



Rekomendacja nr 62/2025

z dnia 16 maja 2025 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie oceny leku Trimbow (beklometazon, formoterol, glikopironium)
we wskazaniu: leczenie podtrzymujące u pacjentów
dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną
chorobą płuc (POChP), u których nie uzyskuje się odpowiedniego
efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania kortykosteroidu
wziewnego i długo działającego agonisty receptorów beta-2 lub
jednoczesnego stosowania długo działającego agonisty receptorów
beta-2 i długo działającego antagonisty receptorów muskarynowych**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Trimbow (beklometazon, formoterol, glikopironium) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania kortykosteroidu wziewnego i długo działającego agonisty receptorów beta-2 lub jednoczesnego stosowania długo działającego agonisty receptorów beta-2 i długo działającego antagonisty receptorów muskarynowych, pod warunkiem zrównania kosztów leczenia Trimbow postaci proszku do inhalacji (DPI) z kosztami leczenia Trimbow w postaci aerozolu inhalacyjnego (pMDI).

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy produktu leczniczego Trimbow (NEXThaler) zawierającego trzy substancje czynne: beklometazon, formoterol i glikopironium (88/5/9 µg), w postaci proszku do inhalacji (DPI).

Aktualnie u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania kortykosteroidu wziewnego i długo działającego agonisty receptorów beta 2 lub jednoczesnego stosowania długo działającego agonisty receptorów beta 2 i długo działającego antagonisty receptorów muskarynowych, refundowany jest produkt Trimbow (beklometazon, formoterol, glikopironium), ale w postaci aerozolu inhalacyjnego (pMDI). Ponadto, dostępne są inne trójskładnikowe produkty lecznicze takie jak: Trelegy Ellipta (fluticasoni furoas + umeclidinium + vilanterolum) i Trixeo Aerosphere (formoteroli fumaras dihydricus + glycopyrronium + budesonidum).

Na podstawie wyników analizy klinicznej, przeprowadzonej w oparciu o randomizowane, zaślepienie badanie TRI-D, stwierdzono brak istotnych różnic między interwencjami DPI vs pMDI w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych (zmiana natężonej pierwszosekundowej objętości wydechowej FEV₁ AUC_{0-12h} w 28. dobie; zmiana FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki w 28. dobie).

Zgodnie z analizą ekonomiczną przeprowadzoną przez wnioskodawcę, koszty stosowania produktu Trimbow DPI w ocenianym wskazaniu są [] niż leczenie produktem Trimbow pMDI [].
[] Z kolei według oszacowań analizy wpływu na budżet, z perspektywy

NFZ, objęcie refundacją produktu leczniczego Trimbow DPI we wnioskowanej populacji, będzie wiązało się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o ok. [] odpowiednio w I i II roku refundacji.

Zgodnie z wytycznymi postępowania klinicznego, u dorosłych z umiarkowaną lub ciężką postacią POChP, u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania kortykosteroidu wziewnego i długo działającego agonisty receptorów beta-2 lub jednoczesnego stosowania długo działającego agonisty receptorów beta-2 i długo działającego antagonisty receptorów muskarynowych, zaleca się stosowanie terapii trójskładnikowej LABA+LAMA+ICS (poszczególne produkty nie są wymieniane).

Biorąc pod uwagę wnioski płynące z przedstawionych analiz oraz stanowisko Rady Przejrzystości, Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie przedmiotowej technologii Trimbow DPI, w ocenianej populacji chorych, jednak mając na uwadze brak istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności klinicznej względem Trimbow pMDI, wskazuje, że koszty leczenia Trimbow w postaci proszku do inhalacji (DPI) nie powinny być wyższe niż koszty leczenia Trimbow w postaci aerozolu inhalacyjnego (pMDI).

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Trimbow (beklometazon, formoterol, glikopironium), proszek do inhalacji, 88 mcg + 5 mcg + 9 mcg, 120 dawek, GTIN 08025153017981, cena zbytu netto: []

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: 30%, lek stosowany w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w istniejącej grupie limitowej (199.4, wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi).

Problem zdrowotny

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) to heterogenna choroba płuc charakteryzująca się przewlekłym występowaniem objawów ze strony układu oddechowego (duszność, kaszel, odkrztuszanie plwociny), z powodu nieprawidłowości w drogach oddechowych (zapalenie oskrzeli/zapalenie oskrzelików) i/lub w pęcherzykach płucnych (rozedma płuc), które powodują stałe, często postępujące ograniczenia przepływu powietrza przez dolne drogi oddechowe.

