



Rekomendacja nr 61/2025

z dnia 16 maja 2025 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Trimbow (beclometasoni dipropionas + formoteroli fumaras + glycopyrronii bromidum)

we wskazaniu: leczenie podtrzymujące astmy u dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i dużych dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Trimbow (beclometasoni dipropionas + formoteroli fumaras + glycopyrronii bromidum), w refundacji aptecznej pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego RSS poprzez obniżenie kosztu terapii lekiem Trimbow do poziomu kosztów najtańszej alternatywnej terapii.

Uzasadnienie rekomendacji

Wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Trimbow zawierającego trzy substancje czynne: beklometazonu dipropionian, formoterol i glikopironium (BDP/FF/G), w postaci aerozolu inhalacyjnego w leczeniu podtrzymującym astmy u dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów pomimo stosowania terapii skojarzonej zawierającej długo działającego agonistę receptorów beta-2 (LABA) oraz duże dawki wziewnych kortykosteroidów (ICS), u których w ciągu ostatniego roku wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie astmy. Obecnie refundowana jest niższa dawka leku Trimbow w zbliżonym wskazaniu klinicznym, tj. u pacjentów po niepowodzeniu stosowania średnich dawek ICS+LABA. Natomiast w ocenianym wskazaniu refundowane są: indakaterol + glikopironium + mometazon, budezonid + formoterol, flutikazon + salmeterol.

Wytyczne wskazują, że w przypadku niekontrolowanej astmy mimo stosowania średnich lub dużych dawek wGKS (wziewne glikokortykosteroidy) w połączeniu z LABA, zaleca się włączenie potrójnej terapii: wGKS + LABA + LAMA (długo działający antagonist receptoru muskarynowego), najlepiej w jednym inhalatorze.

Skuteczność i bezpieczeństwo leku Trimbow oceniono głównie na podstawie badania RCT TRIGGER, w którym nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic BDP/FF/G względem terapii BDP/FF + Tio (tj. terapii złożonej z beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny (produkt leczniczy Formodual) oraz tiotropium) w zakresie pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych po 26 i 52 tygodniach obserwacji. Wyniki dla BDP/FF/G były jednak mniej korzystne w odniesieniu do porannego FEV₁ oraz częstości zaostrzeń, przy czym różnice te nie miały znaczenia klinicznego. Dodatkowo, w analizie uwzględniono badania RCT ARGON i IRIDIUM, których zestawienie wyników sugeruje mniejszą skuteczność BDP/FF/G w porównaniu do terapii MF/IND/G (furoinian mometazonu + indakaterol + bromek glikopironium, produkt leczniczy Enerzair Breezhaler).

Odnaleziono trzy rekomendacje pozytywne (HAS 2021, PBAC 2022, SMC 2022) i jedną negatywną (NCPE 2023). HAS i PBAC podkreśliły konieczność weryfikacji stosowania inhalatora i przestrzegania zaleceń, a wg G-BA nie wykazano dodatkowej wartości klinicznej. NCPE wydała rekomendację negatywną z powodu niekorzystnej relacji koszt-efekt.

Wyniki przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów wskazują, że stosowanie produktu leczniczego Trimbrow w miejsce alternatywnych leków wziewnych jest droższe, bez względu na wariant i perspektywę.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy wydatki płatnika publicznego (NFZ) w wariantcie z RSS mogą zwiększyć się o [redacted] w kolejnych latach refundacji, jednakże wyniki te obarczone są niepewnością wynikającą z założonej liczby populacji i udziałów w rynku.

Istotnym ograniczeniem przedstawionych analiz jest brak uwzględnienia porównań z refundowanymi oraz rekomendowanymi przez wytyczne kliniczne schematami terapeutycznymi, opartymi na połączeniu ICS z formoterolem, w szczególności tych zawierających budezonid zamiast beklometazonu.

Dodatkowe szacunki Agencji wskazują na znacznie wyższy wzrost wydatków NFZ w porównaniu do oszacowań wnioskodawcy (wzrost o [redacted] w I oraz [redacted] w II roku).

