

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S

Sagsnr. 2021014767 (LMST)  
Sagsnr. 2021031027 (MTN)  
Den 3. maj 2021

## Medicintilskudsnetts indstilling – Trimbow

Chiesi Pharma AB har den 29. januar 2021 ansøgt om generelt tilskud til Trimbow.

Lægemiddelstyrelsen har anmodet om vores vurdering af ansøgningen.

Sagen blev behandlet på vores møde den 23. marts 2021, hvor også repræsentanter for Chiesi Pharma AB havde foretræde.

Vi indstiller under henvisning til de kriterier, der gælder ved afgørelse af, om der skal ydes generelt tilskud eller generelt klausuleret tilskud til et lægemiddel, at:

Trimbow,  
inhalationsspray, opløsning med indhold af formoterol + glycopyrronium + beclomethason  
i styrken 5+9+87 µg/dosis,  
(herefter Trimbow)

får generelt klausuleret tilskud til:

*"Voksne med astma, hvor behandling med en kombination af LABA + ICS ikke har haft tilstrækkelig effekt. KOL-patienter med eksacerbationer eller symptomer, hvor behandling med en kombination af LABA + LAMA eller LABA + ICS ikke har haft tilstrækkelig effekt".*

## Godkendt indikation

Trimbow indeholder formoterol, der er en langtidsvirkende β2-agonist (LABA), glycopyrronium, der er et langtidsvirkende antikolinergikum (LAMA) og beclomethason, der er et glukokortikoid til inhalation (ICS).<sup>1</sup>

Trimbow er ifølge produktresuméet<sup>1</sup> indiceret til:

### KOL

Vedligeholdelsesbehandling hos voksne patienter med moderat til svær kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), som ikke bliver tilstrækkeligt behandlet med en kombination af et inhaleret kortikosteroid og en langtidsvirkende beta2-agonist eller en kombination af en langtidsvirkende beta2-agonist og en langtidsvirkende muskarin antagonist.

### Astma

Vedligeholdelsesbehandling af astma hos voksne, som ikke bliver tilstrækkeligt kontrolleret med en vedligeholdelseskombination af en langtidsvirkende beta2-agonist og en medium dosis af inhaleret kortikosteroid, og som oplevede én eller flere eksacerbationer af astma i det foregående år.

Trimbow blev markedsført 14. august 2017.

## Dosis

Den anbefalede dosis af Trimbow er to inhalationer to gange dagligt.<sup>1</sup>

## Behandlingsvejledninger

### Kronisk Obstruktiv Lungesygdom (KOL)

Inhalationslægemidler til behandling af KOL omfatter korttidsvirkende beta-2-agonister (SABA), korttidsvirkende antikolinergika (SAMA), langtidsvirkende beta-2-agonister (LABA), langtidsvirkende antikolinergika (LAMA), samt kombinationerne SABA + SAMA, LABA + LAMA, LABA + ICS og LABA + LAMA + ICS. Derudover findes methylxantiner, fosfodiesterase-4-hæmmer og slimløsende lægemidler.

Anbefalinger for behandling af KOL beskrives i følgende vejledninger:

- Dansk Lungemedicinsk Selskab (DLS), KOL – Vejledning (2017)<sup>2</sup>.
- Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM) – KOL (2017)<sup>3</sup>.
- Global Initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) – Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2021)<sup>4</sup>.
- Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF), Sundhedsstyrelsen. National rekommandationsliste (NRL Vedligeholdelsesbehandling af kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) uden astmakomponent (2017)<sup>5</sup>.
- Medicinfunktionen (Region Hovedstadens Regionale Lægemiddelenhed) og DLS, Sundhedsstyrelsen. "National Klinisk Retningslinje (NKR) omhandlende seponering af og fortsat behandling med inhalationssteroid til patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom" (KOL) (2020)<sup>6</sup>.
- Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) - Baggrundsnotat for medicinsk behandling af patienter med KOL (2016)<sup>7</sup>.

Et sammendrag af udvalgte behandlingsregimer for den farmakologiske behandling af KOL fremgår af Tabel 1 nedenfor.

DLS<sup>2</sup> grupperer anbefalingerne i trin 1, 2 og 3:

Trin 1 - Patienter med få symptomer – ingen eksacerbationer/indlæggelse.

