

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## TRIXEO AEROSPHERE (BUDESONIDA + FORMOTEROL + BROMETO DE GLICOPIRRÓNIO)

*tratamento de manutenção em doentes adultos com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) moderada a grave, que não estão adequadamente tratados com uma associação de um corticosteroide inalado e um agonista beta2 de longa duração de ação ou uma associação de um agonista beta2 de longa duração de ação e um antagonista muscarínico de longa duração de ação (para efeitos no controlo de sintomas e prevenção de exacerbações).*

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

23/03/2022

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 18/03/2022

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** Budesonida + Formoterol + Brometo de glicopirrónio (160 µg + 5 µg + 7.2 µg)

**Nome do medicamento:** Trixeo Aerosphere

**Apresentação:** 1 inalador de 120 doses, suspensão pressurizada para inalação, 160 µg + 5 µg + 7.2 µg, nº registo 5805379.

**Titular da AIM:** AstraZeneca AB

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

**INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:** tratamento de manutenção em doentes adultos com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) moderada a grave, que não estão adequadamente tratados com uma associação de um corticosteroide inalado e um agonista beta2 de longa duração de ação ou uma associação de um agonista beta2 de longa duração de ação e um antagonista muscarínico de longa duração de ação (para efeitos no controlo de sintomas e prevenção de exacerbações).

**RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:**

O medicamento Trixeo Aerosphere (Budesonida + Formoterol + Brometo de glicopirrónio - 160 µg + 5 µg + 7.2 µg) foi sujeito a avaliação de comparticipação para tratamento de manutenção em doentes adultos com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) moderada a grave, que não estão adequadamente tratados com uma associação de um corticosteroide inalado e um agonista beta2 de longa duração de ação ou uma associação de um agonista beta2 de longa duração de ação e um antagonista muscarínico de longa duração de ação (para efeitos no controlo de sintomas e prevenção de exacerbações).

Face aos comparadores (Indacaterol + Brometo de Glicopirrónio, Vilanterol + Brometo de Umeclidínio, Olodaterol + Brometo de Tiotrópio, Formoterol + Brometo de Aclídínio com Budesonida, e Budesonida + Formoterol, Fluticasona + Salmeterol, Fluticasona + Vilanterol com Brometo de Glicopirrónio, Brometo de Tiotrópio, Brometo de Aclídínio e Brometo de Umeclidínio), o medicamento o medicamento foi considerado equivalente.

## RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O custo da terapêutica com o medicamento Trixeo é inferior ao custo da terapêutica alternativa selecionada (Budesonida + Olodaterol + Brometo de tiotrópio).

---

### 1. Epidemiologia e caracterização da doença

A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) é caracterizada por limitação persistente do fluxo de ar, geralmente progressiva e associada a uma resposta inflamatória crónica nas vias aéreas e pulmões a partículas ou gases nocivos. A limitação persistente do fluxo de ar resulta de uma combinação de doença difusa das pequenas vias aéreas e destruição do parênquima pulmonar (enfisema)<sup>1,2,3,4</sup>.

Esta doença pode progredir ainda que seja eliminada a exposição a fatores contributivos ou instituída terapêutica, uma vez que a perda de elasticidade dos tecidos é uma componente natural do processo de envelhecimento. Melhorar a função pulmonar, reduzir exacerbações e controlar os sintomas diários, como falta de ar, são objetivos importantes do tratamento no tratamento de DPOC<sup>1</sup>. Uma única exacerbação da DPOC pode ter um impacto negativo na função pulmonar<sup>5,6</sup>, qualidade de vida<sup>7</sup> e aumentar o risco de hospitalização<sup>8</sup>. Além disso, mesmo uma exacerbação da DPOC que resulte em hospitalização aumenta o risco de morte<sup>9,10</sup>.

Afeta cerca de 384 milhões de pessoas<sup>12</sup> e é a terceira principal causa de morte em todo o mundo<sup>13,14</sup>. Na Europa, aproximadamente 10% de adultos com mais de 40 anos de idade têm DPOC, com prevalência definida para aumentar, <sup>3,15</sup> contribuindo significativamente para a morbilidade<sup>1</sup> e utilização de recursos de saúde<sup>15</sup>; acarreta ainda, custos relacionados com o consumo de fármacos, de oxigenoterapia e ventiloterapia domiciliária de longa duração.

Em Portugal a prevalência varia entre 11,6% com 0,7% dos casos em estado grave (GOLD IV)<sup>4</sup> e 14%<sup>11</sup>. No entanto, estes estudos detetaram níveis muito elevados de subdiagnóstico (86,8%). Neste estudo, verificou-se uma prevalência crescente, com o aumento da carga tabágica tendo a referida prevalência duplicado (27,4% versus 14,2), a partir de cargas tabágicas superiores a 20 UMA<sup>11</sup>.

A prevalência da DPOC é muito elevada e tem variado nos estudos consoante os métodos. No último relatório GOLD de 2020 é referida uma prevalência de 11,7% global na população acima de 40 anos, sendo maior nos homens que nas mulheres.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Trixeo Aerosphere é composto por formoterol + brometo de glicopirrônio + budesonida.

As substâncias ativas são o formoterol, o brometo de glicopirrônio e a budesonida, que são medicamentos ativos nas doenças respiratórias obstrutivas.

O formoterol é um agonista seletivo dos  $\beta$ 2-adrenorreceptores que, quando inalado, resulta num relaxamento rápido e prolongado do músculo liso brônquico em doentes com obstrução reversível das vias respiratórias. O efeito broncodilatador é dependente da dose, com início do efeito nos primeiros 1 a 3 minutos.

O brometo de glicopirrônio é um antagonista de longa duração dos recetores muscarínicos (anticolinérgico), administrado por via inalatória, para o tratamento broncodilatador de manutenção da DPOC. Os nervos parassimpáticos são a principal via neural broncoconstritora das vias aéreas e o tónus colinérgico é o componente reversível chave da obstrução do fluxo respiratório na DPOC. O brometo de glicopirrônio atua bloqueando a ação broncoconstritora da acetilcolina nas células do músculo liso das vias aéreas, dilatando, deste modo, as vias aéreas. O brometo de glicopirrônio é um antagonista dos recetores muscarínicos de elevada afinidade. Foi demonstrada uma seletividade de mais de 4 vezes superior para os recetores M3 humanos, relativamente aos recetores M2 humanos, usando estudos de ligação com radioligandos.

A budesonida é um glucocorticoide que, quando inalado, tem uma ação anti-inflamatória dependente da dose, a nível das vias respiratórias, resultando na redução dos sintomas e menos exacerbações das doenças respiratórias obstrutivas. A budesonida inalada tem menos reações adversas graves do que os corticosteroides sistémicos. O mecanismo exato responsável pelo efeito anti-inflamatório dos glucocorticoides é desconhecido.

As alternativas existentes são associações de corticóides inalados com broncodilatadores anticolinérgicos e a beta agonistas em longa ação.

