



(21023) TRIMBOW, Chiesi SA

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 01. August 2020

1 Zulassung Swissmedic

TRIMBOW wurde von Swissmedic per 06. Mai 2020 mit folgender Indikation zugelassen:

„Zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) mit ≥ 1 Exazerbation in den letzten 12 Monaten, die unter einer Kombination mit einem inhalierten Kortikosteroid und einem lang wirksamen Beta-2-Agonisten oder einer Kombination mit einem lang wirkenden Beta-2-Agonisten und einem lang wirkenden Muskarin-Antagonisten nicht ausreichend eingestellt sind (siehe Eigenschaften/Wirkungen für Ergebnisse zu COPD-Symptomen und Exazerbationen).“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

TRIMBOW als Dreifach-Fixkombination für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer COPD enthält Beclometasondipropionat, Formoterol und Glycopyrronium in einer Lösungszubereitung, die in einem Aerosol mit extrafeinen Partikeln und einer gemeinsamen Deposition der drei Einzelwirkstoffe resultiert.

Beclometasondipropionat ist ein ICS (inhalatorisches Glukokortikoid), welches bei inhalativer Anwendung in den empfohlenen Dosen eine entzündungshemmende Wirkung in der Lunge hat. Glukokortikoide werden häufig zur Unterdrückung der Entzündung bei chronischen entzündlichen Atemwegserkrankungen wie COPD eingesetzt. Ihre Wirkung beruht auf der Bindung an Glukokortikoid-Rezeptoren im Zytoplasma, was zu einer verstärkten Transkription von Genen führt, die für antiinflammatorische Proteine kodieren.

100 Mikrogramm Beclometasondipropionat der extrafeinen Formulierung von TRIMBOW entsprechen 250 Mikrogramm Beclometasondipropionat einer Formulierung ohne extrafeine Partikel.

Formoterol ist ein selektiver LABA (long-acting- β -2-agonist) Beta-2-adrenerger Agonist d.h. ein β -2-Sympathomimetikum mit langer Wirkdauer, das bei Patienten mit reversibler Obstruktion der Atemwege eine Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur bewirkt. Die bronchodilatatorische Wirkung setzt rasch innerhalb von 1-3 Minuten nach Inhalation ein und hält nach Gabe einer Einzeldosis 12 Stunden lang an.

Glycopyrronium ist ein hochaffiner LAMA (Long Acting Muscarinic Antagonist) langwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist (Anticholinergikum), der als inhalative bronchialerweiternde Therapie bei COPD eingesetzt wird. Die Wirkung von Glycopyrronium beruht auf einer Blockade der bronchokonstriktiven Wirkung von Acetylcholin auf die Zellen der glatten Atemwegsmuskulatur und der daraus folgenden Weitung der Atemwege.

Das lang wirksame Anticholinergikum Glycopyrronium weist eine Wirkdauer von bis 24 Stunden auf.

Bundesamt für Gesundheit BAG

Schwarzenburgstrasse 157, 3003 Bern
Postadresse: 3003 Bern
Tel. +41 58 462 90 35

<https://www.bag.admin.ch>



COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) gehört zur Gruppe der obstruktiven Ventilationsstörungen und beinhaltet eine Kombination aus chronisch-obstruktiver Bronchitis- verbunden mit Husten, vermehrtem Auswurf und Atemnot, zunächst bei Belastung, später auch in Ruhe - und Lungenemphysem (irreversible Zerstörung des distalen Lungengewebes der Endbronchiolen).

Die mit Abstand häufigste Ursache von COPD ist Zigarettenrauchen. Aber auch Nichtraucher können erkranken, z.B. aufgrund von Staub und Schadstoffen bei der Arbeit in Landwirtschaft und Industrie.

Zur Behandlung der COPD sind in der Schweiz neben diversen Monopräparaten bereits verschiedene Kombinationspräparate mit einem Anticholinergikum (LAMA) und einem β -2-Agonisten (LABA):

ANORO (Umeclidinium (LAMA), Vilanterolum (LABA)),

SPIOLTO (Olodaterolum (LABA); Tiotropium(LAMA)),

ULTIBRO (Indacaterolum (LABA), Glycopyrronium 50 mcg (LAMA))

sowie mit einem β -2-Agonisten (LABA) und einem Glukokortikoid (ICS):

RELVAR (Fluticasoni furoas, Vilanterolum)

SERETIDE (Salmeterolum, Fluticasoni-17 propionas)

SYMBICORT (Budesonidum, Formoteroli fumaras dihydricus (2:1))

VANNAIR (Budesonidum, Formoteroli fumaras dihydricus (2:1))

zugelassen.

Dazu eine Dreifachtherapie (LABA, LAMA, ICS)

TRELEGY Ellipta (Fluticasoni furoas (ICS), Umeclidinium (LAMA), Vilanterolum(LABA))

Wenn trotz maximaler Inhalationsdosen diese Patienten immer noch häufig exazerbieren, kann der zusätzliche Einsatz des in der SL gelisteten entzündungshemmenden Phosphodiesterasehemmers Roflumilast (DAXAS) oder des Antibiotikums Azithromycin (ZITHROMAX und Generika) erwogen werden.

Das Phase-III-Programm von TRIMBOW umfasste drei 12-Monats-Studien (TRILOGY, TRINITY und TRIBUTE) mit insgesamt 2529 randomisierten Patienten mit schwer bis sehr schwer eingeschränkter Lungenfunktion (FEV1 <50%). Alle eingeschlossenen Patienten hatten eine hohe Symptombelastung (COPD Assessment Test [CAT] ≥ 10) und eine Exazerbationsvorgeschichte (≥ 1 Exazerbation im Vorjahr).

