

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

ENERZAIR BREEZHALER E ZIMBUS BREEZHALER (MOMETASONA + INDACATEROL + BROMETO DE GLICOPIRRÓNIO)

Terapêutica de manutenção da asma em doentes adultos não controlados adequadamente com uma associação de um agonista beta2 de ação prolongada e uma dose alta de corticosteroide inalado em regime de manutenção que experimentaram uma ou mais exacerbações da asma no ano anterior.

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

26/07/2021

Energair Breezhaler e Zimbus Breezhaler (mometasona + indacaterol + brometo de glicopirrónio)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 20/07/2021

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): mometasona + indacaterol + brometo de glicopirrónio

Nome do medicamento: Energair Breezhaler e Zimbus Breezhaler

Apresentação(ões):

Energair Breezhaler

30 unidades, 136 µg + 114µg + 46 µg, Pó para inalação, cápsula, n.º de registo: 5797949

30 unidades, 136 µg + 114 µg + 46 µg, Pó para inalação, cápsula, n.º de registo: 5797956

Zimbus Breezhaler

30 unidades, 136 µg + 114 µg + 46 µg, Pó para inalação, cápsula, n.º de registo: 5797972

30 unidades, 136 µg + 114 µg + 46 µg, Pó para inalação, cápsula, n.º de registo: 5798004

Titular da AIM: Novartis Europharm Limited

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Terapêutica de manutenção da asma em doentes adultos não controlados adequadamente com uma associação de um agonista beta2 de ação prolongada e uma dose alta de corticosteroide inalado em regime de manutenção que experimentaram uma ou mais exacerbações da asma no ano anterior.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

Os medicamentos Energair Breezhaler e Zimbus Breezhaler (mometasona + indacaterol + brometo de glicopirrónio) foram sujeitos a avaliação de comparticipação como terapêutica de manutenção da asma em doentes adultos não controlados adequadamente com uma associação de um agonista beta2 de ação prolongada e uma dose alta de corticosteroide inalado em regime de manutenção que experimentaram uma ou mais exacerbações da asma no ano anterior.

Concluiu-se que que Zimbus Breezhaler/Energair Breezhaler (Indacaterol + Glicopirrónio + Furoato de mometasona) é comparável em relação à associação tripla salmeterol + fluticasona + tiotrópio.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Os medicamentos Zimbus Breezhaler/Energair Breezhaler, demonstram vantagem económica, tendo sido realizada uma análise comparativa de preços para a demonstração da vantagem económica face ao respetivo comparador selecionado, traduzida numa redução do custo de tratamento em conformidade com previsto no artigo 14.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

1. Epidemiologia e caracterização da doença ^{1,2,3,4}

A asma tem grande impacto na vida dos seus portadores, cuidadores e na comunidade, estimando a OMS que em termos de anos de vida ajustados à doença (DALYs), 13,8 milhões sejam perdidos anualmente devido à asma, representando 1,8% do total global da doença, colocando-a com um impacto semelhante ao da diabetes. Os dados nacionais, no que diz respeito aos YLD ou anos de vida vividos com incapacidade, decorrentes das doenças respiratórias, aos quais corresponde uma cota de 5,06%, a asma é a grande responsável por essa incapacidade (3,20%), seguindo-se-lhe a DPOC (1,84%). A maior parte dos doentes apresenta doença ligeira a moderada que pode ser facilmente controlada, estimando-se que 5-10% tenham formas graves, implicando custos totais muito significativos, sejam eles diretos, indiretos ou intangíveis tais como a perda da qualidade de vida, sendo-lhes imputados mais de 50% dos custos globais.

A asma é uma doença crónica comum que ocorre em todos os grupos etários, afetando mais de 300 milhões de pessoas no mundo. Habitualmente, a asma surge na infância, constituindo uma das doenças crónicas mais frequentes e pode persistir ao longo dos anos.

Na Europa, cerca de 30 milhões de crianças e adultos, com idades inferiores a 45 anos, têm asma. As taxas da doença tendem a ser mais elevadas nos países nórdicos e ocidentais, onde a prevalência pode ultrapassar os 10%. Estima-se que, contrariamente à asma na infância, a asma no adulto seja mais comum no sexo feminino.

Em Portugal, e de acordo com o Programa Nacional para as Doenças Respiratórias (PNDR), a prevalência da asma na população residente é de 6,8% (Inquérito Nacional de Prevalência da Asma de 2010). A prevalência é mais elevada na população infantil e juvenil, constituindo causa frequente de internamento hospitalar. Calcula-se que a prevalência média de asma atingirá mais de 11% da população no grupo etário dos 6-7 anos, 11,8% no dos 13-14 anos e 5,2% no dos 20-44 anos.