Mając na uwadze powyższe, przy uwzględnieniu Stanowiska Rady Przejrzystości Prezes Agencji uznaje za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii, jeśli koszt jej stosowania nie będzie wyższy niż najtańszej alternatywnej terapii.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Trimbrow (beclometasoni dipropionas + formoteroli fumaras + glycopyrronii bromidum), aerozol inhalacyjny, 172 mcg + 5 mcg + 9 mcg, 1 poj. po 120 dawek, kod EAN: 08025153018032, proponowana cena zbytu netto: [redacted]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta 30%, produkt dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej 199.4 Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi.

Problem zdrowotny

Astma to heterogenna choroba zapalna dróg oddechowych, objawiająca się dusznością, świszczącym oddechem, kaszlem i uczuciem ucisku w klatce piersiowej, z towarzyszącym ograniczeniem przepływu powietrza wydechowego. Może wystąpić w każdym wieku, a nieleczona lub niekontrolowana prowadzi do zaostrzeń i trwałej obturacji oskrzeli.

Według danych NFZ, w latach 2021-2024 liczba pacjentów, którym zrefundowano produkt leczniczy Enerzair Breezhaler (indakaterol + glikopironium + mometazonu furoinian) w ocenianym wskazaniu, stopniowo wzrastała i wyniosła około 1,7 tys. osób w 2024 r.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca za komparator dla Trimbrow wskazał:

- beklometazon dipropionianu (BDP)+ formoterol fumaranu dwuwodny (FF) oraz tiotropium (Tio);
- indakaterol (IND)+ glikopironium (G)+ mometazonu furoinian (MF).

Wybór uznaje się za niewystarczający. Nie uwzględniono terapii obejmującej formoterol (LABA), wysoką dawkę ICS – także innego niż beklometazon, oraz LAMA, z zastosowaniem także innych inhalatorów, niż inhalator ciśnieniowy (pMDI).

Opis wnioskowanego świadczenia

Trimbrow zawiera beklometazonu dipropionian, formoterol i glikopironium (BDP/FF/G).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), Trimbrow jest wskazany do leczenia podtrzymującego u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów astmy po zastosowaniu produktu

złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i dużych dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zarejestrowanym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Wnioskowanie o skuteczności BDP/FF/G (Trimbrow) oparto głównie o wyniki badania RCT TRIGGER porównującego BDP/FF/G z BDP/FF+Tio (beklometazon dipropionianu + formoterol fumaranu dwuwodny oraz tiotropium).

Uwzględniono także badania RCT ARGON (MF/IND/G vs. SAL/FLU [salmeterol/ propionian flutykazonu] + Tio) oraz IRIDIUM (MF/IND/G vs. MF/IND lub SAL/FLU), które miały na celu porównanie interwencji z jednym z komparatorów, tj. MF/IND/G. Niemniej jednak, wyniki tych badań nie pozwoliły na przeprowadzenie pośredniego porównania między BDP/FF/G a MF/IND/G, w związku z czym w analizie wnioskodawcy zaprezentowano jedynie zestawienie wyników.

Dodatkowo uwzględniono prospektywne badanie dotyczące efektywności praktycznej (Carpagnano 2024), które oceniało wpływ zmiany leczenia ze skojarzenia ICS/LABA + LAMA podawanego w osobnych inhalatorach na skojarzenie BDP/FF/G stosowane w jednej inhalacji u dorosłych pacjentów (N=32) z ciężką, niekontrolowaną astmą (5 stopień według wytycznych GINA), trwającą co najmniej rok.

Skuteczność kliniczna

BDP/FF/G vs BDP/FF + Tio

W badaniu TRIGGER nie wykazano statystycznie istotnych różnic dla żadnego z punktów końcowych (pierwszorzędowych i drugorzędowych) po 26 i 52 tygodniach obserwacji. Oba skojarzenia miały korzystny wpływ na badane parametry, zaś wielkość efektu utrzymywała się przez cały 52. tygodniowy okres obserwacji. Mimo braku istotnych różnic, wynik na niekorzyść BDP/FF/G pojawił się w przypadku zmiany porannego FEV1¹ oraz częstości umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń, jednak te różnice nie były istotne klinicznie. Oceny objawów astmy (kwestionariusz ACQ-7²) oraz jakości życia (EQ-5D-3L³) były podobne w obu grupach, z porównywalną poprawą wyników.

