétérol chez des patients atteints 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.

8.1.2.2.4.2.1. Critère de jugement : VEMS résiduel

Studies	Results	
Agusti 2014 n= 528	LSMD 23 mL (95%CI -20 to 66)	NS
Dransfield 2014 n= 828	LSMD 30 mL (95%CI-5 to 65)	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.

Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE C)

8.1.2.2.4.2.2. Critère de jugement : Score total SGRQ

Studies	Results	
Agusti 2014 n= 528	LSMD -1,3 (95%CI -3,5 to 0,8)	NS

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

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

Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE B)

8.1.2.2.4.2.3. Effets indésirables

Voir chapitre 8.1.3.



8.1.2.3. Trithérapie : LABA + LAMA + CSI

8.1.2.3.1. Trithérapie versus LABA

Pour cette comparaison, le groupe bibliographique n'a trouvé ni synthèses méthodiques ni RCT répondant aux critères d'inclusion.

8.1.2.3.2. Trithérapie versus LAMA

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
Rojas-Reyes 2016	N=6 (Aaron 2007, Hanania 2011b, Hoshino 2011, Jung 2012, Aaron 2007, Welte 2009)	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 2011b) • 1 RCT with unclear blinding • 1 RCT with unbalanced dropout (Aaron 2007) • 1 RCT with high dropout rate (Hanania 2011b)

Bibliographie : Lee 2016

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 aux 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 la confiance du groupe bibliographique 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 la confiance du groupe bibliographique dans les résultats.

8.1.2.3.2.1. Critère de jugement : Mortalité

Studies	Results	
Rojas-Reyes 2016 (Welte 2009, Aaron 2007) n= 961	OR: 1,80(95%CI 0,55 to 5,91)	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.

Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE C)

8.1.2.3.2.2. Critère de jugement : VEMS résiduel (à 3-6 mois)

Studies	Results	
Rojas-Reyes 2016 (Cazzola 2007, Jung 2012, Welte 2009, Aaron 2007) n= 1.678	MD: 0,06 L (95%CI 0,04 to 0,08)	SS In favour of triple treatment
Lee 2016 n= 577	Treatment difference: 4,4% difference (1,9 to 6,9) (absolute difference: 0,04 L)	SS In favour of triple treatment

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 1.

Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE C)

Tableau 1. MCID : minimal clinically important difference (différence minimale cliniquement pertinente)

Critère de jugement	MCID	Interprétation	Référence
Trough FEV1	100 mL	higher volume corresponds to better lung function	Donohue 2005

8.1.2.3.2.3. Critère de jugement : VEMS résiduel (à 12 mois)

Studies	Results	
Rojas-Reyes 2016 (Aaron 2007) n= 449	MD: 0,06 L(95%CI 0,00 to 0,12)	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.

Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE B)

8.1.2.3.2.4. Critère de jugement : Score total SGRQ-C

Studies	Results	
Rojas-Reyes 2016 (Hoshino 2011, Jung 2012, Aaron 2007, Welte 2009) n= 1.618	MD: -3,46 (95%CI -5,05 to -1,87)	SS In favour of triple treatment
Lee 2016 n= 577	LSMD -5,20 (-8,03 to -2,38)	SS In favour of triple treatment

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 1.

Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE B)

Tableau 1. MCID : minimal clinically important difference (différence minimale cliniquement pertinente)

Critère de jugement	MCID	Interprétation	Référence
St George respiratory questionnaire (SGRQ)	4	Higher score indicates more limitations	NHG COPD

8.1.2.3.2.5. Critère de jugement : Proportion de patients avec au moins une exacerbation de BPCO

Studies	Results	
Lee 2016 n= 577	HR: 0,61 (0,41 to 0,92)	SS In favour of triple therapy

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.

Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel. (GRADE C)

8.1.2.3.2.6. Critère de jugement : Nombre d'exacerbations à 3 mois

Studies	Results	
Rojas-Reyes 2016 (Welte 2009) n= 660	OR: 0,36 (95%CI 0,22 to 0,60)	SS In favour of triple treatment

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.

Le groupe bibliographique a une confiance élevée que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE A)

8.1.2.3.2.7. Critère de jugement : Nombre d'exacerbations à 6 mois

Studies	Results	
Rojas-Reyes 2016 (Jung 2012) n= 455	OR: 0,83 (95%CI 0,52 to 1,34)	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.

Le groupe bibliographique a une confiance élevée que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE A)



8.1.2.3.2.8. Critère de jugement : Nombre d'exacerbations à 12 mois

Studies	Results	
Rojas-Reyes 2016(Aaron 2007) n= 301	OR: 0,89 (95%CI 0,56 to 1,41)	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.

Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.
(GRADE B)

8.1.2.3.2.9. Critère de jugement : Hospitalisations

Studies	Results	
Rojas- Reyes 2016 (Welte 2009, Aaron 2007) n= 961	OR: 0,60(95%CI 0,40 to 0,92)	SS In favour of triple treatment

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.

Le groupe bibliographique a une confiance élevée que les résultats des études reflètent l'effet réel.
(GRADE B)

8.1.2.3.2.10. Effets indésirables

Voir chapitre 8.1.3.

8.1.2.3.3. Trithérapie versus LABA + LAMA

Une synthèse méthodique (Tan 2016) 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 aux critères d'inclusion en raison d'un échantillon de taille trop petit.

8.1.2.3.4. Trithérapie versus LABA + ICS

Bibliographie : Frith 2015 GLISTEN, Siler 2015a NCT01957163, Siler 2015b NCT02119286, Siler 2016a NCT01772134, Siler 2016b NCT01772147, Singh 2016a TRILOGY

Une synthèse méthodique avec méta-analyse (Rojas-Reyes 2016) 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 mentionné 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 béclo mé tasone. 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 la confiance du groupe bibliographique dans les résultats.

8.1.2.3.4.1. Critère de jugement : VEMS résiduel

Studies	Results	
Frith 2015 n=773	LSMTD 101 mL	SS In favour of triple therapy
Siler 2015a n=619	Umeclidinium 62,5 mcg vs placebo Difference: 0,124 (95%CI 0,093 to 0,154)	SS In favour of triple therapy
	Umeclidinium 125 mcg vs placebo Difference: 0,128 (95%CI 0,098 to 0,159)	SS In favour of triple therapy
Siler 2015b n=620	Umeclidinium 62,5 mcg vs placebo Difference: 0,122 (95%CI 0,091 to 0,152)	SS In favour of triple therapy
	Umeclidinium 125 mcg vs placebo Difference: 0,111 (95%CI 0,081 to 0,141)	SS In favour of triple therapy
Siler 2016a n= 617	Umeclidinium 62,5 mcg vs placebo LSMD: 0,147 (95%CI 0,107 to 0,187)	SS In favour of triple therapy
	Umeclidinium 125 mcg vs placebo Difference: 0,138 (95%CI 0,098 to 0,178)	SS In favour of triple therapy
Siler 2016b n=608	Umeclidinium 62,5 mcg vs placebo LSMD: 0,127 (95%CI 0,089 to 0,164)	SS In favour of triple therapy
	Umeclidinium 125 mcg vs placebo Difference: 0,148 (95%CI 0,111 to 0,185)	SS In favour of triple therapy
Singh 2016a n=1.368	Adjusted Mean diff. 0,063 (95%CI 0,032 to 0,094)	SS In favour of triple therapy

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 1.

Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE C)

Tableau 1. MCID : minimal clinically important difference (différence minimale cliniquement pertinente)

Critère de jugement	MCID	Interprétation	Référence
Trough FEV1	100 mL	higher volume corresponds to better lung function	Donohue 2005

8.1.2.3.4.2. Critère de jugement : Score total SGRQ

Studies	Results	
Frith 2015 n=773	LSM TD -2,15 (95%CI -3,972 to -0,336)	SS In favour of triple therapy
Siler 2015a n=619	Umeclidinium 62,5 mcg vs placebo Difference: -0,82 (95%CI -2,76 to 1,12)	NS
	Umeclidinium 125 mcg vs placebo Difference: 0,46 (95%CI -1,49 to 2,41)	NS
Siler 2015b n=620	Umeclidinium 62,5 mcg vs placebo Difference: -2,16 (95%CI -3,83 to -0,49)	SS In favour of triple therapy
	Umeclidinium 125 mcg vs placebo Difference: -1,63 (95%CI -3,29 to 0,02)	NS
Siler 2016a n= 617	Umeclidinium 62,5 mcg vs placebo LSMD: -1,32 (95%CI -3,27 to 0,64)	NS
	Umeclidinium 125 mcg vs placebo Difference: -0,51 (95%CI -2,47 to 1,44)	NS
Siler 2016b n=608	Umeclidinium 62,5 mcg vs placebo LSMD: -1,99 (95%CI -4,14 to 0,16)	NS
	Umeclidinium 125 mcg vs placebo Difference: -3,04 (95%CI -5,19 to -0,89)	SS In favour of triple therapy
Singh 2016a n=1.368	Mean diff -1,69 (95%CI -3,20 to -0,17)	SS In favour of triple therapy

Le groupe bibliographique ne peut pas se 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.

Le groupe bibliographique a une confiance très faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE C (VERY LOW))



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

Studies	Results	
Frith 2015 n=773	NR	NS
Siler 2016a n= 617	Umeclidinium 62,5 mcg: 9/204 Umeclidinium 125 mcg: 7/205 Placebo: 13/205	NT
Siler 2016b n=608	Umeclidinium 62,5 mcg: 10/203 Umeclidinium 125 mcg: 8/202 Placebo: 20/201	NT
Singh 2016a n=1.368	triple: 31% Beclomethason+formoterol: 35%	NT

Le groupe bibliographique ne peut pas se 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.

Le groupe bibliographique a une confiance très faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE C (VERY LOW))

8.1.2.3.4.4. Critère de jugement : Exacerbations (nombre d'exacerbations modérées à sévères)

Studies	Results	
Siler 2015a n=619	Umeclidinium 62,5 mcg: 6/206 Umeclidinium 125 mcg: 14/206 Placebo: 7/206	NT
Siler 2015b n=620	Umeclidinium 62,5 mcg: 6/206 Umeclidinium 125 mcg: 4/206 Placebo: 17/206	NT
Singh 2016a n=1.368	Rate ratio 0,77 (95%CI 0,65 to 0,92)	SS In favour of triple therapy

Le groupe bibliographique ne peut pas se 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.

Le groupe bibliographique a une confiance très faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE C (VERY LOW))

8.1.2.3.4.5. Effets indésirables

Voir chapitre 8.1.3.

8.1.2.3.5. Trithérapie versus autre trithérapie

Bibliographie : Frith 2015 GLISTEN

Une RCT en aveugle et en groupes-parallèles a comparé une trithérapie avec le glycopyrronium 50 µg 1x/jour + salmétérol + fluticasone 50/500 µg 2x/jour à une trithérapie avec le tiotropium 18 µg



1x/jour + salmétérol + fluticasone 50/500 µg 2x/jour 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 la confiance du groupe bibliographique dans les résultats.

8.1.2.3.5.1. Critère de jugement : VEMS résiduel

Studies	Results	
Frith 2015	LSM TD -7 mL (97,16%CI -45 to 31 mL)	Glycopyrronium non-inferior to tiotropium

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.

Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE C)

8.1.2.3.5.2. Critère de jugement : SGRQ

Studies	Results	
Frith 2015	TD -1,1 (-0,719 to 2,911)	NS

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

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

Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE C)

8.1.2.3.5.3. Critère de jugement : Nombre de patients présentant une exacerbation modérée à sévère de la BPCO

Studies	Results	
Frith 2015	Glycopyrronium: 29/257 Tiotropium: 24/258	NS

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

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

Le groupe bibliographique a une confiance très faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE C (VERY LOW))

8.1.2.3.5.4. Effets indésirables

Voir chapitre 8.1.3.



8.1.2.4. Arrêt du corticostéroïde comme intervention

Bibliographie : Magnussen 2014 (WISDOM)

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 la confiance du groupe bibliographique dans les résultats.

Un suivi **observationnel** supplémentaire de 5 ans (Kunz 2015) auprès de participants de l'étude GLUCOLD 1 (Lapperre 2009), 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, le groupe bibliographique a très peu de confiance que ces résultats reflètent l'effet réel.

8.1.2.4.1. Critère de jugement : VEMS résiduel

Studies	Results	
Magnussen 2014 n=2.485	Adjusted MD 43 mL	SS in favour of triple therapy

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 tableau1.

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

Tableau 1. MCID : minimal clinically important difference (différence minimale cliniquement pertinente)

Critère de jugement	MCID	Interprétation	Référence
Trough FEV1	100 mL	higher volume corresponds to better lung function	Donohue 2005



8.1.2.4.2. Critère de jugement : SGRQ

Studies	Results	
Magnussen 2014 n=2.485	triple: -0.07 ICS withdrawal: 1,15 p=0,047	SS in favour of triple therapy

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 1.

Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

(GRADE C)

Tableau 1. MCID : minimal clinically important difference (différence minimale cliniquement pertinente)

Critère de jugement	MCID	Interprétation	Référence
St George respiratory questionnaire (SGRQ)	4	Higher score indicates more limitations	NHG COPD

8.1.2.4.3. Critère de jugement : Dyspnée (mMRC)

Studies	Results	
Magnussen 2014 n=2.485	triple: 0,035 ICS withdrawal: -0,028 p=0,06	NS

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

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

Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

(GRADE C)

8.1.2.4.4. Critère de jugement : Délai jusqu'à la première exacerbation modérée à sévère de la BPCO

Studies	Results	
Magnussen 2014 n=2.485	HR: 1,06 (95%CI 0,94 to 1,19)	non-inferiority of ICS withdrawal compared to continued triple therapy

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.

Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

(GRADE B)

8.1.2.4.5. Effets indésirables

Voir chapitre 8.1.3.



8.1.3. Que dit l'étude de la littérature sur les 'Effets indésirables' du traitement inhalé ?

8.1.3.1 Effets indésirables dans les RCTs

8.1.3.1.1. LABA + LAMA versus LABA

La méta-analyse de Farne 2015 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 dérivations durant 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.

8.1.3.1.2. LABA + LAMA versus LAMA

La méta-analyse de Farne 2015 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.



8.1.3.1.3. LABA + LAMA versus LABA + CSI

Deux études rapportent au sujet **des arythmies cardiaques** (Donohue 2015 et Singh 2015) 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), 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 (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 effectue une analyse statistique : la différence n'est pas significative.

Enfin, Zhong 2015 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.