Estima-se que apenas 57% dos asmáticos tenham a sua doença controlada, ou seja, cerca de 300.000 portugueses necessitam de melhor intervenção para controlo da doença.

Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Zimbus ou Energair Breezhaler estarão disponíveis nas dosagens de 136 µg + 114 µg + 46 µg apresentada sob a forma de cápsulas com pó para inalação.

Este medicamento é uma associação de indacaterol, um agonista adrenérgico beta2 de ação prolongada (LABA), glicopirrónio, um antagonista do recetor muscarínico de ação prolongada (LAMA) e furoato de mometasona, um corticosteroide inalado sintético (CI).

As alternativas existentes são corticoides inalados (CI) associados a beta agonistas de longa ação (LABA) e broncodilatador anticolinérgico (LAMA).

Identificação da população e critérios de utilização do medicamento

Doentes adultos com asma não controlada adequadamente com uma associação de um agonista beta2 de ação prolongada e uma dose alta de corticosteroide inalado em regime de manutenção que experimentaram uma ou mais exacerbações da asma no ano anterior.

Em Portugal, e de acordo com o Programa Nacional para as Doenças Respiratórias (PNDR), a prevalência da asma na população residente é de 6,8% (Inquérito Nacional de Prevalência da Asma de 2010). A prevalência é mais elevada na população infantil e juvenil, constituindo causa frequente de internamento hospitalar. Calcula-se que a prevalência média de asma atingirá mais de 11% da população no grupo etário dos 6-7 anos, 11,8% no dos 13-14 anos e 5,2% no dos 20-44 anos. Estima-se que apenas 57% dos asmáticos tenham a sua doença controlada, ou seja, cerca de 300.000 portugueses necessitam de melhor intervenção para controlo da doença.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Indicação/Subpopulação: *Terapêutica de manutenção da asma em doentes adultos não controlados adequadamente com uma associação de um agonista beta2 de ação prolongada e uma dose alta de corticosteroide inalado em regime de manutenção que experimentaram uma ou mais exacerbações da asma no ano anterior.*

Comparador: Beta agonista de longa ação + broncodilatador anticolinérgico + corticoide inalado

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

Medidas de Resultado	Pontuação	Classificação da importância
Medidas de Eficácia		
Mortalidade	9	Crítica
Qualidade de Vida	9	Crítica
Taxa de exacerbação da asma que motivou internamento	8	Crítica
Taxa de exacerbação da asma	7	Crítica
Variação da função pulmonar	6	Importante
Medidas de Segurança		
Interrupção do tratamento por eventos adversos	8	Crítica
Taxa de eventos adversos graves	7	Crítica
Taxa de reações adversas	6	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

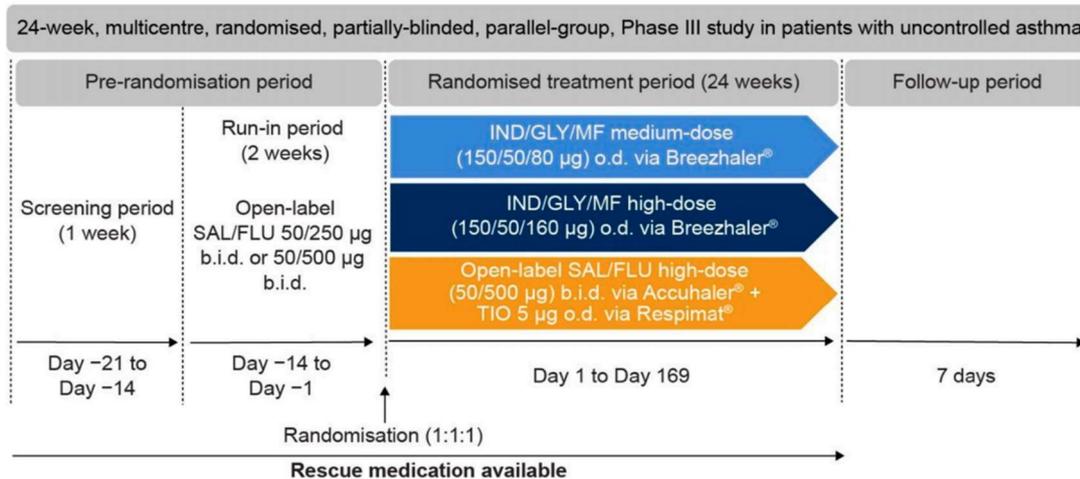
Estudo ARGON ^{5,6}

Desenho de estudo

O estudo ARGON foi um ensaio clínico de fase 3 multicêntrico, aleatorizado, open label, com duração de 24 semanas, de 3 grupos paralelos, cujo objetivo era confirmar a não-inferioridade de duas doses da associação tripla indacaterol + glicopirrônio + mometasona (dose alta, 150/50/160 µg e dose média, 150/50/80 µg) com uma associação dupla salmeterol + fluticasona (dose alta) 2x/dia combinada com uma inalação diária de tiotrópio.

