

**Informativa farmaco:** Trimbow<sup>®</sup> (beclometasone /formoterolo/glicopirronio)

**Data di redazione:** 23.03.2022

<b>Nome commerciale</b>	Trimbow <sup>®</sup>
<b>Principio attivo</b>	Beclometasone dipropionato, formoterolo fumarato diidrato, glicopirronio bromuro
<b>Indicazione valutazione</b>	<p><u>Indicazione in asma:</u>          terapia di mantenimento dell'asma, negli adulti non adeguatamente controllati con una combinazione di un beta2-agonista a lunga durata d'azione e una dose media/elevata di corticosteroidi per via inalatoria, e che hanno sperimentato una o più esacerbazioni dell'asma nell'anno precedente.</p> <p><u>Indicazione rimborsata:</u>          terapia di mantenimento dei pazienti adulti con diagnosi di asma, per i quali l'associazione di un beta2-agonista a lunga durata d'azione e una dose media oppure elevata di corticosteroidi, non consenta un controllo adeguato dei sintomi, laddove siano soddisfatte, alla prima prescrizione, tutte le condizioni di seguito riportate:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paziente con diagnosi conclamata di asma grave che presenti una persistente limitazione del flusso (PAL) dopo 15 minuti dalla somministrazione di 400 mcg di salbutamolo documentata da tutti i seguenti parametri:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• un valore di FEV1 ≤ 80% del predetto;</li> <li>• un rapporto FEV1/FVC ≤ 0,7.</li> </ul> </li> <li>• Paziente con almeno due riacutizzazioni negli ultimi 12 mesi o almeno una riacutizzazione che abbia richiesto un ricovero ospedaliero nonostante la terapia con LABA/ICS alle massime dosi tollerate.</li> </ul>
<b>Classificazione (nuova entità terapeutica, estensione delle indicazioni...)</b>	Nuova indicazione
<b>Determina (n./data) e GU (n./data)</b>	Determina n. 115/23, GU n. 56 del 7/03/23.
<b>Ditta produttrice</b>	Chiesi Farmaceutici S.p.A.
<b>ATC e descrizione</b>	R03AL09, associaz. adrenergici con anticolinergici incluse triple associazioni con corticosteroidi, (formoterolo/glicopirronio bromuro e beclometasone).
<b>Formulazione</b>	Soluzione pressurizzata per inalazione
<b>Dosaggio</b>	<p>-87 µg/5 µg /9 µg          -172 µg/5 µg/9 µg</p> <p>Nella scelta del dosaggio iniziale di Trimbow (87/5/9 mcg o 172/5/9 mcg) occorre tener conto della gravità della malattia, della terapia antiastmatica precedente inclusa la dose di corticosteroidi inalatori (<i>inhaled corticosteroid</i>, ICS), del livello attuale di controllo dei sintomi dell'asma e del rischio di esacerbazione futura.</p>

<b>Posologia</b>	Due inalazioni due volte al giorno
<b>Meccanismo di azione</b>	Trimbow contiene beclometasone dipropionato, formoterolo e glicopirronio in una formulazione in soluzione. Il beclometasone dipropionato è dotato di attività antiinfiammatoria tipica dei glucocorticoidi a livello del polmone; il formoterolo è un agonista selettivo beta-2-adrenergico a lunga durata d'azione che produce il rilassamento della muscolatura liscia bronchiale in pazienti con ostruzioni reversibili delle vie respiratorie; il glicopirronio, infine, è un antagonista ad alta affinità e lunga durata d'azione del recettore muscarinico (anticolinergico) usato per via inalatoria come trattamento broncodilatatore.
<b>Farmaco innovativo (ai sensi della determina n. 1535/2017)</b>	No
<b>Accesso al Fondo (ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017)</b>	No
<b>Farmaco orfano</b>	No
<b>Classificazione ai fini della rimborsabilità</b>	A
<b>Classificazione ai fini della fornitura</b>	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti operanti presso strutture identificate dalle regioni e dotati della strumentazione e della competenza necessaria per effettuare ed interpretare indagini di secondo livello (RRL).
<b>Nota AIFA</b>	No
<b>PT/PHT</b>	Piano terapeutico (asma), <b>Allegato 1</b>
<b>Prezzo Ex-factory (IVA esclusa)</b>	A.I.C. n. 045489022 (87 mcg/5 mcg/9 mcg - soluzione pressurizzata per inalazione – 1 inalatore per 120 erogazioni): <b>49,11 €</b> ; A.I.C. n. 045489073 (172 mcg/5 mcg/9 mcg - soluzione pressurizzata per inalazione - 1 inalatore per 120 erogazioni): <b>46,37 €</b> .
<b>Ulteriori condizioni negoziali</b>	/
<b>Registro AIFA</b>	No
<b>Il principio attivo è già autorizzato per altre indicazioni? (verifica centri già autorizzati)</b>	Sì, terapia di mantenimento in pazienti adulti affetti da BPCO (nota 99). Sono stati autorizzati alla prescrizione i medici specialisti e le Unità Operative già identificate con D.G.R. 8.10.2018, n. 1451: -pneumologi ospedalieri ed ambulatoriali delle strutture pubbliche e private accreditate, -internisti operanti nelle U.O.C. di Medicina Interna, -geriatri operanti nelle U.O.C. di Geriatria, -allergologi operanti nelle U.O.C. di Pneumologia, Medicina Interna e Geriatria. (DGR n.6/2019) - Casa di Cura Villa Berica-Area Medica e Area Riabilitativa (DGR n.118/2020)