### 3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Analisou-se o benefício da associação Budesonida + Formoterol + Brometo de glicopirrónio na indicação “tratamento de manutenção em doentes adultos com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) moderada a grave, que não estão adequadamente tratados com uma associação de um corticosteroide inalado e um agonista beta2 de longa duração de ação ou uma associação de um agonista beta2 de longa duração de ação e um antagonista muscarínico de longa duração de ação (para efeitos no controlo de sintomas e prevenção de exacerbações”.

Tabela 1 - Subpopulações e comparadores selecionados.

	Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador
1	<i>Doentes adultos DPOC moderada a grave, que não estão adequadamente tratados com uma associação de um corticosteroide inalado e um agonista beta2 de longa duração de ação</i>	formoterol + brometo de glicopirrónio + budesonida	Beta agonista de longa ação + Broncodilatador anticolinérgico + Corticoide inalado
2	<i>Doentes adultos DPOC moderada a grave, que não estão adequadamente tratados com uma associação de um agonista beta2 de longa duração de ação e um antagonista muscarínico de longa duração de ação</i>	formoterol + brometo de glicopirrónio + budesonida	Beta agonista de longa ação + Broncodilatador anticolinérgico + Corticoide inalado

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<u>Trixeo</u> Posologia: Duas inalações duas vezes por dia (duas inalações de manhã e duas inalações à noite). Duração: Ao longo da vida, após necessidade de início.
-------------------------	-----------------------------	---

	<p>Medicamento comparador</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Indacaterol / Brometo de Glicopirrónio</u>: uma cápsula uma vez por dia</li> <li>• <u>Vilanterol / Brometo de Umeclidínio</u>: uma inalação uma vez por dia</li> <li>• <u>Olodaterol / Brometo de Tiotrópio</u>: duas nebulizações uma vez por dia</li> <li>• <u>Formoterol / Brometo de Aclídinio</u>: uma inalação duas vezes por dia</li> </ul> <p>+</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Budesonida</u>: (400 µg/dose) - uma inalação duas vezes por dia; (200 µg/dose) - duas inalações duas vezes por dia</li> </ul> <p><u>OU</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Budesonida + Formoterol</u>: (320 µg/dose + 9 µg/dose) - uma inalação duas vezes por dia; (160 µg/dose + 4.5 µg/dose) - duas inalações duas vezes por dia</li> <li>• <u>Fluticasona + Salmeterol (500 µg/dose + 50 µg/dose)</u>: uma inalação duas vezes por dia</li> <li>• <u>Fluticasona + Vilanterol</u>: 1 inalação uma vez por dia</li> </ul> <p>+</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Brometo de Glicopirrónio</u>: uma vez por dia</li> <li>• <u>Brometo de Tiotrópio</u>: duas inalações uma vez por dia</li> <li>• <u>Brometo de Aclídinio</u>: uma inalação duas vezes por dia</li> <li>• <u>Brometo de Umeclidínio</u>: uma inalação uma vez por dia</li> </ul>
<p>Outros elementos a considerar na comparação</p>	<p>Medicamento em avaliação</p>	<p>Não aplicável</p>
	<p>Medicamento comparador</p>	<p>Não aplicável</p>

## 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 II. Foram classificados estes *outcomes* 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
<b><i>Medidas de eficácia</i></b>		
Mortalidade	9	Crítica
Qualidade de Vida	9	Crítica
Taxa de exacerbação da DPOC que motivam internamento	8	Crítica
Variação dos Sintomas associados à DPOC	7	Crítica
Taxa de exacerbação da DPOC	7	Crítica
Variação da função pulmonar	6	Importante
<b><i>Medidas de Segurança</i></b>		
Interrupção do tratamento por eventos adversos	8	Crítica
Eventos adversos graves	7	Crítica
Eventos adversos	5	Importante

## 5. Descrição dos estudos avaliados

### Lista de estudos submetidos à avaliação:

- Estudo ETHOS
- Estudo KRONOS
- Meta análise em rede realizada pela empresa<sup>16,17</sup>

### Estudos excluídos na avaliação:

- Estudo ETHOS: Estudo de Fase III, multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, de grupos paralelos, desenhado para avaliar a eficácia e segurança de Trixeo®, com uma dose de 320 µg de ICS (ICS/LAMA/LABA; 320 µg /14,4 µg /9,6 µg) e uma dose de 160 µg de ICS (ICS/LAMA/LABA; 160 µg/14,4 µg/9,6 µg), em comparação com LAMA/LABA pMDI (glicopirrónio/formoterol; 14,4 µg/9,6 µg) e ICS/LABA pMDI (budesonida/formoterol; 320 µg/9,6 µg) em doentes com DPOC moderada a muito grave, com pelo menos uma exacerbação moderada ou grave no ano anterior. Este estudo não foi considerado adequado para a presente avaliação, dado os comparadores definidos não serem coincidentes com a matriz de avaliação definida pelo INFARMED.
- Estudo KRONOS: Estudo de fase III, ensaio de 24 semanas, aleatorizado, com dupla ocultação, multicêntrico, de grupos paralelos, com administração crónica, desenhado para demonstrar os benefícios de Trixeo®, com uma dose de 320 µg de ICS (ICS/LAMA/LABA; 320 µg /14,4 µg /9,6 µg), em comparação com LAMA/LABA pMDI (glicopirrónio/ formoterol; 14,4 µg/9,6 µg), ICS/LABA pMDI (budesonida/formoterol; 320 µg/9,6 µg), e ICS/LABA TBH na função pulmonar em doentes com DPOC moderada a muito grave. Este estudo não foi considerado adequado para a presente avaliação, dado os comparadores definidos não serem coincidentes com a matriz de avaliação definida pelo INFARMED.

## Estudos incluídos na avaliação:

Revisão sistemática e meta-análise em rede submetida pelo titular de AIM<sup>16,17</sup>

### *Desenho de estudo*

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

### *Objetivo*

O objetivo da NMA submetida foi avaliar de forma comparativa a eficácia e a segurança da associação tripla budesonida + formoterol + glicopirrônio com outras terapêuticas triplas na DPOC moderada a severa.