O desenho do estudo ARGON está representado na Figura 1.

Figura 1: Desenho do estudo ARGON



Fonte: Extraído de referência 5

Crítérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão eram: doentes com idade ≥ 18 anos, com diagnóstico documentado de asma há pelo menos 6 meses. Eram elegíveis os doentes tratados com associações duplas de LABA + corticoides inalados em dose intermédia ou alta e história de exacerbação grave de asma que tivesse requerido cuidados médicos, ida ao Serviço de Urgência ou hospitalização e tratamento com corticóides sistémicos durante pelo menos 3 dias nos últimos 12 meses. Os doentes tinham de estar sintomáticos (*score Asthma Control Questionnaire 7* (ACQ-7) de pelo menos 1.5 ao recrutamento) apesar de tratamento com dose estável de LABA + corticoides inalados em dose intermédia ou alta, com um FEV1 pré-broncodilatação $< 85\%$ do previsto e reversibilidade após broncodilatação correspondendo a um aumento de FEV1 de 12% e 200ml (ou evidência histórica de reversibilidade ou prova de provocação positiva nos últimos 5 anos).

Os principais critérios de exclusão eram: fumadores com carga tabágica de mais de 20 unidades-maço/ano, história de doença pulmonar crónica incluindo DPOC, história de síndrome de QT longo ou intervalo QT prolongado no ECG.

Aleatorização e alocação aos braços de tratamento

A aleatorização foi efetuada numa razão 1:1:1, para os braços indacaterol+glicopirrónio+mometasona de média dose (150/50/80 µg) 1x dia via Breezhaler; indacaterol+glicopirrónio+mometasona de alta dose (150/50/160 µg) 1x dia via Breezhaler; fluticasona+salmeterol de alta dose (500+50 mcg) 2x dia via Accuhaler + tiotrópio 5 mcg 1x dia. A aleatorização foi estratificada por dose prévia de corticoides inalados (média vs. alta dose) e localização geográfica.

A aleatorização foi realizada através de um sistema de resposta interativo, tendo sido ocultada.

Os investigadores e doentes sabiam se os doentes estavam a realizar indacaterol + glicopirrónio + mometasona ou fluticasona + salmeterol + tiotrópio, estando ocultados apenas para as 2 diferentes doses de indacaterol + glicopirrónio + mometasona. Os avaliadores de resultados estavam ocultados para todos os braços de tratamento.

Procedimentos

As consultas ocorreram nas semanas 8, 16 e 24 após aleatorização. Estava disponível medicação de resgate ao longo do estudo para todos os doentes.

Como parte das avaliações periódicas, os investigadores podiam aumentar ou diminuir a intensidade do tratamento, se fosse ou não atingido bom controlo da asma.

Os doentes completaram o ACQ-7 e o Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) nas semanas 0, 16 e 24. O PEF foi medido todos os dias pelos doentes e registados eletronicamente pelo aparelho. Os doentes registaram ainda os sintomas de asma e necessidade de medicação de resgate num diário. Foram realizadas espirometrias em todas as visitas clínicas. As exacerbações da asma foram classificadas como ligeiras, moderadas ou graves de acordo com critérios pré-definidos.

Medidas de resultado

O objetivo primário era demonstrar não-inferioridade (margem de 0,25 pontos no score AQLQ) da associação indacaterol + glicopirrónio + mometasona vs. salmeterol + fluticasona + tiotrópio.

Os objetivos secundários foram: variação desde a baseline nos scores AQLQ e ACQ-7, proporção de doentes que atingiu melhoria clínica minimamente significativa no AQLQ ou no ACQ-7 (de 0,5 ou mais), variação do FEV1 desde a *baseline*, capacidade vital forçada, FEF 25-75%.

Foram ainda considerados os seguintes *endpoints* exploratórios: estado de saúde (*St George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ), PEF e taxa de exacerbações de asma às 24 semanas.

A segurança e a tolerabilidade foram avaliadas em todos os doentes que receberam pelo menos uma dose do fármaco em estudo.

Análise estatística

O estudo teria um poder de 90% para estimar não-inferioridade de indacaterol + glicopirrônio + mometasona vs. salmeterol + fluticasona + tiotrópio, assumindo uma margem de não-inferioridade de 0,25, um alfa de 0,025 (*one-sided*), um desvio-padrão de 0,8 e uma taxa de *droupout* de 10%.