POChP występuje u około 10% ogólnej populacji, a jej częstość wzrasta z wiekiem: u osób po 65. roku życia wynosi około 14%, a po 70. roku życia nawet 50%. W Polsce na POChP choruje około dwóch milionów osób. Choroba występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet, szczególnie wśród palaczy tytoniu, pośród których częstość wynosi 17,1% u mężczyzn i 13,2% u kobiet. Wśród osób niepalących tytoniu POChP rozwija się rzadziej, z częstością zbliżoną u obu płci (5,2% u mężczyzn i 6,2% u kobiet). Około 10-20% przypadków POChP jest związanych z zawodowym narażeniem na pyły i gazy drażniące.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych jako komparator dla wnioskowanej technologii wskazano produkt leczniczy Trimbow pMDI (inhalator ciśnieniowy z dozownikiem) w postaci aerozolu inhalacyjnego.

Wybór uzano za niepełny, aktualnie w ocenianym wskazaniu dostępne są również inne trójskładnikowe produkty lecznicze: Trelegy Eliipta (fluticasoni furoas + umeclidinium + vilanterolum), proszek do inhalacji oraz Trixeo Aerosphere (formoteroli fumaras dihydricus + glycopyrronium + budesonidum), aerozol inhalacyjny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Trimbow zawiera beklometazonu dipropionian, formoterol i glikopironium w postaci suchego proszku tworzącego aerozol o bardzo drobnych cząstkach (ang. extrafine), z jednoczesną depozycją wszystkich trzech składników.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zarejestrowanym.

Aktualnie finansowany jest produkt leczniczy Trimbow w postaci aerozolu inhalacyjnego (pMDI).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Do analizy klinicznej włączono jedno wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione badanie z randomizacją II fazy TRI-D, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii beklometazonem dipropionianu + formoterolem fumaranu dwuwodnym + glikopironiem, w postaci proszku do inhalacji i w postaci aerozolu (hipoteza *non-inferiority*), w populacji pacjentów ze stabilną, umiarkowaną do ciężkiej POChP. W badaniu pierwszorzędowe punkty końcowe obejmowały ocenę: zmiany FEV₁ AUC_{0-12h} w 28. dobie oraz zmiany FEV₁ przed podaniem kolejnej dawki w 28. dobie (badanie TRI-D).

Ocenę wiarygodności badania RCT przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane (RoB2). Ogólne ryzyko błędu oceniono jako niskie.

Szczegółowe opisy i wyniki badań włączonych do AKL przedstawiono w AWA i analizach wnioskodawcy.

Skuteczność

Nie stwierdzono IS różnic pomiędzy interwencjami w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych badania oraz większości pozostałych, ocenianych punktów końcowych za wyjątkiem dwóch z nich (tj. zmiana FEV₁ AUC_{0-4h} w 28. dobie i zmiana szczytowego FEV₁ w 28. dobie). Jednocześnie potwierdzono hipotezę *non-inferiority* – postać DPI nie mniej skuteczna niż postać pMDI.

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością u pacjentów stosujących lek Trimbow w postaci proszku do inhalacji (DPI) i u pacjentów otrzymujących lek Trimbow w postaci aerozolu (pMDI).

Nie stwierdzono istotnych różnic między interwencjami w zakresie ocenianych punktów końcowych (w tym częstości: zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, poważnych zdarzeń niepożądanych).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

ChPL Trimbow

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi występującymi u pacjentów z POChP lub astmą są odpowiednio: dysfonia (0,3% i 1,5%) i kandydoza jamy ustnej (0,8% i 0,3%), skurcze mięśni (0,4% i 0,2%) i suchość w jamie ustnej (0,4% i 0,5%).

Ograniczenia

Nie uwzględniono jako komparatorów innych leków trójskładnikowych objętych refundacją w grupie limitowej 199.4.

Nie odnaleziono badań rzeczywistej praktyki oraz opracowań wtórnych dotyczących stosowania wnioskowanej technologii w ocenianej populacji, spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Zaproponowano mechanizm dzielenia ryzyka.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA), w horyzoncie czasowym wynoszącym 90 dni. Zestawiono koszty leczenia produktem Trimbow w postaci proszku do inhalacji (DPI) z kosztami leczenia produktem Trimbow w postaci aerozolu (pMDI). Przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) z uwzględnieniem RSS.