### *Métodos*

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

*Tabela 3 - Critérios de inclusão da RSL (fonte: referência 16).*

Criteria	Inclusion criteria
<b>Objectives and research questions</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ To assess the comparative efficacy and safety of BREZTRI AEROSPHERE™ in a pressurised metered-dose inhaler (pMDI) versus other triple therapies (open or FDC) in moderate-to-very severe COPD</li> </ul>
<b>Studies to include</b>	
Study designs	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Randomised controlled trials</li> </ul>
Population	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Age: Adults (≥40 years old)</li> <li>➤ Gender: Any</li> <li>➤ Race: Any</li> <li>➤ Disease: moderate-to-very severe COPD</li> </ul>
Interventions	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Triple therapies (ICS + LABA + LAMA, both open and FDCs including BREZTRI AEROSPHERE™, TRIMBOW, TRELEGY, and other open triple combinations)</li> </ul>
Comparators	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Any included intervention</li> <li>➤ Dual therapies (ICS + LABA or LABA + LAMA in both open and closed combinations)</li> <li>➤ Monotherapies (ICS/LABA/LAMA)</li> <li>➤ Placebo/best supportive care/observation</li> </ul>
Language	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ English language studies</li> </ul>
Publication timeframe	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Database: Inception to July 2019</li> </ul>
<b>Data sources</b>	
Databases	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Embase®</li> <li>➤ MEDLINE®</li> <li>➤ MEDLINE® In-Process</li> <li>➤ CENTRAL</li> </ul>
Conference search	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ American Thoracic Society</li> <li>➤ European Respiratory Society</li> <li>➤ American College of Chest Physicians</li> </ul>
Other sources	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ ClinicalTrials.gov of the US National Institute of Health</li> <li>➤ Bibliographic searching using the relevant systematic literature reviews</li> </ul>

CENTRAL: Cochrane central register of controlled trials; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; Embase: Excerpta Medica Database; ICS: Inhaled Corticosteroids; LABA: Long-Acting Beta-2 Agonist; LAMA: Long-Acting Muscarinic Antagonist; MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

- A pesquisa foi efetuada nas seguintes bases de dados, até junho de 2020:
  - MEDLINE
  - MEDLINE® In-Process
  - Embase
  - Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Foi realizada pesquisa de literatura cinzenta nos *abstracts* dos seguintes congressos, desde 2017:
  - American Thoracic Society (ATS)
  - European Respiratory Society (ERS)
  - American College of Chest Physicians (ACCP)
- Foram pesquisados ensaios clínicos a decorrer na base de dados ClinicalTrials.gov.
- Foram pesquisadas as referências das RSL encontradas na pesquisa.
- Dois revisores realizaram a triagem, seleção de estudos e extração de dados 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.

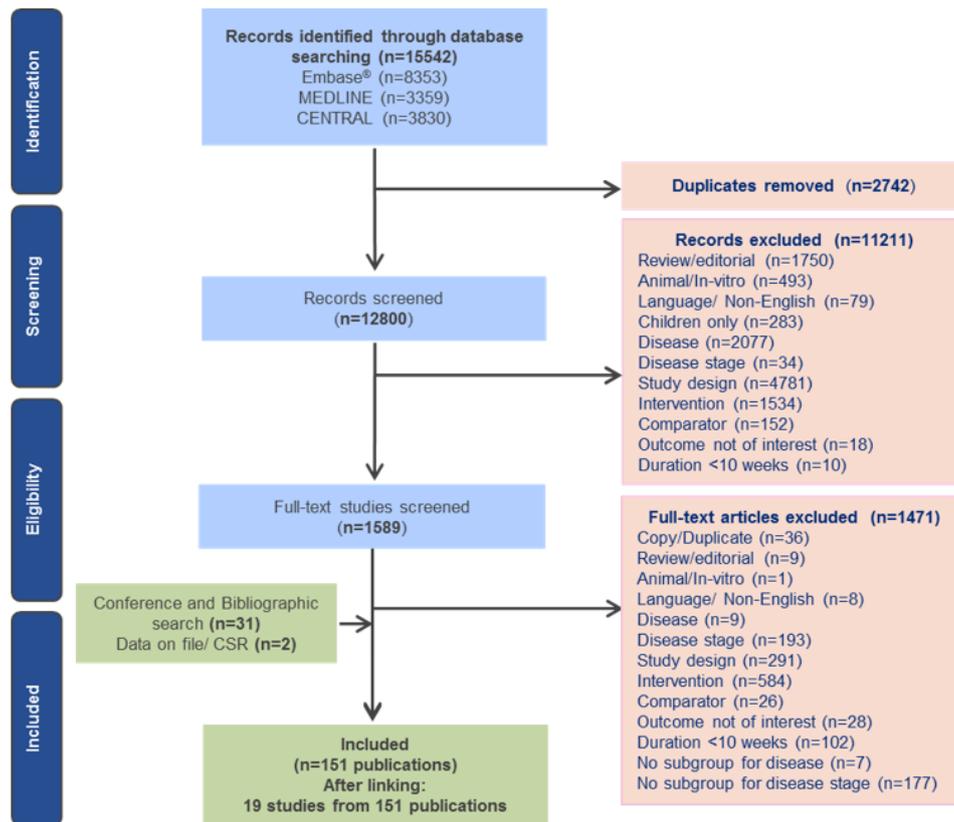


Figura 1 - Fluxograma da RS (fonte: referência 16).

Através da pesquisa, foi identificado um total de 15542 referências, que foram analisadas, tendo sido selecionados no final 19 estudos que cumpriam os critérios de inclusão e exclusão da RSL.

A tabela seguinte resume os estudos considerados elegíveis pela RSL.

Tabela 4 - Ensaios elegíveis pela RSL (fonte: referência 16).

Study name	Duration	Treatment
Aaron 2007	52 weeks	TIO 18 µ od
		TIO 18 µ od + SAL 50 µ bid
		TIO 18 µ od + FLU 500 µ bid + SAL 50 µ bid (O)
TRILOGY	52 weeks	BDP 200 µ bid + FOR 12 µ bid
		TRIMBOW (F)
Wheeler 2016	12 weeks	FLU 250 µ bid + SAL 50 µ bid
		UMEC 125 µ od + FLU 250 µ bid + SAL 50 µ bid (O)
		UMEC 62.5 µ od + FLU 250 µ bid + SAL 50 µ bid (O)
Siler 2016	12 weeks	FLU 250 µ bid + SAL 50 µ bid
		UMEC 125 µ od + FLU 250 µ bid + SAL 50 µ bid (O)
		UMEC 62.5 µ od + FLU 250 µ bid + SAL 50 µ bid (O)
Lee 2016	12 weeks	TIO 18 µ od
		TIO 18 µ od + BUD 320 µ bid + FOR 9 µ bid (O)
WISDOM	52 weeks	TIO 18 µ od + FLU 500 µ bid + SAL 50 µ bid (O)
		TIO 18 µ od + FLU 250 µ bid + SAL 50 µ bid (O) reducing
TRINITY	52 weeks	TRIMBOW (F)
		TIO 18 µ od
		TIO 18 µ od + BDP 200 µ bid + FOR 12 µ bid (O)
KRONOS	24 weeks	SYMBICORT
		PT009
		BEVESPI
		BREZTRI AEROSPHERE™ 320
FULFIL	24 weeks (subgroup up to 52 weeks)	SYMBICORT
		TRELEGY (F)
Wells 2009	12 weeks	TIO 18 µ od
		TIO 18 µ od + BUD 320 µ bid + FOR 9 µ bid (O)
Steppe 2018	24 weeks	TRELEGY (F)
		UMEC 62.5 µ od + FLU 100 µ od + VIL 25 µ od (O)
Study 200109	12 weeks	UMEC 125 µ od + FLU 100 µ od + VIL 25 µ od (O)
		UMEC 62.5 µ od + FLU 100 µ od + VIL 25 µ od (O)
		FLU 100 µ od + VIL 25 µ od
Study 200110	12 weeks	UMEC 125 µ od + FLU 100 µ od + VIL 25 µ od (O)
		UMEC 62.5 µ od + FLU 100 µ od + VIL 25 µ od (O)
		FLU 100 µ od + VIL 25 µ od
Jung 2012	24 weeks	TIO 18 µ od + FLU 250 µ bid + SAL 50 µ bid (O)
		TIO 18 µ od
Hagan 2012	24 weeks	TIO 18 µ od + FLU 250 µ bid + SAL 50 µ bid (O)
		TIO 18 µ od
IMPACT	52 weeks	TRELEGY (F)
		FLU 100 µ od + VIL 25 µ od

Os estudos foram avaliados em relação ao risco de viés dos ensaios clínicos duplamente ocultados (análise-base da NMA):

Tabela 5 - Avaliação do risco de viés (fonte: referência 16).