8.1.3.1.4. LABA + LAMA versus autres LABA + LAMA

Indacatérol + glycopyrronium versus tiotropium + formotérol

Une RCT (Buhl 2015) 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.

Uméclidinium + vilantérol versus tiotropium + indacatérol

Une RCT (Kalberg 2016) 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.

8.1.3.1.5. LABA +CSI versus CSI

Fluticasone + salmétérol versus fluticasone

Une méta-analyse de 7 RCT (Nannini 2013) 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.

Fluticasone + vilantérol versus fluticasone

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

Budésonide + formotérol versus budésonide

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



Mométasone + formotérol versus mométasone

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

Toute association de LABA + CSI versus CSI

Une méta-analyse de 12 RCT (Nannini 2013) 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.

8.1.3.1.6. LABA + CSI versus LAMA

Fluticasone + salmétérol versus tiotropium

Une RCT (INSPIRE) 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 n'a pas trouvé de différence.

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

8.1.3.1.7. LABA + CSI versus LABA

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

Fluticasone + salmétérol versus salmétérol

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

Budésonide + formotérol versus formotérol

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

8.1.3.1.8. LABA + CSI versus autres LABA + CSI

Fluticasone + vilantérol versus fluticasone + salmétérol

Une RCT (Agusti 2014) 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.

8.1.3.1.9. Trithérapie versus LAMA

Une méta-analyse de 4 RCT (Rojas-Reyes 2016) n'a pas trouvé de différence en effets indésirables sévères avec une trithérapie versus le tiotropium seul.

Une méta-analyse de 4 RCT (Rojas-Reyes 2016) n'a pas trouvé de différence en taux de pneumonies avec une trithérapie versus le tiotropium seul.



8.1.3.1.10. Trithérapie versus LABA + CSI

La pneumonie a été évaluée dans 6 RCT (Singh 2016, Siler 2016a, Siler 2016b, Siler 2015a, Siler 2015b, Frith 2015) 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, Siler 2015a, Siler 2015b, Singh 2016) 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, Siler 2015b, Siler 2016a, Siler 2016b, Singh 2016) comparant une trithérapie à une association de LABA + CSI. Les taux étaient comparables entre les groupes, mais aucune analyse statistique n'a été effectuée.

8.1.3.1.11. Trithérapie versus autre trithérapie

Une RCT (Frith 2015) 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.

8.1.3.2. 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, le groupe bibliographique a :

- Recherché dans les cinq dernières années (à partir de 2011) des Folia Pharmacotheapeutica 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.

Le groupe bibliographique n'a pas effectué d'évaluation GRADE des résultats. En effet, il n'est pas clair si sa sélection englobe l'ensemble des preuves disponibles.

8.1.3.2.1. CSI et pneumonie

Les preuves actuelles (EMA 2016) 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 (Suissa 2015) 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.



8.1.3.2.2. Effets cardio-vasculaires et bronchodilatateurs inhalés

Une méta-analyse de 5 RCT (Singh 2011) a trouvé une augmentation statistiquement significative de la **mortalité** avec le tiotropium administré via l'inhalateur Respimat®. Une RCT ultérieure (Wise 2013) 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 (Wilchesky 2012a, Wilchesky 2012b), l'instauration de LABA était associée à un risque accru d'**arythmies cardiaques**. Une étude de cohorte (Suissa 2017) 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.

8.1.3.3. Effets indésirables dans d'autres sources : médication inhalée

8.1.3.3.1. LABA

- Les effets indésirables des différents β_2 -mimétiques sont comparables. (*)
- Nervosité, insomnie, céphalées, tremblements, tachycardie. (*)
- Stimulation cardiaque et hypokaliémie à fortes doses. (*)
- 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. (*)

8.1.3.3.2. LAMA

- Sécheresse de la bouche, surtout au début du traitement ; dysgueusie, dysphagie, candidose orale. (*)
- 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'acéclidinium, le glycopyrronium et l'umécridinium, le risque d'effets indésirables cardio-vasculaires n'est pas connu. (*)

8.1.3.3.3. CSI

- Effets indésirables systémiques (entre autres dus à une inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien), surtout lors de l'usage prolongé de doses élevées. (*)
- 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. (*)



- Enrouement. (*)
- Suspicion d'un risque accru de pneumonie en cas d'utilisation prolongée dans la BPCO. (*)

(*) Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique www.cbip.be (consulté le 16/02/2017)

8.1.3.3.4. Associations

Pour les effets indésirables des associations, le CBIP renvoie aux composants individuels.

8.2. Avis de l'expert (Janssens 2017)

8.2.1. Résumé de la littérature scientifique sur la base de la recherche bibliographique

Pour comprendre le rôle des CSI dans les BPCO, il est conseillé de partir des preuves disponibles. Historiquement, lorsque les bronchodilatateurs à longue durée n'étaient pas encore disponibles, plusieurs études ont vu le jour et ont comparé les CSI à un placebo dans le traitement d'entretien pour la BPCO. Ces études ont révélé que, par rapport à un placebo, les CSI avaient un effet significatif sur la fonction pulmonaire, réduisaient les exacerbations et contribuaient à contrôler les symptômes, bien qu'ils n'aient aucun effet sur le déclin de la fonction pulmonaire et sur la mortalité (Pauwels 1999, Burge 2000). Étant donné l'évolution majeure induite par les bronchodilatateurs à longue durée dans l'approche thérapeutique de la BPCO, ces études avec monothérapie CSI ne sont plus abordées aujourd'hui. Depuis l'arrivée des préparations combinées à base de B2-mimétiques à longue durée et de CSI, il était donc logique d'évaluer cette thérapie combinée comme une thérapie d'entretien pour la BPCO. Le questionnement actuel porte donc sur les preuves de ces combinaisons LABA + CSI versus monocomposants LABA et CSI mais également versus LAMA et versus associations LAMA + LABA. Nous examinons en outre les preuves d'une trithérapie inhalée (LABA + CSI + LAMA) par rapport aux composants seuls et aux combinaisons doubles (LABA + CSI, LABA + LAMA).

8.2.1.1. LABA + CSI versus monothérapie CSI, LABA ou LAMA

Sur la base de l'étude de la littérature, l'expert a rassemblé les preuves actuelles dans le tableau 25. L'expert y analyse les critères VEMS, qualité de vie, exacerbations, hospitalisations et mortalité et y indique la présence ou non d'un effet significatif ainsi qu'une évaluation de la fiabilité des résultats (Grade score).

Tableau 25. Méta-analyses : Nannini 2013, Nannini 2012, Rodrigo 2017, Welsh 2013

LABA+ ICS versus	FEV1	Quality of life	Exacerbations	Hospitalisation	Mortality
ICS Nannini 2013 (n=12) Rodrigo 2016 (n=6)	SS (Δ 100 ml) moderate	?? ??	SS moderate	NS moderate	NS moderate
LAMA Welsh 2013 (n=2)(+1)	NS moderate	SS low	NS moderate	SS (LAMA superior) low	SS moderate
LABA Nannini 2012 (n=13)(+6)	SS (<100 ml) low	SS very low	SS very low	NS low	NS very low

SS: statistical significant, NS: non-significant. Grade score: very low, low, moderate, high



Sur la base de cette analyse, il conclut que la combinaison CSI + LABA avait un effet au moins égal, voire supérieur, par rapport aux monocomposants pour les critères VEMS, qualité de vie et exacerbations. Pour les critères cliniques plus concrets, comme les hospitalisations et la mortalité, aucune différence décisive n'est observée.

L'essai SUMMIT plus récent mérite une mention spéciale. Il a comparé la combinaison CSI + LABA (fuorate de fluticasone + vilantérol) avec un placebo et avec ses monocomposants, dans une population de 16.584 patients atteints de BPCO symptomatique et présentant des pathologies ou risques cardiovasculaires. La mortalité, critère primaire, n'était à nouveau pas différente entre les groupes. Aucune preuve donc que l'association CSI + LABA réduisent la mortalité (Vestbo 2016). Les critères secondaires confirment les résultats de l'étude TORCH (Calverley 2003a), entre autres le fait que la combinaison CSI + LABA réduisait la fréquence d'exacerbations par rapport à un placebo. Les différences statistiquement significatives par rapport aux monocomposants sont probablement non pertinentes d'un point de vue clinique.

Sur la base de ces données, l'expert déclare que le traitement CSI + LABA s'est vu attribuer une place importante dans l'approche médicamenteuse précoce de la BPCO. En raison des effets indésirables potentiels (pneumonie), des nouvelles preuves concernant les LABA/LAMA et les résultats démontrant que les effets sont principalement liés à un sous-groupe avec éosinophilie, la position centrale de cette association CSI + LABA dans la BPCO est actuellement remise en question.

8.2.1.2. LABA + CSI versus LAMA + LABA

Sur la base de recherche dans la littérature, l'expert a rassemblé les preuves actuelles dans le tableau 26. Nous ne disposons pas encore d'une méta-analyse sur la question, mais nous avons comparé les différentes études récentes. Toutes ont comparé les nouvelles associations LABA + LAMA avec la thérapie CSI + LABA traditionnelle (Salmétérol+Fluticasone BID).

Tableau 26. RCT : Donohue 2015, Singh 2015b, Vogelmeier 2016, Vogelmeier 2013, Zhong 2015, Wedzicha 2016.

LABA + ICS (SAL/FLU) versus	FEV1		Quality of life		Exacerbations		Hospitalisation		Mortality	
LABA + LAMA (UME/VI) Donohue 2015 Singh 2015b	SS (<100 ml) LAMA+LABA superior	moderate	NS	moderate	??	??	??	??	??	??
LABA + LAMA (ACL/FOR) Vogelmeier 2016	NS	moderate	NS	moderate	NS	weak	??	??	??	??
LABA + LAMA (IND/GLY) Vogelmeier 2013 Zhong 2015 Wedzicha 2016	SS (<100 ml) LAMA+LABA superior	moderate	NS/SS LABA+LABA superior	moderate	NS/SS LABA+LABA superior	Moderate	??	??	??	??

SS: statistical significant, NS: non-significant. Grade score: very low, low, moderate, high

L'expert se penche, à nouveau, sur les critères VEMS, qualité de vie et exacerbations, pour lesquels il indique si un effet pertinent avait été démontré, et il évalue également la fiabilité des résultats (score Grade). Pour les hospitalisations et la mortalité, les données sont inexistantes ou insuffisantes. Cette analyse révèle que les combinaisons LABA + LAMA offraient une valeur ajoutée significative par rapport aux LABA + CSI en termes de VEMS, bénéfique qui ne se traduit pas toujours par une amélioration significative de la qualité de vie ou des scores de symptômes. Par ailleurs, il est clair que la seule étude prenant comme critère primaire les exacerbations (FLAME) (Wedzicha 2016) met à



jour une réduction significative des exacerbations pour la combinaison LABA + LAMA (Indactérol+glycopyronium). Cette étude est également la seule qui fait état d'une amélioration de la qualité de vie.

D'après l'expert, ces études suggèrent une plus-value pour les associations LABA + LAMA par rapport aux LABA + CSI et constituent, à ses yeux, l'une des raisons pour lesquelles la bronchodilatation double (LABA + LAMA) fait office de pierre angulaire pour la thérapie inhalée en cas de BPCO (outre sa plus-value par rapport à ses monocomposants).

8.2.1.3. LABA + CSI + LAMA versus LABA + CSI, LAMA ou LABA + LAMA

L'expert a rassemblé les preuves actuelles dans le tableau 27 en se basant sur l'étude de la littérature. Ici encore, il reprend les critères VEMS, qualité de vie, exacerbations, hospitalisations et mortalité, pour lesquels il indique si un effet pertinent avait été démontré, et il évalue également la fiabilité des résultats (score Grade).

Tableau 27. Méta-analyse : Rojas-Reyes 2016

LABA+CSI+LAMA versus	FEV1		Quality of life		Exacerbations		Hospitalisation		Mortality	
LAMA Rojas 2016 (n=6) (+1)	SS (<100 ml)	low	SS	moderate	SS	high	SS	moderate	NS	low
LABA+ICS (no meta-analysis) (6 studies)	SS (>100 ml)	low	NS/SS	very low	NS/SS	very low	??	??	??	??
LABA+LAMA	??	??	??	??	??	??	??	??	??	??

SS: statistical significant, NS: non-significant. Grade score: very low, low, moderate, high

Pour la comparaison de la trithérapie inhalée par rapport à une monothérapie avec un LAMA, on constate une plus-value significative à l'avantage de la trithérapie sur tous les critères (sauf la mortalité). Pour la comparaison avec l'association LABA + ICS, la seule plus-value pertinente et cliniquement importante est pour le VEMS, ce qui ne se traduit pas toujours par une amélioration significative de la qualité de vie ni par une réduction de la fréquence des exacerbations. Pour la dernière comparaison, seule une étude (TRILOGY) (Singh 2016a) a réalisé un suivi suffisamment long de 1 an et elle rapporte un effet significatif pour les exacerbations et pour la qualité de vie. Il n'existe encore aucune étude portant sur une comparaison directe avec les LABA + LAMA.

L'étude UPLIFT mérite une mention spécifique : elle n'a pas été reprise dans les analyses actuelles en raison de son design plus complexe (Tashkin 2008b). 5933 patients y ont été randomisés placebo ou LAMA en plus de la thérapie inhalée existante pour un suivi de 4 ans. Une partie des patients suivaient déjà une monothérapie CSI ou LABA, un autre groupe ne suivait aucune thérapie inhalée et la majorité des patients (65 %) suivait une thérapie d'entretien ICS + LABA et ont donc été randomisés en une triple inhalation vs LABA + ICS. Les analyses post-hoc ont montré la supériorité des LAMA par rapport au placebo en termes de VEMS, de qualité de vie et de fréquence des exacerbations, et ce indépendamment de la thérapie de base, et s'applique donc au grand groupe de patients CSI + LABA.

L'expert constate le point suivant : il est clair que la trithérapie présente une plus-value manifeste par rapport à ses comparateurs historiques (LAMA ou LABA + CSI) pour la plupart des critères. Ces résultats expliquent aussi son utilisation massive dans la pratique clinique. La comparaison majeure pour la pratique actuelle, à savoir la plus-value potentielle de la trithérapie inhalée vs les récentes



associations LABA + LAMA, n'est actuellement pas disponible. Nous devons donc attendre les résultats de l'étude IMPACT, qui a randomisé 10.000 patients BPCO GOLD D sous CSI + LABA + LAMA versus LAMA + LABA ou versus LABA + CSI, avec suivi de 1 an. Les exacerbations constituent le critère primaire (Pascoe 2016).

