

## Update over twee tritherapieën in de pneumologie, 5 jaar na hun commercialisering

Twee tritherapieën voor inhalatie met een combinatie van een inhalatiecorticosteroïd (ICS) + een langwerkend  $\beta$ 2-mimeticum (long-acting  $\beta$ 2-agonist: LABA) + een langwerkend anticholinergicum (long-acting muscarinic antagonist: LAMA) werden in 2018 gecommmercialiseerd voor de behandeling van matige tot ernstige COPD die onvoldoende onder controle is met ICS + LABA :

- Beclometason + formoterol + glycopyrronium (Trimbow®) onder vorm van een dosisaërosol (oplossing)
- Fluticason + vilanterol + umeclidinium (Trelegy®) onder vorm van een inhalatiepoeder

De initiële indicatie werd uitgebreid naar andere vormen van COPD en, alleen voor Trimbow®, naar bepaalde vormen van astma.

- Bij **COPD** zijn er geen nieuwe specifieke gegevens voor Trimbow®. Voor Trelegy® wijzen de gegevens op een **grotere werkzaamheid** dan een bitherapie LABA + LAMA in de preventie van **matige tot ernstige exacerbaties**, in het bijzonder **in geval van eosinofilie en exacerbatie in het voorgaande jaar**. De mortaliteit lijkt ook lager, maar dat moet nog worden bevestigd. De gegevens versus een bitherapie ICS + LABA zijn minder overtuigend, met een beperkter effect op exacerbaties en er is geen bijkomende winst aangetoond op de mortaliteit. De resultaten van een Cochrane Review over tritherapieën in het algemeen zijn gelijkaardig, met bovendien een **verbetering van de levenskwaliteit**. De ICS verhogen echter het **risico op pneumonie**.
- Bij **astma** toont Trimbow® een **beperkte daling van het aantal exacerbaties** en een **verminderde nood voor orale corticosteroïden, zonder winst met betrekking tot de levenskwaliteit, symptomen of mortaliteit**, in vergelijking met een bitherapie ICS + LABA.
- Er zijn geen directe vergelijkende gegevens tussen de verschillende tritherapieën. Ze lijken een soortgelijke werkzaamheid te hebben.

### Conclusie van het BCFI, 5 jaar na de commercialisering:

- Vergeleken met een bitherapie lijken tritherapieën de exacerbaties bij een beperkte populatie van patiënten met COPD (Trimbow® en Trelegy®) of astma (Trimbow®) te verminderen.

### Initiële en huidige indicaties

De initiële indicatie voor de tritherapieën Trimbow® en Trelegy® was matige tot ernstige COPD die onvoldoende onder controle is met ICS + LABA.

Sinds hun commercialisering is hun indicatie uitgebreid naar patiënten die onvoldoende onder controle zijn met LABA + LAMA.<sup>1,2</sup>

Voor de specialiteit Trimbow® zijn de extra wijzigingen de volgende :

- nieuwe indicatie: behandeling van astma die onvoldoende onder controle is met ICS (middelhoge of hoge dosis) + LABA met ten minste één exacerbatie in het voorgaande jaar;
- een hogere sterkte, enkel voor gebruik bij astma;
- nieuwe vorm: inhalatiepoeder, voor gebruik bij COPD<sup>1</sup>

### Update over de werkzaamheid

#### COPD

Beclometason + formoterol + glycopyrronium (Trimbow®)

Er zijn geen nieuwe studies gevonden volgens onze methodologie.

Fluticason + vilanterol + umeclidinium (Trelegy®)

**In een RCT (IMPACT<sup>3</sup>) werd het effect van de tritherapie fluticason + vilanterol + umeclidinium (ICS + LABA + LAMA) geëvalueerd versus fluticason + vilanterol (ICS + LABA) of umeclidinium + vilanterol (LAMA**

+ LABA) gedurende 52 weken bij patiënten met matige tot ernstige COPD met ten minste één exacerbatie in het voorgaande jaar.

