RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

BEVESPI AEROSPHERE (BROMETO DE GLICOPIRRÓNIO + FORMOTEROL)

Tratamento broncodilatador de manutenção para o alívio de sintomas em doentes adultos com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC).

Avaliação da comparticipação ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

15/02/2022

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 27/01/2022

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Brometo de glicopirrónio + Formoterol

Nome do medicamento: Bevespi Aerosphere

Apresentação: Um inalador com 120 doses de suspensão pressurizada para inalação, doseado a 7.2 µg/dose + 5 µg/dose, nº registo 5810841.

Titular da AIM: AstraZeneca AB

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: tratamento broncodilatador de manutenção para o alívio de sintomas em doentes adultos com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC).

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Bevespi Aerosphere (Brometo de glicopirrónio + Formoterol) foi sujeito a avaliação de comparticipação na seguinte indicação terapêutica: *tratamento broncodilatador de manutenção para o alívio de sintomas em doentes adultos com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC).*

Face aos comparadores Indacaterol + Brometo de Glicopirrónio, Vilanterol + Brometo de Umicledínio, Olodaterol + Brometo de Tiotrópio e Formoterol + Brometo de Aclídinio, o medicamento foi considerado equivalente.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O custo da terapêutica com Bevespi Aerosphere (Brometo de glicopirrónio + Formoterol) é inferior ao custo da terapêutica com Olodaterol + Brometo de tiotrópio.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

Apesar da ausência de dados nacionais, os dados de Lisboa, no contexto de um estudo (*BOLD initiative*) efetuado em vários países que envolveram esta cidade, concluiu uma prevalência de cerca de 14,2% na população acima dos 40 anos.

Embora a prevalência não seja certamente idêntica nas várias zonas do país, tendo em conta os hábitos tabágicos associados a esta doença, uma aproximação de uma prevalência entre 10-15% da população com mais de 40 anos é considerada apropriada.

A DPOC, nomeadamente nos seus estados avançados cursa com incapacidade funcional, para além das suas exacerbações serem causa de recurso a urgências e hospitalização, com consequente absentismo e incapacidade laboral. É atualmente a terceira causa de mortalidade.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Bevespi Aerosphere contém dois broncodilatadores: brometo de glicopirrónio, um antagonista muscarínico de longa duração de ação (também referido como um anticolinérgico) e formoterol, um agonista β2- adrenérgico de longa duração com rápido início de ação.

O brometo de glicopirrónio tem afinidade semelhante para os subtipos de recetores muscarínicos M1 a M5. Nas vias respiratórias, demonstra o seu efeito farmacológico através da inibição do recetor M3 no músculo liso, levando à broncodilatação. O formoterol provoca o relaxamento direto do músculo liso das vias respiratórias como consequência do aumento de AMP cíclico pela ativação da adenilato ciclase. A associação destas substâncias com diferentes mecanismos de ação resulta numa eficácia aditiva, em comparação com a utilização individual de cada um dos componentes.

Como consequência da diferente densidade dos recetores muscarínicos e dos recetores β2-adrenérgicos nas vias respiratórias centrais e periféricas do pulmão, os antagonistas muscarínicos são mais eficazes no relaxamento das vias respiratórias centrais e os agonistas β2 adrenérgicos são mais eficazes no relaxamento das vias respiratórias periféricas; o relaxamento das vias respiratórias centrais e periféricas com tratamento de associação poderá contribuir para os efeitos benéficos na função pulmonar.

Existem várias alternativas terapêuticas disponíveis em Portugal, isto é, associações LABA/LAMA:

- Indacaterol/Brometo de Glicopirrónio
- Vilanterol/Brometo de Umicledínio
- Olodaterol/ Brometo de Tiotrópio
- Formoterol/Brometo de Aclídinio

As apresentações submetidas no pedido de financiamento cumprem com a posologia estipulada no RCM e o dimensionamento previsto para a DCI de acordo com a Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Analisou-se o benefício adicional do Glicopirrónio + Formoterol na indicação "*tratamento broncodilatador de manutenção para o alívio de sintomas em doentes adultos com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC)".*

Tabela 1 - Subpopulações e comparadores selecionados.

	Indicação/sub-população	Comparador	Justificação da seleção
1	Doentes adultos com DPOC (GOLD B, C e D)	• Indacaterol + Brometo de Glicopirrónio; • Vilanterol + Brometo de Umicledínio • Olodaterol + Brometo de Tiotrópio • Formoterol + Brometo de Aclídinio	Prática clínica

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	**Brometo de Glicopirrónio + Formoterol 7,2 µg/5 µg** Posologia: 2 inalações 2x/dia Duração: Longo prazo
	Medicamento comparador	• **Indacaterol / Brometo de Glicopirrónio:** uma cápsula uma vez por dia • **Vilanterol / Brometo de Umicledínio:** uma inalação uma vez por dia • **Olodaterol / Brometo de Tiotrópio:** duas nebulizações uma vez por dia • **Formoterol / Brometo de Aclídinio:** uma inalação duas vezes por dia
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Não aplicável
	Medicamento comparador	Não aplicável

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*outcomes*) definidos encontram-se na Tabela 2. Os *outcomes* foram classificados por grau de importância em "críticos" e "importantes".

Tabela 2 - Outcomes e classificação da sua importância.

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância das medidas
Medidas de eficácia		
Mortalidade associada à DPOC	9	Crítica
Qualidade de Vida	9	Crítica
Taxa de exacerbação da DPOC	8	Crítica
Variação dos Sintomas associados à DPOC	7	Crítica
Variação da função pulmonar	6	Importante
Medidas de Segurança		
Mortalidade associada a eventos adversos	9	Crítica
Interrupção do tratamento por eventos adversos	8	Crítica
Eventos adversos graves	7	Critica
Eventos adversos	5	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos submetidos à avaliação:

- Estudos PINNACLE
- Estudo AERISTO
- Meta análise em rede realizada pela empresa[1]

Estudos excluídos na avaliação:

- Estudos PINNACLE: ensaios clínicos para avaliar a eficácia/segurança de Bevespi Aerosphere® e dos seus componentes em monoterapia em 7120 doentes com DPOC. Estes estudos não foram considerados adequados para a presente avaliação, dado os comparadores definidos não serem coincidentes com a matriz de avaliação definida pelo INFARMED.

- Estudo AERISTO: Estudo de fase IIIb, aleatorizado, com dupla ocultação, dupla simulação, multicêntrico, de grupos paralelos, realizado em 24 semanas, desenhado para avaliar a eficácia e segurança de Glicopirrónio / Formoterol (GFF) MDI 7,2/4,8 µg, 2 inalações duas vezes ao dia em comparação com Umeclidínio / Vilanterol (UV) DPI 62,5/25 µg, 1 inalação uma vez ao dia em doentes com DPOC moderada a muito grave. Este estudo foi considerado adequado para a presente avaliação, no entanto como está incluído na meta-análise em rede apresentada pela empresa não foi descrito neste relatório, uma vez que a sua descrição individualizada não acrescenta evidência significativa para a presente avaliação.

Estudos incluídos na avaliação:

Revisão sistemática e meta-análise em rede submetida pelo titular de AIM[1]

Desenho de estudo

O titular de AIM submeteu uma revisão sistemática e meta-análise em rede face às opções terapêuticas alternativas.

Objetivo

O objetivo da NMA submetida foi avaliar de forma comparativa a eficácia e a segurança de Bevespi com outras terapêuticas duplas na DPOC moderada a grave.

Métodos

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura (RSL) com os seguintes critérios de inclusão:

Tabela 3 - Critérios de inclusão da RSL (fonte: referência 1).