8.2.2. Remarques critiques

À l'interprétation du présent rapport de synthèse (basé sur de multiples études d'intervention, méta-analyses et proposant un score de qualité), on pourrait rapidement avoir l'impression que les preuves actuelles relatives à la thérapie inhalée sont limitées et de qualité discutable. Les remarques reprises dans l'étude de la littérature et concernant la sélection de la population d'étude ainsi que les différents critères sont parfaitement justifiées. L'hétérogénéité entre les différentes études représente un désavantage considérable, surtout lorsqu'il est question de respecter les recommandations standard pour tout le groupe des patients BPCO avec les méta-analyses. L'hétérogénéité lors de la conception des études reflète toutefois souvent l'hétérogénéité intrinsèque de la population BPCO, au sein de laquelle le phénotypage et les thérapies ciblées spécifiques gagnent sans cesse en importance. Cette zone de tension subsiste.

L'absence de comparaison directe entre les différentes molécules d'une même classe constitue une autre lacune importante. Par ailleurs, les thérapies inhalées sont toutes administrées via un dispositif spécifique, qui joue lui-même un rôle dans la déposition pulmonaire. Le choix du dispositif adapté au patient est parfois plus important que la classe de médicaments. Ces lacunes ne tiennent que peu compte des recommandations générales portant sur les classes de médicaments.

Si nous voulons évaluer d'un œil critique le rôle des CSI dans la BPCO, principalement axé sur la réduction des exacerbations, on peut rencontrer des limites claires concernant le résultat en lui-même. Les exacerbations constituent un événement important pour les patients BPCO, mais ils sont difficiles à isoler pour un clinicien. Il n'existe aucun marqueur ou test sanguin/pulmonaire ; les confusions avec une pneumonie sont légion et il est souvent impossible de déterminer si elles sont de nature infectieuse virale ou bactérienne, ou non infectieuse. Évaluer la gravité sur la base du traitement administré par le médecin sous-estime le rôle de nombreux facteurs, tout comme la décision d'hospitaliser le patient qui peut être déterminée par la couverture médicale disponible plutôt que par la gravité de l'événement. La méthodologie d'observation des exacerbations est elle aussi cruciale. Le nombre d'exacerbations par patient/par an, le nombre de personnes présentant au moins 1 exacerbation, le moment de la première exacerbation... sont autant d'analyses statistiques différentes pouvant mener à divers résultats. Par ailleurs, le risque d'événement et le nombre d'événements sont des données primordiales pour le résultat de l'intervention, de sorte qu'une étude suffisamment longue et une population présentant un risque accru d'événements constituent une valeur ajoutée.

Les autres critères, tels que la qualité de vie et le VEMS, ne sont pas encore catégorisés clairement, entre 'statistiquement significatif' et 'cliniquement pertinent'. Pour certains de ces critères, la différence minimale cliniquement pertinente (MCID) est clairement définie, mais elle équivaut par définition à une mesure pour un effet de groupe. Dans les études originales, cette différence clinique importante a souvent été utilisée pour délimiter la réponse d'un patient isolé (nombre de répondants), bien que cette approche puisse aussi être critiquée. En tant que patient individuel, vous pouvez par exemple enregistrer une augmentation de la fonction pulmonaire de 90 mL (< 100 mL MCID) et malgré tout montrer des signes d'amélioration clinique importants, et vice-versa. Les critères fixes, comme l'hospitalisation et la mortalité, moins concernés par ces remarques, sont justement des critères sur lesquels la thérapie inhalée et les CSI ne jouent pas.



Le présent rapport prend en compte plusieurs résultats cliniques importants, qui sont évalués de manière standard et sont aussi cruciaux pour bénéficier de l'approbation pour l'usage et le remboursement. En revanche, il ne s'agit pas des seuls critères finaux. L'hyperinflation, la capacité respiratoire, le déclin de la fonction pulmonaire, la tolérance à l'effort et l'activité physique sont d'autres critères qui ne sont pas pris en compte dans ce cas-ci, mais qui peuvent être importants pour le patient.

La dernière remarque concerne l'absence étonnante des études de phase IV et d'études *real life*, où la thérapie est évaluée dans une situation clinique réelle. Elles impliquent des populations présentant des comorbidités, des chevauchements avec l'asthme et d'autres maladies pulmonaires qui sont normalement exclues dans les études randomisées, des groupes plus âgés et surtout avec une baisse de l'observance thérapeutique. Nous ne savons donc pas précisément dans quelle mesure un effet véritable se traduit par une amélioration réelle lors d'une utilisation dans la pratique clinique (*efficacy* versus *effectiveness*).

En faisant la somme de toutes ces lacunes, nous n'avons pas d'autre choix que de faire preuve de prudence au moment de prendre en compte les preuves actuelles relatives à la thérapie inhalée. Toutes les recommandations doivent être considérées dans la même optique. Ces recommandations ou GPC offrent des conseils pour orienter les décisions thérapeutiques, mais elles doivent aussi autoriser les écarts scientifiques individuels. C'est exactement ce qu'essaie de faire la bonne pratique clinique.

8.3. Conclusion du jury

Les préparations associant **CSI + LABA** ont un effet bénéfique sur la fréquence des exacerbations et sur le VEMS lorsqu'on les compare avec leurs monocomposants. Il n'y a probablement pas d'effet pour la mortalité et pour la fréquence d'hospitalisation et il n'existe aucune différence significative entre les différents médicaments d'une même classe (ce qu'on appelle l'effet de classe).

Les preuves actuelles révèlent un risque accru de pneumonie, qui cadre avec les données randomisées et observationnelles en cas d'usage de CSI pour les BPCO.

Les preuves sont insuffisantes pour parler d'une différence de risque entre les divers corticostéroïdes inhalés, pour savoir s'il existe un risque de dépendance à la dose ou si la prise simultanée d'autres médicaments (ex. LABA) peut influencer le risque de pneumonie.

Les préparations combinées **LABA + LAMA** semblent obtenir un meilleur score que les CS + LABA pour le VEMS, mais pas en termes de qualité de vie, de symptômes et d'hospitalisations. L'effet sur la fréquence des exacerbations n'est pas clair.

La **trithérapie** obtient de meilleurs scores que les LAMA pour les critères VEMS, exacerbations, hospitalisations et qualité de vie. Nous ne savons pas encore si la trithérapie obtient de meilleurs scores que les associations LABA + LAMA ou LABA + CSI. Par ailleurs, le passage d'une trithérapie vers une association LABA + LAMA entraîne une baisse du VEMS (étude WISDOM), cependant sans augmentation de la dyspnée ou de la fréquence des exacerbations. Compte tenu du manque de preuves, le jury ne peut formuler de recommandation spécifique concernant la trithérapie.

Sur base d'avis d'experts, le jury propose :

- (1) de suivre l'approche progressive (cf. question 10).
- (2) de réserver les CSI aux patients avec exacerbations.
- (3) d'envisager l'arrêt (schéma de réduction) des CSI pour les patients stables sans anamnèse d'exacerbations. À une question orale, l'expert (Janssens) a répondu que la fonction pulmonaire de ces patients devait aussi être dans un état correct.



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

9.1. Que dit l'étude de la littérature ?

9.1.1. Que disent les guides de pratique ?

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).

9.1.2. Que disent les études ?

9.1.2.1. Utilisation prophylactique à long terme des macrolides dans la BPCO

9.1.2.1.1. Azithromycine versus placebo

Summary: meta-analysis					
	N (studies)	Duration	Comparison	Population	methodological remarks on included studies
SR/MA Ni 2015	N= 4 (Berkhof 2013, Uzun 2014, Albert 2011, Blasi 2010)	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)

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.

9.1.2.1.1.1. Critère de jugement : Exacerbations à 3 mois

Studies	Results
SR/MA Ni 2015 (Berkhof 2013)	RR: 0,46 (0,18 to 1,18) 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.



Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel. (GRADE B)

9.1.2.1.1.2. Critère de jugement : Exacerbations à 6 - 12 mois

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

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.

Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE C)

9.1.2.1.1.3. Critère de jugement : Taux d'exacerbations par patient par an

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

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.

Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats des études reflètent l'effet réel. (GRADE C)

9.1.2.1.1.4. Effets indésirables

Effets indésirables dans les RCTs : Utilisation prophylactique à long terme des macrolides dans la BPCO

Une méta-analyse de trois études (Ni 2015), 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) 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.

9.2. Avis de l'expert (Janssens 2016)

9.2.1. Preuves scientifiques

Un traitement de longue durée avec un macrolide dans le traitement des BPCO vise principalement la prévention des exacerbations via une action anti-inflammatoire et antibactérienne. L'étude de la littérature décrit une récente méta-analyse regroupant 4 études qui comparent l'azithromycine avec



un placebo et 4 études qui comparent l'érythromycine avec un placebo. Les résultats, de même qu'une évaluation de la fiabilité (score Grade) sont repris dans le tableau 28.

Tableau 28. Méta-analyse Ni 2015

Chronic use of macrolides	Number of patients with minimal 1 exacerbation	Rate of exacerbations per patient year
Azithromycine versus placebo Ni et al. 2016 (1209 patients) (meta-analysis: n=4)	SS low (RR: 0,82)	SS low (RR: 0,59)
Erythromycine versus placebo Ni et al. 2016 (254 patients) (meta-analysis: n=3)	SS low (RR: 0,49)	SS low (RR: 0,53)

SS: statistical significant, NS: non-significant. RR: rate ratio. Grade score: very low, low, moderate, high

Cette analyse démontre l'effet clairement significatif des macrolides sur la réduction des exacerbations. Il ne se traduit pas par une réduction des hospitalisations ou de la mortalité. La méta-analyse révèle aussi une hausse significative des effets indésirables dans le bras intervention. La plupart des effets indésirables consistent en une intolérance gastro-intestinale et en une légère perte auditive. Il convient de mentionner que la méta-analyse est principalement dominée par l'étude d'Albert et al. incluant 1142 patients (Albert 2011). Cette étude met également à jour un effet statistiquement significatif sur la qualité de vie (SGRQ), qui n'atteint cependant pas la différence minimale cliniquement pertinente. En outre, une sous-analyse préalable de cette étude révèle que l'effet bénéfique de l'azithromycine sur les exacerbations ne survenait que chez les patients ayant arrêté de fumer.

L'expert est d'avis que, même si l'effet des macrolides sur les exacerbations est considéré comme faible et modéré en matière de fiabilité (méthodologique), la valeur clinique doit être évaluée comme plus élevée. Tout d'abord, on constate un effet significatif, quelle que soit la manière dont l'analyse des exacerbations est effectuée. De plus, l'ampleur d'effet est concordante au travers des différentes études et également cliniquement pertinente. L'essentiel est que l'effet des macrolides soit considéré comme en ajout de la thérapie inhalée standard pour une majorité des patients (2/3) sous trithérapie inhalée.

9.2.2. Sécurité

Malgré les preuves claires de l'effet significatif et cliniquement pertinent des macrolides sur la réduction des exacerbations, il reste pas mal de préoccupations par rapport à une recommandation plus large. Ces préoccupations proviennent de l'inquiétude relative à la sécurité en cas d'usage chronique. L'émergence d'une résistance bactérienne et d'une cardiotoxicité constitue les sujets de préoccupation majeurs. La résistance bactérienne augmente dans les mises en cultures de prélèvements de surveillance des patients qui prennent des macrolides, mais nous ne savons pas encore si cette constatation est cliniquement pertinente pour le patient lui-même. Les inquiétudes par rapport aux réticences de la population par rapport aux macrolides en cas d'usage chronique



généralisé dans la population BPCO sont un concept plus théorique qui est difficile à justifier. La prolongation potentielle de l'intervalle QTc va de pair avec un risque accru d'arythmies malignes. Là encore, les données sont contradictoires dans la littérature. La très faible augmentation de QT allongés et de troubles du rythme liée aux macrolides pour la population générale peut être beaucoup plus importante au sein d'un groupe de patients présentant un risque élevé de maladies cardiovasculaires.

9.2.3. Recommandations

Étant donné l'incertitude qui plane à propos de sa sécurité absolue, l'attitude la plus logique est de limiter l'usage de l'azithromycine à un groupe restreint de patients à qui elle serait particulièrement bénéfique et pour lesquels le risque d'effets indésirables a été évalué comme moins élevé. Le GPC GOLD 2017 actuel stipule que l'azithromycine peut être envisagée chez les patients avec GOLD D sous trithérapie inhalée. Les patients BPCO avec bronchectasie nette au CT-scan et exacerbations répétées constituent un autre groupe cible. L'autre avantage considérable est que ces patients ont arrêté de fumer et qu'ils ont subi un contrôle ECG excluant un allongement du QT. Actuellement, nous ne connaissons pas la durée ni la forme idéales que devrait prendre le traitement. Prise journalière, 2 à 3 prises par semaine, pendant 3 mois jusqu'à un an ou plus... autant d'options possibles qui doivent être examinées plus en détail.

9.3. Conclusion du jury

Le jury observe que tous les GPC majeurs ne conseillent pas l'usage chronique de macrolides. Il est d'avis qu'un traitement prolongé aux macrolides est à envisager comme stratégie pour prévenir les exacerbations chez les patients BPCO avec exacerbations répétées malgré une (tri)thérapie optimale et un arrêt du tabagisme. (*GRADE B, faible recommandation*)

Le jury rejoint également les GPC, qui stipulent que l'usage chronique des macrolides n'est pas recommandé en première ligne (NHG BPCO 201, VA/DoD 2014), et précise que l'initiation d'un traitement de ce type doit être réservé aux pneumologues.

Le dosage optimal et la durée idéale du traitement ne sont pas connus.

Les recommandations du jury concernent uniquement l'azithromycine, les données scientifiques portant sur les autres macrolides (qui présentent en général un risque d'effets indésirables accru) sont en effet trop limitées.

Les effets indésirables méritent qu'on y accorde de l'attention, surtout la toxicité cardiaque potentielle (allongement du QT), qui doit être exclue par la réalisation d'un ECG avant de commencer le traitement. Nous ne savons toutefois pas si cette mesure doit être appliquée à chaque patient ou uniquement aux patients présentant plusieurs facteurs de risque (allongement du QT).