- **Incidentie matige tot ernstige exacerbaties per jaar** (primair eindpunt): tritherapie is iets **werkzamer dan bitherapie**.
  - Tritherapie versus ICS + LABA: 0,91 exacerbaties per jaar versus 1,07, RR 0,85; 95%-BI 0,80 tot 0,90; 15% verschil.
  - Tritherapie versus LAMA + LABA: 0,91 exacerbaties per jaar versus 1,21, RR 0,75; 95%-BI 0,70 tot 0,81; 25% verschil.

**All-cause mortaliteit:** een secundaire analyse van de IMPACT-studie toont een **lagere mortaliteit met de tritherapie dan met LAMA + LABA**: 2,4% versus 3,2%, HR 0,72 (95%-BI 0,53 tot 0,99), maar de resultaten versus ICS + LABA zijn niet statistisch significant (2,4% versus 2,6%).<sup>4</sup>

#### Tritherapieën in het algemeen

- Een Cochrane Review (van Geffen 2023<sup>5</sup>) groepeerde een aantal initiële en recentere studies die de werkzaamheid van tritherapieën versus LABA + LAMA beoordeelden.
  - 4 studies: 3 studies van 52 weken en 1 van 24 weken. In totaal n = 15.412 personen met een gemiddelde leeftijd van 65 jaar, met meestal symptomatische COPD, een ESW < 50% en minstens één matige tot ernstige exacerbatie in het voorgaande jaar.
  - **Daling van het aantal matige tot ernstige exacerbaties:** RR 0,74; 95%-BI 0,67 tot 0,81 (**lage graad van zekerheid**); in absolute cijfers: 0,46 tot 1,08 matige tot ernstige exacerbaties/jaar (tritherapie) versus 0,59 tot 1,42 (LABA + LAMA). De werkzaamheid lijkt **hoger bij eosinofilie** ( $\geq 150/\mu\text{l}$  in 3 studies en  $\geq 200/\mu\text{l}$  in 1 studie): RR 0,67; 95%-BI 0,60 tot 0,75.
  - **Daling van het aantal ernstige exacerbaties:** RR 0,75; 95%-BI 0,67 tot 0,84 (**lage graad van zekerheid**); in absolute cijfers: 0,07 tot 1,14 ernstige exacerbaties/jaar (tritherapie) versus 0,09 tot 0,19 (LABA + LAMA).
  - **Klinisch relevante verbetering van de levenskwaliteit** (verschil van minstens 4 punten volgens de SGRQ-score): 42,4% vs. 35,3%, OR 1,35; 95%-BI 1,26 tot 1,45 (**hoge graad van zekerheid**), wat overeenkomt met 71 personen met een verbeterde levenskwaliteit per 1000 behandelde personen.
  - **Daling van de all-cause mortaliteit:** 1,4% vs. 2%, OR 0,70; 95%-BI 0,54 tot 0,90 (**lage graad van zekerheid**), wat overeenkomt met 6 overlijdens minder per 1000 behandelde personen.
  - Resultaten onder de drempel van klinische relevantie voor een andere dyspneu-meetscore en voor de ESW.
- Een cohortstudie<sup>6,7</sup> waarin tritherapieën versus LABA + LAMA-bitherapieën bij COPD werden beoordeeld, stelde geen verschil vast wat betreft het aantal matige tot ernstige exacerbaties. In die studie had slechts 20% van de patiënten minstens 2 exacerbaties doorgemaakt in het voorgaande jaar, wat een minder ernstig zieke populatie vertegenwoordigt dan in de andere hier aangehaalde studies. Uit subgroepanalyses bleek echter dat tritherapieën werkzamer waren bij patiënten met eosinofilie of frequente exacerbaties.

## Astma

### Beclometason + formoterol + glycopyrronium (Trimbow®)

- In 2021 werd de associatie beclomethason + formoterol + glycopyrronium goedgekeurd voor de behandeling van astma bij volwassenen op basis van de TRIGGER- en TRIMARAN-studies (zie Folia september 2020 en Folia oktober 2021). Alleen de TRIMARAN-studie toonde een (klein) voordeel op het aantal exacerbaties ten opzichte van ICS + LABA-bitherapieën: 1,8 versus 2,2, dit kwam overeen met één exacerbatie minder over een periode van 3 jaar behandeling.
- Specifiek voor astma werd ook een hogere sterkte (enkel het ICS) op de markt gebracht, gebaseerd op de TRIGGER-studie, die nochtans geen enkele winst had aangetoond op exacerbaties vergeleken met een associatie ICS + LABA (zie Folia september 2020 en Folia oktober 2021).