BDP/FF/G vs MF/IND/G

Przedstawione zestawienie wyników wykazało, że BDP/FF/G miało mniej korzystny efekt niż MF/IND/G w odniesieniu do obu pierwszorzędowych punktów końcowych (zmiana porannego FEV1 oraz roczna częstość umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń) oraz odsetka pacjentów z odpowiedzią według kwestionariusza ACQ-7.

Bezpieczeństwo

W badaniu TRIGGER nie zaobserwowano istotnych różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich) dla porównania BDP/FF/G vs BDP/FF + Tio.

Porównując BDP/FF/G do MF/IND/G, odsetek zdarzeń niepożądanych był zbliżony w obu grupach (badanie IRIDIUM), a w badaniu ARGON był o ok. 20% niższy (największa różnica dotyczyła zaostrzeń astmy).

Większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne lub umiarkowane, a niewiele uznano za związane z leczeniem (N=1, <1% w grupie interwencyjnej). Najczęstszym zdarzeniem niepożądany, występującym u ponad 50% pacjentów stosujących Trimbrow, było zaostrzenie astmy. W ramieniu interwencyjnym odnotowano jedno (<1%) zdarzenie niepożądane (krwotok mózgowy) prowadzące do zgonu, które jednak nie było związane z leczeniem.

¹ FEV1 – natężona pierwszosekundowa objętość wydechu (ang. *forced expiratory volume*);

² ACQ-7 – kwestionariusz kontroli astmy (ang. *Asthma Control Questionnaire*);

³ EQ-5D-3L - kwestionariusz do pomiaru ogólnego stanu zdrowia i jakości życia związanej ze zdrowiem.

Skuteczność praktyczna

W badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej Carpagnano 2024, przeprowadzonym w węższej populacji niż analizowana, obejmującej pacjentów, u których włączono już terapię trójlekową, ale nie uzyskano odpowiedzi na leczenie przez co najmniej rok, po 3 miesiącach od zmiany terapii trójlekowej ICS/LABA + LAMA na BDP/FF/G zaobserwowano istotną statystycznie poprawę w zakresie kontroli choroby, ocenianą za pomocą kwestionariusza ACT⁴, oraz zmniejszenie średniego zużycia środka doraźnego.

Ograniczenia

Ograniczeniem analizy jest nieuwzględnienie wszystkich obecnie stosowanych, refundowanych oraz rekomendowanych przez wytyczne kliniczne schematów terapeutycznych opartych na połączeniu ICS z formoterolem, w szczególności tych zawierających budezonid zamiast beklometazonu. Dodatkowo, analiza nie obejmuje leków dostępnych w innych formach niż inhalator ciśnieniowy, co stanowi kolejne ograniczenie.

Pozostałe ograniczenia przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Zaproponowano mechanizm dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocenę opłacalności przeprowadzono z zastosowaniem analizy minimalizacji kosztów (CMA) w rocznym horyzoncie czasowym (365 dni) z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej. Dodatkowo, przeprowadzono także analizę kosztów-konsekwencji (CCA). Stosowanie Trimbow porównano z dwoma schematami stosowania leków wziewnych⁵, obejmujących wysoką dawkę ICS, LABA oraz LAMA. W analizie przyjęto, jako koszt komparatora, uśredniony koszt za jednostkę 1 DDD analizowanych terapii alternatywnych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy koszt rocznej terapii Trimbow w miejsce alternatywnych leków wziewnych jest droższe o:

- o w wariancie bez RSS: z perspektywy NFZ, z perspektywy wspólnej;
- o w wariancie z RSS: z perspektywy NFZ; z perspektywy wspólnej.