Le jury rappelle son point de vue, exprimé au Chapitre 5.3.2. Sécurité : au vu du risque accru de toxicité cardiaque (troubles du rythme, torsades de pointe) des macrolides, il est recommandé de ne pas utiliser de macrolide certainement chez les patients présentant un allongement du QT (génétique/familial, ou provoqué par d'autres médicaments/polypharmacie). Le jury recommande, dans tous les cas, de pratiquer un ECG avant la première administration d'un macrolide (*Avis d'expert, forte recommandation*).



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

10.1. Que dit l'étude de la littérature ?

10.1.1. Que disent les guides de pratique ?

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.

Tableau 29. Choix initial du traitement inhalé et stratégie d'intensification, selon les guides de pratique sélectionnés

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

10.1.2. Que disent les études ?

L'étude de la littérature ne reprend aucune étude à ce sujet.



10.2. Avis de l'expert (Janssens 2016)

10.2.1. Recommandations suivant les guides de pratique internationaux

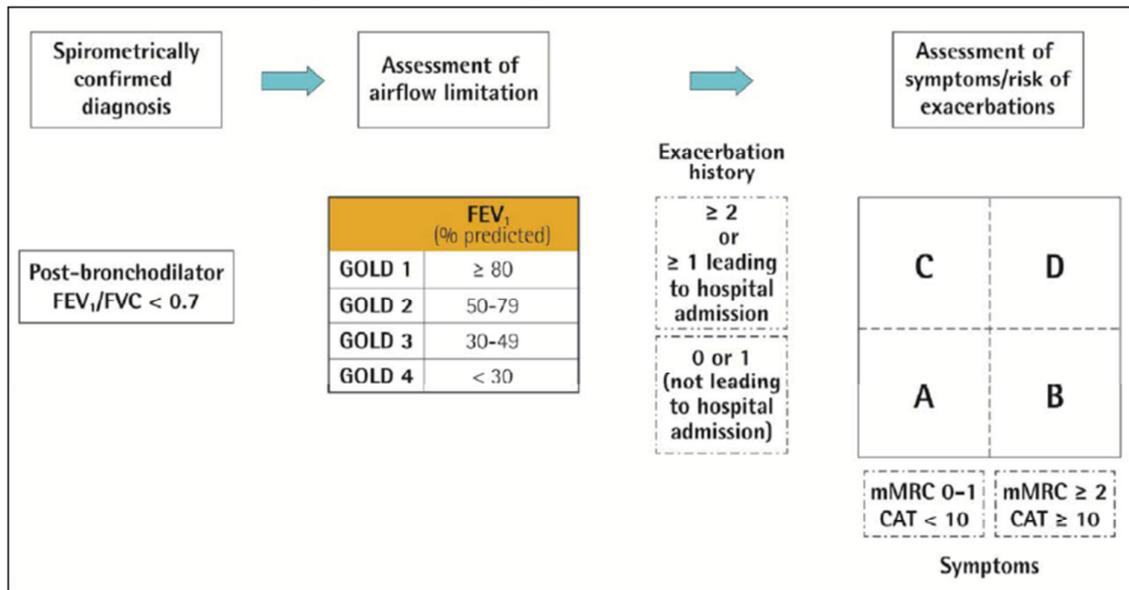
Le rapport de synthèse cite plusieurs guides de pratique ou recommandations. Le GPC international GOLD est le plus utilisé par les spécialistes (et donc aussi le plus contesté). Il a été mis sur pied par les spécialistes et vise les médecins généralistes et spécialisés. Le GPC de la Société néerlandaise des médecins généralistes a été élaboré par une équipe multidisciplinaire et est spécifiquement destiné aux médecins généralistes. L'expert est d'avis que les médecins généralistes belges ont plus souvent recours à ce dernier qu'au GPC GOLD. Les GPC AEBPCO 2015 et VA/DoD 2014 sont moins populaires et ne sont pratiquement pas utilisés en Belgique.

Lorsqu'on examine la qualité d'élaboration du GPC via le score Agree II, l'approche GOLD obtient clairement de meilleurs résultats que l'approche NHG : 86 % vs 61 % dans la 'rigueur de développement'. En outre, l'approche GOLD présente l'avantage fondamental d'être révisée chaque année en incluant les études les plus récentes. Le GPC NHG 2015 est visiblement en retard sur le sujet et il ne mentionne par exemple pas les preuves les plus importantes concernant les combinaisons LAMA/LABA comparées avec les monothérapies et les LABA + CSI. Nous proposons donc de fonder notre recommandation sur la stratégie GOLD actuelle.

La stratégie GOLD présente un problème important : elle n'est pas suivie par tout le monde, surtout en Belgique, où elle est peu appliquée par les médecins généralistes dans la pratique. Depuis 2011, l'approche GOLD est passée d'une stadification uniquement basée sur le degré d'obstruction des voies respiratoires (FEV₁ – ancien stade GOLD) à une stadification prenant également en compte les antécédents d'exacerbations et les symptômes, en plus de la fonction pulmonaire (Classification ABCD). L'idée sous-jacente est qu'outre son effet sur la fonction pulmonaire, la thérapie inhalée lutte principalement contre les symptômes et réduit le risque d'exacerbations. Les facteurs déterminants principaux pour le risque d'exacerbations sont la gravité de l'obstruction des voies respiratoires et les antécédents d'exacerbations. Cette stratégie avec répartition en 4 quadrants pour les 4 paramètres a été perçue comme inutilement compliquée et n'est donc pas réellement suivie. Par conséquent, une simplification majeure du système est appliquée depuis novembre 2016 (Figure 5) (Vogelmeier 2017).



Figure 5. ©Global initiative for Obstructive Lung Diseases



La fonction pulmonaire forme encore la base du diagnostic de la BPCO. Un ratio < 0,7 irréversible post-bronchodilatateur VEMS/CVF (FEV₁/FVC) sert de fondement au diagnostic. La gravité de l'obstruction (VEMS – ancien stade GOLD) détermine le pronostic, mais ne joue plus un rôle dans l'administration d'une thérapie par inhalation. Elle se base sur l'absence/présence de symptômes et l'absence/présence d'exacerbations récentes. Une répartition simple en 4 quadrants s'ensuit, avec hausse progressive de la thérapie. Elle présente le grand avantage de la simplicité, et sera probablement mieux suivie dans la pratique clinique. Un inconvénient indéniable est toutefois la difficulté d'extrapoler vers les quadrants les preuves des études scientifiques dans les groupes bien définis en se basant uniquement sur le critère de la fonction pulmonaire. En suivant la philosophie du GPC GOLD, à savoir établir d'abord un diagnostic sur base de la fonction pulmonaire, puis proposer une thérapie en fonction de l'évaluation des symptômes et du risque d'exacerbation, l'expert suggère la stratégie suivante pour une hausse de la thérapie qui respecte les grandes lignes des préférences du GPC GOLD 2017.

Étape 1 : si symptômes, commencer avec des LAMA ou LABA, si exacerbations, commencer avec des LAMA

Étape 2 : en cas de contrôle insuffisant des symptômes ou d'exacerbations récidivantes sous monothérapie :

Commencer LABA + LAMA

Étape 3 : en cas d'exacerbations persistantes malgré les LABA+ LAMA :

Commencer les ICS ou une trithérapie ^{*a}

Étape 4 : en cas de symptômes et d'exacerbations persistantes : réévaluation

Envisager l'azithromycine ^{*b}

Envisager le roflumilast ^{*c}

Envisager un *steroid withdrawal* ^{*d}



Figure 6. Approche pragmatique de la stratégie GOLD 2017 (Singh 2016b)

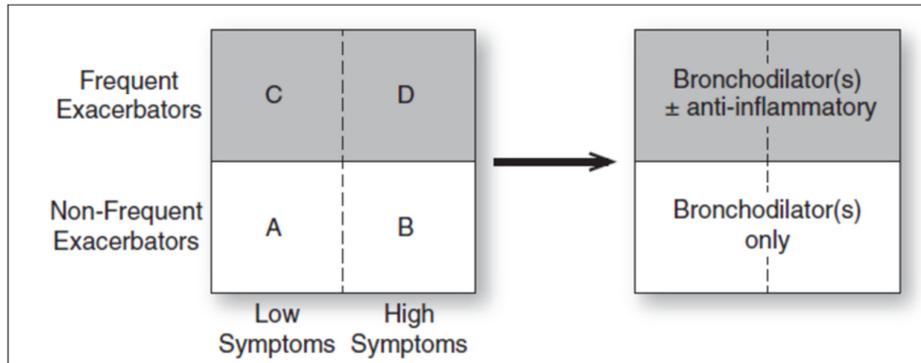
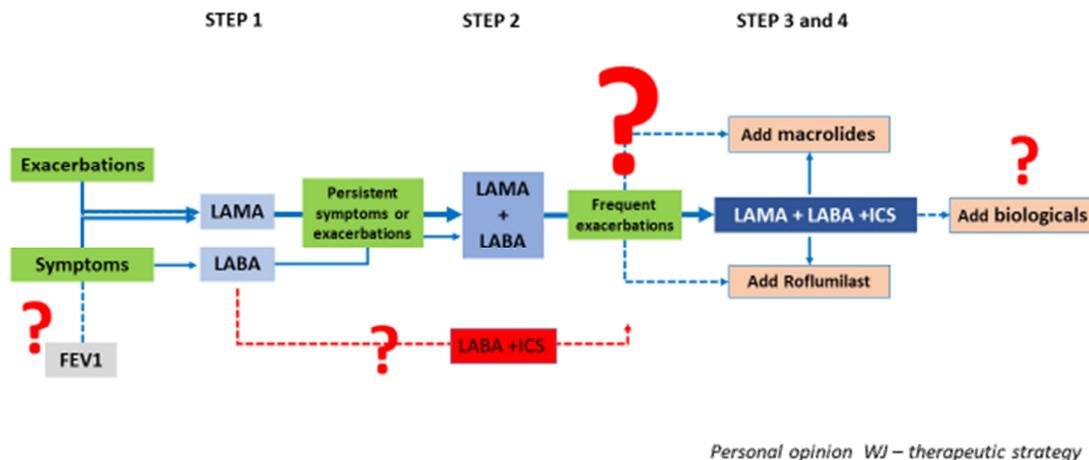


Figure 7. Quel traitement inhalatoire initial et quelle stratégie d'évolution thérapeutique faut-il choisir en cas de BPCO ?

Welke initiële inhalatiebehandeling en welke therapeutische verhogingsstrategie moet er gekozen worden bij COPD ?



10.2.2. Le rôle des ICS + LABA en tant que traitement initial^{*a}

Lorsque l'on pose un diagnostic correct de BPCO, le GPC GOLD actuel déconseille de commencer une combinaison ICS + LABA pour le traitement initial. La préférence va clairement aux bronchodilatateurs. Le rôle des CSI en plus des LABA + LAMA n'est toujours pas clair à l'heure actuelle, mais les premières études sont en cours pour comparer entre elles ces combinaisons (IMPACT GSK 2017-2018) (Pascoe 2016). D'après les analyses post-hoc, il semble que l'intérêt des CSI sur la réduction des exacerbations (et potentiellement sur le contrôle des symptômes et sur la fonction pulmonaire) se manifeste principalement dans le groupe des patients BPCO atteints d'éosinophilie sanguine (Pascoe 2015). Pour confirmer ce point de manière prospective, l'éosinophilie sanguine devrait pouvoir être utilisée pour décider de traiter ou non un patient aux CSI. Pour l'instant, les arguments sont insuffisants pour recommander cette stratégie dans la pratique.



La réalité nous apprend que la trithérapie (CSI + LABA + LAMA) reste la thérapie la plus fréquemment prescrite chez les patients atteints de BPCO en Belgique. Les raisons qui expliquent cet ‘inevitable drift to triple therapy’ sont complexes (Brusselle 2015), l’expert en a donc retenu trois. **(1)** Il s’agit d’une pathologie évolutive, qui implique une adaptation progressive du traitement. Par ailleurs, la combinaison CSI + LABA est un traitement efficace pour les BPCO, et l’ajout de LAMA constitue à nouveau une étape dont l’efficacité est prouvée. **(2)** Le doute initial relatif au diagnostic de BPCO et le doute portant sur l’asthme et le chevauchement sont une réalité qui ne peut être résolue uniquement avec la spirométrie. En revanche, une pratique plus intense d’une spirométrie lors du diagnostic initial est certainement une mesure à recommander, même si elle n’exclura pas l’asthme en cas de fonction pulmonaire obstructive. En cas de doute, il vaut donc mieux opter pour une thérapie combinée (CSI + LABA), qui traite efficacement les deux pathologies. Seul un diagnostic différentiel plus précis (via d’autres tests et critères) permettra d’optimiser le traitement. **(3)** La troisième raison est imputable à la situation spécifique de la Belgique : le remboursement des LAMA va de pair avec un contrôle a priori pour le remboursement. La plupart des médecins préfèrent dès lors choisir l’approche la plus simple, une combinaison CSI + LABA sans autorisation en raison d’une efficacité semblable. Citons encore les nombreux patients atteints de BPCO présentant un VEMS > 80 % et pouvant malgré tout développer des symptômes et des exacerbations. Selon le GPC GOLD 2017, ces derniers patients doivent recevoir un traitement aux LAMA, mais ils ne rentrent pas dans les critères belges de remboursement et se verront donc administrer un traitement aux CSI + LABA. Il convient de se demander si ces conditions de remboursement spécifiques pour les LAMA et LABA + LAMA, qui constituent pour l’instant le traitement de base pour les BPCO, sont encore d’actualité.

10.2.3 Le rôle de l’azitromycine^{*b}

Ce point est abordé en détail à la question 9.

10.2.4 Le rôle du Roflumilast^{*c}

Dans les GPC internationaux, le roflumilast (thérapie orale) est recommandé pour les patients BPCO GOLD D avec un VEMS < 50 % et une bronchite chronique. En Belgique, le roflumilast n’est pas (encore) remboursé et ne peut donc être prescrit. Citons le récent essai TRIAL, qui révèle que le roflumilast en adjuvant à une thérapie inhalée standard diminue le nombre d’exacerbations et d’hospitalisations pour les BPCO GOLD D avec VEMS < 50 % et bronchite chronique (Martinez 2015). Selon l’expert, cette étude montre que, une fois la thérapie maximale introduite (LABA + LAMA ou LABA + LAMA + CSI), les autres possibilités thérapeutiques ont droit à leur place pour des phénotypes spécifiques. Il s’agit probablement du futur pour toutes les autres nouvelles thérapies médicamenteuses pour la BPCO.