Study name	Randomisation and allocation concealment	Baseline characteristics	Blinding	Withdrawals	Outcomes selection and reporting	Statistical analysis
KRONOS [19]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
TRILOGY [20]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
TRINITY [21]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
FULFIL [22]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
IMPACT [23]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Bremner 2018 [24]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Welte 2009 [25]	Low risk	Low risk	Unclear risk*	Low risk	High risk	Low risk
Hanania 2012 [26]	Low risk	Low risk	Unclear risk*	Low risk	Low risk	Low risk
Jung 2012 [27]	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Unclear risk*	Low risk
Aaron 2007	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk*	Low risk
Lee 2016	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk
Study 200109	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Study 200110	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
SUNSET	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
TRIBUTE	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
WISDOM	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk

Please note: Unclear risk means it was not possible to assess the risk of bias in the study due to limited information

### Comparação indireta

- Foi realizada uma análise de exequibilidade que avaliou qualitativamente a heterogeneidade no desenho dos estudos, distribuição de potenciais modificadores de efeito.
- Foi detetada heterogeneidade baixa a alta entre os estudos incluídos ( $i^2$ : 0% a 92%).
- Foi considerado que os ensaios clínicos elegíveis pela RSL possuíam heterogeneidade relativamente à duração, status de ocultação, história de exacerbações prévias e gravidade dos sintomas.
- Foi realizada uma meta-regressão utilizando como variáveis o índice de massa corporal, os hábitos tabágicos atuais, a gravidade da doença e a história de exacerbações prévias. Na análise de base, foram incluídos apenas os ensaios com dupla ocultação. Além disso, foram realizadas

análises de sensibilidade excluindo estudos que analisavam doentes não sintomáticos, estudos que não requeriam informação de base sobre história de exacerbações prévia, ou estudos com duração de 12 semanas ou menos.

- Os estudos relevantes foram combinados utilizando uma meta-análise em rede Bayesiana de 3 níveis.
- A meta-análise em rede foi realizada através do programa WinBUGS v1.4.3.
- Os resultados foram gerados através de modelo de efeito fixo e de efeitos aleatórios, tendo sido 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.
- As características dos ensaios incluídos na meta-análise em rede encontram-se na tabela abaixo.

Tabela 6 – Características dos estudos incluídos na comparação indireta (fonte: referência 16).

Outcome	ETHOS [19]	KRONOS [31]	Aaron 2007 [32]	Hanania 2012 [33]	TRIOLOGY [34]	Wheeler 2016 [35]	Siler 2016 [36]	Lee 2016 [37]	WISDOM [38]	TRINITY [39]	FULFIL [40]	Weite 2009 [41]	Bremner 2018 [42]	Study 2005-09 [43]	Study 2004-10 [44]	Jung 2012 [45]	IMPACT [45]	SUNSET [46]	TRIBUTE [47]
Trough/Pre-Bronchodilator FEV1: CFB	24 & 52W	24W	52W	24W	26W & 52W	-	-	-	52W	26W & 52W	24W & 52W	-	24W	-	-	24W	28W & 52W	26W	26W & 52W
Peak FEV1/ Post-Bronchodilator: CFB	24 & 52W	24W	-	24W	26W & 52W	-	-	-	-	-	24W	-	-	-	-	-	52W	-	-
SGRQ: CFB	24 & 52W	24W	52W	-	26W & 52W	-	-	-	52W	26W & 52W	24W & 52W	-	24W	-	-	24W	28W & 52W	26W	26W & 52W
SGRQ responders	24 & 52W	24W	-	-	26W & 52W	-	-	-	-	26W & 52W	24W & 52W	-	24W	-	-	-	28W & 52W	-	26W & 52W
TDI focal score	24 & 52W	24W	52W	-	26W & 52W	-	-	-	-	-	24W & 52W	-	24W	-	-	-	28W & 52W	26W	-
TDI responders	24 & 52W	-	-	-	26W & 52W	-	-	-	-	-	24W & 52W	-	24W	-	-	-	28W & 52W	-	-
Rescue medication use: CFB	52W	-	-	-	52W	-	-	-	-	52W	52W	-	-	-	-	-	52W	-	52W
Time to mortality	52W	-	-	-	52W	-	-	-	-	52W	-	-	-	-	-	-	52W	-	52W
<b>Exacerbations (No limit on duration): Primary outcome</b>																			
Severe exacerbation (event rate)	Y	Y	Y	Y	Y	-	-	-	Y	Y	Y	Y	Y	-	-	-	Y	Y	Y
Mod-to-severe exacerbation (event rate)	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	-	Y	Y	Y	-	Y	Y	Y
<b>Safety and tolerability outcomes (52 weeks)</b>																			
Any AE	52W	24W	52W	24W	52W	-	-	-	52W	52W	24W 52W	-	24W	-	-	-	52W	26W	52W
Any serious AE	52W	24W	52W	24W	52W	-	-	-	52W	52W	24W 52W	-	24W	-	-	24W	52W	26W	52W
Pneumonia	52W	24W	52W	24W	52W	-	-	-	52W	52W	24W 52W	-	24W	-	-	24W	52W	26W	52W
Upper respiratory tract infections	52W	24W	-	24W	52W	-	-	-	-	52W	24W 52W	-	24W	-	-	-	52W	26W	52W

Outcome	ETHOS	KRONOS [19]	Aaron 2007 [32]	Hanania 2012 [33]	TRILOGY [34]	Wheeler 2016 [35]	Siller 2016 [36]	Lee 2016 [37]	WISDOM [38]	TRINITY [39]	FULFIL [40]	Weite 2009 [41]	Bremner 2018 [42]	Study 2009 [43]	Study 2011 [44]	Jung 2012 [45]	IMPACT [45]	SUNSET [46]	TRIBUTE [47]
All cause withdrawals	52W	24W	52W	24W	52W	-	-	-	52W	52W	52W	-	24W	-	-	24W	52W	26W	52W
Withdrawals due to AE	52W	24W	52W	24W	52W	-	-	-	52W	52W	52W	-	24W	-	-	24W	52W	26W	52W