Sono presenti altri farmaci già autorizzati per la stessa patologia?	Sì, Enerzair breezhaler. Decreto n. 170 del 12.12.2022. <b>Allegato 2</b>
È presente una Rete di patologia o Centri specializzati deliberati dalla RVE?	No
Sono presenti requisiti specifici dei centri nel trattamento della patologia?	Secondo Determina: strutture dotate della strumentazione e della competenza necessaria per effettuare e interpretare indagini di secondo livello.
Sono presenti Linee di indirizzo/Raccomandazioni regionali con competitor o nella medesima indicazione (parere sulla necessità di aggiornamento)?	Decreto n. 85 del 9 luglio 2018 - Linee di indirizzo regionali per la gestione farmacologica dell'asma grave non controllato (da aggiornare).
Sono previste altre modalità particolari di allestimento/somministrazione/conservazione?	No
Sintesi degli studi registrativi	<b>(Allegato 3)</b>
<b>Place in therapy</b>	<p>Il nuovo documento internazionale GINA 2022 individua due diversi percorsi nella progressione del trattamento farmacologico per l'asma, che si differenziano per il farmaco utilizzato per il sollievo dei sintomi (reliever):</p> <p>Track 1: ICS a basse dosi/formoterolo al bisogno negli step 1 e 2, poi regolarmente (a dosi diverse) e al bisogno negli step 3, 4 e 5.</p> <p>Track 2: ICS al bisogno (+SABA) o ICS regolare (+SABA al bisogno) negli step 1 e 2, poi ICS/LABA diverso dal formoterolo (a dosi diverse di ICS) + SABA al bisogno, negli step 3, 4 e 5.</p> <p>Il percorso 1 viene individuato come preferenziale per la maggiore efficacia di questa strategia sulla prevenzione delle gravi riacutizzazioni, a sostanziale parità di efficacia sui sintomi quotidiani.</p> <p>L'impiego di LAMA come terapia add-on viene presa in considerazione come scelta alternativa nello step GINA 4 e come una tra le opzioni preferenziali nei pazienti adulti classificati nello step GINA 5. L'impiego di ICS/LABA/LAMA mediante erogatore unico è raccomandata per i pazienti di età <math>\geq 18</math> aa per i quali non venga raggiunto un adeguato controllo nonostante una terapia ottimizzata con medie/alte dosi di ICS-LABA. Le specialità attualmente rimborsate, a base di ICS/LABA/LAMA in associazione preconstituita in erogatore unico sono: Enerzair breezhaler e Trimbrow.</p> <p>[<a href="https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf">https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf</a>]</p>
<b>Stima dei pazienti in Regione Veneto</b>	<b>Allegato 5</b>
<i>Indicazioni della CTRF</i>	

**Allegato 1:** Piano Terapeutico per la prescrizione di Trimbow nel trattamento dell'asma

**Piano Terapeutico per la prescrizione di TRIMBOW**

(beclometasone dipropionato/formoterolo fumarato diidrato/glicopirronio bromuro in associazione fissa) nel trattamento dell'ASMA

Da compilarsi ai fini della rimborsabilità da parte degli specialisti operanti presso strutture identificate dalle Regioni e dotati della strumentazione e della competenza necessaria per effettuare e interpretare indagini di secondo livello e da consegnare al paziente in formato cartaceo.