Eligibility criteria	
Population (P)	Include: Adult patients with moderate-to-very severe COPD Exclude: Animal/Invitro studies
Interventions (I)	• Formoterol + glycopyrronium (BEVESPI AEROSPHERE™) • Indacaterol + glycopyrronium (ULTIBRO BREEZHALER®, UTIBRON® NEOHALER®) • Umeclidinium + vilanterol (ANORO ELLIPTA) • Aclidinium + formoterol (DUAKLIR GENUAIR) • Olodaterol + tiotropium (STIOLTO™ RESPIMAT® / SPIOLTO™ RESPIMAT®) • Formoterol + tiotropium • Salmeterol + tiotropium • Indacaterol + tiotropium
	For NMA, studies assessing at least one of the approved dual bronchodilator (LABA+LAMA) combination were included. Details are provided in Section 3.2
Comparators (C)	• Any included intervention(s) in combination or as monotherapy • Placebo/BSC
Outcomes (O)	• Efficacy outcomes: Trough FEV1, peak FEV1, AUC FEV1, rescue medication, SGRQ, TDI, and exacerbations • Safety outcomes: Any AEs, Any SAEs, Specific AEs • Tolerability outcomes: All withdrawals, withdrawals due to AE, withdrawals due to lack of efficacy
Study designs (S)	Include: RCTs (irrespective of blinding status and number of arms randomised) Exclude: All other types of studies (non-randomised studies, long-term extensions, editorials, case reports, reviews etc.)
Study duration	• For inclusion in the SLR: ≥3 weeks • For inclusion in the NMA: ≥10 weeks
Limits	English language only
Time Span	Database inception to 16th October 2018

AUC: Area under the curve; BSC: Best supportive care; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; LABA: Long-Acting Beta-2 Agonist; LAMA: Long-Acting Muscarinic Antagonist; FEV1: Forced Expiratory Volume in one second; RCT: Randomized controlled trial; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire; TDI: Transitional Dyspnoea Index; NMA: Network meta-analysis; AEs: Adverse events; SAEs: Serious Adverse events

A pesquisa foi efetuada nas seguintes bases de dados, até 16 de outubro de 2018:

- MEDLINE
- MEDLINE® In-Process
- Embase
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Foi realizada pesquisa de literatura cinzenta nos *abstracts* dos seguintes congressos:

- American Thoracic Society (ATS)
- European Respiratory Society (ERS)
- American College of Chest Physicians (ACCP)

Foram pesquisadas as bases de dados ClinicalTrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), Australian New Zealand Clinical Trials Registry, GSK register e websites de outras empresas para ensaios clínicos a decorrer.

Não é referida pesquisa das referências dos artigos encontrados.

Dois revisores realizaram a seleção de estudos de forma independente. Não é claro se a pesquisa foi feita por mais que um revisor.

Foi avaliada a qualidade dos estudos incluídos de acordo com a NICE single technology appraisal (STA). Esta abordagem inclui a avaliação de viés de seleção, performance, atrito e viés de deteção.

Resultados

O fluxograma da RS é apresentado na figura 1.

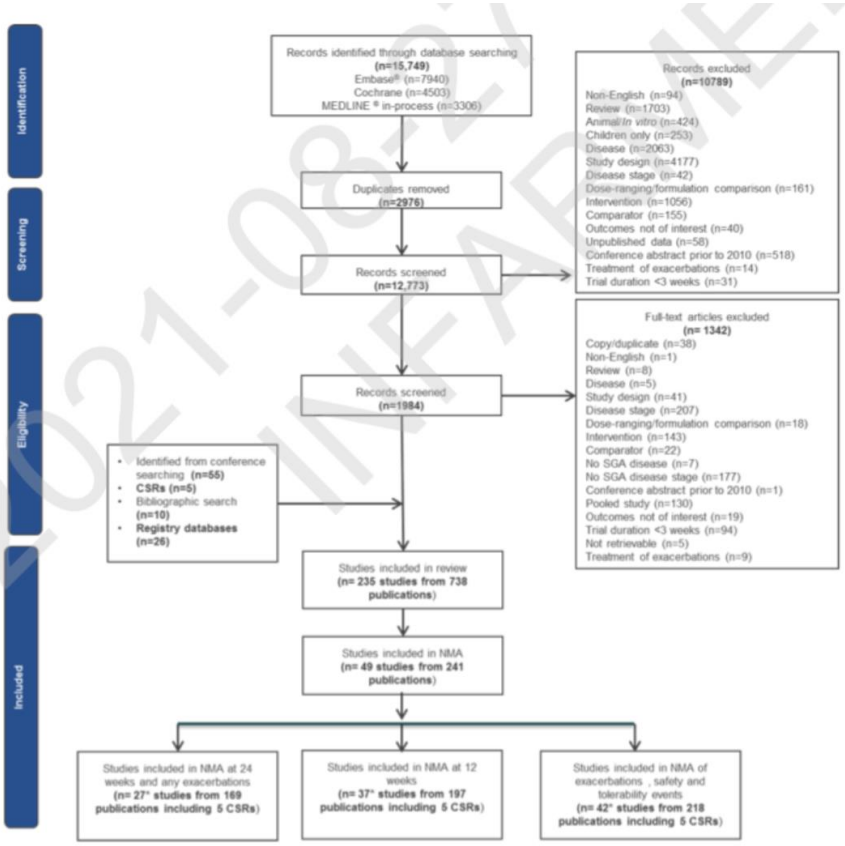


Figura 1 - Fluxograma da RS (fonte: referência 10).

Através da pesquisa, foi identificado um total de 235 estudos que cumpriam os critérios de inclusão e exclusão da RSL. Destes, apenas 49 foram considerados elegíveis para a fase quantitativa da comparação (meta-análise em rede).

A tabela seguinte resume os estudos excluídos e motivos de exclusão da análise.

Tabela 4 - Ensaios excluídos da meta-análise em rede (fonte: referência 1).

Aaron 2007	High risk for exacerbation
Agusti 2014	High risk for exacerbation
BRIGHT study	Study duration <10 weeks
GLUCOLD study	No approved intervention evaluated
Beier 2013	Study duration <10 weeks
BLAZE STUDY	Study duration <10 weeks
van Noord 2010	Study duration <10 weeks
O`Donnell 2006	Study duration <10 weeks
Beier 2007	Study duration <10 weeks
Chanez 2010	Study duration <10 weeks
Boscia 2012	Study duration <10 weeks
MISTRAL Study	High risk for exacerbation
Lotvall 2012	Study duration <10 weeks and no approved intervention evaluated
Barnes 2006	No approved intervention evaluated
Maltais 2011	Study duration <10 weeks and no approved intervention evaluated
FUTURE trial	High risk for exacerbation and no approved intervention evaluated
Decramer 2013	Study duration <10 weeks
ABC study	Study duration <10 weeks and no approved intervention evaluated
Bedard 2012	Study duration <10 weeks
van der Vaart 2011	Study duration <10 weeks
Ryan 2010	Study duration <10 weeks
Magnussen 2012	Study duration <10 weeks and no approved intervention evaluated
Celli 2014	No approved intervention evaluated
GLOW 3 trial	Study duration <10 weeks
Wielders 2013	Study duration <10 weeks
Caillaud 2007	Study duration <10 weeks
Mansori 2010	High risk for exacerbation
Rabe 2008	Study duration <10 weeks and no approved intervention evaluated
Vogelmeier 2010	Study duration <10 weeks
Hohlfeld 2014	Study duration <10 weeks
ACCLAIM I study	No approved intervention evaluated
INABLE-1 study	Study duration <10 weeks
Hanania 2012	Study duration <10 weeks and no approved intervention evaluated
Arievich 2012	Study duration <10 weeks
Bateman 2012	Study duration <10 weeks
OCEAN study	No approved intervention evaluated
Kuna 2013	Study duration <10 weeks and no approved intervention evaluated
Littner 2012	Study duration <10 weeks and no approved intervention evaluated
Cazzola 2013	Study duration <10 weeks
Study 1222.25	Study duration <10 weeks
Aalbers 2002	No approved intervention evaluated
COSMIC study	High risk for exacerbation
Littner 2000	Study duration <10 weeks
Campbell 2005	No approved intervention evaluated
Wadbo 2002	No approved intervention evaluated
Suppli 1995	Study duration <10 weeks
Hasani 2004	Study duration <10 weeks
Tiotropium sleep study	Study duration <10 weeks