10.2.5 Le rôle du steroïd withdrawel^{*d}

L’idée d’arrêter les corticostéroïdes inhalés dans le traitement de la BPCO remporte de plus en plus de succès, surtout en Belgique, pays qui caracole en tête de l’utilisation des CSI. Arrêter une thérapie qui a été entamée inutilement est intéressant, surtout si cette thérapie entraîne aussi des effets indésirables (risque de pneumonie, *skin bruising*, candidiase orale). La difficulté demeure d’évaluer le profil de patient qui aurait besoin de CSI. On peut avancer que, pour les patients présentant un diagnostic clair de BPCO sans composante asthmatique et sans exacerbations répétées, un *taper* CSI avec arrêt complet est recommandé. Pour les patients présentant des exacerbations répétées et/ou une pneumonie sous CSI, la question est plus épineuse, mais le médecin peut envisager une réduction de la dose pour chaque patient individuellement, voire d’arrêter complètement les CSI



(Magnussen 2014). L'éosinophilie sanguine, la fonction pulmonaire résiduelle, la présence d'infection bactérienne ou de bronchectasie peuvent aider à orienter la décision.

10.3. Conclusion du jury

Sur base d'avis d'expert, le jury a décidé que le GPC GOLD actuel relatif à la thérapie était le plus à jour (modifié chaque année), mais aussi celui de meilleure qualité et le mieux suivi (*forte recommandation*).

La première étape dans le traitement d'entretien est un bronchodilatateur à longue durée d'action : LABA ou LAMA, avec une préférence pour les LAMA en cas d'exacerbations (*GRADE A, forte recommandation*).

Deuxième étape : en cas d'effet insuffisant sur le contrôle des symptômes ou sur la fréquence d'exacerbation, l'idéal est de passer, en step-up, aux LABA + LAMA (*GRADE A (symptômes) – GRADE C (exacerbations), forte recommandation*).

La troisième étape étant une trithérapie LABA + LAMA + CSI (*GRADE A, forte recommandation*).

Chez les patients cliniquement stables sous trithérapie, sans exacerbations et dont la fonction pulmonaire est correcte l'arrêt des CSI, en passant par une diminution de dose, est à envisager (*GRADE A*).

En une quatrième étape, en cas de symptômes et d'exacerbations persistants, une réévaluation s'impose et

- l'ajout d'azithromycine (cf. question 9).
- l'ajout de roflumilast (non remboursé en Belgique)
- le retrait des stéroïdes

sont à prendre en considération.

Figure 4. Proposition d'algorithme thérapeutique pharmacologique de la prise en charge de la BPCO lorsque la dyspnée n'est pas occasionnelle

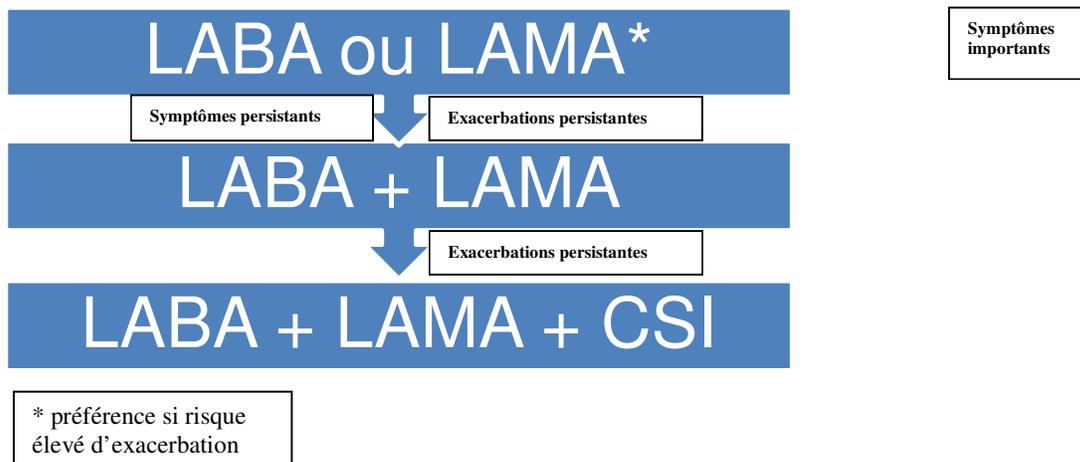
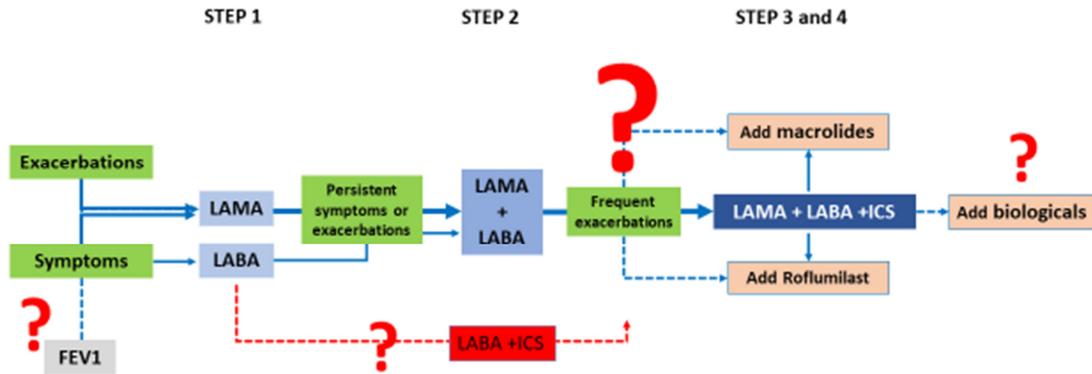




Figure 7. Quel traitement inhalatoire initial et quelle stratégie d'évolution thérapeutique faut-il choisir en cas de BPCO ?

Welke initiële inhalatiebehandeling en welke therapeutische verhogingsstrategie moet er gekozen worden bij COPD ?



Personal opinion WJ – therapeutic strategy



11. Concernant l'asthme et la BPCO : effets indésirables des traitements inhalés

Quels sont les effets indésirables sérieux et quelles sont les données nouvelles (5 dernières années) dans ce domaine ?

11.1. Que dit la recherche dans la littérature ?

11.1.1. 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.

Le groupe bibliographique n'a pas effectué d'évaluation GRADE des résultats. En effet, il n'est pas clair si sa sélection englobe l'ensemble des preuves disponibles.

11.1.1.1. CSI et pneumonie

Les preuves actuelles (EMA 2016) 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 (Suissa 2015) 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.



11.1.1.2. Effets cardio-vasculaires et bronchodilatateurs inhalés

Une méta-analyse de 5 RCT (Singh 2011) a trouvé une augmentation statistiquement significative de la mortalité avec le tiotropium administré via l'inhalateur Respimat®. Une RCT ultérieure (Wise 2013) 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 (Wilchesky 2012a, Wilchesky 2012b), l'instauration de LABA était associée à un risque accru d'arythmies cardiaques. Une étude de cohorte (Suissa 2017) 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.

11.1.2. Effets indésirables dans d'autres sources

11.1.2.1. Médication inhalée

11.1.2.1.1. LABA

- Les effets indésirables des différents β_2 -mimétiques sont comparables.*
- Nervosité, insomnie, céphalées, tremblements, tachycardie.*
- Stimulation cardiaque et hypokaliémie à fortes doses.*
- 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.*

11.1.2.1.2. LAMA

- Sécheresse de la bouche, surtout au début du traitement ; dysgueusie, dysphagie, candidose orale.*
- 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'acéclidinium, le glycopyrronium et l'uméclidinium, le risque d'effets indésirables cardio-vasculaires n'est pas connu.*

11.1.2.1.3. CSI

- Effets indésirables systémiques (entre autres dus à une inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyséo-surrénalien), surtout lors de l'usage prolongé de doses élevées.*



- 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.*
- Enrouement.*
- Suspicion d'un risque accru de pneumonie en cas d'utilisation prolongée dans la BPCO.*

* *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique www.cbip.be (consulté le 16/02/2017)*

11.1.2.1.4. Associations

Pour les effets indésirables des associations, le CBIP renvoie aux composants individuels.

11.2. Que dit l'expert (Cataldo 2017)

11.2.1. Effets indésirables des corticostéroïdes inhalés (CSI)

11.2.1.1. Augmentation du risque de pneumonie chez les patients souffrant de BPCO

En ce qui concerne l'augmentation du risque de pneumonie lors d'un traitement par CSI, l'analyse sera forcément limitée par l'application dans les différentes études de la définition du terme « pneumonie » ou en tout cas des critères appliqués pour aboutir à ce diagnostic. Le diagnostic de pneumonie n'a en effet pas dans chaque étude été démontré par une radiographie (malgré ce que suggéreraient les règles de bonnes pratiques cliniques). Il n'est pas toujours possible de vérifier si les pneumonies ont été systématiquement confirmées par une étude radiographique (cette confirmation est le plus souvent absente).

Pour les raisons évoquées ci-dessus, il n'y a pas d'études comparant les CSI et un placebo dans l'asthme et on ne peut pas conclure à un effet possible des CSI dans l'augmentation du risque de pneumonie dans l'asthme.

La première mention dans la littérature d'une augmentation du nombre de pneumonies lors d'un traitement par CSI date de 2007 (étude TORCH d'une durée de 3 ans et ayant inclus 6.184 patients) (Calverley 2007). La recherche de littérature effectuée lors la préparation de cette réunion a permis de mettre en évidence dans les données du PRAC 2016 report 14 études randomisées (incluant essentiellement des méta analyses et des études post-hoc) (tableau 30) et 15 études observationnelles (tableau 31) comparant des traitements par CSI et diverses combinaisons de traitements ou des placebo.

La grande majorité des études concordent pour associer la prise de CSI avec un risque augmenté de pneumonie.

Le rapport du PRAC 2016 estime que cette augmentation démontrée du nombre de pneumonies n'altère pas le rapport risque-bénéfice de l'utilisation de CSI dans la BPCO.

**Tableau 30.** Données des études cliniques randomisées (y compris des méta-analyses).

(EMA PRAC ASSESSMENT REPORT 2016 dd 17 mars 2016 - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002348/WC500210555.pdf)

Study	Study type (pneumonia-related outcome)	Included	Main results
Calverley et al 2007 TORCH study	Randomised controlled trial (pneumonia adverse events)	6.184 patients (1.544 placebo, 1.542 salmeterol, 1.552 fluticasone, 1.546 combination)	% of patients with pneumonia: placebo 12,3%, salmeterol 13,3%, fluticasone 18,3%, combination 19,6%; p<0,001 for fluticasone-containing treatment vs placebo
Crim et al 2009	post hoc analysis of the TORCH data (time to first pneumonia; risk factors)	6.184 patients (1.544 placebo, 1.542 salmeterol, 1.552 fluticasone, 1.546 combination)	HR vs placebo: Fluticasone HR 1,53; 95% CI 1,24-1,89 Combination HR 1,64; 95% CI 1,33-2,02 Risk factors: age ≥55, FEV ₁ <50% predicted, COPD exacerbations in year prior to study, worse dyspnoea score and BMI <25 kg/m ²
Drummond et al 2008	meta-analysis (effects of ICS treatment on mortality and adverse effects in patients with stable COPD)	7 studies with pneumonia data (10.776 patients: 5.405 treatment, 5.371 control)	Incidence of pneumonia with ICS: RR, 1,34; 95% CI, 1,03-1,75; p=0,03
Sobieraj et al 2008	meta-analysis (pneumonia adverse events)	9 studies of ICS in COPD	Incidence of pneumonia with ICS: RR 1,68; 95% CI 1,28-2,21
Rodrigo et al 2009	meta-analysis (pneumonia adverse events)	18 randomised controlled trials	Risk of pneumonia with ICS: RR 1,63; 95% CI 1,35–1,98
Sin et al 2009	meta-analysis (pneumonia adverse events, pneumonia SAEs and time to pneumonia as AE)	7 randomised controlled trials using budesonide	Incidence of pneumonia with budesonide: AEs: HR 1,05; 95% CI 0,81 – 1,37 SAEs: HR 0,92; 95% CI 0,62-1,35
Singh & Loke 2010	meta-analysis (pneumonia adverse events)	24 randomised controlled trials (23.096 patients)	Risk of pneumonia with ICS: RR 1,57; 95% CI 1,41–1,75
Halpin et al 2011	meta-analysis (pneumonia adverse events, pneumonia SAEs – OR given for budesonide/ fluticasone comparison only)	8 fluticasone/ salmeterol trials, 4 budesonide/ formoterol trials	Pneumonia AE: budesonide/ formoterol vs fluticasone/salmeterol OR 0,47; 95% CI 0,28-0,80 Pneumonia SAE: budesonide/ formoterol vs fluticasone/salmeterol OR 0,41; 95% CI 0,19-0,86



Spencer et al 2011	Cochrane review (pneumonia adverse events and pneumonia SAEs)	7 randomised trials	Incidence of pneumonia AE with ICS: OR 1,38; 95% CI 1,10 to 1,73 Incidence of pneumonia SAE with ICS: OR 1,48; 95% CI 1,13 to 1,94
Nannini et al 2012	Cochrane review (pneumonia adverse events)	14 studies (11.794 severe COPD patients)	Incidence of pneumonia with ICS/LABA vs LABA: OR 1,55; 95% CI 1,20-2,01
Nannini et al 2013a	Cochrane review (pneumonia adverse events)	19 randomised studies (10.400 patients)	Risk of pneumonia with ICS/LABA vs placebo: OR 1,62; 95% CI 1,36-1,94
Kew and Seniukovich 2014	Cochrane review (non-fatal pneumonia SAEs requiring hospital admission, all pneumonia events)	43 studies	Risk of pneumonia (non-fatal SAE) with fluticasone: OR 1,78; 95% CI 1,50-2,12 Risk of pneumonia (non-fatal SAE) with budesonide: OR 1,62; 95% CI 1,00-2,62

Tableau 31. Données provenant d'études observationnelles.