Trin 2 - Patienter med mange symptomer og/eller  $\geq 1$  eksacerbationer/indlæggelse.

Trin 3 - Patienter, der trods behandling med LABA+LAMA har fortsatte symptomer og/eller gentagne eksacerbationer/indlæggelser.

Anbefalingerne i de øvrige vejledninger i Tabel 1 tager udgangspunkt i GOLD-grupperne A, B, C og D:

A: Få symptomer (vurderet på baggrund af MRCa eller CATb) og højst én ikke-indlæggelseskrævende KOL-eksacerbation det seneste år.

B: Mange symptomer (vurderet på baggrund af MRC eller CAT) og højst én ikke-indlæggelseskrævende KOL-eksacerbation det seneste år.

C: Få symptomer (vurderet på baggrund af MRC eller CAT) og mindst 2 eksacerbationer det sidste år eller én hospitalsindlæggelse på grund af eksacerbation.

D: Mange symptomer (vurderet på baggrund af MRC eller CAT) og mindst 2 eksacerbationer det sidste år eller én hospitalsindlæggelse på grund af eksacerbation.<sup>3,4,7</sup>

---

<sup>a</sup> Graden af åndenød bedømmes ved hjælp af Medical Research Council (MRC) åndenødsskala.

<sup>b</sup> COPD assessment testen (CAT) benyttes til at få skøn over de daglige symptomer og aktivitetsniveauet samt ændringer over tid, for eksempel som respons på behandling.

**Table 1. Summary of selected treatment regimens for the pharmacological treatment of COPD<sup>2,3,4,7</sup>**

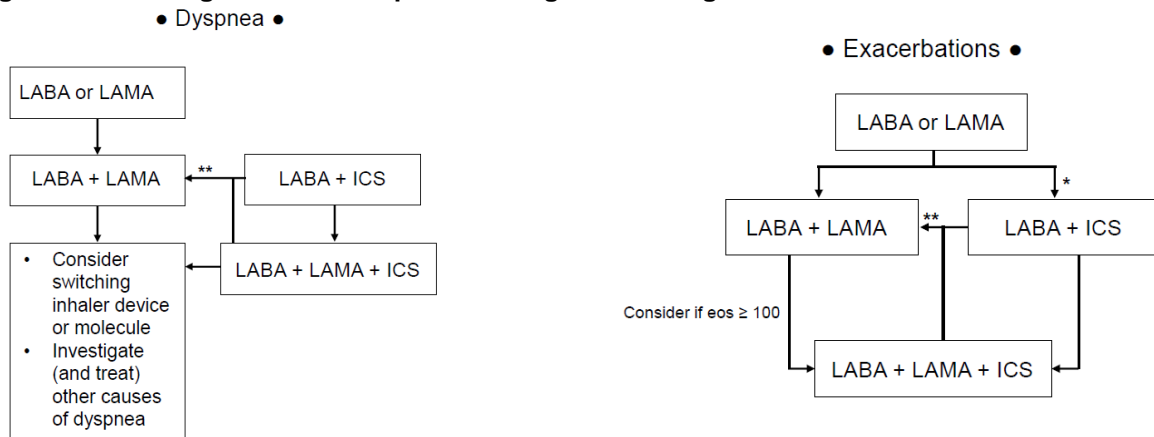
Kategori	GOLD <sup>4</sup> (2021)	DSAM (2017) <sup>3</sup>		RADS (2016) <sup>7</sup>		Trin	DLS (2017) <sup>2</sup>
		1. valg	2. valg	1. valg	2. valg		
A	SABA, SAMA, LAMA eller LABA	Ingen medicinsk behandling, evt. LABA ved hyppigt behov for SABA	LABA	Ingen medicinsk behandling	LABA eller LAMA	1	LABA eller LAMA
B	LABA eller LAMA eller LABA + LAMA	LABA	LAMA eller LABA + LAMA	LABA eller LAMA	LABA + LAMA	2	LAMA + LABA
C	LAMA	LAMA eller ved flere eksacerbationer, LABA + LAMA.	LABA + LAMA eller LABA + LAMA + ICS ved flere eksacerbationer	LAMA eller LABA	LABA + ICS	3	LABA + LAMA + ICS
D	LAMA eller LABA + LAMA ved alvorlige symptomer eller LABA + ICS	LABA + LAMA eller ved flere eksacerbationer LABA + LAMA + ICS.	LABA + LAMA + ICS	LABA + LAMA	LABA + LAMA + ICS		

## GOLD

The pharmacological treatment of COPD is initiated according to GOLD<sup>4</sup> based on the patient's classification in GOLD-group A-D.