Celli 2003	Study duration <10 weeks
van Noord 2005	Study duration <10 weeks
Ulubay 2005	Study duration <10 weeks
ACCLAIM II study	No approved intervention evaluated
GLISTEN study	No approved intervention evaluated
Berbecaru–Iovan 2015	Study duration <10 weeks
VIVACITO Study	Study duration <10 weeks
Kerwin 2014	Study duration <10 weeks
TORRACTO	No analyzable data for moderate-to-severe population
Donohue 2014	No approved intervention evaluated
LaForce 2014	Study duration <10 weeks
Caracta 2014	Study duration <10 weeks
Ichinose 2015	Study duration <10 weeks
Maleki-Yazdi 2015	Study duration <10 weeks
MORACTO-1 study	Study duration <10 weeks
Takaku 2015	Study duration <10 weeks
MORACTO-2 study	Study duration <10 weeks
Maltais 2018	Study duration <10 weeks
TORRACTO study	Study duration <10 weeks
ACTIVATE study	Study duration <10 weeks
VESUTO study	Study duration <10 weeks
FAVOR study	Study duration <10 weeks
ENERGITO study	Study duration <10 weeks
Dal Negro 2003	No analyzable data for moderate-to-severe population
TORCH study	Intervention or study duration not of interest
INHANCE study	Intervention or study duration not of interest
TIPHON study	Intervention or study duration not of interest
INTENSITY study	Intervention or study duration not of interest
Hanania 2012	Intervention or study duration not of interest
Jung 2012	Intervention or study duration not of interest
UPLIFT trial	Intervention or study duration not of interest
EXACTT study	Intervention or study duration not of interest
GLOW2 trial	Intervention or study duration not of interest
Martinez 2013	Intervention or study duration not of interest
POET-COPD	Intervention or study duration not of interest
Gross 2008	Intervention or study duration not of interest
INVOLVE trial	Intervention or study duration not of interest
Kerwin 2011	Intervention or study duration not of interest
Baumgartner 2007	Intervention or study duration not of interest
ACCORD COPD 2 Trial	Intervention or study duration not of interest
Hanania 2010	Intervention or study duration not of interest
GLOW1 trial	Intervention or study duration not of interest
ATTAIN study	Intervention or study duration not of interest
GLOW5 study	Intervention or study duration not of interest
INLIGHT 2	Intervention or study duration not of interest
INSIST study	Intervention or study duration not of interest
Donohue 2008	Intervention or study duration not of interest
Abrahams 2013	Intervention or study duration not of interest
Yao 2014	Intervention or study duration not of interest
Dransfield 2011	Intervention or study duration not of interest
INLIGHT 1	Intervention or study duration not of interest
Kinoshita 2012	Intervention or study duration not of interest
Powrie 2007	Intervention or study duration not of interest
ACCORD COPD 1	Intervention or study duration not of interest
SPRUCE Study	Intervention or study duration not of interest
Bateman 2010	Intervention or study duration not of interest
Gotfried 2012	Intervention or study duration not of interest
To 2011	Intervention or study duration not of interest
Hanania 2003	Intervention or study duration not of interest
Study 205.266	Intervention or study duration not of interest
Kerwin 2013	Intervention or study duration not of interest
Kurashima 2009	Intervention or study duration not of interest
Trivedi 2014	Intervention or study duration not of interest
Study 1222.12	Intervention or study duration not of interest
GLOW4 trial	Intervention or study duration not of interest
Study 1222.11	Intervention or study duration not of interest
Asai 2015	Intervention or study duration not of interest
Study 200109	Intervention or study duration not of interest
GLOW 7 Study	Intervention or study duration not of interest

PT PUBLIC MED 14:43:08

Pepin 2014	Intervention or study duration not of interest
COPD exhalation study	Intervention or study duration not of interest
Evdokimov 2014	Intervention or study duration not of interest
Study 1222.13	Intervention or study duration not of interest
Study 1222.14	Intervention or study duration not of interest
Study 200110	Intervention or study duration not of interest
GEM3	Intervention or study duration not of interest
Jones 2016	Intervention or study duration not of interest
Watz 2017	Intervention or study duration not of interest
Beeh, 2015	Intervention or study duration not of interest
Singh 2015	Intervention or study duration not of interest
Watz 2015	Intervention or study duration not of interest
Kardos, 2015	Intervention or study duration not of interest
Lipson	Intervention or study duration not of interest
Kerwin 2015	Intervention or study duration not of interest
LaForce 2016	Intervention or study duration not of interest
Kim 2017	Intervention or study duration not of interest
Marin 2016	Intervention or study duration not of interest
Watz 2016	Intervention or study duration not of interest
Welte 2009	Intervention or study duration not of interest
Donohue 2013	Intervention or study duration not of interest
Decramer 2016	Intervention or study duration not of interest
Maltais 2013	Intervention or study duration not of interest
Aalbers, 2015	Intervention or study duration not of interest
Bhatt, 2017	Intervention or study duration not of interest
Reisner 2016	Intervention or study duration not of interest
Lee, 2016	Intervention or study duration not of interest
Bakerly 2015	Intervention or study duration not of interest
Vestbo 2016	Intervention or study duration not of interest
Covelli, 2015	Intervention or study duration not of interest
Lee 2015	Intervention or study duration not of interest
Siler, 2016	Intervention or study duration not of interest
Siler, 2016	Intervention or study duration not of interest
Chan 2017	Intervention or study duration not of interest
Siler, 2017	Intervention or study duration not of interest
Seoane 2016	Intervention or study duration not of interest
Lee 2017	Intervention or study duration not of interest
Santus 2015	Intervention or study duration not of interest
Feldman 2016	Intervention or study duration not of interest
Rheault 2016	Intervention or study duration not of interest
Sousa, 2016	Intervention or study duration not of interest
Reisner 2017	Intervention or study duration not of interest
Tashkin 2017	Intervention or study duration not of interest
Nakamura 2017	Intervention or study duration not of interest
Hanania 2017	Intervention or study duration not of interest
Molino 2017	Intervention or study duration not of interest
Astbury 2016	Intervention or study duration not of interest
Velazquez 2016	Intervention or study duration not of interest
Radovanovic 2017	Intervention or study duration not of interest
Muraro 2015	Intervention or study duration not of interest
Kerwin 2014	Intervention or study duration not of interest
Trivedi 2013	Intervention or study duration not of interest
Calverley 2013	Intervention or study duration not of interest
Beier 2013	Intervention or study duration not of interest
Mahler 2012	Intervention or study duration not of interest
Karafilidis 2012	Intervention or study duration not of interest
Dahl 2006	Intervention or study duration not of interest
Pisoschi 2015	Intervention or study duration not of interest
Evdokimov, 2016	Intervention or study duration not of interest
Wheeler, 2016	Intervention or study duration not of interest
Watz, 2015	Intervention or study duration not of interest
Evdokimov, 2015	Intervention or study duration not of interest
Dransfield, 2013	Intervention or study duration not of interest
Rubin, 2013	Intervention or study duration not of interest
Akitsu 2015	Intervention or study duration not of interest
Hoshino 2013	Intervention or study duration not of interest
Sousa, 2015	Intervention or study duration not of interest
RISE trial	Intervention or study duration not of interest
Maltais 2018	Study duration <10 weeks
TORRACTO Study	Study duration <10 weeks
ACTIVATE Study	Study duration <10 weeks
VESUTO Study	Study duration <10 weeks
FAVOR Study	Study duration <10 weeks
ENERGITO	Study duration <10 weeks

As características dos ensaios incluídos na meta-análise em rede encontram-se na tabela abaixo.

Tabela 5 – Características dos estudos incluídos na comparação indireta (fonte: referência 10).