Wyniki CMA

Całkowity oszacowany koszt związany ze stosowaniem Trimbow DPI wynosi [REDAKTOWANO] i jest [REDAKTOWANO] od stosowania Trimbow pMDI [REDAKTOWANO]

Ograniczenia

Do głównych ograniczeń należy brak uwzględnienia, w analizie podstawowej, porównań z innymi komparatorami.

Według obliczeń własnych Agencji, uwzględniających RSS poszczególnych leków, wnioskowana technologia jest [REDAKTOWANO]

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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

W ocenie Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Szacowana cena zbytu netto produktu leczniczego, przy której koszt nie jest wyższy niż koszt komparatora (Trimbow pMDI) wynosi: [REDAKTOWANO]

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Uwzględniono koszty leków, zgodnie z analizą ekonomiczną.

Wnioskodawca oszacował populację pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną technologię na [REDAKTOWANO] pacjentów w I roku i [REDAKTOWANO] pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Trimbow DPI we wnioskowanym wskazaniu, z uwzględnieniem RSS, wiązać się będzie ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o:

- [REDAKTOWANO]
- [REDAKTOWANO]

Z kolei w wariantcie bez uwzględnienia zaproponowanego RSS, wzrost wydatków płatnika szacowany jest na ok. 0,62 mln zł w I roku i 2,05 mln zł w II roku refundacji.

Wydatki płatnika publicznego na finansowanie leku Trimbow DPI wyniosą ok. [REDAKTOWANO] w II roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości były spójne co do kierunku wnioskowania z wynikami analizy podstawowej.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem przedstawionych wyników jest niepewność związana z określeniem prognozowanych udziałów w rynku ocenianej technologii. W analizie podstawowej przyjęto, że Trimbow DPI będzie przejmował wyłącznie udziały leku Trimbow pMDI.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Zaproponowany RSS nie jest wystarczający, koszty leczenia Trimbow postaci proszku do inhalacji nie powinny być wyższe niż koszty leczenia Trimbow w postaci aerozolu inhalacyjnego.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Uwzględniono 7 dokumentów dotyczących postępowania terapeutycznego w populacji z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc: wytyczne GOLD 2025, POChP w POZ 2024, GPAK 2025, COPD-X 2024, CTS 2023, ATS 2020 i NICE 2019.

Terapia trójskładnikowa LABA+LAMA+ICS zalecana jest u pacjentów, u których pomimo stosowanego leczenia, codzienne objawy niekorzystnie wpływają na jakość życia, wystąpiło ciężkie zaostrzenie (wymagające hospitalizacji) lub wystąpiły dwa umiarkowane zaostrzenia w ciągu roku.

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne (NICE 2019, HAS 2023, LSCMMG 2022, NCPE 2023). W dwóch z nich odniesiono się do produktu leczniczego Trimbrow w postaci proszku do inhalacji (HAS 2023, LSCMMG 2022).

W dokumencie HAS zarekomendowano refundację leku w leczeniu pacjentów z ciężką postacią POChP oraz nie rekomendowano jego finansowania u pacjentów z umiarkowaną postacią POChP, ze względu niewystarczające korzyści kliniczne dla tej grupy chorych (HAS 2023).

W rekomendacji pozytywnej warunkowej wydanej przez LSCMMG wskazano, że terapię potrójnie skojarzoną należy stosować u pacjentów, u których nie udało się osiągnąć lub utrzymać odpowiedniej odpowiedzi podczas stosowania terapii podwójnie skojarzonej (LSCMMG 2022).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Trimbrow DPI jest finansowany w 18 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 08.01.2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.3897.2024.2.SGÓ), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Trimbrow (beklometazon, formoterol, glikopironium) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania kortykosteroidu wziewnego i długo działającego agonisty receptorów beta-2 lub jednoczesnego stosowania długo działającego agonisty receptorów beta-2 i długo działającego antagonisty receptorów muskarynowych, 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 58/2025 z dnia 12 maja 2025 roku w sprawie oceny leku Trimbrow (beklometazon + formoterol + glikopironium) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Piśmiennictwo

1. Analiza weryfikacyjna nr OT.423.0.3.2025 Wniosek o objęcie refundacją leku Trimbrow (beklometazon, formoterol, glikopironium) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania kortykosteroidu wziewnego i długo działającego agonisty receptorów beta-2 lub jednoczesnego stosowania długo działającego agonisty receptorów beta-2 i długo działającego antagonisty receptorów muskarynowych.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 58/2025 z dnia 12 maja 2025 roku w sprawie oceny leku Trimbrow (beklometazon + formoterol + glikopironium) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).