For follow-up treatment, GOLD recommends that the treatment is based on an assessment of the patient's symptoms and exacerbations, as illustrated in Figure 1 below, and not on the patient's classification in GOLD-groups.<sup>4</sup>

**Figure 1. Recommendations for follow-up treatment of COPD according to GOLD 2021<sup>4</sup>**



\*Consider if eos ≥ 300 or eos ≥ 100 AND ≥ 2 moderate exacerbations/1 hospitalization.

\*\*Consider de-escalation of ICS or switch if pneumonia, inappropriate original indication or lack of response to ICS.<sup>4</sup>

GOLD<sup>4</sup> oplister endvidere en række faktorer, der skal overvejes ved opstart af ICS-behandling, som ses af Tabel 2.

**Tabel 2. Faktorer, som skal overvejes ved opstart af ICS behandling, GOLD 2021<sup>4</sup>**

Strong support for ICS therapy	Consider use of ICS therapy	Against use of ICS therapy
History of hospitalization(s) for exacerbations of COPD# ≥ 2 moderate exacerbations of COPD per year# Blood eosinophils > 300 cells/μl History of, or concomitant, asthma	1 moderate exacerbations of COPD per year# Blood eosinophils 100-300 cells/μl	Repeated pneumonia events Blood eosinophils <100 cells/μl History of mycobacterial infection

# despite appropriate long-acting bronchodilator maintenance therapy.

\* note that blood eosinophils should be seen as a continuum; quoted values represent approximate cut-points; eosinophil counts are likely to fluctuate.<sup>4</sup>

GOLD<sup>4</sup> skriver, at effekten af de ICS-holdige behandlingsregimer, LABA + LAMA + ICS og LABA + ICS, sammenlignet med LABA + LAMA er større for patienter med en høj risiko for eksacerbationer (≥2 eksacerbationer og/eller 1 indlæggelse i det foregående år).

Ifølge GOLD<sup>4</sup> forbedres lungefunktionen, symptomerne og sundhedsstatus hos KOL-patienter ved behandling med LABA + LAMA + ICS, og tripelbehandlingen mindsker i øvrigt eksacerbationer sammenlignet med LAMA i monoterapi, LABA + LAMA eller ICS + LABA.

#### NKR

NKR for seponering af og fortsat behandling med ICS<sup>6</sup> (2021) rekommanderer fortsat ICS-behandling for patienter med et eosinofil tal på > 300 celler/μl og for nogle patienter ved et eosinofil tal på 150-300 celler/μl.

#### DLS

DLS<sup>2</sup> anbefaler LABA + LAMA + ICS til patienter, der på trods af behandling med LABA + LAMA (eller LABA + ICS ved Asthma-COPD Overlap (ACO)) har fortsatte symptomer og/eller eksacerbationer/indlæggelser.

#### DSAM

Ifølge DSAM<sup>3</sup> kan meget symptomatiske patienter og patienter med flere indlæggelser med eksacerbationer behandles med LABA + LAMA + ICS som standard. DSAM nævner som eksempel herpå at en patient med åndenød ved påklædning og med to indlæggelseskrævende eksacerbationer det seneste år (GOLD D) kan behandles med LABA + LAMA + ICS.

#### IRF

Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF) angiver<sup>5</sup>, at tripelbehandling kun rekommanderes i særlige tilfælde, da få patienter med KOL uden astmatisk komponent har behov for behandling med ICS. Patienter med KOL uden astmakomponent anbefales at bruge LABA og/eller LAMA. ICS øger risikoen for pneumonier, dog kan ICS i moderat dosis tillægges behandlingen, hvis LABA + LAMA ikke har haft tilstrækkelig effekt, og/eller der er mange eksacerbationer (≥2 om året).

#### RADS

RADS<sup>7</sup> anbefaler udelukkende ICS i kombination med LABA og LAMA som 2. valg til patienter i GOLD gruppe D.

## Astma

Inhalationslægemidler til behandling af astma omfatter SABA, ICS, LABA + ICS og LABA + LAMA + ICS. Derudover findes leukotrien-receptorantagonister (LTRA), anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R og kortikosteroider.