			Mean	SD		Mean	SD
Illuminate study	FLU 500 mcg bid + SAL 50 mcg bid	264	63.4	7.7	71.6	7.5	5.9
	GLY 50 mcg od + IND 110 mcg od	258	63.2	8.2	70.2	6.4	5.2
Shine study	GLY 50 mcg od	473	64.3	9	77.2	6.5	5.8
	GLY 50 mcg od + IND 110 mcg od	474	64	8.9	76.4	6	5.5
	IND 150 mcg od	476	63.6	8.8	74.4	6.3	5.6
	Placebo	232	64.4	8.6	72.8	6.4	5.7
	TIO 18 mcg x 1 od	480	63.5	8.7	75	6.1	5.5
Donohue 2013	Placebo	280	62.2	9.04	70	-	-
	UMEC 62.5 mcg od	418	64	9.16	71	-	-
	UMEC 62.5 mcg od + VIL 25 mcg od	413	63.1	8.71	74	-	-
	VIL 25 mcg od	421	62.7	8.52	68	-	-
ENLIGHTEN study	GLY 50 mcg od + IND 110 mcg od	225	62.5	8.81	77.3	5.82	5.74
	Placebo	113	62.9	8.14	76.1	5.46	5.1
Suzuki 2010	Placebo	4	68	6.2	75	-	-
	SAL 50 mcg bid + TIO 18 mcg od	5	72.2	2.3	100	-	-
Decramer 2013	TIO 18 mcg x 1 od	215	65.2	8.3	71	-	-
	UMEC 125 mcg od	222	64.5	8.3	67	-	-
	UMEC 125 mcg od + VIL 25 mcg od	215	63.8	8.5	69	-	-
	UMEC 62.5 mcg od + VIL 25 mcg od	217	65	8.6	65	-	-
Study 417	Placebo	348	-	-	-	-	-
	UMEC 125 mcg od	348	-	-	-	-	-
	UMEC 125 mcg od + VIL 25 mcg od	348	-	-	-	-	-
	UMEC 62.5 mcg od	348	-	-	-	-	-
	UMEC 62.5 mcg od + VIL 25 mcg od	348	61.6	8.3	56.1		
	VIL 25 mcg od	348	-	-	-	-	-
Decramer 2014	TIO 18 mcg x 1 od	208	62.6	9.4	67	-	-
	UMEC 125 mcg od + VIL 25 mcg od	214	62.9	8.9	71	-	-

2021-08-27 14:43 INFARMED

			Mean	SD		Mean	SD
	UMEC 62.5 mcg od + VIL 25 mcg od	212	63	8.7	70	–	–
	VIL 25 mcg od	209	63.2	9.1	68	–	–
AUGMENT COPD Trial	ACL 400 mcg bid	337	64.4	8.7	55.8	–	–
	ACL 400 mcg bid + FOR 12 mcg bid	335	64.2	8.9	50.1	–	–
	ACL 400 mcg bid + FOR 6 mcg bid	333	63.9	9.2	56.2	–	–
	FOR 12 mcg bid	332	63.7	8.7	50.9	–	–
	Placebo	332	63.5	8.9	52.7	–	–
Quantify study	FOR 12 mcg bid + TIO 18 mcg od	458	63.1	8.2	65.1	6.8	5.2
	GLY 50 mcg od + IND 110 mcg od	476	62.6	8.4	66.6	6.5	5.3
Tonado 1 study	OLO 2.5 mcg x 2 od	528	63.7	8	73.1	–	–
	OLO 5 mcg x 2 od + TIO 2.5 mcg x 2 OD	522	64.1	8	74.5	–	–
	OLO 5 mcg x 2 od + TIO 5 x 2 mcg OD	522	64.8	8.2	73.6	–	–
	TIO 2.5 mcg x 2 od	525	64.2	8.6	74.7	–	–
	TIO 5 mcg x 2 od	527	64.2	8.5	72.7	–	–
ACLIFORM-COPD study	ACL 400 mcg bid	385	63.1	8.2	66.5	–	–
	ACL 400 mcg bid + FOR 12 mcg bid	385	62.7	8.1	67.8	–	–
	ACL 400 mcg bid + FOR 6 mcg bid	381	62.9	7.7	68	–	–
	FOR 12 mcg bid	384	63.4	7.8	66.4	–	–
	Placebo	194	64.2	8	71.1	–	–
Maleki-Yazdi 2014	TIO 18 mcg x 1 od	451	62.7	8.5	67	–	–
	UMEC 62.5 mcg od + VIL 25 mcg od	454	61.9	8.41	68	–	–
Study 418	Placebo	307	–	–	–	–	–
	UMEC 125 mcg od	307	–	–	–	–	–
	UMEC 125 mcg od + VIL 25 mcg od	307	–	–	–	–	–
	UMEC 62.5 mcg od	307	–	–	–	–	–
	UMEC 62.5 mcg od + VIL 25 mcg od	307	62.6	7.9	54.7	–	–
	VIL 25 mcg od	307				–	–
Tonado 2 study	OLO 2.5 mcg x 2 od	510	64.7	8.3	74.1	–	–
	OLO 5 mcg x 2 od + TIO 2.5 mcg x 2 OD	508	64.1	7.6	72.4	–	–
	OLO 5 mcg x 2 od + TIO 5 mcg x 2 OD	507	62.7	8.4	68.8	–	–
	TIO 2.5 mcg x 2 od	507	63.9	8.7	71.2	–	–
	TIO 5 mcg x 2 od	506	63.5	8.7	73.5	–	–
PINNACLE 2	FOR 9.6 mcg bid	437	62.6	7.8	56.5	7.7	6.1
	GLY 14.4 mcg bid + FOR 9.6 mcg bid	510	62.8	8.2	53.3	8.1	6.3
	GLY 14.4 mcg bid	439	62.8	8.4	55.1	7.4	6.1

2021-08-27 14:43:08 UNFARMED

			Mean	SD		Mean	SD
	Placebo	223	64.2	8.7	56.1	8.3	6.4
PINNACLE 1	FOR 9.6 mcg bid	449	63	8.3	54.8	7.7	7.2
	GLY 14.4 mcg bid + FOR 9.6 mcg bid	526	62.6	8.4	55.1	7.3	6.3
	GLY 14.4 mcg bid	451	62.9	8.4	56.5	7.6	6.5
	Placebo	219	62.5	8.3	55.7	7.1	5.5
	TIO 18 mcg x 1 od	451	63	8.6	59.6	8	6
ARISE	GLY 50 mcg od + IND 110 mcg od	119	69.3	Pooled 69.3	95.8	-	-
	TIO 18 mcg x 1 od	39	69		94.9	-	-
Zheng 2015	Placebo	193	64.3	8.78	92	-	-
	UMEC 62.5 mcg od + VIL 25 mcg od	194	64	8.71	94	-	-
	UMEC 125 mcg od + VIL 25 mcg od	193	63.7	8.26	94	-	-
LANTERN study	FLU 500 mcg bid + SAL 50 mcg bid	369	65.3	7.9	89.7	5.1	4.7
	GLY 50 mcg od + IND 110 mcg od	372	64.8	7.8	91.7	5.2	4.9
FLAME study	GLY 50 mcg od + IND 110 mcg od	1680	64.6	7.9	77.3	7.2	5.3
	FLU 500 mcg bid + SAL 50 mcg bid	1682	64.5	7.7	74.8	7.3	5.5
Pinnacle 4	GLY 14.4 mcg bid + FOR 9.6 mcg bid	551	64.7	7.4	74	6.2	5.9
	FOR 9.6 mcg bid	480	64.1	7.6	76	6.1	6.2
	GLY 14.4 mcg bid	474	64	8.1	73	6.2	5.8
	Placebo	235	63.9	7.5	72.8	6.1	5.6
Riley 2016	UMEC 62.5 mcg od + VIL 25 mcg od	482	64	7.75	74.0	-	-
	IND 150 mcg od + TIO 18 mcg od	479	64	8.44	71.0	-	-
Vogelmeier 2016	ACL 400 mcg bid + FOR 12 mcg bid	467	63.5	8.1	65.7	-	-
	FLU 500 mcg bid + SAL 50 mcg bid	466	63.3	7.5	64.4	-	-
Siler 2016	UMEC 62.5 mcg od + VIL 25 mcg od	248	64.1	8.7	58	-	-
	Placebo	248	62.6	8.23	60	-	-
INTRUST-1 study	IND 150 mcg od + TIO 18 mcg od	570	64	9.07	70	7.1	6.12
	TIO 18 mcg x 1 od	561	63.4	9.22	67	6.6	6.45
GLOW6 trial	GLY 50 mcg od + IND 150 mcg od	226	63.4	8.44	79.6	7.1	5.65
	IND 150 mcg od	221	64.1	7.67	84.2	7.2	5.35
Tashkin 2009	FOR 12 mcg bid + TIO 18 mcg od	124	63.8	8.7	65	-	-
	TIO 18 mcg x 1 od	131	63.9	8.5	68	-	-
INTRUST-2 study	IND 150 mcg od + TIO 18 mcg od	572	63.1	8.83	63	7.3	6.48
	TIO 18 mcg x 1 od	570	62.8	8.98	68	7.1	6.26
Singh 2015	FLU 500 mcg bid + SAL 50 mcg bid	358	61.4	8.06	71	-	-
	UMEC 62.5 mcg od + VIL 25 mcg od	358	61.8	7.94	73	-	-
OTEMTO 1	OLO 2.5 mcg x 2 od + TIO 1.25	202	64.7	8.2	57.4	-	-