Meta-análise em rede

Resultados

1.1.1. A figura 2 mostra a rede criada na NMA.

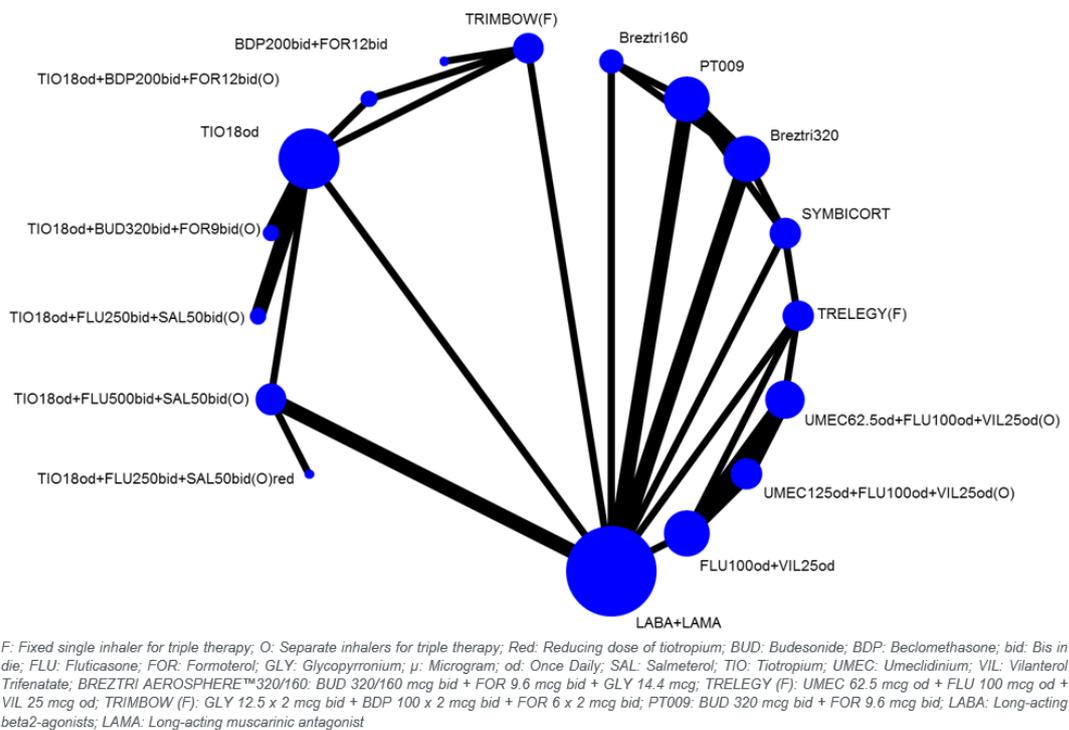


Figura 2 - Rede de evidência (fonte: referência 16).

Resultados da NMA

A tabela 7 mostra os resultados dos *outcomes* de eficácia às 24 ou 52 semanas da NMA das várias terapêuticas em comparação com budesonida formoterol + glicopirrônio (excluindo o *outcome* “exacerbações”).

Tabela 7 - Resultados de eficácia às 24 ou 52 semanas (fonte: referência 16).