## GINA

Den farmakologiske behandling af astma tager udgangspunkt i den enkelte patients sygdomskontrol og inddeles traditionelt i 5 behandlingstrin efter GINA (2020)<sup>8</sup>. GINA udkommer årligt med opdaterede anbefalinger baseret på nyeste tilgængelige evidens.

## DLS

Dansk Lungemedicinsk Selskab (2020) (DLS)<sup>9</sup> baserer deres anbefalinger for farmakologisk behandling af astma på anbefalingerne fra Global Initiative for Asthma (GINA)<sup>8</sup>.

DLS' anbefalinger for behandling af astma findes i to retningslinjer; Astma – Monitorering og behandling af mild til moderat astma<sup>10</sup> (2020) og Astma – Svær – Udredning og behandling af patienter med mulig svær astma<sup>11</sup> (2019).

GINAs og DLS' overordnede anbefalinger for hvert behandlingstrin (voksne og unge over 12 år) er sammen skrevet i Tabel 3.

**Tabel 3. GINAs (2020) og DLS' (2020) overordnede anbefalinger for farmakologisk behandling af astma<sup>8,10,11</sup>**

	Foretrukne forebyggende behandling	Alternativ forebyggende behandling	Foretrukne behovsbehandling	Alternativ behovsbehandling
Trin 1	Lav-dosis formoterol + ICS ved behov*	Lav-dosis ICS når SABA anvendes	Lav-dosis formoterol + ICS ved behov	SABA
Trin 2	Daglig lav-dosis ICS <i>eller</i> lav-dosis formoterol + ICS*	Lav-dosis ICS når SABA anvendes <i>eller</i> LTRA		
Trin 3	Lav-dosis LABA + ICS	Medium-dosis ICS <i>eller</i> lav-dosis LTRA + ICS		
Trin 4	Medium-dosis LABA + ICS	Høj-dosis ICS <i>eller</i> tilføjelse af tiotropium (LAMA) <i>eller</i> tilføjelse af LTRA		
Trin 5	Høj-dosis LABA + ICS Tilføjelse af fx tiotropium (LAMA), anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R	Tilføj lav-dosis peroral kortikosteroid		

DLS skelner ikke mellem optimeringsmulighederne for behandling af patienter på trin 4. De skriver dog om LAMA, at denne som add-on terapi til ICS og LABA + ICS har vist, at reducere eksacerbationer og dermed øge astmakontrol for pågældende patienter.<sup>10</sup> Med henblik på optimering af behandling for patienter på trin 5 anbefaler DLS tillæg af LAMA, særligt for patienter med tendens til eksacerbationer eller ved nedsat lungefunktion.<sup>11</sup>

## Studier af Trimbrow

Ansøger henviser til effekt- og sikkerhedsdata for Trimbrow ved behandling af astma fra de randomiserede dobbeltblindede studier; TRIMARAN<sup>12</sup> og TRIGGER<sup>12</sup>.

TRIMARAN og TRIGGER er to 52-ugers fase 3 studier<sup>12</sup>, som undersøgte effekten og sikkerheden af trippelbehandling med formoterol (LABA) + glycopyrronium (LAMA) + beclometason (ICS) sammenlignet med kombinationsbehandling med formoterol (LABA) + beclometason (ICS). De primære endepunkter var præ-dosis

forceret volumen i 1 sekund (FEV<sub>1</sub>) efter uge 26 og antallet af moderate<sup>c</sup> og alvorlige eksacerbationer<sup>d</sup> efter 52 uger.

Forsøgsdeltagere omfattede patienter i alderen 18-75 år med ukontrolleret astma, som havde oplevet mindst én eksacerbation året inden inklusion i studiet, samt som tidligere havde forsøgt behandling med LABA + ICS (TRIMARAN: medium dosis og TRIGGER: høj dosis).