Azienda Sanitaria:	_____
Unità Operativa:	_____
Nome e cognome del medico prescrittore:	_____
Recapito telefonico:	_____
Paziente (nome, cognome):	_____
Data di nascita:	____/____/____
Sesso:	M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>
Codice Fiscale:	_____
Indirizzo:	_____
Recapiti telefonici:	_____
ASL di Residenza:	_____
Medico di Medicina Generale:	_____
Durata (anni) di malattia (solo alla 1° prescrizione):	_____

**Indicazione rimborsata:** terapia di mantenimento dei pazienti adulti con diagnosi di asma, per i quali l'associazione di un beta2-agonista a lunga durata d'azione e una dose media oppure elevata di corticosteroidi, non consenta un controllo adeguato dei sintomi, laddove siano soddisfatte, alla prima prescrizione, tutte le condizioni di seguito riportate:

- Paziente con diagnosi conclamata di asma grave che presenti una persistente limitazione del flusso (PAL) dopo 15 minuti dalla somministrazione di 400 mcg di salbutamolo documentata da tutti i seguenti parametri:
  - un valore di FEV1  $\leq$  80% del predetto;
  - un rapporto FEV1/FVC  $\leq$  0,7
  
- Paziente con almeno due riacutizzazioni negli ultimi 12 mesi o almeno una riacutizzazione che abbia richiesto un ricovero ospedaliero nonostante la terapia con LABA/ICS alle massime dosi tollerate.



<input type="checkbox"/> PRIMA PRESCRIZIONE	<input type="checkbox"/> PROSECUZIONE DI TERAPIA
Dosaggio	Posologia
<input type="checkbox"/> Beclometasone dipropionato/formoterolo fumarato diidrato/glicopirronio da 87 µg/5 µg /9 µg.	2 erogazioni due volte al giorno.
<input type="checkbox"/> Beclometasone dipropionato/formoterolo fumarato diidrato/glicopirronio da 172 µg/5 µg/ 9 µg.	2 erogazioni due volte al giorno.

**NB. Per entrambi i dosaggi del farmaco, le dosi indicate sono anche le dosi massime raccomandate.**

Validità del Piano terapeutico: \_\_\_\_\_ mesi

La validità massima del Piano Terapeutico è di dodici mesi, oltre i quali sarà possibile rinnovare la prescrizione compilando un nuovo Piano Terapeutico.

La prescrizione va effettuata in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).

Data valutazione: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Data scadenza PT: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Timbro e firma del medico prescrittore

\_\_\_\_\_

**Allegato 2:** Centri autorizzati Enerzair con Decreto n. 170 del 12.12.2022

<b>AULSS/AO/IRCCS</b>	<b>Struttura autorizzata</b>	<b>Sede</b>
ULSS 1 Dolomiti	UOC Pneumologia	Belluno
ULSS 2 Marca Trevigiana	UOC Pneumologia	Treviso
ULSS 3 Serenissima	UOC Pneumologia	Mestre
ULSS 5 Polesana	UOC Pneumologia	Rovigo
ULSS 6 Euganea	UOC Pneumologia	Ospedale Cittadella
ULSS 7 Pedemontana	UOC Pneumologia	Bassano del Grappa
ULSS 8 Berica	UOC Pneumologia	Vicenza
ULSS 9 Scaligera	UOS Fisiopatologia Respiratoria	Villafranca
AOUP	UOC Fisiopatologia Respiratoria	Padova
AOUVR	USD Allergologia	Verona