Foi calculada uma dimensão amostral de 1251 doentes (417 por grupo).

Resultados

Fluxo de doentes

Foram aleatorizados 1426 doentes, dos quais 476 para o grupo indacaterol + glicopirrônio + mometasona de alta dose, 474 para o grupo indacaterol + glicopirrônio + mometasona de média dose e 475 para o grupo controlo. Um total de 1360 doentes completaram o tratamento em estudo (95,4%).

Os dados do fluxo dos doentes no estudo são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Fluxo de doentes

Disposition Reason	QVM 150/50/80µg od via C1 n (%)	QVM 150/50/160µg od via C1 n (%)	Sal/Flu 50/500µg bid via AH + Tio 5µg via Respimat n (%)	All patients n (%)
Randomized but not treated	0	0	1	1
Completed planned treatment	452 (95.4)	460 (96.6)	448 (94.1)	1360 (95.4)
Discontinued planned treatment	22 (4.6)	16 (3.4)	27 (5.7)	65 (4.6)
Primary reason for discontinuation of planned treatment				
SUBJECT/GUARDIAN DECISION	10 (2.1)	6 (1.3)	11 (2.3)	27 (1.9)
ADVERSE EVENT	5 (1.1)	3 (0.6)	3 (0.6)	11 (0.8)
TECHNICAL PROBLEMS	3 (0.6)	1 (0.2)	5 (1.1)	9 (0.6)
PHYSICIAN DECISION	2 (0.4)	3 (0.6)	7 (1.5)	12 (0.8)
LOST TO FOLLOW-UP	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
STUDY TERMINATED BY SPONSOR	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)
PREGNANCY	0	2 (0.4)	0	2 (0.1)
Discontinued planned treatment but entered follow up	10 (2.1)	6 (1.3)	14 (2.9)	30 (2.1)

Fonte: Extraído de referência 5

Características basais dos doentes

As características basais dos participantes estavam equilibradas entre os grupos de tratamento (Tabela 5).

Tabela 5: Características basais dos doentes

Characteristics	IND/GLY/MF medium-dose o. d. (N = 474)	IND/GLY/ MF high- dose o.d. (N = 476)	SAL/FLU high-dose b.i. d.+TIO o.d. (N = 476)	Total (N = 1426)
Age, years	51.9 ± 13.58	52.7 ± 13.34	53.1 ± 13.08	52.5 ± 13.33
Men, n (%)	168 (35.4)	187 (39.3)	169 (35.5)	524 (36.7)
Smoking history, n (%)				
Never smoked	369 (77.8)	354 (74.4)	363 (76.3)	1086 (76.2)
Ex-smokers	93 (19.6)	112 (23.5)	103 (21.6)	308 (21.6)
Current smokers	11 (2.3)	10 (2.1)	10 (2.1)	31 (2.2)
Missing	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)
Pack-years	6.2 ± 4.07	6.4 ± 4.22	6.0 ± 4.17	6.2 ± 4.15
Duration of asthma, years	20.0 ± 14.94	22.1 ± 16.27	20.2 ± 14.67	20.7 ± 15.33
Number of asthma exacerbations in the previous year, n (%)				
1	379 (80.0)	375 (78.8)	383 (80.5)	1137 (79.7)
≥2	95 (20.1)	101 (21.2)	93 (19.5)	289 (20.2)
Baseline ACQ-7 Score, n (%)				
<1.5	1 (0.2)	2 (0.4)	0	3 (0.2)
1.5 – <2.0	41 (8.6)	42 (8.8)	32 (6.7)	115 (8.1)
2.0 – <2.5	182 (38.4)	167 (35.1)	196 (41.2)	545 (38.2)
≥2.5	250 (52.7)	265 (55.7)	247 (51.9)	762 (53.4)
Missing	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
AQLQ total score	4.6 ± 0.90	4.7 ± 0.86	4.7 ± 0.89	4.7 ± 0.88
ACQ-7 total score	2.6 ± 0.55	2.6 ± 0.53	2.6 ± 0.53	2.6 ± 0.54
SGRQ total score	40.4 ± 18.10	39.7 ± 16.83	39.4 ± 17.98	39.8 ± 17.63
Prior asthma medication at baseline, n (%)				
Medium-dose LABA/ICS	229 (48.3)	230 (48.3)	241 (50.6)	700 (49.1)
High-dose LABA/ICS	239 (50.4)	242 (50.8)	232 (48.7)	713 (50.0)
Missing	3 (0.6)	3 (0.6)	2 (0.4)	8 (0.6)
FEV ₁ , % predicted	63.4 ± 13.75	62.2 ± 14.01	63.3 ± 13.91	62.9 ± 13.89
FEV ₁ , % reversibility %	27.5 ± 16.69	28.5 ± 17.56	28.3 ± 17.89	28.1 ± 17.39

Fonte: Extraído de referência 5

Eficácia

Qualidade de vida

O *endpoint* primário foi atingido: a variação no score AQLQ nos grupos indacaterol + glicopirrônio + mometasona foi não inferior face a salmeterol + fluticasona + tiotrópio (diferença média dos mínimos quadrados: 0,073 e 0,038, respetivamente, com $p < 0,001$ para as duas comparações).