Studierne viste, at tripelbehandling med formoterol + glycopyrronium + beclometason forbedrede præ-dosis FEV<sub>1</sub> med 57 ml i TRIMARAN studiet og med 73 ml i TRIGGER studiet, sammenlignet med formoterol + beclometason. Tripelbehandlingen reducerede desuden antallet af moderate og alvorlige eksacerbationer med 15% i TRIMARAN studiet og med 12% i TRIGGER studiet, sammenlignet med formoterol + beclometason.<sup>12</sup>

I studierne oplevede 2 patienter i tripelbehandling med formoterol + glycopyrronium + beclometason alvorlige bivirkninger relateret til behandlingen, 1 patient i TRIMARAN studiet og 1 patient i TRIGGER studiet. I TRIGGER studiet oplevede to patienter i kombinationsbehandling med formoterol + beclometason alvorlige bivirkninger relateret til behandlingen.

## Priser og behandlingsalternativer

Behandlingsprisen for Trimbrow er 18,57-18,94 kr. per dag.

Der er aktuelt markedsført tre lægemidler, Enerzair Breezhaler, Trelegy Ellipta og Trixeo Aerosphere, med indhold af LABA + LAMA + ICS til behandling af astma og/eller KOL i Danmark.

---

<sup>c</sup> Moderate eksacerbationer: Mindst én eller flere af følgende kriterier; natlige opvågninger på grund af astma med behov for SABA i to efterfølgende nætter eller en stigning på  $\geq 0,75$  i daglig symptomscore fra baseline på to efterfølgende dage, øgning fra baseline i brugen af SABA på to efterfølgende dage (minimum 4 inhalationer ekstra per dag),  $\geq 20\%$  reduktion i PEF fra baseline på to efterfølgende morgener eller aftener, eller  $\geq 20\%$  reduktion i FEV<sub>1</sub> fra baseline eller henvendelse hos akutafdelingen/studiested for astmabehandling uden indhold af ICS.

<sup>d</sup> Alvorlige eksacerbationer: Forværring af astma, som nødvendiggør behandling med ICS i mindst tre dage (med dokumenteret henvendelse hos akutafdeling eller hospitalsindlæggelse)

**Tabel 3. Relevante markedsførte lægemidler med indhold af LABA + LAMA + ICS godkendt til behandling af KOL**

Lægemiddel (handelsnavn)	Indikation	Tilskudsstatus	Pris per daglig dosis (kr.)*
Formoterol + glycopyrroni- umbromid + beclometason 9+5+87 µg, Inhalationsspray (Trimbow) <sup>1</sup>	<u>KOL</u> Vedligeholdelsesbehandling hos voksne patienter med moderat til svær kronisk obstruktiv lungesyg- dom (KOL), som ikke bliver tilstræk- keligt behandlet med en kombina- tion af et inhaleret kortikosteroid og en langtidsvirkende beta2-agonist eller en kombination af en langtids- virkende beta2-agonist og en lang- tidsvirkende muskarin antagonist.  <u>Astma</u> Vedligeholdelsesbehandling af astma hos voksne, som ikke bliver tilstrækkeligt kontrolleret med en vedligeholdelseskombination af en langtidsvirkende beta2-agonist og en medium dosis af inhaleret korti- kosteroid, og som oplevede én eller flere eksacerbationer af astma i det foregående år.	Generelt klausuleret tilskud til <i>patienter med KOL i GOLD D, hvor behandling med en kom- bination af LABA + LAMA eller LABA + ICS ikke har haft til- strækkelig effekt.</i>	18,57-18,94 [120; 360 doser]
Indacaterol + glycopyrroni- umbromid + mometason- furoat 150+63+160 µg (Enerzair Breezhaler) <sup>13</sup>	<u>Astma</u> Vedligeholdelsesbehandling ved astma hos voksne patienter, som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med en vedligeholdelseskombina- tion af en langtidsvirkende β-ago- nist og en høj dosis af et inhalati- onssteroid, og som har oplevet en eller flere astma-eksacerbationer i det forudgående år.	Generelt klausuleret tilskud til <i>voksne med astma, som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med en vedligeholdelseskombi- nation af LABA og høj dosis af ICS, hvor tillæg af montelu- kast er forsøgt med utilstræk- kelig effekt eller uacceptable bivirkninger eller hvor special- læge i lungemedicin har vur- deret, at tillæg af LAMA er mere hensigtsmæssigt end montelukast</i>	16,78-17,60 [30; 90 doser]
Vilanterol + umeclidinium + fluticason 22+55+92 µg, Inhalationspulver (Trelegy Ellipta) <sup>14</sup>	<u>KOL</u> Vedligeholdelsesbehandling hos voksne patienter med moderat til svær kronisk obstruktiv lungesyg- dom (KOL), som ikke er velkontrol- leret med en kombination af inhala- tionssteroid og en langtidsvirkende β2-agonist eller en kombination af en langtidsvirkende β2-agonist og en langtidsvirkende muskarin-anta- gonist.	Generelt klausuleret tilskud til <i>patienter med KOL i GOLD D, hvor behandling med en kom- bination af LABA+LAMA eller LABA+ICS ikke har haft tilstrækkelig effekt</i>	18,55-18,94 [30; 90 do- ser]
Formoterol + glycopyrroni- umbromid + budesonid 5+7,2+160 µg, Inhalationsspray (Trixeo Aerosphere) <sup>15</sup>		Generelt klausuleret tilskud til <i>KOL-patienter med eksacer- bationer eller symptomer, hvor behandling med en kombina- tion af LABA + LAMA eller LABA + ICS ikke har haft til- strækkelig effekt</i>	18,94 [120 doser]