2021-08-24 14:43:08 UNFARMED

			Mean	SD		Mean	SD
	mcg x 2 OD						
	OLO 2.5 mcg x 2 od + TIO 2.5 mcg x 2 OD	203	64.7	8.9	56.2	-	-
	Placebo	204	65.1	8.3	62.3	-	-
	TIO 5 mcg od	203	64.9	8.2	61.1	-	-
Study 114930	FLU 250 mcg bid + SAL 50 mcg bid	353	63	8.91	69	-	-
	UMEC 62.5 mcg od + VIL 25 mcg od	353	62.5	9.05	72	-	-
ANHELTO 1	OLO 5 mcg X 2 od + TIO 18 mcg X 2 od	567	64.3	9.1	49.2	8.5	7.5
	TIO 18 mcg x 1 od	565	64.8	9.1	50.4	7.9	6.1
ANHELTO- 2	OLO 5 mcg X 2 od + TIO 18 mcg X 2 od	566	64.6	9	53.9	8.2	7.2
	TIO 18 mcg x 1 od	569	63.6	8.9	53.3	7.1	6.3
Akitsu 2015	FLU 250 mcg bid + SAL 50 mcg bid	21	69	6	85.71	-	-
	IND 150 mcg od + TIO 18 mcg od	22	72	7	81.82	-	-
OTEMTO-2	OLO 2.5 mcg x 2 od + TIO 1.25 mcg x 2 OD	202	64.4	8.6	62.4	-	-
	OLO 2.5 mcg x 2 od + TIO 2.5 mcg x 2 OD	202	65.2	8.5	65.8	-	-
	Placebo	202	64	8.3	57.9	-	-
	TIO 5 mcg od	203	64.7	8.4	64	-	-
Study 114951	FLU 250 mcg bid + SAL 50 mcg bid	348	64	8.53	76	-	-
	UMEC 62.5 mcg od + VIL 25 mcg od	349	63.2	8.57	76	-	-
Larbig 2015	IND 110 mcg od + GLY 50 mcg od	407	-	-	-	-	-
	TIO 18 mcg od	405	-	-	-	-	-
	Placebo	404	-	-	-	-	-
Donohue 2016	ACL 400 mcg bid+ FOR 12 mcg bid	392	63.9	9.3	55.1	-	-
	FOR 12 mcg bid	198	64.7	9.4	55.1	-	-
FLIGHT 3 Study	GLY 15.6 bid + IND 27.5 mcg bid	204	64	7.9	64.2	6.7	5.28
	GLY 31.2 bid + IND 27.5 mcg bid	204	63.9	8.5	60.3	6.8	5.48
	IND 75 mcg od	207	62.8	8.52	72	6.6	5.07
CQVA149A2340	GLY 15.6 bid + IND 27.5 mcg bid	204	64	7.9	64.2	-	-
	GLY 25 mcg bid + IND 27.5 mcg bid	204	63.9	8.5	60.3	-	-
	IND 75 mcg od	207	62.8	8.52	72.0	-	-
Flight 1	GLY 15.6 bid + IND 27.5 mcg bid	260	63.9	8.76	65.4	-	-
	IND 27.5 mcg bid	260	63.7	8.07	71.5	-	-
	GLY 12.5 mcg bid	261	63.7	8.35	70.1	-	-
	Placebo	261	63.7	8.19	64.8	-	-
Flight 2	GLY 15.6 bid + IND 27.5 mcg bid	250	62.8	8.46	61.6	-	-
	IND 27.5 mcg bid	251	63.7	8.58	59.8	-	-
	GLY 12.5 mcg bid	251	63.1	8.53	57.4	-	-

2021-08-27 14:43:08 UNFARMED

			Mean	SD		Mean	SD
	Placebo	249	62.5	8.07	55.4	-	-
Kerwin 2017a	GLY 15.6 mcg bid + IND 27.5 mcg bid	341	-	-	-	-	-
	UMEC 62.5 mcg od + VIL 25 mcg od	340	-	-	-	-	-
Kerwin 2017b	GLY 15.6 mcg bid + IND 27.5 mcg bid	337	-	-	-	-	-
	UMEC 62.5 mcg od + VIL 25 mcg od	347	-	-	-	-	-
AERISTO study	GLY 14.4 mcg bid + FOR 9.6 mcg bid	559	64.3	8	74.3	8.13	5.69
	UMEC 62.5 mcg od + VIL 25 mcg od	560	63.8	8.1	71	8	5.98
AMPLIFY study	Overall patients	1583	64.3	-	60.8	-	-
FLASH study	GLY 50 mcg od + IND 110 mcg od	251	65	9.14	88.7	6.4	5.79
	FLU 500 mcg bid + SAL 50 mcg bid	251	65.1	8.44	89.6	6.4	5.46
Riley 2018	Overall patients	198	60.7	9.5	53	-	-

COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; ACL: Aclidinium; FOR: Formoterol; GLY: Glycopyrronium; IND: Indacaterol; OLO: Olodaterol; od: Daily; TIO: Tiotropium; bid: Twice daily; UMEC: Umeclidinium; VIL: Vilanterol

Análise de exequibilidade de comparação indireta

Foi realizada uma análise de exequibilidade que avaliou qualitativamente a heterogeneidade no desenho dos estudos, distribuição de potenciais modificadores de efeito.

Foi considerado que a gravidade da doença e dos sintomas, utilização concomitante de corticoides inalados e exacerbações prévias como os principais modificadores de efeito, baseado na literatura sobre DPOC.

Foi considerado ainda o status socioeconómico como potencial modificador de efeito, mas não era exequível analisar as diferenças entre os doentes nos estudos selecionados. Foi então utilizada uma medida de qualidade de vida (SGRQ) como variável *proxy* na meta-regressão.

Foram realizadas as seguintes análises de sensibilidade e meta-regressão:

- uma vez que alguns estudos recrutaram doentes assintomáticos, foi realizada uma análise de sensibilidade para a população sintomática.
- foi realizada uma meta-regressão para os modificadores de efeito principais (FEV1, qualidade de vida, utilização de corticoides inalados).
- foi realizada uma análise de sensibilidade com exclusão de estudos *open-label*.

Foram aplicados os critérios DIC (*Deviance Information Criteria*) para avaliar a adequação do modelo.

Foi avaliada a inconsistência entre as comparações indiretas e diretas incluídas na rede.