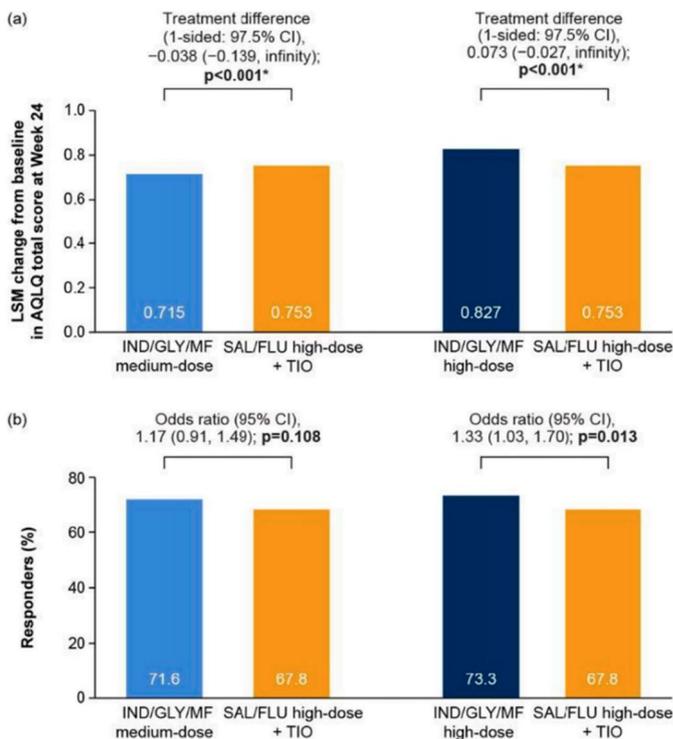
Às 24 semanas, observou-se uma percentagem mais elevada de respondedores AQLQ no grupo indacaterol + glicopirrônio + mometasona dose alta vs. salmeterol + fluticasona + tiotrópio, mas esta diferença não se verificou na comparação com indacaterol + glicopirrônio + mometasona de dose média.

A variação desde a *baseline* no score ACQ-7 até às 24 semanas era mais favorável à associação indacaterol + glicopirrônio + mometasona dose alta face a salmeterol + fluticasona + tiotrópio, mas esta diferença também não foi estatisticamente significativa na comparação com indacaterol + glicopirrônio + mometasona de dose média.

As percentagens de respondedores no ACQ-7 não apresentavam diferenças estatisticamente significativas entre os 3 grupos.

A figura 2 abaixo mostra os resultados da qualidade de vida do estudo.

Figura 2: Qualidade de Vida



Fonte: Extraído de referência 5

Função Pulmonar

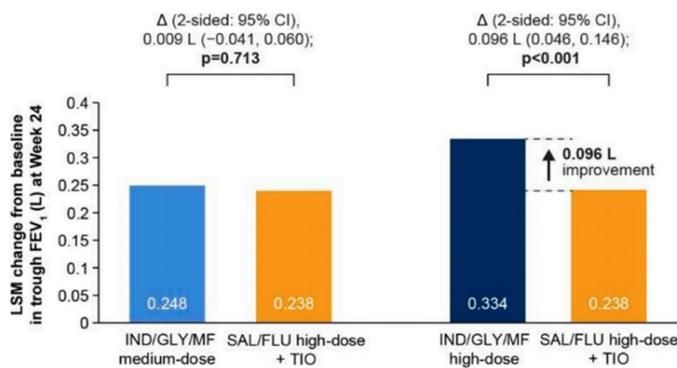
A melhoria no FEV1 foi superior no grupo indacaterol + glicopirrônio + mometasona dose alta vs. salmeterol + fluticasona + tiotrópio (96 ml às 24 semanas, $p < 0,001$). A variação no FEV1 não apresentou diferenças estatisticamente significativas entre os restantes 2 grupos.

A CVF foi melhor à semana 24 no grupo indacaterol + glicopirrônio + mometasona dose alta vs. salmeterol + fluticasona + tiotrópio, e não apresentou diferenças estatisticamente significativas entre os restantes 2 grupos.

