



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

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Trimbow (beclometasoni dipropionas + formoteroli fumaras + glycopyrronii bromidum), aerozol inhalacyjny, 172 mcg + 5 mcg + 9 mcg, 1 poj. po 120 dawek, kod EAN: 08025153018032, we wskazaniu: leczenie podtrzymujące astmy u pacjentów dorosłych 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 jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 30%, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka tak aby koszt terapii lekiem nie przekraczał kosztu najtańszego komparatora.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Lek Trimbow zawiera beklometazonu dipropionian, formoterol i glikopironium (BDP/FF/G) w postaci roztworu tworzącego aerozol o bardzo drobnych cząstkach (ang. Extrafine) o średnicy aerodynamicznej cząstki odpowiadającej medianie rozkładu masowego (ang. Mass median aerodynamic diameter) wynoszącej około 1,1 mikrometra, z jednoczesną depozycją wszystkich trzech składników. Cząstki aerozolu produktu Trimbow® są średnio znacznie mniejsze niż cząstki dostarczane w postaciach innych aerozoli o większych cząstkach. Dla beklometazonu dipropionianu powoduje to silniejsze działanie niż po podaniu w postaci aerozolu o większych cząstkach (100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu w postaci aerozolu bardzo drobnocząstkowego w produkcie leczniczym Trimbow® odpowiada 250 mikrogramom beklometazonu dipropionianu w postaci aerozolu o większych cząstkach). Lek otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w ocenianym wskazaniu 12.11.2020 r.

Astma jest chorobą heterogenną, zwykle charakteryzującą się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych. Astma może wystąpić w każdym wieku. Jeśli

się rozpoczyna w wieku dorosłym, to częściej jest niealergiczna i ma cięższy przebieg. W przebiegu astmy dochodzi do zaostrzeń, które rozwijają się gwałtownie (w ciągu minut lub godzin) albo stopniowo (w ciągu wielu godzin lub dni) i nieleczone mogą doprowadzić do śmierci. Wieloletnia niekontrolowana astma prowadzi do postępującej, nieodwracalnej obturacji oskrzeli. Ankietowana przez Agencję ekspertka wskazuje, że obecna liczba chorych w Polsce w ocenianym wskazaniu wynosi ok. 35-40 tys. pacjentów, co tym samym stanowi ok. 10% ogólnej populacji chorych na astmę.

Lek Trimbrow podlegał już wcześniej ocenie Agencji, jednakże w innym wskazaniu i odmiennej dawce.

Dostępne refundowane technologie alternatywne obejmują następujące produkty lecznicze:

- dwuskładnikowe zawierające substancje czynne beklometazon + formoterol stosowane w skojarzeniu z lekiem jednoskładnikowym zawierającym tiotropium (substancja czynna nier refundowana we wskazaniu astma),
- dwuskładnikowe zawierające substancje czynne budezonid + formoterol stosowane w skojarzeniu z lekiem jednoskładnikowym zawierającym tiotropium,
- trójskładnikowe zawierające substancje czynne indakaterol + glikopironium + mometazonu furoinian – produkt leczniczy Enerzair Breezhaler.

Dowody naukowe

Wnioskodawca w ramach weryfikacji skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Trimbrow (beklometazon/formoterol/glikopironium, BDP/FF/G) względem komparatorów przedstawił: badanie RCT TRIGGER dla porównania względem BDP/FF + Tiotropium (Tio) oraz zestawienie wyników w oparciu o badania RCT ARGON i IRIDIUM dla porównania Trimbrow względem produktu leczniczego Enerzair Breezhaler (mometazon/indakaterol/glikopironium, MF/IND/G) wskazując, że przeprowadzenie porównania pośredniego nie było możliwe.

W ramach przeglądu systematycznego Agencji odnaleziono przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową Braido 2025 opublikowany po dacie złożenia wniosku, którego celem była ocena skuteczności BDP/FF/G o średniej lub dużej dawce stosowanego w pojedynczym inhalatorze w porównaniu z innymi potrójnymi skojarzeniami u dorosłych pacjentów, u których astma nie jest kontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów w umiarkowanych lub wysokich dawkach i długo działających β_2 -agonistów.

W zakresie efektywności praktycznej wnioskodawca przedstawił prospektywne badanie Carpagnano 2024 w populacji nie odpowiadającej w pełni wnioskowanej tj. u pacjentów, u których włączono już terapię trójlekową, ale nie uzyskano odpowiedzi na leczenie przez co najmniej rok.

Ograniczeniem przeglądu systematycznego wnioskodawcy jest brak uwzględnienia jako komparatorów schematów zawierających budezonid zamiast beklometazonu. Dodatkowym ograniczeniem jest wykluczenie z puli komparatorów leków w innej postaci, niż inhalator ciśnieniowy. W ramach przeglądu systematycznego analitycy Agencji nie odnaleźli opracowań wtórnych porównujących technologię wnioskowaną ze skojarzeniem budezonid + formoterol + tiotropium.