Różnice wyników, w zależności od przyjętej perspektywy wynikają przede wszystkim z braku refundacji w analizowanym wskazaniu jednoskładnikowego leku zawierającego tiotropium. Cena zrównująca koszty względem alternatywnych leków wziewnych w wariancie z RSS wynosi z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej.

Wyniki analizy kosztów-konsekwencji zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Ograniczenia

Ograniczeniem analizy jest niepewność dotycząca uwzględnienia leku Trimbow w wykazie leków 65+, przy czym przyjęto założenie, że preparat ten zostanie na niej uwzględniony, zgodnie z praktyką refundacyjną dla leków opcjonalnych dostępnych dla pacjentów powyżej 65. roku życia.

Pozostałe ograniczenia przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.).

⁴ ACT - kwestionariusz do pomiaru kontroli astmy (*Asthma Control Test*)

⁵ Schemat 1 to stosowanie leku trójskładnikowego (mometazon furoinianu 136 mcg, indikaterol 114 mcg, bromek glikopirynium 58 mcg) w jednym inhalatorze na jedno podanie, a schemat 2 obejmuje stosowanie dwóch produktów leczniczych: leku dwuskładnikowego (beklometazon 172 mcg, formoterol 5 mcg) oraz leku jednoskładnikowego (tiotropium 2,5 mcg).

Zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Cena zbytu netto leku Trimbrow zrównująca koszt stosowania z komparatorami, w wariancie z RSS / bez RSS wynosi:

- vs Enerzair Breezhaler: [redacted] z perspektywy NFZ; [redacted] z perspektywy wspólnej;
- vs ICS/formoterolum + LAMA: [redacted] z perspektywy NFZ; [redacted] z perspektywy wspólnej.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy NFZ w 2-letnim horyzoncie. Liczebność populacji docelowej oszacowano na [redacted] pacjentów w I roku oraz [redacted] pacjentów w II roku.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Trimbrow z perspektywy NFZ spowoduje wzrost wydatków o:

- w wariancie bez RSS:
 - ok. 192 tys. zł [redacted] w I roku refundacji;
 - ok. 520 tys. zł [redacted] w II roku refundacji;
- w wariancie z RSS:
 - [redacted] w I roku refundacji;
 - [redacted] w II roku refundacji.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Trimbrow w wariancie z RSS wynosi [redacted] w I roku oraz [redacted] zł w II roku refundacji.

Ograniczenia

Ograniczeniem analizy jest niepewność związana z oszacowaną liczebnością populacji docelowej oraz przyjętymi udziałami w rynku.

Oszacowania Agencji

Obliczenia przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, przy pominięciu refundacji leków w ramach wykazu 65+. Wielkość populacji docelowej oraz prognozy dotyczące dynamiki rynku oszacowano na podstawie opinii eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję. Natomiast *compliance* określono w oparciu o dane NFZ.

Zgodnie z oszacowaniami Agencji, wydatki inkrementalne w wariancie z RSS, wyniosły [redacted]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Mając na uwadze w szczególności wyniki analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet, a także ograniczenia wynikające z przeprowadzonych analiz, proponowany instrument dzielenia ryzyka należy uznać za niewystarczający.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Wytyczne (PTA 2025, GINA 2024, Koordynowana Opieka Zdrowotna 2024, PTA/PTChP 2024) wskazują, że u dorosłych pacjentów z niekontrolowaną astmą mimo stosowania średnich lub dużych dawek wGKS w połączeniu z LABA, zaleca się włączenie potrójnej terapii: wGKS + LABA + LAMA.

W przypadku braku poprawy mimo potrójnej terapii, zaleca się rozważenie następujących opcji terapeutycznych:

- dodanie antagonisty receptora leukotrienowego (LTRA) (PTA 2025, Koordynowana Opieka Zdrowotna 2024),

- wdrożenie leczenia biologicznego (GINA 2024, PTA 2025, Koordynowana Opieka Zdrowotna 2024),
- zastosowanie doustnych glikokortykosteroidów (dGKS) (PTA 2025),
- alternatywne włączenie azytromycyny (Koordynowana Opieka Zdrowotna 2024),
- skierowanie pacjenta do ośrodka specjalistycznego w leczeniu astmy (NICE 2024, BTS/SIGN 2024),
- ocena fenotypu astmy (GINA 2024, PTA 2025, Koordynowana Opieka Zdrowotna 2024).