Foi considerado que os estudos apresentavam baixa heterogeneidade metodológica (maioria ensaios clínicos aleatorizados, com dupla ocultação).

Em relação às características da população, foi considerado haver baixa heterogeneidade relativamente à idade dos doentes. Havia pouca informação relativa à duração da doença. Em relação à utilização de corticoides inalados, os estudos diferiam bastante na percentagem de utilizadores (1% a 63%). Verificaram-se ainda diferenças em relação à proporção de doentes com DPOC grave (20 a 58%), bem como na proporção de doentes com uma ou mais exacerbações no ano prévio (<1% a 100%).

Esta heterogeneidade fragiliza a meta-análise em rede, pelo que foi realizada uma meta-regressão que incorporou os modificadores de efeito (nos cenários em que havia um mínimo de 10 estudos). Das variáveis previstas, não foi possível a inclusão da história prévia de exacerbações na meta-regressão. Uma vez que nem toda a heterogeneidade conseguiu ser explicada pelas co-variáveis previstas, foi realizado um modelo de meta-regressão de efeitos aleatórios.

Meta-análise em rede

Resultados

A figura 2 mostra a rede criada na NMA.

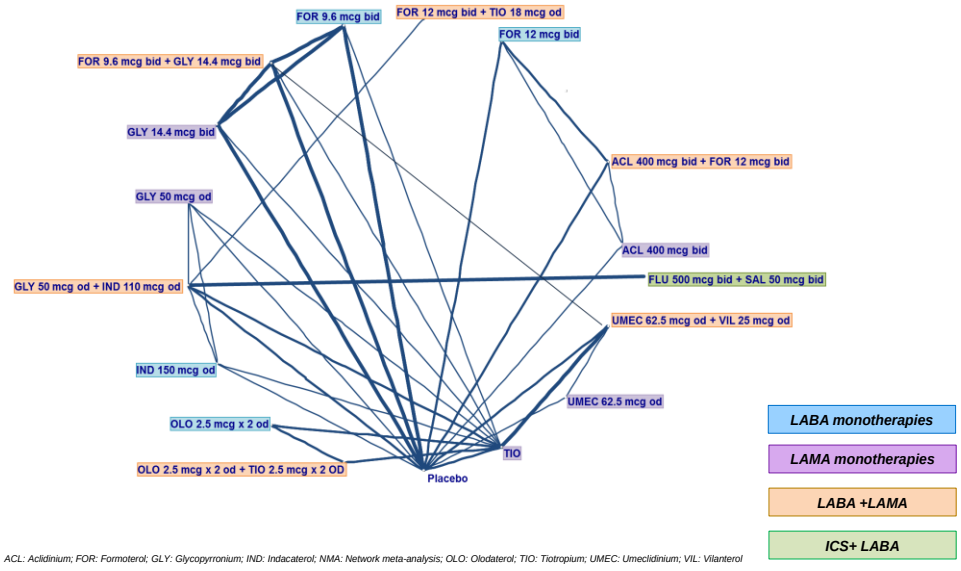


Figura 2 - Rede de evidência (fonte: referência 1).

Resultados da NMA

A tabela 6 mostra os resultados dos *outcomes* de eficácia às 24 semanas da NMA das várias terapêuticas em comparação com Glicopirrónio + Formoterol na dose aprovada.

Tabela 6 - Resultados de eficácia às 24 semanas (fonte: referência 1).

GFF MDI (BEVESPI AEROPSHERE™) vs.	Trough FEV_1 mL MD (95% CrI)	Peak FEV_1 mL MD (95% CrI)	Exacerbation* (any exacerbations RR, 95% CrI)	Change from baseline SGRQ MD (95% CrI)	SGRQ Responders OR (95% CrI)	TDI focal score MD (95% CrI)	TDI responders OR (95% CrI)	Rescue medication use** MD (95% CrI)
ACL/FOR (Duaklir)	0.43 (-25.60, 26.31)#	6.22 (-67.18, 79.24)#	1.03 (0.86, 1.36)#	-0.05 (-1.72,1.02)#	0.99 (0.82,1.15)#	-0.19 (-0.88, 0.13)#	0.98 (0.73, 1.10)#	0.01 (-0.13, 0.18)#
TIO/OLO (Spiolto)	-13.49 (-43.26, 11.09)#	No comparison available	No comparison available	0.07 (-0.96,1.43)#	0.96 (0.72,1.08)#	-0.13 (-0.76, 0.20)#	No comparison available	No comparison available
UMEC/VIL (Anoro)	-24.22 (-54.62, 2.79)#	24.45 (0.59, 49.92)†	1.03 (0.87, 1.33)#	0.06 (-0.94,1.35)#	1.00 (0.83,1.14)#	-0.12 (-0.53, 0.16)#	0.99 (0.80, 1.12)#	0.01 (-0.09, 0.17)#
GLY/IND (Ultibro)	-22.97 (-66.76, 5.89)#	-0.67 (-94.97, 93.17)#	No comparison available	0.21 (-0.70,2.03)#	0.99 (0.80,1.13)#	-0.19 (-0.81, 0.12)#	0.98 (0.75, 1.11)#	0.01 (-0.09, 0.20)#

*No restriction on timepoint, all studies 10 weeks or longer were included in the analysis.

**Rescue medication use over 24 weeks of treatment. #Not statistically significant. †Statistically significant.

For a change from baseline in SGRQ score and rescue medication use, values <0 favour GFF MDI. For a change from baseline in FEV1, TDI, values >0 favour GFF MDI. For SGRQ and TDI responders, values of >1 favour GFF MDI. For exacerbation rates, values of <1 favour GFF MDI

b.i.d., twice daily; CrI, credible interval; FDCs, fixed-dose combinations; FEV1, forced expiratory volume in 1 second; LABA, long-acting β2-agonist; LAMA, long-acting muscarinic-antagonist; ; MD, mean difference; o.d, once daily; OR, odds ratio; RR, rate ratio; SGRQ, St. George's respiratory questionnaire; TDI, transition dyspnoea index.

Treatments:

GFF MDI, glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate 7.2 mcg/5.0 mcg b.i.d (equivalent to glycopyrrolate/formoterol fumarate 9 mcg/4.8 mcg, b.i.d) metered dose inhaler

ACL/FOR, aclidinium/formoterol fumarate dihydrate 340 mcg/12 mcg b.i.d.

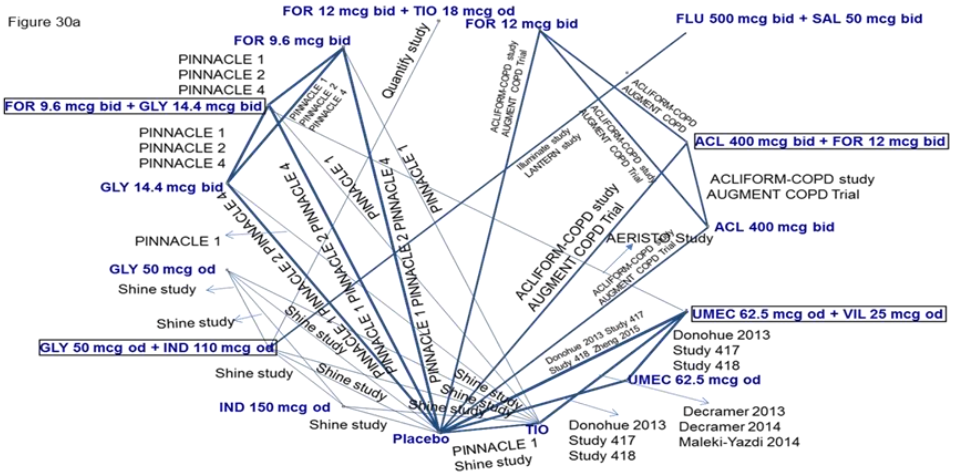
TIO/OLO, tiotropium/olodaterol 2.5 mcg/2.5 mcg o.d.