BREZTRI AEROSPHERE™320 vs.	Moderate-to-severe exacerbation (RR, 95% CI) REM (IQR)	Severe exacerbation (RR, 95% CI) REM (IQR)	Trough FEV1 CFB at 24 weeks (MD, 95% CI) REM	Trough FEV1 CFB at 52 weeks (MD, 95% CI) REM	Peak FEV1 CFB at 52 weeks (MD, 95% CI) REM*	Use of rescue medication (MD, 95% CI) REM	TDI score at 24 weeks (MD, 95% CI) REM	TDI score at 52 weeks (MD, 95% CI) REM**	SGRQ CFB at 24 weeks (MD, 95% CI) REM	SGRQ CFB at 52 weeks (MD, 95% CI) REM	SGRQ responders at 24 weeks (OR, 95% CI) REM	SGRQ responders at 52 weeks (OR, 95% CI) REM	EQ-5D-5L VAS CFB at 24 weeks (MD, 95% CI) REM**	EQ-5D-5L VAS CFB at 52 weeks (MD, 95% CI) REM**	Time to mortality (HR, 95% CI) at 52 weeks REM**
LABA+LAMA	0.74 (0.65, 0.81)	0.75 (0.57, 0.95)	0.025 (0.004, 0.049)	0.046 (-0.011, 0.101)	0.05 (-0.02, 0.13)	-0.33 (-0.61, -0.04)	0.18 (-0.06, 0.42)	0.24 (-0.01, 0.49)	-1.58 (-2.29, -0.84)	-1.79 (-2.75, -0.88)	1.34 (1.17, 1.51)	1.35 (1.17, 1.54)	0.85 (-0.09, 1.92)	1.65 (0.15, 3.52)	0.63 (0.47, 0.83)
TRELEGY (F)	1 (0.9, 1.1)	1.05 (0.86, 1.45)	-0.026 (-0.054, 0.004)	-0.011 (-0.097, 0.055)	0 (-0.05, 0.08)	-0.05 (-0.34, 0.18)	0.01 (-0.19, 0.35)	0.01 (-0.19, 0.34)	0.22 (-0.39, 1.21)	0 (-0.93, 0.93)	0.98 (0.84, 1.09)	0.99 (0.85, 1.11)	0.17 (-0.65, 1.57)	1.08 (-0.35, 3.45)	1 (0.91, 1.08)
TRIMBOW (F)	0.99 (0.86, 1.06)	0.98 (0.73, 1.2)	0.004 (-0.024, 0.034)	0.017 (-0.033, 0.076)	-	-0.17 (-0.52, 0.08)	-	-	-0.11 (-1.1, 0.6)	-0.15 (-1.36, 0.98)	1.02 (0.91, 1.23)	1.01 (0.9, 1.19)	-	-	1 (0.9, 1.08)
Bretri160	1 (0.89, 1.07)	1 (0.78, 1.25)	-0.002 (-0.029, 0.024)	0.011 (-0.036, 0.058)	0 (-0.05, 0.06)	-0.04 (-0.29, 0.18)	0.01 (-0.19, 0.26)	0 (-0.2, 0.2)	-0.06 (-0.87, 0.59)	-0.09 (-1.08, 0.62)	1.02 (0.92, 1.17)	1.01 (0.91, 1.15)	0.21 (-0.52, 1.67)	0.31 (-0.88, 1.95)	1 (0.9, 1.07)
TIO 18 µ od + BDP 200 µ bid + FOR 12 µ bid (O)	1 (0.86, 1.09)	1.01 (0.79, 1.44)	-0.004 (-0.044, 0.035)	-0.001 (-0.079, 0.07)	-	-0.09 (-0.48, 0.16)	-	-	0.19 (-0.5, 1.62)	0.08 (-0.8, 1.47)	0.99 (0.81, 1.14)	1 (0.86, 1.17)	-	-	1 (0.91, 1.08)
TIO 18 µ od + BUD 320 µ bid + FOR 9 µ bid (O)	-	1.03 (0.83, 1.62)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TIO 18 µ od + FLU 500 µ bid + SAL 50 µ bid (O)	0.99 (0.83, 1.05)	1.01 (0.8, 1.37)	-0.003 (-0.038, 0.031)	-0.003 (-0.077, 0.064)	-	-	0 (-0.32, 0.29)	0 (-0.36, 0.33)	0.01 (-0.91, 0.95)	0.11 (-0.74, 1.55)	-	-	-	-	-
TIO 18 µ od + SAL 50 µ bid + FLU 500 µ bid (Red)	1 (0.86, 1.09)	1.03 (0.82, 1.51)	-	0.015 (-0.05, 0.098)	-	-	-	-	-	-0.12 (-1.5, 0.82)	-	-	-	-	-
TIO18od + FLU 250 bid + SAL 50 bid (O)	1 (0.85, 1.09)	1.01 (0.78, 1.51)	-0.017 (-0.069, 0.024)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
JMEC 125 µ od + FLU 100 µ od + VIL 25 µ od (O)	0.99 (0.84, 1.08)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
JMEC 62.5 µ od + FLU 100 µ od + VIL 25 µ od (O)	0.99 (0.85, 1.07)	1 (0.74, 1.33)	-0.003 (-0.039, 0.031)	-	-	-	0.02 (-0.2, 0.48)	-	-0.01 (-1.08, 0.93)	-	0.99 (0.8, 1.14)	-	-	-	-
BDP 200 µ bid + FOR	0.8 (0.67, 0.89)	0.68 (0.49, 1)	0.089 (0.051, 0.127)	0.097 (0.027, 0.173)	-	-0.16 (-0.48, 0.15)	-	-	-1.59 (-2.63, -0.49)	-1.75 (-3.17, -0.59)	1.38 (1.18, 1.79)	1.32 (1.12, 1.63)	-	-	0.92 (0.68, 1.25)
FLU 100 µ od + VIL 25 µ od	0.8 (0.69, 0.89)	0.66 (0.48, 0.89)	0.077 (0.047, 0.113)	0.097 (0.033, 0.172)	0.12 (0.03, 0.21)	-0.29 (-0.63, 0.05)	0.36 (0.07, 0.72)	0.29 (0.02, 0.65)	-1.58 (-2.42, -0.63)	-1.73 (-2.89, -0.7)	1.35 (1.16, 1.57)	1.33 (1.15, 1.56)	0.87 (-0.2, 2.18)	1.74 (0.16, 4.02)	0.92 (0.68, 1.25)
PT009	0.81 (0.72, 0.9)	0.66 (0.49, 0.88)	0.078 (0.055, 0.108)	0.106 (0.005, 0.214)	0.11 (0.03, 0.19)	-0.22 (-0.48, 0.07)	0.29 (0.02, 0.53)	0.24 (-0.02, 0.5)	-1.51 (-2.25, -0.68)	-1.62 (-2.65, -0.61)	1.3 (1.13, 1.48)	1.28 (1.1, 1.47)	0.97 (0.61, 2.22)	1.55 (0.08, 3.34)	0.92 (0.68, 1.25)
Symbicort	0.8 (0.65, 0.89)	0.66 (0.45, 0.95)	0.123 (0.079, 0.163)	0.125 (0.044, 0.218)	-	-0.23 (-0.61, 0.09)	0.39 (0.09, 0.91)	0.28 (-0.05, 0.73)	-1.64 (-2.7, -0.59)	-1.76 (-3.39, -0.55)	1.34 (1.13, 1.61)	1.32 (1.11, 1.66)	-	1.93 (-0.14, 5.98)	-
TIO 18 µ od	0.8 (0.66, 0.94)	0.55 (0.38, 0.77)	0.061 (0.023, 0.104)	0.057 (-0.027, 0.142)	-	-0.77 (-1.18, -0.31)	-	-0.04 (-0.96, 0.86)	-1.65 (-3.12, -0.23)	-2.43 (-4.01, -0.98)	1.4 (1.09, 1.81)	1.35 (1.06, 1.73)	-	-	-

No color: Comparable results; **green**: Statistically significant results in favour of BREZTRI AEROSPHERE™

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

\*Exacerbations outcomes were analysed using log normal model in base case, however, the analyses of exacerbation outcomes were also conducted as poisson model. See appendix for poisson model results. \*\*REM model using informative priors due to low number of studies contributing to the analyses. (F) stands for Fixed dose combination and (O) stands for open triple combinations; BDP: Bedomethasone; BID: Two Times a Day; BUD: Budesonide; BREZTRI (F): BUD 320 mcg bid + FOR 9.6 mcg bid + GLY 14.4 mcg; CFB: Change from baseline; EQ-5D: EuroQoL; FEV1: Forced Expiratory Volume in one second; FOR: Formoterol; FLU: Fluticasone; µg: Microgram; LABA: Long-acting beta2-agonists; LAMA: Long acting muscarinic antagonists; MD: Mean Difference; od: Once Daily; OR: Odds Ratio; Red: Reducing dose of tiotropium; REM: Random effect model; RR: Rate Ratio; SAL: Salmeterol; SGRQ: St. Georges Respiratory Questionnaire; TDI: Transitional Dyspnoea Index; TIO: Tiotropium; TRELEGY (F): UMEC 62.5 mcg od + FLU 100 mcg od + VIL 25 mcg od; TRIMBOW (F): GLY 12.5 x 2 mcg bid + BDP 100 x 2 mcg bid + FOR 6 x 2 mcg bid; UMEC: Umeclidinium; VIL: Vilanterol Trifenalate

Não se verificam diferenças estatisticamente significativas em nenhum *outcome* de budesonida formoterol + glicopirrônio face às restantes associações triplas.

A tabela 8 mostra os resultados dos *outcomes* de segurança da NMA das várias terapêuticas em comparação com budesonida + formoterol + glicopirrônio.

Tabela 8 - Resultados de segurança (fonte: referência 16).