\* Tilskudspris i takstperioden 8. marts til 22. marts 2021.

## Begrundelse

Vi indstiller, at Trimbrow får generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

*"Voksne med astma, hvor behandling med en kombination af LABA + ICS ikke har haft tilstrækkelig effekt. KOL-patienter med eksacerbationer eller symptomer, hvor behandling med en kombination af LABA + LAMA eller LABA + ICS ikke har haft tilstrækkelig effekt".*

Vi begrundet vores indstilling med, at Trimbrow har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og at prisen for Trimbrow står i rimeligt forhold til lægemidlets behandlingsmæssige værdi, når lægemidlet anvendes til behandling af patienter omfattet af ovenstående klausul.

Vi lægger ved vores vurdering vægt på, at Trimbrow er godkendt som vedligeholdelsesbehandling til voksne patienter med moderat til svær kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), der ikke er tilstrækkeligt behandlet med en kombination af inhalationskortikosteroid (ICS) og en langtidsvirkende  $\beta$ 2-agonist (LABA) eller en kombination af en langtidsvirkende  $\beta$ 2-agonist (LABA) og en langtidsvirkende muskarinantagonist (LAMA).<sup>1</sup> Derudover er Trimbrow godkendt som vedligeholdelsesbehandling til voksne med astma, der ikke er tilstrækkeligt behandlet med en langtidsvirkende  $\beta$ 2-agonist (LABA) og en medium dosis af inhalationskortikosteroid (ICS), og som oplevede én eller flere eksacerbationer af astma i det foregående år.<sup>1</sup>

Vi lægger desuden vægt på anbefalingerne i GOLD<sup>4</sup>, hvor LABA + LAMA + ICS anbefales som *follow-up* behandling til KOL-patienter med fortsatte symptomer, herunder eksacerbationer og dyspnø, som har utilstrækkelig effekt af LABA + ICS eller LABA + LAMA. Derudover lægger vi vægt på, at det fremgår af GOLD<sup>4</sup> at lungefunktion, symptomer og sundhedsstatus forbedres hos KOL-patienter ved behandling med LABA + LAMA + ICS, og at tripelbehandlingen i øvrigt mindsker eksacerbationer sammenlignet med LABA + ICS, LABA + LAMA eller LAMA i monoterapi.

Vi vurderer, at GOLDS anbefalinger baserer sig på den nyeste evidens indenfor behandling af patienter med KOL og at anbefalingerne i GOLD repræsenterer de mest opdaterede behandlingsalgoritmer for farmakologisk behandling af KOL.<sup>4</sup>

Vi vurderer, at anbefalingerne fra DLS<sup>2,6</sup>, DSAM<sup>3</sup>, IRF<sup>5</sup> og RADS<sup>7</sup> generelt er overensstemmende med GOLDS anbefalinger<sup>4</sup>. Anbefalingerne angiver sammenfattet, at patienter med fortsatte symptomer og/eller eksacerbationer/indlæggelser samt patienter med astma-komponent, kan behandles med LABA + LAMA + ICS, når LABA + ICS, LABA + LAMA og/eller LAMA i monoterapi er utilstrækkeligt.<sup>2,3,4,5,6,7</sup> Vi bemærker, at behandlingsvejledningerne fra DLS, DSAM, RADS og IRF, der er fra 2017 eller tidligere, traditionelt har lænet sig op ad anbefalingerne fra GOLD.