Porównanie BDP/FF/G vs BDP/FF + Tio:

Nie odnotowano istotnie statycznych różnic pomiędzy interwencją a skojarzeniem BDP/FF + Tio dla żadnego z ocenianych punktów końcowych (pierwszorzędowych jak i drugorzędowych) w 26. tygodniowych oraz 52. tygodniowych okresie obserwacji, obejmujących ocenę czynności płuc, objawów astmy oraz częstość zaostrzeń astmy. Dla obu skojarzeń odnotowano korzystny wpływ na badane parametry, zaś wielkość efektu utrzymywała się przez cały 52. tygodniowy okres obserwacji. Pomimo braku istotnych statystycznie różnic, wielkość odnotowanego efektu była na niekorzyść ocenianej interwencji w przypadku obu równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych tj. zmiany porannego FEV₁ (przed podaniem terapii) w 26. tyg. (MD=-45 mL, 95% CI: -103; 13, p=0,13) oraz częstości umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń w 52 tyg. obserwacji (RR=1,07, 95% CI: 0,88;1,30, p=0,50). Warto przy tym zaznaczyć, że odnotowana różnica nie była jednak istotna klinicznie w przypadku zmiany porannego FEV₁ (przed podaniem terapii), natomiast w zakresie rocznej częstości umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń nie odnaleziono informacji o wielkości minimalnej różnicy istotnej klinicznie. W zakresie oceny objawów astmy tj. odsetka pacjentów z odpowiedziami wg kwestionariusza ACQ-7 to były one zbliżone w obu grupach i wynosiły blisko 60% zarówno 26 tyg. (OR=0,913, 95% CI: 0,678; 1,229, p=0,55) jak i 52 tyg. obserwacji (OR=1,136, 95% CI: 0,846; 1,525, p=0,40).

Należy przy tym zauważyć, że wnioski płynące z powyższego porównania są związane z niepewnością, z uwagi na fakt, iż w badaniu TRIGGER nie postawiono hipotezy badawczej – zgodnie z raportem EMA 2020 podmiot odpowiedzialny pierwotnie zamierzał wykazać, że produkt leczniczy Trimbrow jest nie gorszy od skojarzenia BDP/FF + Tio, jednak zrezygnowano i zamiast tego w badaniu TRIGGER przyjęto podejście wyłącznie eksploracyjne.

Porównanie BDP/FF/G vs MF/IND/G:

W zakresie porównania względem MF/IND/G wnioskodawca przedstawił wyłącznie zestawienie wyników, co ogranicza możliwość wiarygodnego wnioskowania. Wielkość odnotowanego efektu była na niekorzyść ocenianej interwencji w przypadku obu pierwszorzędowych punktów końcowych (z badania

TRIGGER) tj. zmiany porannego FEV1 (przed podaniem terapii) oraz rocznej częstości umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń.

Zgodnie z wynikami metaanalizy sieciowej Braido 2025 nie odnotowano istotnie statystycznych różnic dla 4 ocenianych punktów końcowych. W przypadku 3 punktów końcowych, tj. umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń, FEV1 (przed podaniem terapii) oraz odpowiedzi wg ACQ-7 wielkość efektu była zbliżona, natomiast odnotowano pewne różnice numeryczne na korzyść BDP/FF/G w zakresie ciężkich zaostrzeń.

Efektywność praktyczna:

Zgodnie z wynikami badania Carpagnano 2024 po 3-miesiącach od zmiany terapii trójlekowej ICS/LABA + LAMA na BDP/FF/G odnotowano istotną statystycznie poprawę w zakresie kontroli choroby mierzonej za pomocą kwestionariusza ACT oraz zmniejszenie średniego zużycia leczenia doraźnego.

Analiza bezpieczeństwa:

W zakresie oceny bezpieczeństwa w przypadku wszystkich analizowanych punktów końcowych (w tym zdarzeń ciężkich) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic BDP/FF/G względem BDP/FF + Tio. W przypadku porównania BDP/FF/G względem MF/IND/G przedstawiono wyłącznie zestawienie wyników, zatem wnioskowanie jest ograniczone. Odsetek zdarzeń niepożądanych był zbliżony w obu grupach zgodnie z danymi z badania IRIDIUM, natomiast w oparciu o dane z badania ARGON odsetek zdarzeń niepożądanych ogółem był ok. 20% niższy w ramieniu komparatora (największą różnicę odnotowano w zakresie zaostrzeń astmy).