BREZTRI AEROSPHERE™320 vs.	Any adverse event 52 Weeks (OR, 95% CrI) REM	Any SAE at 52 weeks (OR, 95% CrI) REM	Pneumonia* (any grade) at 52 weeks (RD, 95% CrI) REM	Upper respiratory tract infection (any grade) at 52 weeks (OR, 95% CrI)**	All withdrawals at 52 weeks (OR, 95% CrI) REM	Withdrawals due to an adverse event at 52 weeks (OR, 95% CrI) REM
LABA+LAMA	1.04 (0.9, 1.21)	0.94 (0.81, 1.08)	0.015 (0,0.03)	1.26 (0.93, 1.68)	0.8 (0.69, 0.93)	0.76 (0.62, 0.95)
TRELEGY (F)	1 (0.89, 1.18)	1 (0.88, 1.14)	-0.001 (-0.01,0.01)	1 (0.73, 1.3)	1.02 (0.94, 1.26)	1 (0.85, 1.25)
TRIMBOW (F)	1.03 (0.93, 1.28)	1 (0.9, 1.19)	0.001 (-0.01,0.02)	-	1.01 (0.91, 1.19)	1 (0.77, 1.18)
Breztri160	1 (0.88, 1.13)	0.99 (0.86, 1.09)	0.001 (-0.01,0.01)	0.97 (0.71, 1.18)	1.01 (0.92, 1.17)	1 (0.85, 1.21)
TIO 18 µ od + BDP 200 µ bid + FOR 12 µ bid (O)	1 (0.86, 1.2)	1 (0.87, 1.2)	0.001 (-0.01,0.02)	-	1.01 (0.91, 1.25)	1 (0.8, 1.31)
TIO 18 µ od + FLU 500 µ bid + SAL 50 µ bid (O)	1 (0.81, 1.16)	1 (0.86, 1.17)	0.001 (-0.01,0.02)	-	1.01 (0.91, 1.24)	1 (0.79, 1.24)
TIO 18 µ od + SAL 50 µ bid + FLU 500 µ bid (red)	1 (0.81, 1.17)	1 (0.85, 1.16)	0.001 (-0.01,0.02)	-	1.01 (0.9, 1.22)	1 (0.82, 1.29)
BDP 200 µ bid + FOR 12 µ bid	1 (0.82, 1.22)	0.97 (0.78, 1.14)	0 (-0.01,0.02)	-	0.85 (0.72, 1.04)	0.89 (0.69, 1.24)
FLU 100 µ od + VIL 25 µ od	1.03 (0.86, 1.27)	1.01 (0.85, 1.19)	-0.001 (-0.01,0.01)	1.05 (0.73, 1.42)	0.85 (0.73, 1.03)	0.9 (0.71, 1.17)
PT009	0.98 (0.83, 1.14)	0.98 (0.83, 1.12)	-0.002 (-0.02,0.01)	1.07 (0.78, 1.43)	0.86 (0.74, 1.01)	0.88 (0.7, 1.11)
Symbicort	0.98 (0.75, 1.17)	0.98 (0.77, 1.16)	-0.002 (-0.02,0.01)	1.03 (0.52, 1.48)	0.85 (0.72, 1.05)	0.89 (0.67, 1.2)
TIO 18 µ od	0.99 (0.79, 1.27)	0.84 (0.64, 1.11)	0.012 (0,0.03)	-	0.52 (0.4, 0.68)	0.47 (0.26, 0.83)

No color: Comparable results; **green**: Statistically significant results in favour of BREZTRI AEROSPHERE™; **pink**: significantly in favour of comparator

For all the outcomes, values of <1 favour BREZTRI AEROSPHERE™

\*Pneumonia outcome was analysed using risk difference (RD) model in base case due to low/zero event rate of reporting of pneumonia outcome in publications, however, the analyses of pneumonia outcome was also conducted using OR model. \*\*REM model using informative priors due to low number of studies contributing to the analyses; (F) stands for Fixed dose combination and (O) stands for open triple combinations; AE: Adverse event; BDP: Beclomethasone; BID: Two Times a Day; BUD: Budesonide; BREZTRI (F): BUD 320 mcg bid + FOR 9.6 mcg bid + GLY 14.4 mcg; FOR: Formoterol; FLU: Fluticasone; µg: Microgram; LABA: Long-acting beta2-agonists; LAMA: Long acting muscarinic antagonists; od: Once Daily; OR: Odds Ratio; RD: Risk difference; REM: Random effect model; SAL: Salmeterol; TIO: Tiotropium; TRELEGY (F): UMEC 62.5 mcg od + FLU 100 mcg od + VIL 25 mcg od; TRIMBOW (F): GLY 12.5 x 2 mcg bid + BDP 100 x 2 mcg bid + FOR 6 x 2 mcg bid; UMEC: Umeclidinium; VIL: Vilanterol Trifenatate

Os resultados da NMA realizada mostram que o Trixeo apresenta resultados comparáveis em termos de eficácia e segurança às restantes terapêuticas triplas.

As análises de sensibilidade mostraram resultados semelhantes à análise base.

## 6. Avaliação da evidência por outcome

### Mortalidade (crítica, 9)

Não se verificam diferenças estatisticamente significativas de budesonida formoterol + glicopirrônio face a tiotrópio + formoterol + beclometasona. Não existem dados comparativos com outras alternativas.

### Qualidade de vida (crítica, 9)

Não foram apresentados dados comparativos relativos a este outcome.

### Taxa de exacerbação da DPOC que motive internamento (crítica, 8)

Foi avaliado o outcome “exacerbações graves”. Não se verificam diferenças estatisticamente significativas de budesonida formoterol + glicopirrônio face às restantes associações triplas.

### Variação dos Sintomas associados à DPOC (crítica, 7)

Não se verificam diferenças estatisticamente significativas de budesonida formoterol + glicopirrônio face às restantes associações triplas.

Trixeo Aerosphere (Budesonida + Formoterol + Brometo de glicopirrônio)

**Taxa de exacerbação da DPOC (crítica, 7)**

Não se verificam diferenças estatisticamente significativas de budesonida formoterol + glicopirrônio face às restantes associações triplas.

**Varição da função pulmonar (importante, 6)**

Não se verificam diferenças estatisticamente significativas de budesonida formoterol + glicopirrônio face às restantes associações triplas.

**Taxa de eventos adversos (importante, 5)**

Não se verificam diferenças estatisticamente significativas de budesonida formoterol + glicopirrônio face às restantes associações triplas.

**Taxa de eventos adversos graves (crítica, 7)**

Não se verificam diferenças estatisticamente significativas de budesonida formoterol + glicopirrônio face às restantes associações triplas.

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

Não se verificam diferenças estatisticamente significativas de budesonida formoterol + glicopirrônio face às restantes associações triplas.

## 7. Qualidade da evidência submetida

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

Tabela 9 - Avaliação do risco de viés dos ensaios incluídos na comparação indireta (fonte: referência 16).

Study name	Randomisation and allocation concealment	Baseline characteristics	Blinding	Withdrawals	Outcomes selection and reporting	Statistical analysis
KRONOS [19]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
TRILOGY [20]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
TRINITY [21]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
FULFIL [22]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
IMPACT [23]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Bremner 2018 [24]	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Welte 2009 [25]	Low risk	Low risk	Unclear risk*	Low risk	High risk	Low risk
Hanania 2012 [26]	Low risk	Low risk	Unclear risk*	Low risk	Low risk	Low risk
Jung 2012 [27]	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Unclear risk*	Low risk
Aaron 2007	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk*	Low risk
Lee 2016	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk
Study 200109	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Study 200110	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
SUNSET	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
TRIBUTE	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
WISDOM	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk

Please note: Unclear risk means it was not possible to assess the risk of bias in the study due to limited information

Relativamente à meta-análise em rede, verificou-se uma heterogeneidade clínica significativa relativamente à história prévia de exacerbações e à gravidade atual da doença, o que diminui a nossa confiança no cumprimento do princípio da transitividade. No entanto, as análises de sensibilidade realizadas excluindo estudos que analisavam doentes não sintomáticos e estudos que não requeriam informação de base sobre história de exacerbações prévia não modificou os resultados de forma significativa.