O FEF25-75% foi superior no grupo indacaterol + glicopirrônio + mometasona dose alta vs. salmeterol + fluticasona + tiotrópio, e comparável entre os restantes 2 grupos.

O grupo sob indacaterol + glicopirrônio + mometasona dose alta demonstrou melhorias no PEF matinal e noturno, estatisticamente superiores vs. salmeterol + fluticasona + tiotrópio.

Figura 3: Função Pulmonar



Fonte: Extraído de referência 5

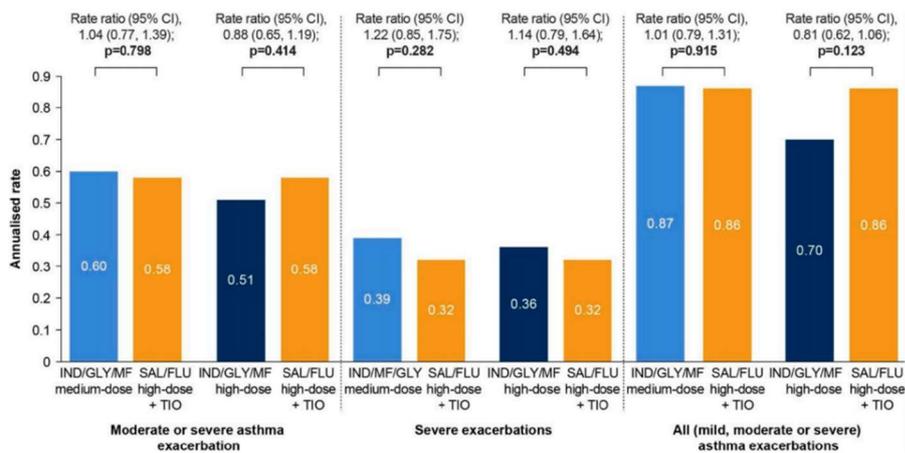
Taxa de Exacerbações

As taxas de exacerbações globais e de exacerbações moderadas ou graves não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os 3 grupos.

As reduções nas taxas de exacerbações ligeiras, moderadas e graves também foram comparáveis entre os 3 grupos.

Apenas se verificaram diferenças na taxa anualizada de exacerbações, que foi estatisticamente inferior no grupo sob indacaterol + glicopirrônio + mometasona dose alta vs. salmeterol + fluticasona + tiotrópio.

Figura 4: Taxa de exacerbações



Fonte: Extraído de referência 5

Mortalidade

Não se verificou nenhuma morte relacionada com asma.

Ocorreu uma morte durante o estudo no grupo salmeterol + fluticasona + tiotrópio; a causa de morte adjudicada foi um evento cardiovascular (AVC hemorrágico fatal). A causa de morte reportada pelo investigador não foi suspeita de estar relacionado com o tratamento em estudo.

Segurança

No global, os doentes sob indacaterol + glicopirrônio + mometasona e salmeterol + fluticasona + tiotrópio apresentaram uma taxa de eventos adversos semelhante. Os eventos adversos mais frequentes incluíram exacerbações de asma, nasofaringite, bronquite, cefaleia e infeções do trato respiratório superior.

As taxas de descontinuação por eventos adversos foram baixas (0,6 a 1,1%) e semelhantes entre os braços de tratamento.

Os eventos adversos graves (incluindo exacerbações de asma) foram escassos, e comparáveis entre os 3 braços de tratamento (3-4%). Os eventos adversos graves mais frequentes foram pneumonia (observada com indacaterol + glicopirrônio + mometasona em alta dose). Foi reportada uma pneumonia atípica no grupo indacaterol + glicopirrônio + mometasona em média dose. Nenhum dos eventos adversos graves foi considerado relacionado com o fármaco em estudo.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

No estudo ARGON o *outcome* crítico qualidade de vida, avaliada pelo score AQLQ nos grupos indacaterol + glicopirrônio + mometasona foi não inferior face a salmeterol + fluticasona + tiotrópio (diferença média dos mínimos quadrados: 0,073 e 0,038, respetivamente, com $p < 0,001$ para as duas comparações).

Não existem dados disponíveis relativamente ao *outcome* crítico mortalidade.

A taxa de exacerbações foi também sobreponível entre os grupos indacaterol + glicopirrônio + mometasona e salmeterol + fluticasona + tiotrópio.

O *outcome* variação da função pulmonar apresentou uma melhoria estatisticamente significativa favorável ao indacaterol + glicopirrônio + mometasona face ao salmeterol + fluticasona + tiotrópio. A importância desta vantagem é duvidosa do ponto de vista clínico, de tal forma que não existiram diferenças significativas na qualidade de vida e na taxa de exacerbações.