#### Tritherapieën in het algemeen

- In een systematische review met meta-analyse (Kim 2021<sup>8</sup>) werd het effect geëvalueerd van het toevoegen van een LAMA aan een CSI + LABA-bitherapie **ten opzichte van een CSI + LABA-bitherapie**.
  - 20 RCT's, n = 11.894 volwassenen en kinderen vanaf 6 jaar met matige tot ernstige astma, gebruik van tiotropium in een apart hulpmiddel voor de kinderen. De meeste gegevens zijn afkomstig uit studies met een duur van 24 tot 52 weken.
  - **Lichte daling van het risico op ernstige exacerbatie**: 0,35 ernstige exacerbaties per jaar versus 0,41, RR 0,83; 95%-BI 0,77 tot 0,90 (hoge graad van zekerheid).
  - **Klinisch niet relevante verbetering van de astmacontrole**: gemiddeld verschil van 0,04 punt op een schaal van 0 tot 6. Een klinisch relevant verschil wordt gedefinieerd door een verbetering van minstens 0,5 punt.
  - **Geen winst met betrekking tot de levenskwaliteit of mortaliteit** (hoge graad van zekerheid).
- In een Cochrane Review (Oba 2022<sup>9</sup>, 17 studies, n = 17.161) werd ook de werkzaamheid van tritherapieën geëvalueerd ten opzichte van ICS + LABA gedurende gemiddeld 26 weken bij volwassenen en adolescenten met niet-gecontroleerde astma.
  - **Vermindering van exacerbaties die het gebruik van orale corticosteroïden (OCS) vereisen** met middelhoge of hoge doses van een tritherapie ten opzichte van middelhoge doses ICS + LABA (HR 0,84; 95%-BI 0,71 tot 0,99). De daling was groter bij personen met antecedenten van exacerbaties in het voorgaande jaar (HR 0,69; 95%-BI 0,58 tot 0,82, hoge graad van zekerheid).
  - Er was geen verschil wat betreft ziekenhuisopnames.
  - **Er was geen of weinig klinisch relevant verschil voor symptomen of levenskwaliteit** ten opzichte van een bitherapie.

## Update over ongewenste effecten

### COPD

#### Pneumonie

- De Cochrane Review van 2023<sup>3</sup> bevestigt een risico op pneumonie met tritherapieën versus LABA + LAMA: 18 extra pneumonieën per 1000 personen behandeld met een tritherapie: 3,3% versus 1,9%, OR 1,74; 95%-BI 1,39 tot 2,18 (matige graad van zekerheid).
- De cohortstudie Suissa 2020<sup>10</sup> toont hetzelfde resultaat: 4% pneumonieën voor tritherapieën versus 2% voor de bitherapie LABA + LABA.

#### Cardiovasculaire veiligheid

- Het cardiovasculaire veiligheidsprofiel van de bi- en tritherapieën met umeclidinium en vilanterol werd geëvalueerd tijdens een studie van 52 weken bij COPD-patiënten met een risico op exacerbatie, van wie de meesten minstens één cardiovasculaire risicofactor hadden. Ten opzichte van fluticason + vilanterol kwamen cardiovasculaire events, met inbegrip van ernstige events, niet vaker voor met bi- of tritherapie.<sup>11</sup>

### Astma

- De systematische review Kim 2021<sup>8</sup> rapporteert meer symptomen van droge mond en dysfonie bij gebruikers van tritherapie in vergelijking met ICS + LABA.