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Analisou-se o benefício adicional da associação Budesonida + Formoterol + Brometo de glicopirrónio na indicação *“tratamento de manutenção em doentes adultos com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) moderada a grave, que não estão adequadamente tratados com uma associação de um corticosteroide inalado e um agonista beta2 de longa duração de ação ou uma associação de um agonista beta2 de longa duração de ação e um antagonista muscarínico de longa duração de ação (para efeitos no controlo de sintomas e prevenção de exacerbações)”*.

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

## 9. Valor terapêutico acrescentado

Analisou-se o benefício adicional da associação Budesonida + Formoterol + Brometo de glicopirrónio na indicação *“tratamento de manutenção em doentes adultos com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) moderada a grave, que não estão adequadamente tratados com uma associação de um corticosteroide inalado e um agonista beta2 de longa duração de ação ou uma associação de um agonista beta2 de longa duração de ação e um antagonista muscarínico de longa duração de ação (para efeitos no controlo de sintomas e prevenção de exacerbações)”*.

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 budesonida formoterol + glicopirrónio face às restantes associações triplas (tiotrópio + beclometasona + formoterol, tiotrópio + budesonida + formoterol, tiotrópio + fluticasona + salmeterol, umeclidínio + fluticasona + vilanterol).

No entanto, os dados demonstram o 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 submetida não se verificam diferenças estatisticamente significativas em nenhum *outcome* de budesonida formoterol + glicopirrónio, face às restantes associações triplas na taxa de exacerbações de DPOC, função pulmonar, sintomas, qualidade de vida ou *outcomes* de segurança.
- No *outcome* tempo até à mortalidade, não se verificam diferenças estatisticamente significativas de budesonida formoterol + glicopirrónio face a tiotrópio + formoterol + beclometasona. Não existem dados comparativos com outras alternativas.

## 10. 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 o medicamento Trixeo é inferior ao custo da terapêutica alternativa selecionada (Budesonida + Olodaterol + Brometo de tiotrópio).

## 11. Conclusões

Analisou-se o benefício adicional da associação Budesonida + Formoterol + Brometo de glicopirrónio na indicação *“tratamento de manutenção em doentes adultos com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) moderada a grave, que não estão adequadamente tratados com uma associação de um corticosteroide inalado e um agonista beta2 de longa duração de ação ou uma associação de um agonista beta2 de longa duração de ação e um antagonista muscarínico de longa duração de ação (para efeitos no controlo de sintomas e prevenção de exacerbações”*.

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 budesonida formoterol + glicopirrónio face às restantes associações triplas (tiotrópio + beclometasona + formoterol, tiotrópio + budesonida + formoterol, tiotrópio + fluticasona + salmeterol, umeclidínio + fluticasona + vilanterol).

No entanto, os dados demonstram o 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 submetida não se verificam diferenças estatisticamente significativas em nenhum *outcome* de budesonida formoterol + glicopirrónio, face às restantes associações triplas na taxa de exacerbações de DPOC, função pulmonar, sintomas, qualidade de vida ou *outcomes* de segurança.
- No *outcome* tempo até à mortalidade, não se verificam diferenças estatisticamente significativas de budesonida formoterol + glicopirrónio face a tiotrópio + formoterol + beclometasona. Não existem dados comparativos com outras alternativas.

## 12. Referências bibliográficas

1. GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2020. [Online]. Available at: <http://goldcopd.org>.
2. Lavolette L, Laveneziana P; ERS Research Seminar Faculty. Dyspnoea: a multidimensional and multidisciplinary approach. *Eur Respir J*. 2014; 43 (6): 1750-1762.
3. May SM, Li JT. Burden of chronic obstructive pulmonary disease: healthcare costs and beyond. *Allergy Asthma Proc*. 2015; 36 (1): 4-10.
4. European lung white book. 2013. Chapter 13 Chronic obstructive pulmonary disease. Available at: <https://www.erswhitebook.org/chapters/chronic-obstructive-pulmonary-disease/> [Last accessed: September 2020].
5. Kerkhof M, Voorham J, Dorinsky P, *et al*. Association between COPD exacerbations and lung function decline during maintenance therapy. *Thorax*. 2020; 75 (9): 744-753.
6. Halpin DMG, Decramer M, Celli BR, *et al*. Effect of a single exacerbation on decline in lung function in COPD. *Respiratory Medicine* 2017; 128: 85-91.
7. Roche N, Wedzicha JA, Patalano F, *et al*. COPD exacerbations significantly impact quality of life as measured by SGRQ-C total score: results from the FLAME study. *Eur Resp J*. 2017; 50 (Suppl 61): OA1487.
8. Rothnie KJ, Müllerová H, Smeeth L, *et al*. Natural History of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations in a General Practice-based Population with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am Jour of Resp Crit Care Med*. 2018; 198 (4): 464-471.
9. Ho TW, Tsai YJ, Ruan SY, *et al*. In-Hospital and One-Year Mortality and Their Predictors in Patients Hospitalized for First-Ever Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: A Nationwide Population-Based Study. *PLOS ONE*. 2014; 9 (12): e114866.
10. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012; 67 (11): 957-63.
11. Bárbara C, Rodrigues F, Dias H, Cardoso J, Almeida J, Matos M, *et al*. Prevalência da Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica em Lisboa, Portugal: estudo Burden of Obstructive Lung Disease. *Rev Port Pneumol*. 2013;19(3):96---105
12. Adeloje D, Chua S, Lee C, *et al*. Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG). Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015; 5 (2): 020415.

13. World Health Organization. The top 10 causes of death. 24 May 2018. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
14. European lung white book. 2013 publication. Chapter 2 The Economic Burden of Lung Disease. Available at: <https://www.erswhitebook.org/chapters/the-economic-burden-of-lung-disease/> [Last accessed: december 2020].
15. Rehman A, Hassali, MAA, Muhammad SA, *et al*. The economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Europe: results from a systematic review of the literature. *Eur J Health Econ* 2020; 21: 181–194.
16. Parexel. SYSTEMATIC REVIEW AND NETWORK META-ANALYSES OF TRIPLE COMBINATIONS IN MODERATE-TO-VERY SEVERE COPD. Version 1.0. Fevereiro 2020.
17. Bourdin A, Molinari N, Ferguson GT, Singh B, Siddiqui MK, Holmgren U, *et al*. Efficacy and Safety of Budesonide/Glycopyrronium/Formoterol Fumarate versus Other Triple Combinations in COPD: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Adv Ther*. 2021 Jun;38(6):3089–112.