Study	Study type (pneumonia-related outcome)	Included	Main results
Ernst et al 2007	Nested case-control study (pneumonia hospitalisation)	175.906 (23.942 hospitalised with pneumonia)	RR 1,70 (95% CI 1,63–1,77)
Almirall et al 2010	Case-control study (community acquired pneumonia)	94 with pneumonia, 33 controls	OR 3,26 (95% CI 1,07– 9,98)
Joo et al 2010	Nested case-control study (pneumonia hospitalisation)	145.586 (13.995 pneumonia)	Current ICS use: aOR 1,38 (95% CI 1,31-1,45)
Snider et al 2012	Nested case-control study (pneumonia)	83.455 (13.778 pneumonia, 36.767 controls)	OR 1,11 (95% CI 1,05–1,18) for ICS in past year; OR 1,26 (95% CI 1,16–1,36) for current use
Janson et al 2013	Retrospective pairwise cohort study (pneumonia)	2.734 each for fluticasone/salmeterol and budesonide/formoterol; 2.115 in matched groups	Pneumonia event rate: 11,0 events per 100 Pt years (95% CI 10,4-11,8) for fluticasone 6,4 events per 100 Pt years (95% CI 6,0-6,9) for budesonide



Lin et al 2013	Retrospective chart review (pneumonia)	2.630 (402 pneumonia)	aHR 1,60 (95%CI 1,30–1,96)
Eurich et al 2013	Nested case-control study (pneumonia)	2.652	aOR 1,72 (95% CI 1,17–2,55)
Suissa et al 2013	Nested case-control study (pneumonia)	163.514 (20.344 pneumonia)	RR 1,69 (95% CI 1,63-1,75)
Yawn et al 2013	Retrospective cohort analysis	135.445	HR 1,51 (95% CI 1,42–1,61)
Flynn et al 2014	Record linkage analysis (pneumonia hospitalisation)	4.305 (3.243 exposed to ICS, 550 pneumonia)	HR 1,42 (95% CI 1,07-1,88)
DiSantostefano et al 2014	New user cohort study (pneumonia)	11.555 ICS/LABA & ICS, 6.492 controls	Pneumonia hospitalisation: HR 1,55 (95% CI: 1,14-2,10) Any pneumonia: HR 1,49 (95% CI: 1,22-1,83)
Mapel et al 2010	Nested case control study (pneumonia)	5.245	ICS/LABA (90 days prior to case): aOR 0,58 (95% CI 0,30-1,12) ICS alone (90 days prior to case): aOR 1,29 (95% CI 0,96-1,73)
Festic et al 2014	Prospective cohort study (pneumonia hospitalisation)	5.584 (495 on ICS, 1.234 pneumonia hospitalisation)	aOR 1,40 (95% CI 0,95-2,09)
Gershon et al 2014	Longitudinal cohort study (pneumonia hospitalisation)	8.712 LABA/ICS, 3.160 LABA only	HR 1,01 (95% CI 0,93-1,08)
Lee et al 2013	Case-crossover study	186.018 pneumonia	ICS alone: aOR 1,73 (95% CI 1,64–1,83) ICS/LABA: aOR 0,63 (95% CI: 0,61–0,66)



11.2.1.1.1. Rôle potentiel du type et de la dose de CSI dans l'apparition de pneumonie chez le BPCO

L'augmentation du risque de pneumonie est difficile à chiffrer et dépend probablement de la dose relative des stéroïdes utilisés. Le type de CSI ne semble pas en cause mais il n'existe pas d'études randomisées comparant des types de molécules différentes. Des méta-analyses suggèrent que davantage de pneumonies sont associées au traitement avec la fluticasone qu'au traitement avec le budésonide mais il y a un nombre aussi important de méta-analyses qui ne retrouvent pas cette différence (EMA PRAC 2016, Kew 2014). Même si des différences ne sont pas clairement identifiées entre les molécules, il semble toutefois que la survenue de pneumonies soit corrélée à la dose de CSI (à interpréter selon les équivalences de doses rapportées par ailleurs) (Suissa 2013b, Yawn 2013). Toutes les études n'ont toutefois pas retrouvé cette dose-dépendance. Ceci implique probablement que des formulations davantage dosées en CSI pourraient donner davantage de pneumonies (commentaire de l'expert).

11.2.1.2. Effets des CSI sur le pharynx et la peau chez les patients atteints de BPCO

Ces effets secondaires ne s'apparentent pas à des complications sérieuses mais sont cités ici en raison de la probable diminution de compliance qu'ils provoquent chez les patients qui en souffrent. Sur le plan ORL, les effets indésirables habituels sont la dysphonie, la candidose oropharyngée, et la pharyngite. Ces effets indésirables sont très variables dans les études (car la façon de les diagnostiquer varie très fort) (Buhl 2006). Il semble y avoir une corrélation avec la dose de stéroïdes topiques administrés. Il est probable que la technique d'inhalation (DPI, pMDI, taille des particules,...) ait une importance dans la fréquence de survenue. Bien que ce soit une constatation fréquente en clinique lors de l'usage de hautes doses de CSI, peu d'effets indésirables cutanés (ecchymoses, ...) sont rapportés dans les études cliniques. L'expert n'a pas d'indications sur la fréquence de ces effets indésirables dans la population de patients traités.

11.2.1.3. Risque de cataracte chez les patients traités par CSI

Cet effet indésirable est particulièrement difficile à étudier en raison du temps de latence d'apparition probable. Il existe peu d'études qui ont réellement étudié cette problématique. Une étude rétrospective ne montre pas de différences entre les patients traités ou non par mométasone furoate ou fluticasone propionate pendant un an (Maspero 2014). Cependant, une étude rétrospective rassemblant les patients de 4 larges études randomisées et contrôlées montre un risque augmenté de 25% par 1000 µg d'équivalent béclométasone (Weatherall 2009).

11.2.1.4. Risque d'apparition d'un diabète sucré chez des patients traités par stéroïdes inhalés

Des études rétrospectives existent sur le sujet (O'Byrne 2012, Suissa 2010). Les résultats ne montrent pas de tendance significative à présenter davantage de diabète chez les patients BPCO traités par budésonide (O'Byrne 2012). Toutefois, une étude rétrospective basée sur une très large cohorte (Suissa 2010) montre que les CSI à haute dose (> 1000 µg de fluticasone ou équivalent) sont associés



à une probabilité plus importante de présenter un diabète de type II. Cette étude ne distinguait pas les patients atteints d'asthme ou de BPCO.

11.2.1.5. Risques de fractures osseuses liés à l'utilisation de CSI

Très peu d'études sur ce sujet peuvent être retrouvées et elles sont, par la nature de la longueur d'exposition requise pour développer ce type d'effets indésirables, et toujours rétrospectives. Par exemple, une méta-analyse montre que le risque de fractures non-vertébrales augmente de façon proportionnelle avec les doses de CSI (Weatherall 2008). Les patients asthmatiques sévères ou BPCO sévères présentent des masses osseuses plus basses mais les effets des prises de stéroïdes oraux ne peuvent être dissociés de ceux des CSI.

11.2.1.6. Effets systémiques démontrés des CSI

Etant donné que les traitements par CSI ont pour conséquence de systématiquement provoquer une freination de la production de cortisol au niveau des glandes surrénales, il y a donc des signes d'imprégnation systémique qui sont présents même si aucune répercussion clinique n'est présente (Kowalski 2016). Ceci est à rapprocher de notre note préliminaire quant aux effets indésirables potentiels à très long terme.

11.2.1.7. Conclusion concernant les effets indésirables des stéroïdes inhalés

Les CSI sont responsables d'une augmentation démontrée du nombre de pneumonies chez les patients souffrant de BPCO. Cette augmentation du nombre de pneumonies est probablement proportionnelle à la dose de CSI administrés. D'autres effets indésirables (cataractes, diabète sucré, fractures sur ostéoporose, ecchymoses et amincissement de la peau) ne peuvent pas être exclus sur base des données disponibles et ne sont décrits que dans des études rétrospectives ou de cohortes.

11.2.2. Effets indésirables des traitements bronchodilatateurs à longue durée d'action (LAMA et LABA)

11.2.2.1. Effets indésirables potentiels des bronchodilatateurs de la classe des LAMA (Long acting muscarinic antagonists)

Une méta-analyse (Singh 2011) a suggéré un risque augmenté de mortalité quand le tiotropium est utilisé sous la forme Respimat en comparaison au placebo. Une étude randomisée et contrôlée d'une durée de 4 ans n'a pas montré d'excès de mortalité chez les patients traités par tiotropium administré sous la forme de poudre (Tashkin 2008b) et une étude randomisée et contrôlée d'une durée de 2 ans ayant inclus 17135 patients (en n'excluant pas les patients qui avaient présenté dans le passé des maladies cardio-vasculaires) dans des groupes parallèles comparant le tiotropium



administré au moyen du Respimat (5µg) au tiotropium administré au moyen du HandiHaler (18µg) n'a pas montré de différences d'efficacité ou d'effets indésirables (Wise 2013). Des méta-analyses récentes confirment cette absence de différences (Cazzola 2017, Halpin 2015). Une étude rétrospective reprenant les données ECG de 4 études randomisées contrôlées ne montre pas de modification dans les groupes traités par tiotropium (les deux types d'inhalateurs) et placebo (Hohlfeld 2015). Une étude observationnelle récente a montré qu'il n'existe pas de différences de risque cardio-vasculaire entre les patients traités par tiotropium et LABA (plus de 26 000 patients par groupe) (Suissa 2017). Une revue reprenant les données de 35 études ne montre pas de différence en termes d'effets indésirables graves, incluant les effets indésirables cardio-vasculaires entre les groupes de patients traités par tiotropium et par placebo (Halpin 2015). Le document GOLD 2017 reprend en résumé que le tiotropium n'augmente pas le risque cardio-vasculaire et qu'il n'y a pas de différence entre les deux formes (HandiHaler et Respimat) en termes d'effets indésirables cardio-vasculaires. Cette absence probable d'effets indésirables graves et significatifs des LAMA est confirmée par les études randomisées contrôlées qui visent à étudier les effets du glycopyrronium, de l'umeclidinium et de l'acéclidinium qui ne montrent pas d'excès d'effets indésirables graves.

La classe des LAMA est associée à des effets indésirables peu graves qui incluent la sécheresse de bouche et la rétention urinaire et à des effets indésirables rares qui concernent une augmentation de la pression intraoculaire.

11.2.2.2. Effets indésirables potentiels des bronchodilatateurs de la classe des LABA (Long acting beta agonists)

Une étude rétrospective sur une cohorte de patients hospitalisés pour des arythmies ou décédés en raison d'arythmies a montré une augmentation modeste du risque de présenter d'arythmies pour les BPCO sévères chez qui le traitement par LABA (RR 4.5) a été débuté récemment (Wilchesky 2012a). Ces données ont été confirmées lors de l'étude d'une cohorte plus large de 76.661 patients souffrants de BPCO (Wilchesky 2012b). Une étude de cohorte d'une durée de un an comparant des patients BPCO ayant récemment reçu du tiotropium ou des LABA n'a pas montré de différences significatives en termes d'évènements cardiovasculaires (Suissa 2017). Cette étude montrait que les traitements par LABA étaient associés à davantage de pneumonies mais il s'agit bien entendu très probablement de l'effet de CSI qui étaient associés aux LABA dans cette population. Les effets indésirables des différents LABA apparaissent similaires.

Il existe des effets indésirables non graves (palpitations, tachycardie, tremblements, sensation de nervosité) qui peuvent nuire à la compliance et la fréquence de leur survenue est difficile à apprécier.

Les traitements par bronchodilatateurs à longue durée d'action sont associés à peu d'effets indésirables graves. En ce qui concerne les LAMA, une méta-analyse avait montré une suspicion de risque majoré d'effets indésirables cardio-vasculaires lors de l'utilisation du tiotropium mais des études randomisées contrôlées et de nombreuses études rétrospectives et observationnelles ont confirmé que la fréquence des effets indésirables cardio-vasculaires était similaire entre les groupes traités et les groupes placebo ainsi qu'entre les deux systèmes d'administration du Tiotropium (HandiHaler et Respimat).

Deux études de cohortes récentes permettent de suspecter une petite augmentation de la fréquence des arythmies chez les patients nouvellement traités par LABA mais une autre étude de cohorte ne confirme pas ce lien.



11.2.3. Effets indésirables potentiels divers

Des effets indésirables potentiels sérieux ont été largement décrits avec les bronchodilatateurs à courte durée d'action et incluent surtout les arythmies. Il n'y a pas de nouvelles données sur ce sujet.

11.3. Conclusion du jury

Les difficultés d'interprétation des données :

Selon l'expert, certains effets indésirables n'apparaissent qu'après une longue durée de traitement, notamment en ce qui concerne les manifestations cliniques (plus de 10 ans parfois !). Les RCTs sont effectués sur des périodes beaucoup plus courtes car elles analysent surtout l'effet pharmacologique des médications et l'évaluation des « Adverse Events » ne constitue pas leur cible. Certaines comorbidités y sont également des facteurs d'exclusion dans la sélection des patients et la survenue d'effets indésirables peut être minimisée. Selon l'expert, les RCT's ne constituent donc pas un bon outil d'évaluation et il faut surtout se baser sur les études observationnelles rétrospectives. Les traitements associés (ex : corticostéroïdes oraux) peuvent également participer à la survenue d'effets indésirables rendant difficile l'évaluation des effets indésirables propres aux inhalateurs.

Les effets indésirables ne sont pas toujours décrits dans les publications, mais surtout ceux qui sont importants dans le cadre du protocole et des critères primaires/secondaires. (*Avis d'expert*)

Concernant les corticostéroïdes inhalés (CSI) :

Les études consultées suggèrent un risque accru de pneumonies lors de l'utilisation de CSI dans la BPCO. Selon l'expert, cette augmentation n'altère cependant pas le rapport risque/bénéfice de l'utilisation des CSI dans la BPCO. Il est possible, dit-il, que la survenue des pneumonies soit corrélée à la dose de CSI et ne dépende pas du type de corticostéroïde. Le jury rappelle l'importance de bien cibler les patients pouvant tirer un bénéfice potentiel de l'usage des CSI. Le jury tient également à nuancer l'optimisme de l'expert et estime qu'une utilisation inadéquate des CSI pourrait renverser le rapport risque/bénéfice avec une majoration potentielle du risque de survenue d'une pneumonie. L'expert n'apporte aucune recommandation pour le choix d'un dispositif moins dosé en corticostéroïde mais signale que l'industrie pharmaceutique a tenu compte de ces données en diminuant les doses de corticostéroïdes dans les inhalateurs mis sur le marché.

Les effets indésirables des CSI au niveau ORL (dysphonie, candidose oropharyngée, pharyngite) peuvent diminuer la compliance des patients. Selon l'expert, il existe une corrélation possible entre la dose des CSI et l'apparition de ces complications. La technique d'inhalation pourrait également avoir une influence négative en relation avec un dépôt pharyngé plus important.