Zarówno wytyczne międzynarodowe GINA 2024, jak i krajowe (PTA 2025, PTA/PTChP 2024, Koordynowana Opieka Zdrowotna 2024), rekomendują stosowanie terapii złożonej: wGKS + LABA + LAMA, u pacjentów z niekontrolowaną astmą, u których wcześniejsze leczenie preparatami zawierającymi średnie lub duże dawki wGKS + LABA nie przyniosło oczekiwanej poprawy.

Wytyczne PTA/PTChP 2024 podkreślają, że u dorosłych pacjentów, którzy nie uzyskują kontroli astmy mimo stosowania średnich lub dużych dawek ICS + LABA, preferowaną strategią jest dodanie LAMA – najlepiej w postaci preparatu trójskładnikowego (ICS/LABA/LAMA) w jednym inhalatorze. Terapia ta powinna być priorytetem względem innych opcji, takich jak zwiększanie dawki ICS, dodawanie LTRA, stosowanie SABA, włączanie doustnych GKS czy leczenia biologicznego.

Odnaleziono trzy rekomendacje pozytywne (HAS 2021, PBAC 2022, SMC 2022) oraz jedną negatywną (NCPE 2023). Zidentyfikowano także ocenę G-BA 2021. We wszystkich pozytywnych rekomendacjach podkreślono brak dowodów na wyższość kliniczną leku Trimbow względem terapii trójlekowej ocenianej w badaniu TRIGGER, a jako możliwe alternatywy wskazano inne schematy złożone z ICS/LABA/LAMA w średnich lub wysokich dawkach. HAS zwróciła uwagę na brak dodatkowych korzyści terapeutycznych w analizowanym wskazaniu oraz na brak zgodności badań z obecnie preferowanym schematem MART. PBAC wskazała, że zastosowanie Trimbow powinno być poprzedzone weryfikacją wcześniejszej terapii, przestrzegania zaleceń lekarskich oraz techniki inhalacyjnej. G-BA uznała, że Trimbow nie wnosi dodatkowej wartości klinicznej względem terapii złożonej z wysokodawkowego ICS, LABA i LAMA. NCPE wydał negatywną rekomendację ze względu na zbyt wysoką cenę w relacji do innych opcji terapeutycznych. Dodatkowo, agencja walijska AWMSG wykluczyła lek Trimbow z procesu HTA, uznając go za połączenie istniejących substancji leczniczych.

Informacje przedstawione przez wnioskodawcę wskazują, iż produkt leczniczy Trimbow jest finansowany w 19 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczyk

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 05.02.2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.3898.2024.3.SGÓ) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa AOTMiT w sprawie oceny leku Trimbow (beclometasoni dipropionas + formoteroli fumaras + glycopyrronii bromidum), aerozol inhalacyjny, 172 mcg + 5 mcg + 9 mcg, 1 poj. po 120 dawek, kod EAN: 08025153018032, na podstawie art. 35 ust. 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 57/2025 z dnia 12 maja 2025 roku w sprawie oceny leku Trimbow (beclometasoni dipropionas + formoteroli fumaras + glycopyrronii bromidum) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące astmy u dorosłych pacjentów;

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 57/2025 z dnia 12 maja 2025 roku w sprawie oceny leku Trimbow (beclometasoni dipropionas + formoteroli fumaras + glycopyrronii bromidum) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące astmy u dorosłych pacjentów;
2. Raport nr OT.423.0.2.2025. Wniosek o objęcie refundacją leku Trimbow (beclometasoni dipropionas + formoteroli fumaras + glycopyrronii bromidum) we wskazaniu: „Leczenie podtrzymujące astmy u dorosłych pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i dużych dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 29 kwietnia 2025 r.