Os dados de segurança são semelhantes entre o indacaterol + glicopirrônio + mometasona e o salmeterol + fluticasona + tiotrópio. Ambas as terapêuticas são seguras.

7. Qualidade da evidência submetida

Consideraram-se as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito, tendo avaliado o risco de viés para cada medida de resultado do estudo ARGON.

O risco de viés foi considerado moderado para todas as outras medidas de resultado (Tabela 9).

Tabela 9 - Avaliação do risco de viés do estudo ARGON

Estudos	Risco de viés					
	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de <i>outcome</i> incompletos	Reporte seletivo de <i>outcomes</i>	Outros
Mortalidade	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não (1)
Qualidade de Vida	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
Taxa de exacerbações que motivaram internamento	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não (1)
Taxa de exacerbações	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Variação da função pulmonar	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Taxa de reações adversas	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Taxa de eventos adversos graves	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Interrupção do tratamento por eventos adversos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

Nota: 'sim' significa baixo risco de viés; (1) – Resultados escassos

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Avaliou-se o benefício adicional de Zimbus Breezhaler/Energair Breezhaler (Indacaterol + Glicopirrónio + Furoato de mometasona) na “terapêutica de manutenção da asma em doentes adultos não controlados adequadamente com uma associação de um agonista beta2 de ação prolongada e uma dose alta de corticosteroide inalado em regime de manutenção que experimentaram uma ou mais exacerbações da asma no ano anterior”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED, I.P. previam a avaliação do benefício adicional de Zimbus Breezhaler/Energair Breezhaler (Indacaterol + Glicopirrónio + Furoato de mometasona) em comparação com o associações de beta agonistas de longa duração + anticolinérgicos + corticoides inalados.

Para suportar o benefício adicional o TAIM submeteu o estudo ARGON. O estudo ARGON⁵ foi um estudo de fase 3 multicêntrico, aleatorizado, *open label*, com duração de 24 semanas, de 3 grupos paralelos, cujo objetivo era confirmar a não-inferioridade de duas doses da associação tripla indacaterol + glicopirrónio + mometasona (dose alta, 150/50/160 µg e dose média, 150/50/80 µg) com uma associação dupla salmeterol + fluticasona (dose alta) 2xdia combinada com uma inalação diária de tiotrópio.

A empresa submeteu ainda um documento que avalia a exequibilidade de realização de uma comparação indireta através de meta análise em rede, não descrito na secção 5 por motivos de confidencialidade

Salienta-se que o relatório submetido da revisão sistemática da literatura realizada apresenta várias insuficiências, nomeadamente o facto de: não são referidos os critérios de inclusão e exclusão na sua totalidade; não foram referidas as bases de dados em que foi realizada a pesquisa; não foi referido se houve pesquisa de literatura cinzenta nem pesquisa de listas de referências; não foi referida a pesquisa em sites de registo de ensaios clínicos; não foi referido quantos investigadores realizaram a pesquisa e seleção dos estudos; não foi referida se foi feita avaliação do risco de viés dos estudos incluídos; não foi apresentado o fluxograma PRISMA de seleção dos estudos.

Salienta-se ainda que a empresa, no relatório submetido, considera que existem diferenças significativas nos critérios de inclusão dos estudos, o que coloca em causa a realização da comparação

indireta, contudo não apresenta tabelas comparativas dessas características entre os estudos, salientando as suas diferenças.

Considera-se que, a verificar-se o referido pela empresa no relatório de avaliação de exequibilidade da comparação indireta, a restrição com inclusão dos estudos efetuada poderia ser uma solução possível para a avaliação. Notou-se que a restrição efetuada pela empresa limitou a possibilidade de comparabilidade nos *outcomes* em avaliação.

Considera-se que, tendo em conta todas as limitações subjacentes à avaliação da exequibilidade da comparação indireta efetuada, não ficou provada a impossibilidade de efetuar uma comparação indireta.

No estudo ARGON, o *outcome* crítico qualidade de vida, avaliada pelo score AQLQ nos grupos indacaterol + glicopirrónio + mometasona foi não inferior face a salmeterol + fluticasona + tiotrópio (diferença média dos mínimos quadrados: 0,073 e 0,038, respetivamente, com $p < 0,001$ para as duas comparações).

No estudo ARGON, verificou-se ainda a inexistência de diferença significativa nos *outcomes* taxa de exacerbações graves da asma que motivam internamento e taxa de exacerbações. Existiu um benefício estatisticamente significativo no *outcome* variação da função pulmonar, sendo o impacto deste benefício clinicamente duvidoso. Não existiram dados disponíveis adequados para comparar a mortalidade entre os grupos.