Vi lægger endvidere vægt på, at GINA<sup>8</sup> (2020) og DLS (2019 og 2020)<sup>10,11</sup> blandt andet anbefaler et tillæg af LAMA til behandling af astma fra trin 4. GINA (2020) anbefaler specifikt lægemiddelstoffet tiotropium (LAMA) på baggrund af manglende data for andre LAMA-lægemiddelstoffer. I DLS' opdaterede vejledning for behandling af mild til moderat astma<sup>10</sup> (2020) samt vejledningen for behandling af svær astma<sup>11</sup> (2019), skelnes der ikke mellem de forskellige LAMA. Vi vurderer, at glycopyrronium er ligeværdig med tiotropium ved behandling af astma patienter.

Derudover lægger vi i vores vurdering vægt på, at studierne TRIMARAN<sup>12</sup> og TRIGGER<sup>12</sup> viste en klinisk relevant effekt på vedligeholdelsesbehandling af astma hos voksne med ukontrolleret astma, og som havde oplevet én eksacerbation året inden inklusion i studiet, samt tidligere havde forsøgt behandling med LABA + ICS. Da der ikke foreligger dokumentation for børn og unge under 18 år, indstiller vi, at klausulen i lighed med indikationen begrænses til voksne patienter.



Vi vurderer, at den behandlingsmæssige værdi for Trimbrow står i rimeligt forhold til prisen, når lægemidlet anvendes til patienter omfattet af ovenstående klausul.

Prisen per daglig dosis for Trimbrow udgør 18,57-18,94 kr., og prisen er dermed på niveau med de tre øvrige markedsførte lægemidler med indhold af LABA + LAMA + ICS, som har generelt klausuleret tilskud. Vi vurderer, at den behandlingsmæssige værdi af Trimbrow er på samme niveau, som de øvrige markedsførte tilskudsberettigede LABA + LAMA + ICS lægemidler. Vi lægger ved denne vurdering vægt på, at GOLD<sup>4</sup> anbefaler lægemidler med indhold af LABA + LAMA + ICS ligeværdigt, samt vurderer, at lægemidler indeholdende en triplebehandling med LAMA til behandling af astma er ligeværdige.

Lægemidler med indhold af LABA + ICS og LAMA + LABA har i dag generelt klausuleret tilskud til behandling af patienter med KOL og astma. Vi vurderer, at et generelt tilskud til Trimbrow vil medføre risiko for, at lægemidlet anvendes uden for den godkendte indikation til patienter, hvor den anbefalede behandling er en kombinationsbehandling med LABA + LAMA eller LABA + ICS, som i dag har generelt klausuleret tilskud.


For at imødegå denne risiko anbefaler vi, at det generelle tilskud til Trimbrow klausuleres til henholdsvis astma patienter, hvor behandling med kombination af LABA + ICS ikke har haft tilstrækkelig effekt samt KOL-patienter med eksacerbationer eller symptomer, hvor behandling med en kombination af LABA + LAMA eller LABA + ICS ikke har haft tilstrækkelig effekt. Med klausulen understøttes, at det generelle tilskud til triplebehandling med LABA + LAMA + ICS målrettes til astma- og KOL-patienter, som ikke er tilstrækkeligt behandlet på relevant kombinationsbehandling.

Vi vurderer, at der i øvrigt ikke er forhold, der gør sig gældende for Trimbrow, og som kunne betyde, at lægemidlet ikke kan få generelt klausuleret tilskud til ovennævnte klausul.

## Afsluttende bemærkning

Såfremt Lægemiddelstyrelsen vælger at følge vores anbefaling, opfordrer vi Lægemiddelstyrelsen til at overveje at genoptage spørgsmålet om tilskudsstatus til andre lægemidler med indhold af LABA + LAMA + ICS til behandling af astma og KOL således, at lægemidlerne får generelt klausuleret tilskud til en tilsvarende klausul som den vi anbefaler for Trimbrow.