Wytyczne kliniczne

Zarówno wytyczne międzynarodowe GINA 2024 jak i wytyczne polskie (PTA 2025 i Koordynowana Opieka Zdrowotna 2024, PTA/PTChP 2024) zalecają stosowanie połączenia: wGKS + LABA + LAMA zawartego w preparacie Trimbaw w przypadku niekontrolowanej astmy i braku poprawy po uprzednim leczeniu preparatami ze średnimi i dużymi dawkami wGKS + LABA. W przypadku dalszego braku poprawy polskie wytyczne mówią o dodatkowym dołączeniu LTRA i leczeniu biologicznym (też wg GINA). Natomiast LTRA zgodnie z wytycznymi GINA 2024 może być włączana już na etapie astmy łagodnej. W wytycznych Koordynowana Opieka Zdrowotna proponowane jest również dołączenie azytromycyny, a PTA 2025 dGKS.

Odnalezione wytyczne PTA/PTChP 2024 podkreślają, że u dorosłych pacjentów z niekontrolowanym przebiegiem astmy mimo leczenia średnimi, a następnie wysokimi dawkami ICS + LABA rekomendowany schemat leczenia to dodanie LAMA, najlepiej w jednym inhalatorze z ICS i LABA. Wytyczne wskazują, że terapia ta powinna być stosowana w pierwszej kolejności zamiast alternatywnych metod

takich jak zwiększanie dawki ICS, dodawanie LTRA, dodawanie SABA, doustnych glikokortykosteroidów czy leczenia biologicznego.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Trimbow w miejsce alternatywnych leków wziewnych jest [redacted] i porównywalnie skuteczne. Koszt 90 dniowej terapii jest [redacted], zarówno bez zastosowania, jak i z zastosowaniem mechanizmu dzielenia ryzyka, w każdej z analizowanych perspektyw, tj. perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej. Analogicznie, koszt terapii w horyzoncie 365 dni jest [redacted], zarówno z bez zastosowania, jak i z zastosowaniem mechanizmu dzielenia ryzyka, w każdej z analizowanych perspektyw.

W ramach obliczeń własnych wyznaczono cenę progową, względem najtańszej terapii ICS+LABA+LAMA. W podobny sposób zestawiono lek Trimbow z produktem Enerzair Breezhaler. Cena progowa została wyznaczona dla stosowania dwóch inhalatorów z perspektywy płatnika publicznego i jest [redacted] w stosunku do ceny wnioskowanej. Odnosząc się do porównania z Enerzair Breezhaler, w scenariuszu bez stosowania mechanizmu dzielenia ryzyka, cena leku Trimbow, przy której koszt stosowania byłby równy kosztowi terapii z użyciem leku Enerzair Breezhaler, wynosi [redacted]

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej wnioskodawcy wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Trimbow z perspektywy NFZ w wariantcie bez RSS spowoduje wzrost wydatków o 0,19 mln zł w I roku oraz 0,52 mln zł w II roku refundacji, [redacted]

W związku z istotnymi ograniczeniami AWB wnioskodawcy, przeprowadzono obliczenia własne. W oparciu o dane udostępnione przez NFZ oraz opinię Konsultanta Wojewódzkiego, obliczono wydatki inkrementalne, [redacted]

Głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy oraz obliczeń własnych Agencji jest niepewność w zakresie oszacowania liczebności populacji, która będzie stosowała leczenie po objęciu jej refundacją, udział pacjentów stosujących lek w pełni bezpłatnie w ramach wykazu 65+ oraz przejmowanie udziałów rynkowych od komparatorów w horyzoncie 2 lat od objęcia leku refundacją.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne i jedną rekomendację negatywną. W rekomendacjach pozytywnych (HAS 2021, PBAC 2022, SMC 2022) zwraca się głównie uwagę na brak dowodów naukowych wykazujących wyższą kliniczną skuteczność leku Trimbrow względem komparatora obejmującego terapię trójlekową w badaniu TRIGGER. Wskazano również, że każdy schemat terapeutyczny obejmujący wysoką dawkę ICS/LABA/LAMA może stanowić terapię alternatywną oraz potencjalny punkt odniesienia w kontekście ceny wnioskowanego leku. W rekomendacji negatywnej (NCPE 2023) uznano wnioskowaną cenę jako zbyt wysoką, w stosunku do innych sposobów leczenia wnioskowanego stanu klinicznego. Niemiecka agencja GBA oceniła, iż lek Trimbrow nie wnosi dodatkowej korzyści klinicznej względem stosowania wysokiej dawki ICS+LABA+LAMA.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Trimbrow jest finansowany w 19 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi

Główne argumenty decyzji

- *Rekomendacje wytycznych praktyki klinicznej;*
- *Poszerzenie opcji terapeutycznych dla pacjenta;*
- *Produkt leczniczy refundowany w większości krajów UE i EFTA;*
- *Nie wykazano wyższych efektów klinicznych niż porównywane komparatory, w związku z tym wyższy koszt jest nieuzasadniony.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.0.2.2025 „Wniosek o objęcie refundacją leku Trimbrow (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«”; data ukończenia: 29 kwietnia 2025 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. *Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.*

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Chiesi Poland Sp. z o. o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Chiesi Poland Sp. z o. o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Chiesi Poland Sp. z o. o.