En ce qui concerne d'autres effets indésirables possibles (cataracte, diabète sucré, risque de fracture vertébrale), les relations de cause à effet ne sont pas établies et ces effets indésirables peuvent être favorisés par d'autres traitements associés comme les corticostéroïdes oraux et la pathologie sous-jacente (la BPCO par elle-même favorise la survenue d'ostéoporose).

Au niveau systémique, il ne semble pas y avoir de répercussion clinique mais les CSI entraînent systématiquement une freinage de la production de cortisol au niveau surrénal et le risque d'effets indésirables à très long terme est possible (*avis d'expert*).



Concernant les LAMA (Long acting muscarinic antagonists) :

Une méta-analyse de 5 RCTs a montré une augmentation statistiquement significative de la mortalité avec le tiotropium administré via l'inhalateur Respimat®. Cette notion n'a pas été retrouvée dans une RCT ultérieure. Selon l'expert, la classe des LAMA est associée à des effets indésirables peu graves qui incluent la sécheresse de bouche et la rétention urinaire et à des effets indésirables rares qui concernent une augmentation de la pression intraoculaire qui est à surveiller.

Concernant les LABA (Long acting beta agonists) :

Sur base de certaines études, l'instauration de LABA dans la BPCO était associée à un faible risque d'arythmies cardiaques, notamment durant la première année de traitement. Selon l'expert, ces effets indésirables ne sont pas graves (palpitations, tachycardie, tremblements, sensation de nervosité) mais peuvent nuire à l'observance et la fréquence de leur survenue est difficile à apprécier.

Dans le cadre du traitement de l'asthme, les GPC belges (CBIP) rapportent que des données indiquent l'apparition d'un bronchospasme et d'une surmortalité lors de l'utilisation des β 2-mimétiques à longue durée d'action, lorsque ceux-ci ne sont pas utilisés en association à des CSI. Cette notion est confirmée par l'expert car démontrée par des données objectives.



Conclusion générale / Recommandations

- Il existe de nombreuses réserves portant sur les études existantes (population, comparaisons, critères). Ces remarques sont reprises en détail dans le point i.7.
- Lors du traitement de l'asthme et des BPCO, il faut évidemment tenir compte des mesures générales non médicamenteuses (ex. arrêt du tabagisme chez un patient BPCO).
- Une technique d'inhalation incorrecte est très fréquente. La technique d'inhalation du patient est l'une des premières choses à évaluer lorsqu'un prescripteur envisage d'ajouter une autre molécule au traitement.
- Au moment de prescrire des médicaments pour traiter l'asthme et les BPCO, le jury recommande de prendre en compte les capacités budgétaires des assurances-maladie belges.
- Le jury attire l'attention sur le fait que l'utilisation chronique des SAMA et SABA (à courte durée d'action) par les nébuliseurs n'est pas indiquée suite à la déposition moins efficace des médicaments inhalés au niveau des bronches, au risque de surconsommation et aux difficultés d'entretien de l'appareil. Cette utilisation des nébuliseurs serait, selon plusieurs experts, favorisée par le non remboursement des chambres d'inhalation et le jury propose l'évaluation d'une éventuelle intervention de la Sécurité Sociale à ce niveau. Le Jury insiste sur le respect des conditions d'utilisation prévues par l'INAMI, utilisation réservée à certaines indications limitées qui sont reprises dans le Chapitre II et qui prévoient que : *« Les formes en nébulisation ne seront prescrites en milieu ambulatoire que chez les bénéficiaires qui, en raison d'un handicap mental ou moteur documenté, ne sont pas en mesure d'utiliser de manière correcte les inhalateurs à poudre ou les aérosols-doseurs, même lorsque ces derniers sont utilisés avec une chambre d'expansion »*. Le jury constate que l'utilité des chambres d'expansion pendant l'usage d'aérosols dosés a été clairement démontrée, et que les aérosols nébulisés entraînent en fait de nombreux effets indésirables.
- Le remboursement des LAMA est actuellement soumis à des conditions strictes. Le jury conseille d'envisager à nouveau une réévaluation de ce groupe, en gardant à l'esprit les décisions de ce consensus, le rapport qualité/prix de ces médicaments et l'impact budgétaire potentiel sur les assurances-maladie.
- Le jury conseille d'adapter le choix du système d'inhalation aux caractéristiques du patient. Le patient doit être impliqué dans le choix du dispositif qui lui sera prescrit.
- Le jury recommande d'adopter une approche multifacette pour améliorer l'observance thérapeutique des traitements. L'implication du patient, ainsi que l'information et la formation de toutes les parties concernées, sont des éléments très importants.
- Le jury estime que les ressources techniques actuelles (Vidis, SUMEHR, eHealth, ...) doivent être exploitées au maximum afin d'optimiser la collaboration entre tous les dispensateurs de soins.



Bibliographie

Guides de pratique sélectionnés

Asthme

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

BPCO

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



Références

Noms des études sur la BPCO

Nom de l'étude	Référence
FLAME	Wedzicha 2016
GLISTEN	Frith 2015
ILLUMINATE	Vogelmeier 2013
LANTERN	Zhong 2015
OTEMTO 1, OTEMTO 2	Singh 2015
SHINE	Bateman 2013
SPARK	Wedzicha 2013
SUMMIT	Vestbo 2016
TORCH	Calverley 2007
TRILOGY	Singh 2016a
TRISTAN	Calverley 2003a

(Aaron 2007) 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.

(Agusti 2014) 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.

(Ahmed 2016) 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.

(Albert 2011) 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.

(Amayasu 2000) 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.

(Anderson 2015) 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.

(Anzueto 2009) 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.



(Artoisenet 2017) Artoisenet C. Observance thérapeutique des traitements inhalés. Réunion de consensus INAMI 11 mai 2017

(Balkissoon 2012) 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.

(Bardelas 2012) 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.

(Barnes 2015) Barnes CB, Ulrik CS. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: current status and future perspectives. *Respiratory care* 2015;60:455-68.

(Bateman 2011) Bateman ED, Kornmann O, Schmidt P, Pivovarova A, Engel M, Fabbri LM. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2011;128:315-22.

(Bateman 2013) 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.

(Bel 2014) 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.

(Benavides 2009) 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.

(Berkhof 2013) 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.

(Blasi 2010) 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.

(Bourbeau 2008) Bourbeau J, Bartlett SJ. Patient adherence in COPD. *Thorax*. 2008 Sep;63(9):831-8.

(Brocklebank 2001) Brocklebank D et al. : Comparison of the effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive airways disease: a systematic review of the literature. *Health Technol Assess*. 2001 ; 5 ; 1-149



(Broeders 2009) 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.

(Broeders 2011) 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.

(Brusselle 2013) 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.

(Brusselle 2015) Brusselle, G., D. Price, K. Gruffydd-Jones, M. Miravitlles, D. L. Keininger, R. Stewart, M. Baldwin, and R. C. Jones. 2015. The inevitable drift to triple therapy in COPD: an analysis of prescribing pathways in the UK. Int.J.Chron.Obstruct.Pulmon.Dis. 10:2207-2217.

(Brusselle 2017) Brusselle G. Astma : Commentaar van de deskundige. Réunion de consensus INAMI 11 mai 2017

(Bryant 2013) 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.

(Buhl 2006) Buhl, R. Local oropharyngeal side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol. 61, 518–526 (2006).

(Buhl 2015a+b) 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.

(Burge 2000) Burge, P. S., P. M. Calverley, P. W. Jones, S. Spencer, J. A. Anderson, and T. K. Maslen. 2000. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe COPD: the ISOLDE trial. BMJ 320:1297-1303.

(Busse 2001) 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.

(Calverley 2003a) 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.

(Calverley 2003b) 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.



(Calverley 2007) 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.

(Calverley 2013) Calverley PM, Albert P, Walker PP. Bronchodilator reversibility in chronic obstructive pulmonary disease: use and limitations. *The Lancet Respiratory medicine* 2013;1:564-73.

(Cameron 2012) 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.

(Cataldo 2017) Cataldo D. Usage rationnel des médicaments dans le traitement de fond de l'asthme et de la BPCO. Réunion de consensus INAMI 11 mai 2017

(Cazzola 2007) Cazzola M, Ando F, Santus P, Ruggeri P, Di Marco F, Sanduzzi A, et al. A pilot study to assess the effects of combining fluticasone propionate/salmeterol and tiotropium on the airflow obstruction of patients with severe-to-very severe COPD. *Pulmonary pharmacology & therapeutics* 2007;20:556-61.

(Cazzola 2017) Cazzola, M., Calzetta, L., Rogliani, P. & Matera, M. G. Tiotropium formulations and safety: a network meta-analysis. *Ther. Adv. Drug Saf.* 8, 17–30 (2017).

(Celli 2014) 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.

(Chanez 2010) Chanez. Omalizumab-induced decrease of FcRI expression in patients with severe allergic asthma. *Respiratory Medicine* 2010.

(Chevalier 2013) Chevalier P. L'estimation du NST: pièges. *Minerva* 2013;12:1.

(Chung 2014) 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.

(Chung 2014) Chung, K.F., S.E. Wenzel, J.L. Brozek, A. Bush, M. Castro, P.J. Sterk, I.M. Adcock, E.D. Bateman, E.H. Bel, E.R. Bleeker, L.-P. Boulet, C. Brightling, P. Chanez, S.-E. Dahlen, R. Djukanovic, U. Frey, M. Gaga, P. Gibson, Q. Hamid, N.N. Jajour, T. Mauad, R.L. Sorkness, and W.G. Teague. 2014. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *European Respiratory Journal*. 43:343-373.

(Covelli 2016) Covelli H, Pek B, Schenkenberger I, Scott-Wilson C, Emmett A, Crim C. Efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol or tiotropium in subjects with COPD at cardiovascular risk. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2016;11:1-12.

(Criner 2015) 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.



(D'urzo 2014) 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.

(Decramer 2014) 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.

(Dekhuijzen 2007) Dekhuijzen PNR et al. : The ADMIT series – Issues in Inhalation Therapy ; 1) The goals of asthma treatment : can they be achieved. *Prim Care Resp J* 2007 ; 16(6) ; 341-348

(Doherty 2012) Doherty DE, Tashkin DP, Kerwin E, Knorr BA, Shekar T, Banerjee S, et al. Effects of mometasone furoate/formoterol fumarate fixed-dose combination formulation on chronic obstructive pulmonary disease (COPD): results from a 52-week Phase III trial in subjects with moderate-to-very severe COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2012;7:57-71.

(Donohue 2005) Donohue JF. Minimal clinically important differences in COPD lung function. *Copd* 2005;2:111-24.

(Donohue 2013) 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.

(Donohue 2015) 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.

(Donohue 2016) 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.

(Dransfield 2013) Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, Hanania NA, Mahler DA, Vestbo J, et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *The Lancet Respiratory medicine* 2013;1:210-23.

(Dransfield 2014) 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.

(DTB 2017) DTB. An update on LAMA/LABA combinations for COPD. *Drug and therapeutics bulletin* 2017;55:2-5.

(D'Urzo 2011) D'Urzo A, Ferguson GT, van Noord JA et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. *Respir Res.* 2011 Dec 7;12:156.



(EMA 2016) European Medicines Agency. Assessment report - Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC resulting from pharmacovigilance data - Inhaled corticosteroids (ICS) containing medicinal products indicated in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 2016.

(Evans 2015) 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.

(Farne 2015) 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.

(Ferguson 2008) 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.

(Foster 2014) 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.

(Foster 2016) Foster JM et al. General practitioner-delivered adherence counseling in asthma: feasibility and usefulness of skills, training and support tools. *J Asthma*. 2016;53(3):311-20.

(Frith 2015) 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.

(Fukuchi 2013) 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.

(Garcia-Aymerich 2007) Garcia-Aymerich J et al. Effects of an integrated care intervention on risk factors of COPD readmission. *Respir Med*. 2007 Jul;101(7):1462-9.

(Garcia-Cardenas 2016) Garcia-Cardenas V et al. : Pharmacists' interventions on clinical asthma outcomes : a systematic review. *Eur Respir J* 2016 ; 47 ; 1134-43

(GINA 2016) Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2016.

(Girerd 2001) Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K, Ciupek C, Mourad JJ, Consoli S. Evaluation de l'observance du traitement antihypertenseur par un questionnaire : mise au point et utilisation dans un service spécialisé. *Presse Med*. 2001 June;30(21):1044-1048.

(GOLD 2017) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease -2017 Report. 2017.



(GOLD 2017) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease -2017 Report. 2017.

(GSK 2006) GSK. SCO100470. 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.

(GSK) 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).

(Hahn 2006) 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.

(Hahn 2012) 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.

(Halpin 2015) Halpin, D. M., Dahl, R., Hallmann, C., Mueller, A. & Tashkin, D. Tiotropium HandiHaler((R)) and Respimat((R)) in COPD: a pooled safety analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 10, 239–259 (2015).

(Hanania 2003) 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.

(Hanania 2011a) 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.

(Hanania 2011b) 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.

(He 2009) He J. Clinical impacts of azithromycin on lung function and cytokines for asthmatic patients. *Fudan University Journal of Medical Scienc* 2009;36:719-22.

(Hohlfeld 2015) Hohlfeld, J. M. et al. Cardiac safety of tiotropium in patients with COPD: A combined analysis of Holter-ECG data from four randomised clinical trials. *Int. J. Clin. Pract.* 69, 72–80 (2015).

(Holgate 2004a+b) 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.



(Hoshino 2011) 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.

(Hoshino 2014) 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.

(Hui 2016) 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.

(Humbert 2005) Humbert, M., R. Beasley, J. Ayres, R. Slavin, J. Hebert, J. Bousquet, K. Beeh, S. Ramos, G. Canonica, S. Hedgecock, H. Fox, M. Blogg, and K. Surrey. 2005. 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*. 60:309 - 316.

(INNOVATE 2005) 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.

(Iribarren 2016) Iribarren C, Rahmaoui A, Long AA, Szeffler SJ, Bradley MS, Carrigan G, et al. Cardiovascular and cerebrovascular events among patients receiving omalizumab: Results from EXCELS, a prospective cohort study of moderate-to-severe asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2016.

(Janssens 2017) Janssens W. Het rationeel gebruik van geneesmiddelen in de behandeling van COPD en astma bij de volwassene. Réunion de consensus INAMI 11 mai 2017

(Jarab 2012) Jarab AS et al. Impact of pharmaceutical care on health outcomes in patients with COPD. *Int J Clin Pharm*. 2012 Feb;34(1):53-62.

(Jung 2012) 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.

(Juniper 1994) 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.