## Standpunt van de richtlijnen

### COPD

- Volgens GOLD 2024 kan een tritherapie worden voorgesteld aan patiënten uit groep E ( $\geq 2$  matige exacerbaties in het voorgaande jaar of  $\geq 1$  exacerbatie met ziekenhuisopname tot gevolg) met een eosinofilie  $\geq 300/\mu\text{L}$ .<sup>12</sup>

### Astma

- Volgens GINA 2024 kan het toevoegen van een LAMA aan een bitherapie ICS + LABA overwogen worden voor patiënten bij wie de astma slecht onder controle blijft ondanks het correcte gebruik van

een middelhoge of hoge dosis ICS + LABA.<sup>12</sup>

## Conclusie van het BCFI

- Voor bepaalde categorieën van patiënten met **COPD** lijkt de rol van ICS enigszins in eer te zijn hersteld.
  - De tritherapieën ICS + LABA + LAMA lijken iets werkzamer dan de bitherapieën LABA + LAMA
    - om de matige tot ernstige exacerbaties te verminderen, in het bijzonder bij patiënten met eosinofilie en exacerbaties in het voorgaande jaar;
    - ze lijken ook de levenskwaliteit te verbeteren;
    - ze lijken ook de mortaliteit te verminderen maar dat moet nog worden bevestigd omdat dit een secundair eindpunt was in de studies.
  - De gegevens versus ICS + LABA zijn minder overtuigend, met een beperkter effect op exacerbaties en geen bijkomende winst aangetoond op mortaliteit.
  - Het wordt bevestigd dat het toevoegen van een ICS een verhoogd risico op pneumonie met zich meebrengt.
- Bij **astma** (indicatie voor Trimbrow® maar niet voor Trelegy®),
  - lijkt de **winst beperkt** wat betreft het verminderen van **exacerbaties** ten opzichte van de optimalisatie van een ICS + LABA-bitherapie.
  - Een tritherapie kan **de nood voor behandeling met orale corticosteroïden** tijdens een exacerbatie verminderen.
  - Er is **geen winst** met betrekking tot de **levenskwaliteit, symptomen of mortaliteit**.
- Er zijn geen directe vergelijkende gegevens tussen de verschillende tritherapieën. Indirecte vergelijkingen suggereren een gelijkaardige werkzaamheid.

## Bronnen

- 1 Trimbrow : EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorisation geraadpleegd op 14 augustus 2024
- 2 Trelegy Ellipta : EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorisation geraadpleegd op 14 augustus 2024
- 3 N Engl J Med 2018;378:1671-80. DOI:10.1056/NEJMoa1713901
- 4 Am J Respir Crit Care Med Vol 201, Iss 12, pp 1508–1516, Jun 15, 2020
- 5 van Geffen\_WH, Tan\_DJ, Walters\_JAE, Walters\_EH. Inhaled corticosteroids with combination inhaled long-acting beta2-agonists and long-acting muscarinic antagonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023, Issue 12. Art. No.: CD011600. DOI: 10.1002/14651858.CD011600.pub3.
- 6 Comparative Effects of LAMA-LABA-ICS vs LAMA-LABA for COPD. Cohort Study in Real-World Clinical Practice. Suissa S et al. CHEST 2020; 157(4):846-855. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.11.007>
- 7 Is Triple Therapy Better than Dual Long-Acting Bronchodilators for COPD patients? N Engl J Med J Journal Watch April 14, 2020.
- 8 JAMA. doi:10.1001/jama.2021.7872
- 9 Oba\_Y, Anwer\_S, Maduke\_T, Patel\_T, Dias\_S. E#ectiveness and tolerability of dual and triple combination inhaler therapies compared with each other and varying doses of inhaled corticosteroids in adolescents and adults with asthma: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022, Issue 12. Art. No.: CD013799. DOI: 10.1002/14651858.CD013799.pub2.
- 10 Comparative Effects of LAMA-LABA-ICS vs LAMA-LABA for COPD Cohort Study in Real-World Clinical Practice. Suissa S et al. CHEST 2020; 157(4):846-855. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.11.007>
- 11 Single-inhaler triple therapy fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus fluticasone furoate/vilanterol and umeclidinium/vilanterol in patients with COPD: results on cardiovascular safety from the IMPACT trial. Day et al. Respiratory Research (2020) 21:139. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01398-w>
- 12 <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>
- 13 <https://ginasthma.org/2024-report/>

## Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

### Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.