UMEC/VIL, umeclidinium/vilanterol 55 mcg/22 mcg o.d.

GLY/IND, glycopyrronium/indacaterol 43 mcg/85 mcg o.d.

See **Erro! A origem da referência não foi encontrada.** in **Erro! A origem da referência não foi encontrada.** for the full name and dosage details of the products

A figura 3 mostra a rede formada para os *outcomes* de segurança eventos adversos e eventos adversos graves.



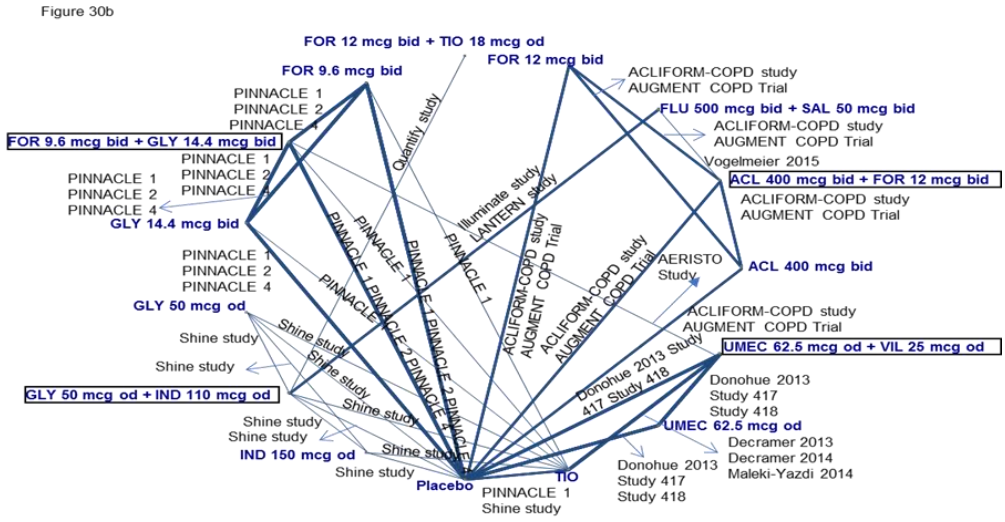


Figura 3 - Rede de evidência - segurança (fonte: referência 1)

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre o Glicopirrónio + Formoterol e os comparadores ativos relativamente aos eventos adversos globais ou eventos adversos graves.

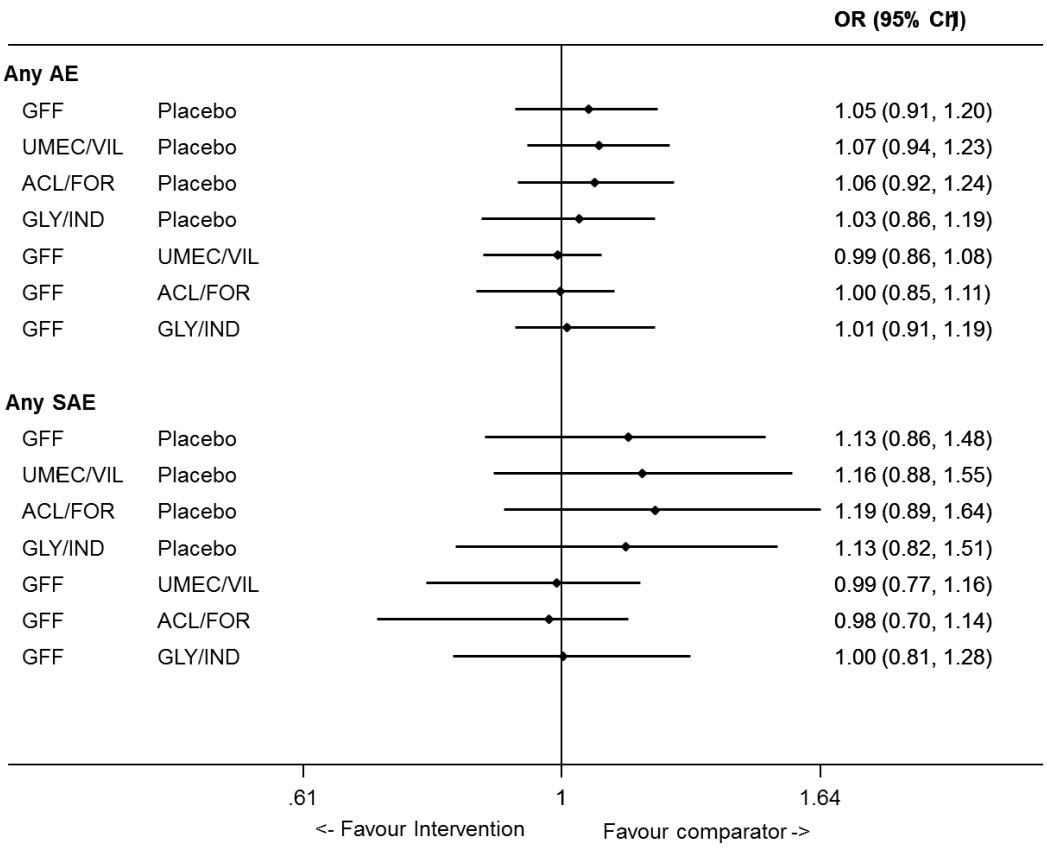


Figura 4 - Resultados de segurança (fonte: referência 1).

GFF, glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate 7.2 mcg/5.0 mcg b.i.d (equivalent to glycopyrrolate/formoterol fumarate 9 mcg/4.8 mcg, b.i.d); ACL: Aclidinium; CrI: Credible Interval; FOR: Formoterol; GLY: Glycopyrronium; IND: Indacaterol; VIL: Vilanterol; UMEC: Umeclidinium AE: Adverse event; SAE: Serious adverse event

Os resultados da NMA realizada mostram que o Glicopirrónio + Formoterol apresenta resultados comparáveis em termos de eficácia e segurança às restantes terapêuticas duplas.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Mortalidade associada à DPOC (crítica, 9)

Não foram apresentados dados comparativos relativos a este *outcome*.

Qualidade de vida (crítica, 9)

Não foram apresentados dados comparativos relativos a este *outcome.*

Taxa de exacerbação da DPOC (crítica, 8)

Às 24 semanas, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre Glicopirrónio + Formoterol e formoterol+brometo de aclídinio e vilanterol+brometo de umicledínio na taxa de exacerbações de DPOC.

Variação dos Sintomas associados à DPOC (crítica, 7)

Não se verificaram diferenças significativas na variação desde a *baseline* e na taxa de respondedores relativa ao "*St. George's respiratory questionnaire*" (SGRQ) às 24 semanas, entre o Glicopirrónio + Formoterol e Indacaterol + Brometo de Glicopirrónio, Vilanterol + Brometo de Umicledínio, Olodaterol + Brometo de Tiotrópio ou Formoterol + Brometo de Aclídinio.

Não se verificaram diferenças significativas na variação do índice de dispneia de transição (TDI) entre o Glicopirrónio + Formoterol e Indacaterol + Brometo de Glicopirrónio, Vilanterol + Brometo de Umicledínio, Olodaterol + Brometo de Tiotrópio ou Formoterol + Brometo de Aclídinio.

Variação da função pulmonar (importante, 6)

Não se verificaram diferenças significativas na variação da função pulmonar (FEV1) às 24 semanas, entre o Glicopirrónio + Formoterol e Indacaterol + Brometo de Glicopirrónio e Formoterol + Brometo de Aclídinio, e verificou-se inferioridade estatística face a Vilanterol + Brometo de Umicledínio.

Taxa de eventos adversos (importante, 5)

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre o Glicopirrónio + Formoterol e os comparadores ativos relativamente aos eventos adversos globais ou eventos adversos graves.

Taxa de eventos adversos graves (crítica, 7)

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre o Glicopirrónio + Formoterol e os comparadores ativos relativamente aos eventos adversos globais ou eventos adversos graves.

Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade (crítica, 8)

Não foi realizada comparação dos tratamentos para esta medida de avaliação na NMA.

Mortalidade relacionada com o medicamento (crítica, 9)

Não foi realizada comparação dos tratamentos para esta medida de avaliação na NMA.

7. Qualidade da evidência submetida

A classificação do risco de viés dos ensaios incluídos foi realizada pelo titular de AIM na RS submetida.

Tabela 7 - Avaliação do risco de viés dos ensaios incluídos na comparação indireta.

Study name	Randomisation and allocation concealment	Baseline characteristics	Blinding	Withdrawals	Outcomes selection and reporting	Statistical analysis
Shine study	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
ENLIGHTEN study	Unclear risk	High risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk
Suzuki 2010	Unclear risk	Low risk	Unclear risk	Low risk	Unclear risk	Low risk
Decramer 2013	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Study 417	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	Low risk	Low risk
Decramer 2014	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
AUGMENT COPD Trial	Unclear risk	Low risk	Unclear risk	Low risk	High risk	Low risk
LANTERN study	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Quantify study	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Tonado 1 study	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk

Study name	Randomisation and allocation concealment	Baseline characteristics	Blinding	Withdrawals	Outcomes selection and reporting	Statistical analysis
ACLIFORM-COPD study	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Maleki-Yazdi 2014	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Study 418	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	Low risk	Low risk
Tonado 2 study	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
PINNACLE 2	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Vogelmeier 2016	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
PINNACLE 1	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Illuminate study	Low risk	Low risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk
Donohue 2013	Low risk	Low risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk
FLAME study	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk	Low risk
Zheng 2015	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
PINNACLE 4	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Siler 2016	Low risk	Low risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk
Riley 2016	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	Low risk
ARISE	Unclear risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk
INTRUST-1 study	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk

Study name	Randomisation and allocation concealment	Baseline characteristics	Blinding	Withdrawals	Outcomes selection and reporting	Statistical analysis
GLOW6 trial	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Tashkin 2009	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	Low risk
INTRUST-2 study	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Singh 2015	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
OTEMTO 1	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Study 114930	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
ANHELTO 1	Unclear risk	Low risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk
ANHELTO- 2	Unclear risk	Low risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk
Akitsu 2015	Unclear risk	Low risk	High risk	Low risk	Unclear risk	Low risk
OTEMTO-2	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Study 114951	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Larbig 2015	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk
Donohue 2016	Low risk	Low risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk
FLIGHT 3 Study	Low risk	Low risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk
CQVA149A2340	Unclear risk	Low risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk
Flight 1	Unclear risk	Low risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk

Study name	Randomisation and allocation concealment	Baseline characteristics	Blinding	Withdrawals	Outcomes selection and reporting	Statistical analysis
Flight 2	Unclear risk	Low risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk
Kerwin 2017a	Low risk	High risk	Low risk	Unclear risk	Low risk	Low risk
Kerwin 2017b	Low risk	High risk	Low risk	Unclear risk	Low risk	Low risk
AERISTO study	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
AMPLIFY study	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
FLASH study	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Riley 2018	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk

Relativamente à meta-análise em rede, verificou-se uma heterogeneidade clínica significativa relativamente à história prévia de exacerbações, o que diminui a nossa confiança no cumprimento do princípio da transitividade, e consequentemente nos resultados finais da comparação, considerando-se a qualidade da evidência muito baixa.

8. Valor terapêutico acrescentado

Analisou-se o benefício adicional do Glicopirrónio + Formoterol na indicação "*tratamento broncodilatador de manutenção para o alívio de sintomas em doentes adultos com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC)".*

A evidência relevante para a avaliação comparativa corresponde à revisão sistemática e meta-análise em rede submetida pelo titular de AIM.

A meta-análise em rede não demonstrou superioridade do Glicopirrónio + Formoterol face às alternativas Indacaterol + Brometo de Glicopirrónio, Vilanterol + Brometo de Umicledínio, Olodaterol + Brometo de Tiotrópio e Formoterol + Brometo de Aclídinio.

No entanto, os dados demonstram efeito benéfico do fármaco, face a placebo, pelo que foi recomendado o seu financiamento, ao abrigo do art. 14.º, nº 2, alínea d) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- Na meta-análise em rede, às 24 semanas, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre Glicopirrónio + Formoterol e Formoterol + Brometo de aclídinio e Vilanterol + Brometo de umicledínio na taxa de exacerbações de DPOC.
- Não se verificaram diferenças significativas na variação desde a *baseline* e na taxa de respondedores relativa ao "*St. George's respiratory questionnaire*" (SGRQ) às 24 semanas, entre o Glicopirrónio + Formoterol e Indacaterol + Brometo de Glicopirrónio, Vilanterol + Brometo de Umicledínio, Olodaterol + Brometo de Tiotrópio ou Formoterol + Brometo de Aclídinio.
- Não se verificaram diferenças significativas na variação da função pulmonar (FEV1) às 24 semanas, entre o Glicopirrónio + Formoterol e Indacaterol + Brometo de Glicopirrónio e Formoterol + Brometo de Aclídinio, e verificou-se inferioridade estatística face a Vilanterol + Brometo de Umicledínio.
- Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre o Glicopirrónio + Formoterol e os comparadores ativos relativamente aos eventos adversos globais ou eventos adversos graves.

9. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise comparativa de custos entre o medicamento em avaliação e a alternativa de tratamento considerada. Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com Bevespi Aerosphere (Brometo de glicopirrónio + Formoterol) é inferior ao custo da terapêutica com Olodaterol + Brometo de tiotrópio.

10. Conclusões

Analisou-se o benefício adicional do Glicopirrónio + Formoterol na indicação "*tratamento broncodilatador de manutenção para o alívio de sintomas em doentes adultos com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC)".*

A evidência relevante para a avaliação comparativa corresponde à revisão sistemática e meta-análise em rede submetida pelo titular de AIM.

A meta-análise em rede não demonstrou superioridade do Glicopirrónio + Formoterol face às alternativas Indacaterol + Brometo de Glicopirrónio, Vilanterol + Brometo de Umicledínio, Olodaterol + Brometo de Tiotrópio e Formoterol + Brometo de Aclídinio.

No entanto, os dados demonstram efeito benéfico do fármaco, face a placebo, pelo que foi recomendado o seu financiamento, ao abrigo do art. 14.º, nº 2, alínea d) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- Na meta-análise em rede, às 24 semanas, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre Glicopirrónio + Formoterol e Formoterol + Brometo de aclídinio e Vilanterol + Brometo de umicledínio na taxa de exacerbações de DPOC.
- Não se verificaram diferenças significativas na variação desde a *baseline* e na taxa de respondedores relativa ao "*St. George's respiratory questionnaire*" (SGRQ) às 24 semanas, entre o Glicopirrónio + Formoterol e Indacaterol + Brometo de Glicopirrónio, Vilanterol + Brometo de Umicledínio, Olodaterol + Brometo de Tiotrópio ou Formoterol + Brometo de Aclídinio.
- Não se verificaram diferenças significativas na variação da função pulmonar (FEV1) às 24 semanas, entre o Glicopirrónio + Formoterol e Indacaterol + Brometo de Glicopirrónio e Formoterol + Brometo de Aclídinio, e verificou-se inferioridade estatística face a Vilanterol + Brometo de Umicledínio.
- Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre o Glicopirrónio + Formoterol e os comparadores ativos relativamente aos eventos adversos globais ou eventos adversos graves.

O custo da terapêutica com Bevespi Aerosphere (Brometo de glicopirrónio + Formoterol) é inferior ao custo da terapêutica com Olodaterol + Brometo de tiotrópio.

12. Referências bibliográficas

1. Titular de AIM. *NETWORK META-ANALYSES OF BEVESPI AEROSPHERE™. Technical Report. VERSION 11.0. December 2018*
2. Titular de AIM. Relatório de valor terapêutico.