### Allegato 3: Studi clinici registrativi

Studio	Popolazione inclusa	Endpoint primario	Controllo	Efficacia	Sicurezza
TRIMARAN (NCT02676076): studio di fase 3, randomizzato a due bracci di trattamento, in doppio cieco, durata 52 settimane [1].	N = 1155 (n=579 Trimbow -BDP/FF/GB 100/6/12.5 µg 2 puff bid- e n=576 Foster-BDP/FF 100/6 µg 2 puffs bid-). Criteri di inclusione: -età ≥ 18; - diagnosi di asma da almeno un anno; - sintomatologia asmatica (punteggio ACQ-7 ≥1,5) nonostante la terapia con ICS a dose media associato a LABA; - storia di riacutizzazioni nell'anno precedente; -FEV1 pre somministrazione di broncodilatatore ≤80%, test di reversibilità positivo.	-ΔFEV <sub>1</sub> pre-dose alla sett. 26	associazione ICS/LABA a medie dosi di ICS	Entrambi gli endpoint co-primari sono stati raggiunti, con una differenza media aggiustata tra i due trattamenti del FEV <sub>1</sub> di 57 mL (p=0,008) in favore della tripla terapia e una riduzione significativa del 15,4% (p=0,033) del tasso di riacutizzazioni moderate-gravi con BDP/FF/GB rispetto a BDP/FF.	La percentuale di pazienti con eventi avversi (ADR) o eventi avversi gravi è risultata sovrapponibile fra BDP/FF/GB (74,8% e 4,9%, rispettivamente) vs BDP/FF (79,3% e 3,8%, rispettivamente). Le ADR più frequenti sono state: riacutizzazione di asma, rinofaringite, cefalea e infezioni dell'apparato respiratorio. Si è verificato un episodio di fibrillazione atriale di intensità moderata in un paziente trattato con Trimbow 100/6/12.5 con storia medica di ipertensione arteriosa. La reazione avversa non ha portato a discontinuazione del trattamento.
TRIGGER (NCT02676089): studio di fase 3, multicentrico randomizzato a tre bracci di trattamento, in doppio cieco, durata 52 settimane [1].	N = 1437. Randomizzazione secondo uno schema 2:2:1 (n=573 Trimbow -BDP/FF/GB 200/6/12.5 µg, 2 puff bid; n=576 Foster -BDP/FF 200/6 µg, 2 puffs bid- e n=288 Foster -BDP/FF 200/6 µg, 2 puffs bid + Spiriva-Respimat -Tiotropio 2,5 µg, 2 puffs-). Criteri di inclusione: -età ≥ 18; - diagnosi di asma da almeno un anno; - sintomatologia asmatica (punteggio ACQ-7 ≥1,5) nonostante la terapia con ICS a dose alta associato a LABA; - storia di riacutizzazioni nell'anno precedente; -FEV1 pre somministrazione di broncodilatatore ≤80%, test di reversibilità positivo.	- ↓ tasso di riacutizzazioni asmatiche moderate o gravi alla sett. 52	associazione ICS/LABA ad alte dosi di ICS -oppure- associazione ICS/LABA ad alte dosi di ICS + Tiotropio	L' endpoint co-primario relativo alla variazione del FEV <sub>1</sub> pre-dose alla sett. 26 è stato raggiunto, con una differenza media aggiustata tra i bracci BDP/FF/GB e BDP/FF di 73 mL (p=0,003). Vi è stata inoltre una riduzione numerica nel tasso annuale di riacutizzazioni moderate o gravi rispetto a BDP/FF, ma questo effetto non ha raggiunto la significatività statistica (p = 0,11).  Nel confronto tra la tripla associazione in unico inalatore vs la corrispondente dose di BDP/FF + tiotropio non sono emerse differenze significative tra i trattamenti.	La percentuale di pazienti con ADR e con ADR gravi è risultata sovrapponibile in tutti i gruppi trattati rispettivamente con BDP/FF/GB (71,8% e 4,9%), BDP/FF (77,3% e 5,8%) e BDP/FF + tiotropio (73,2% e 5,2%). Le ADR più frequenti sono state: riacutizzazione di asma, rinofaringite, cefalea e infezioni dell'apparato respiratorio. Un paziente in trattamento con Trimbow 200/6/12.5 ha riportato una ADR seria di intensità moderata di candidiasi esofagea. La reazione ha richiesto trattamento specifico e si è risolta completamente in 39 giorni senza discontinuazione del trattamento con il farmaco in studio.

[1] Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, Papi A, Singh D, Corre S, Zuccaro F, Vele A, Kots M, Georges G, Petruzzelli S, Canonica GW. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32215-9.

**Allegato 5.** Stima dei pazienti in Regione Veneto (stessa analisi utilizzata per precedente istruttoria ENERZAIR)

	<b>Pazienti</b>	Fonte dato
La popolazione maggiorenne residente al 01 Gennaio 2022 in Veneto è pari a 4.102.857 (Fonte: ISTAT)	4.102.857	ISTAT
Prevalenza di asma in Veneto riportata in linee di indirizzo regionali 2018: 3,9% (dato ISTAT)	160.011	ISTAT
Di cui Pazienti con asma grave (3,95%)	6.320	Baldacci e al. 2019; Caminati et al. 2017
Di cui pazienti in trattamento (46,55%)	2.942	Rapporto OsMED . 2013; Rapporto OsMED. 2018
Pazienti non adeguatamente controllati (91,67%)	2.697	Caminati et al. 2017; Corrado A. e al. 2013
Pazienti con $\geq 1$ esacerbazione nell'anno precedente (61,72%)*	<b>1.665</b>	Ditta
<b>*la rimborsabilità è limitata a pazienti con almeno 2 riacutizzazioni</b>		