Med venlig hilsen



Palle Mark Christensen

## Referencer

<sup>1</sup> Produktresumé for Trimbrow. European Medicines Agency. Offentliggjort 9. august 2017. Opdateret 18. august 2020. Besøgt 24. februar 2021. Tilgængelig fra:

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/trimbow-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/trimbow-epar-product-information_da.pdf)

<sup>2</sup> Dansk Lungemedicinsk Selskab (DLS). KOL - Vejledning. 2017. Besøgt 14. januar 2021. Tilgængelig fra:

<https://www.lungemedicin.dk/fagligt/101-dansk-kol-vejledning-2017.html>

<sup>3</sup> Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM). KOL. 2017. Besøgt 14. januar 2021. Tilgængelig fra:

<http://vejledninger.dsam.dk/kol/>

<sup>4</sup> Global Initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2021. Besøgt 4. februar 2021. Tilgængelig fra: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf)

<sup>5</sup> Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF). Vedligeholdelsesbehandling af kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) uden astmakomponent. Den Nationale Rekommandationsliste. Sundhedsstyrelsen. 2017. Besøgt 4. februar 2021. Tilgængelig fra:

[https://www.sst.dk/-/media/Viden/Laegemidler/Rekommandationsliste/Vedligeholdelsesbehandling-af-kronisk-obstruktiv-lungesygd-om-\(KOL\)-uden-astmakomponent/Baggrundsnotat.ashx?la=da&hash=DAEE79E8DE61E0586ED3D86905A56C8F068176AC](https://www.sst.dk/-/media/Viden/Laegemidler/Rekommandationsliste/Vedligeholdelsesbehandling-af-kronisk-obstruktiv-lungesygd-om-(KOL)-uden-astmakomponent/Baggrundsnotat.ashx?la=da&hash=DAEE79E8DE61E0586ED3D86905A56C8F068176AC)

<sup>6</sup> Medicinfunktionen og Dansk Lungemedicinsk Selskab (DLS). National Klinisk Retningslinje omhandlende seponering af og fortsat behandling med inhalationssteroid til patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom. Offentliggjort 15. marts 2021. Opdateret 16. marts 2021. Besøgt 21. april 2021. Tilgængelig fra:

<https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/information-til-praksis/hovedstaden/almen-praksis/konsulenthjaelp-til-praksis/medicinfunktionen/projekter/nkr-ics-til-kol/>

<sup>7</sup> Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for medicinsk behandling af patienter med KOL. 2016. Besøgt 4. februar 2021. Tilgængelig fra: <http://www.regioner.dk/media/1888/kol-samlet.pdf>

<sup>8</sup> Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Tilgængelig på: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report\\_20\\_06\\_04-1-wms.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf)

<sup>9</sup> Dansk Lungemedicinsk Selskab. Fagligt. Astma. Besøgt 21. februar 2021. Tilgængelig fra: <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/astma.html>

<sup>10</sup> Dansk Lungemedicinsk Selskab. Astma – Monitorering og behandling af mild til moderat astma. Revision 18. november 2020. Version: 2. Besøgt 21. april 2021. Tilgængelig fra: <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/astma/409-astma-monitorering-og-behandling-af-mild-til-moderat-astma.html>

<sup>11</sup> Dansk Lungemedicinsk Selskab. Astma – Svær – Udredning og behandling af patienter med mulig svær astma. Dato: 29. januar 2020. Retningslinje nummer: 1. Besøgt 21. april 2021. Tilgængelig fra:

<https://www.lungemedicin.dk/fagligt/astma/384-astma-svaer-udredning-og-behandling-af-patienter-med-mulig-svaer-astma.html>

<sup>12</sup> Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, Papi A, Singh D et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. Lancet 2019 Nov 9;394(10210):1737-1749.

<sup>13</sup> Produktresumé for Enerzair Breezhaler. European Medicines Agency. Offentliggjort 21. juli 2020. Besøgt 25. marts 2021. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/enerzair-breezhaler-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/enerzair-breezhaler-epar-product-information_da.pdf)

<sup>14</sup> Produktresumé for Trelegy Ellipta. European Medicines Agency. Offentliggjort 12. januar 2018. Opdateret 13. november 2020. Besøgt 4. februar 2021. Tilgængelig fra:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trelegy-ellipta-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trelegy-ellipta-epar-product-information_da.pdf)

<sup>15</sup> Produktresumé for Triexo Aerosphere. European Medicines Agency. Offentliggjort 5. januar 2021. Besøgt 26. april 2021. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/trixeo-aerosphere-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/trixeo-aerosphere-epar-product-information_da.pdf)