No estudo ARGON, não existiram diferenças significativas na taxa de interrupção do tratamento por eventos adversos, taxa de eventos adversos graves ou taxa de eventos adversos entre o tratamento com indacaterol + glicopirrónio + mometasona e salmeterol + fluticasona + tiotrópio.

Considera-se que a associação indacaterol + glicopirrónio + mometasona deverá ser comparticipada.

9. Valor terapêutico acrescentado

Avaliou-se o benefício adicional de Zimbus Breezhaler/Energair Breezhaler (Indacaterol + Glicopirrónio + Furoato de mometasona) na indicação: “terapêutica de manutenção da asma em doentes adultos não controlados adequadamente com uma associação de um agonista beta2 de ação prolongada e uma dose alta de corticosteroide inalado em regime de manutenção que experimentaram uma ou mais exacerbações da asma no ano anterior”.

Concluiu-se que existe indicação de que Zimbus Breezhaler/Energair Breezhaler (Indacaterol + Glicopirrónio + Furoato de mometasona) é comparável em relação à associação tripla salmeterol + fluticasona + tiotrópio.

Estas conclusões baseiam-se nos seguintes factos:

- Estudo ARGON⁵ foi um estudo de fase 3 multicêntrico, aleatorizado, *open label*, com duração de 24 semanas, de 3 grupos paralelos, cujo objetivo era confirmar a não-inferioridade de duas doses da associação tripla indacaterol + glicopirrónio + mometasona (dose alta, 150/50/160 µg e dose média, 150/50/80 µg) com uma associação dupla salmeterol + fluticasona (dose alta) 2x/dia combinada com uma inalação diária de tiotrópio.
- No estudo ARGON, o *outcome* crítico qualidade de vida, avaliada pelo score AQLQ nos grupos indacaterol + glicopirrónio + mometasona foi não inferior face a salmeterol + fluticasona + tiotrópio (diferença média dos mínimos quadrados: 0,073 e 0,038, respetivamente, com $p < 0,001$ para as duas comparações).
- No estudo ARGON, verificou-se ainda a inexistência de diferença significativa nos *outcomes* taxa de exacerbações graves da asma que motivam internamento e taxa de exacerbações. Existiu um benefício estatisticamente significativo no *outcome* variação da função pulmonar, sendo o impacto deste benefício clinicamente duvidoso. Não existiram dados disponíveis adequados para comparar a mortalidade entre os grupos.
- No estudo ARGON, não existiram diferenças significativas na taxa de interrupção do tratamento por eventos adversos, taxa de eventos adversos graves ou taxa de eventos adversos entre o tratamento com indacaterol + glicopirrónio + mometasona e salmeterol + fluticasona + tiotrópio.

10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise comparativa de preços entre os medicamentos em avaliação e as alternativas terapêuticas considerada na avaliação farmacoterapêutica.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com os medicamentos Zimbus Breezhaler/Energair Breezhaler é inferior ao custo da terapêutica alternativa e com menor custo para o SNS.

11. Conclusões

Os medicamentos Zimbus Breezhaler/Energair Breezhaler demonstram vantagem económica, tendo sido realizada uma análise comparativa de preços para a demonstração da vantagem económica face ao respetivo comparador selecionado, traduzida numa redução do custo de tratamento em conformidade com previsto no artigo 14.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

1. Processo Assistencial Integrado da Asma na Criança e no Adulto, Norma DGS 012/2018 de 12/6/2018, disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0122018-de-12062018-pdf.aspx>
2. *The Global Asthma Report 2018 WHO*, disponível em: <http://www.globalasthmareport.org/>
3. *Global Strategy for Asthma management and Prevention, update 2020*, disponível em: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-Appendix_final-wms.pdf
4. Programa Nacional para as Doenças Respiratórias, 2017, disponível em: <https://www.dgs.pt/portal-da-estatistica-da-saude/diretorio-de-informacao/diretorio-de-informacao/por-serie-884765-pdf.aspx?v=%3d%3dWAAAB%2bLCAAAAAAABArySzltzVUy81MsTU1MDAFAHzFEfkPAAAA>
5. Gessner C, Kornmann O, Maspero J, Zyl-Smit R van, Krüll M, Salina A, et al. Fixed-dose combination of indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate once-daily versus salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with uncontrolled asthma: A randomised, Phase IIIb, non-inferiority study (ARGON). *Respiratory Medicine* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2020 Nov 20]; 170.
6. *Clinical Study Report* Estudo ARGON