(Juniper 1999) 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.

(Kalberg 2016) 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.



(Kamada 1993) Kamada AK, Hill MR, Ikle DN, Brenner AM, Szefer 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.

(Kardos 2007) 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.

(Kerstjens 2012a+b) HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *The New England journal of medicine* 2012;367:1198-207.

(Kerstjens 2015a+b) Kerstjens HAM, Casale TB, Bleecker ER, Meltzer EO, Pizzichini E, Schmidt O. Tiotropium or salmeterol as add-on therapy to inhaled corticosteroids for patients with moderate symptomatic asthma: two replicate, doubleblind, placebo-controlled, parallel-group, active-comparator, randomised trials. *Lancet Respiratory Medicine* 2015.

(Kerwin 2013) Kerwin EM, Scott-Wilson C, Sanford L, Rennard S, Agusti A, Barnes N, et al. A randomised trial of fluticasone furoate/vilanterol (50/25 mug; 100/25 mug) on lung function in COPD. *Respiratory medicine* 2013;107:560-9.

(Kew 2014) Kew, K. M. & Seniukovich, A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease (Review). *Cochrane Database Syst. Reviews* (2014). doi:10.1002/14651858.CD010115.pub2. Copyright

(Kew 2015a) 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.

(Kew 2015b) Kew KM, Undela K, Kotorts I, Ferrara G. Macrolides for chronic asthma. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015:Cd002997.

(Kew 2016a) 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.

(Kew 2016b) 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.

(Khdour 2009) Khdour MR et al. Clinical pharmacy-led disease and medicine management programme for patients with COPD. *Br J Clin Pharmacol.* 2009 Oct;68(4):588-98.

(Kostadima 2004) 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.

(Kowalski 2016) Kowalski, M. L., Wojciechowski, P., Dziewonska, M. & Rys, P. Adrenal suppression by inhaled corticosteroids in patients with asthma: A systematic review and quantitative analysis. *Allergy asthma Proc.* 37, 9–17 (2016).



(Kraft 2002) Kraft M, Cassell GH, Pak J, Martin RJ. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in asthma: effect of clarithromycin. *Chest* 2002;121:1782-8.

(Kunz 2015) 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.

(Lanier 2009) 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.

(Lapperre 2009) 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.

(Lareau 2010) Lareau SC, Yawn BP. Improving adherence with inhaler therapy in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2010 Nov 24;5:401-6

(Laube 2011) 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.

(Lee 2016) 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.

(Leiva-Fernandez 2014) 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.

(Li 2016) 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.

(Magnussen 2014) 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.

(Mahler 2002) 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.

(Mahler 2012) 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.



(Mahler 2015) 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.

(Maleki-Yazdi 2014) 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.

(Martinez 2013) Martinez, F. J., et al. (2013). "Fluticasone furoate/vilanterol (100/25; 200/25 mug) improves lung function in COPD: a randomised trial." *Respir Med* 107(4): 550-559.

(Martinez 2015) Martinez, F. J., P. M. Calverley, U. M. Goehring, M. Brose, L. M. Fabbri, and K. F. Rabe. 2015. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe COPD uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 385:857-866.

(Maspero 2014) Maspero, J. et al. Appraisal of lens opacity with mometasone furoate/formoterol fumarate combination in patients with COPD or asthma. *Respir. Med.* 108, 1355–1362 (2014).

(Massanari 2010) 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.

(Matthé 2015) Matthé et al. : Points de vue des médecins généralistes et des pneumologues sur l'entretien d'accompagnement de nouvelle médication pour les patients asthmatiques : une enquête qualitative. *Journal de Pharmacie de Belgique* 2015 ; 4 ; 8-17

(Milgrom 2001) Milgrom H, Berger W, Nayak A, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics* 2001;108:36.

(Molimard 2017) Molimard M, Raheison C, Lignot S, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and inhaler device handling: real-life assessment of 2935 patients. *Eur Respir J.* 2017 Feb 15;49(2).

(Morisky 1986) Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986 Jan;24(1):67-74.

(Moullec 2012) 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.* 2012 Sep;106:1211-25.

(Nannini 2012) 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.

(Nannini 2013) 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.



(NCT00096954) 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).

(NCT01007149) 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.

(Ni 2015) 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.

(Nieuwlaat 2014) Nieuwlaat R et al. : Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 ; Issue 11. Art. No : CD000011

(Ninane 2017) Ninane V. BPCO : Quelle est la place des associations bronchodilatatrices inhalées (fixes et autres) versus les monothérapies ? Réunion de consensus INAMI 11 mai 2017

(Normansell 2014) 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.

(O'Byrne 2012) O'Byrne, P. M. et al. Risk of new onset diabetes mellitus in patients with asthma or COPD taking inhaled corticosteroids. *Respir. Med.* 106, 1487–1493 (2012).

(O'Donnell 2006) 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.

(Oba 2016) Oba Y, Sarva ST, Dias S. Efficacy and safety of long-acting β -agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: a network meta-analysis. *Thorax.* 2016 Jan;71(1):15-25.

(Ohar 2014) 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.

(Ohta 2009) 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.

(Ohta 2014) Ohta K, Ichinose M, Tohda Y, Engel M, Moroni-Zentgraf P, Kunimitsu S. Once-daily tiotropium respimat[®] is well tolerated and efficacious over 52 weeks in Japanese patients with symptomatic asthma receiving inhaled corticosteroids (ICS \pm long-acting B2-agonist (LABA): a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2014;189:A1311.

(Ohta 2015) 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.

(Olivera 2016) 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.

(Ortega 2014) 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.

(Paggiaro 2014) Paggiaro P, Halpin DMG, Buhl R, Engel M, Zubek V, Blahova Z. Tiotropium Respimat add-on to inhaled corticosteroids improves lung function in patients with symptomatic mild asthma: results from a phase III trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2014;133:AB4.

(Paggiaro 2016) 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.

(Pande 2013) 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.

(Pascoe 2015) Pascoe, S., N. Locantore, M. T. Dransfield, N. C. Barnes, and I. D. Pavord. 2015. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with COPD: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir.Med.* 3:435-442.

(Pascoe 2016) Pascoe, S. J., D. A. Lipson, N. Locantore, H. Barnacle, N. Brealey, R. Mohindra, M. T. Dransfield, I. Pavord, and N. Barnes. 2016. A phase III randomised controlled trial of single-dose triple therapy in COPD: the IMPACT protocol. *Eur.Respir.J.* 48:320-330.

(Pauwels 1999) Pauwels, R. A., C. G. Lofdahl, L. A. Laitinen, J. P. Schouten, D. S. Postma, N. B. Pride, and S. V. Ohlsson. 1999. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild COPD who continue smoking. *European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N.Engl.J.Med.* 340:1948-1953.

(Pavord 2012) Pavord, I.D., S. Korn, P. Howarth, E.R. Bleeker, R. Buhl, O.N. Keene, H. Ortega, and P. Chanez. 2012. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 380:651-659.

(Peters 2010) 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.

(Pinnock 2013) 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.



(Plaza 2016) Plaza V et al. Validation of the 'Test of the Adherence to Inhalers' (TAI) for Asthma and COPD Patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2016 ; 29(2) : 142-152

(Powell 2015) Powell C, Milan SJ, Dwan K, Bax L, Walters N. Mepolizumab versus placebo for asthma. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015: Cd010834.

(Reiter 2013) Reiter, J., N. Demirel, A. Mendy, J. Gasana, E.R. Vieira, A.A. Colin, A. Quizon, and E. Forno. 2013. Macrolides for the long-term management of asthma – a meta-analysis of randomized clinical trials. *Allergy.* 68:1040-1049.

(Rennard 2009) 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.

(Rodrigo 2016) 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.

(Rodrigo 2017) Rodrigo, G. J. and H. Neffen. 2017. A systematic review with meta-analysis of fluticasone furoate/vilanterol combination for the treatment of stable COPD. *Pulm.Pharmacol.Ther.* 42:1-6.

(Rojas-Reyes 2016) 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.

(Rossi 2014) 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.

(Sackett 1996) Sackett DL et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71-72

(Sanchis 2016) Sanchis J, Gich I, Pedersen S. Systematic Review of Errors in Inhaler Use: Has Patient Technique Improved Over Time? *Chest* 2016;150:394-406.

(Sharafkhaneh 2012) 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.

(Shoji 1999) 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.

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



(Siler 2015a+b) 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.

(Siler 2016a+b) 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.

(Sin 2008) Sin DD, Man SF, Marciniuk DD, Ford G, FitzGerald M, Wong E, et al. The effects of fluticasone with or without salmeterol on systemic biomarkers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2008;177:1207-14.

(Singh 2011) Singh S, Loke YK, Enright PL, Furberg CD. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed)* 2011;342:d3215.

(Singh 2014a) Singh D, Jones PW, Bateman ED, Korn S, Serra C, Molins E, et al. Efficacy and safety of acclidinium 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.

(Singh 2014b) 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.

(Singh 2015a) 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.

(Singh 2015b) 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.

(Singh 2016a) 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.

(Singh 2016b) Singh, D., N. Roche, D. Halpin, A. Agustí, J. A. Wedzicha, and F. J. Martinez. 2016. Current Controversies in the Pharmacological Treatment of COPD. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 194:541-549.

(Smeele 2015) 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.

(Snoeck-Stroband 2015) 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.



(SOLAR 2004) 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.

(Solèr 2001) 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.

(Spinewine 2010) Spinewine A et al. Continuité du traitement médicamenteux entre l'hôpital et le domicile. Health Services Research (HSR). Bruxelles: Centre fédéral d'expertise des soins de santé(KCE). 2010. KCE Reports 131B. D/2010/10.273/38

(Strunk 2008) 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.

(Suisa 2010) Suisa, S., Kezouh, A. & Ernst, P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am. J. Med.* 123, 1001–1006 (2010).

(Suisa 2013a) Suisa S. Number needed to treat in COPD: exacerbations versus pneumonias. *Thorax* 2013;68:540-3.

(Suisa 2013b) Samy Suisa, Valérie Patenaude, Francesco Lapi, P. E. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax* 68, 1029–1036 (2013).

(Suisa 2015) Suisa S, Coulombe J, Ernst P. Discontinuation of Inhaled Corticosteroids in COPD and the Risk Reduction of Pneumonia. *Chest* 2015;148:1177-83.

(Suisa 2017) Suisa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-Acting Bronchodilator Initiation in COPD and the Risk of Adverse Cardiopulmonary Events: A Population-Based Comparative Safety Study. *Chest* 2017;151:60-7.

(Sutherland 2010) 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.

(Szafranski 2003) 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.

(Tan 2016) 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.

(Tashkin 2008a) 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.



(Tashkin 2008b) Tashkin, D. P., B. Celli, S. Senn, D. Burkhart, S. Kesten, S. Menjoge, and M. Decramer. 2008. A 4-year trial of tiotropium in COPD. *N.Engl.J.Med.* 359:1543-1554.

(Tashkin 2009a) Tashkin DP, Pearle J, Iezzoni D, Varghese ST. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *Copd* 2009;6:17-25.

(Tashkin 2012) Tashkin DP, Doherty DE, Kerwin E, Matiz-Bueno CE, Knorr B, Shekar T, et al. Efficacy and safety characteristics of mometasone furoate/formoterol fumarate fixed-dose combination in subjects with moderate to very severe COPD: findings from pooled analysis of two randomized, 52-week placebo-controlled trials. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2012;7:73-86.

(The Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Working Group 2014) The Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Working Group. VA/DoD Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2014.

(The Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Working Group 2014) The Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Working Group. VA/DoD Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2014.

(Tommelein 2014) 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.

(Tran 2014) 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.

(Uzun 2014) 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.

(Van de Casteel 2017) Van de Castele M. Chiffres sur le remboursement des médicaments dans le traitement de fond de la BPCO et l'asthme de l'adulte en ambulatoire. Réunion de consensus INAMI 11 mai 2017

(Vestbo 2016) 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.

(Vincken 2010) 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.

(Vincken 2014) 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.

(Vogelmeier 2008) 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.

(Vogelmeier 2013) 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.

(Vogelmeier 2016) Vogelmeier C, Paggiaro PL, Dorca J, Sliwinski P, Mallet M, Kirsten AM, et al. Efficacy and safety of acclidinium/formoterol versus salmeterol/fluticasone: a phase 3 COPD study. *The European respiratory journal* 2016;48:1030-9.

(Vogelmeier 2017) Vogelmeier, C. F., G. J. Criner, F. J. Martinez, A. Anzueto, P. J. Barnes, J. Bourbeau, B. R. Celli, R. Chen, M. Decramer, L. M. Fabbri, et al. 2017. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 195:557-582.

(Wang 2014) 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.

(Weatherall 2008) Weatherall, M. et al. Dose-response relationship for risk of non-vertebral fracture with inhaled corticosteroids. *Clin. Exp. Allergy* 38, 1451–1458 (2008).

(Weatherall 2009) Weatherall, M. et al. Dose-response relationship of inhaled corticosteroids and cataracts: a systematic review and meta-analysis. *Respirology* 14, 983–990 (2009).

(Wechsler 2015) 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.

(Wedzicha 2008) 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.

(Wedzicha 2013) 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.

(Wedzicha 2014) 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.



(Wedzicha 2016) 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.

(Wei 2014) 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.

(Welsh 2013) 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.

(Welte 2009) 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.

(Wilchesky 2012a) Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, Platt RW, Suissa S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 1: Saskatchewan cohort study. *Chest* 2012;142:298-304.

(Wilchesky 2012b) Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, Platt RW, Suissa S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 2: reassessment in the larger Quebec cohort. *Chest* 2012;142:305-11.

(Wise 2013) Wise RA, Anzueto A, Cotton D, Dahl R, Devins T, Disse B, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *The New England journal of medicine* 2013;369:1491-501.

(Witek 2003) 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.

(Xiao 2013) 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.

(Yan 2008) 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.

(Yasmin 2016) 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.

(Yawn 2013) Yawn, B. P., Li, Y., Tian, H. & Zhang, J. et al. Inhaled corticosteroid use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the risk of pneumonia: A retrospective claims data analysis. *Int J Chron Obs. Pulmon Dis* 8, 295–304 (2013).

(Zhong 2012) Zhong, N., et al. (2012). "Efficacy and safety of budesonide/formoterol via a dry powder inhaler in Chinese patients with chronic obstructive pulmonary disease." *Curr Med Res Opin* 28(2): 257-265.



(Zhong 2015) 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.

(ZuWallack 2014a+b) 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.