TRISTAR war eine 26-wöchige aktiv kontrollierte unverblindete Studie (1157 randomisierte Patienten), in der TRIMBOW mit einer freien Kombination, bestehend aus einer Fixkombination aus Fluticason/Vilanterol 92/22 Mikrogramm Pulver zur Inhalation (eine Inhalation einmal täglich) plus Tiotropium 18 Mikrogramm Hartkapsel mit Pulver zur Inhalation (eine Inhalation einmal täglich), verglichen wurde.

Studie 1 - TRIPLE 5 CCD-1207-PR-009 (NCT01917331)

Singh et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet. 2016 Sep 3;388(10048):963-73.

Design

2-armige aktiv kontrollierte, doppelblinde, randomisierte Phase III, Multicenter Studie über 52 Wochen. 1368 randomisierte Patienten. Randomisierung 1:1.

Patienten mit klinischer Diagnose einer COPD mit stark bis sehr stark eingeschränkter Lungenfunktion (FEV1 kleiner als 50 % des Normwerts). Die Patienten gehören alle in Gruppe D nach damals gültigem GOLD Dokument.

Run-in Phase über 2 Wochen, in der alle Patienten Beclometasondipropionat und Formoterol 100/6 erhielten.

Die Mehrheit der Patienten nahm bei Studienbeginn eine Doppeltherapie mit ICS/LABA ein: 73,7% in der Gruppe mit FOSTER und 71,6% in der Gruppe mit TRIMBOW.

Stratifizierung unter anderem nach Stärke der Einschränkung der Lungenfunktion (d.h. Post-Bronchodilatator FEV1 bei Screening $<30\%$ oder $\geq 30\%$ des prognostizierten Normalwertes).

Schwere Exazerbation ist definiert als Exazerbation, die zu einem Krankenhausaufenthalt oder zum Tod führt.

Wichtigste Einschlusskriterien

- Patient/innen ≥ 40 Jahre;
- Patienten Diagnose COPD (gemäss GOLD, Überarbeitung 2013) mindestens 12 Monate vor dem Screening;
- Raucher oder Ex-Raucher, die mindestens 6 Monate vor dem Screeningbesuch mit einer Rauchergeschichte von mindestens 10 Packungsjahren (Packungsjahre = [Anzahl der Zigaretten pro Tag x Anzahl der Jahre]/20) mit dem Rauchen aufgehört haben;
- Ein Post-Bronchodilatator FEV1 $<50\%$ des Normalwertes und ein Post-Bronchodilatator FEV1/FVC $<0,7$, innerhalb von 30 Minuten nach 4 Zügen (4 x 100 µg) Salbutamol;
- mindestens eine mittelschwere bis schwere Exazerbation in den 12 Monaten vor dem Screening. Die COPD-Exazerbation wurde wie folgt definiert: Eine anhaltende Verschlechterung des Zustands des Patienten (Dyspnoe, Husten und/oder Sputumproduktion/-purulenz) aus dem stabilen Zustand und über die normalen alltäglichen Schwankungen hinaus, die akut eintritt und eine Änderung der regelmässigen Medikation bei einem Patienten mit zugrunde liegender COPD erfordert, die die Verschreibung von systemischen Kortikosteroiden und/oder Antibiotika oder die Notwendigkeit einer Krankenhausbehandlung einschliesst. Auch dokumentierte Besuche in einer Notaufnahme aufgrund einer COPD-Verschlimmerung wurden als akzeptabel angesehen, um dieses Kriterium zu erfüllen;
- Patienten unter Doppeltherapie für mindestens 2 Monate vor dem Screening mit entweder:
 - o ICS/ inhalierter LABA oder;
 - o ICS/ inhalierter LAMA oder;
 - o inhalierter LABA und inhalierter LAMA oder;
 - o Patienten unter Monotherapie mit einem LAMA für mindestens 2 Monate vor dem Screening;
- Symptomatische Patienten beim Screening mit einem COPD Assessment Test CAT-Score ≥ 10 ;
- Symptomatische Patienten beim Screening mit einem Baseline Dyspnoe Index BDI-Fokal-Score ≤ 10 .

Wichtigste Ausschlusskriterien:

- Patienten mit Trippeltherapie vor Studieneinschluss
- Diagnose von Asthma oder Vorgeschichte von allergischer Rhinitis oder Atopie
- Patienten, bei denen die folgenden Medikamente eingesetzt werden müssen:
 - o a. Systemische Steroide in den 4 Wochen vor dem Screening;
 - o b. Eine Antibiotika-Kur länger als 7 Tage in den 4 Wochen vor dem Screening;
 - o c. Phosphodiesterase (PDE)-4-Inhibitoren in den 4 Wochen vor dem Screening;
 - o d. Verwendung von Antibiotika für eine Infektion der unteren Atemwege (z.B. Lungenentzündung) in den 4 Wochen vor dem Screening;
- COPD-Exazerbation, die die Verschreibung von systemischen Kortikosteroiden und/oder Antibiotika oder einen Krankenhausaufenthalt während der Run-in Periode oder 4 Wochen vor dem Screening erfordert.

Intervention

TRIMBOW 100/6/12.5 zwei Inhalationen zweimal täglich → n=687

FOSTER (Beclometasondipropionat und Formoterol 100/6) zwei Inhalationen zweimal täglich → n=681

Primäre Co-Endpunkte

- Änderung von der Basislinie des Prädosierung FEV1 am Morgen (Forciertes Expirationsvolumen in 1 Sekunde) in Woche 26 in der ITT Gruppe
- Resultat:

Im Vergleich zu einer Fixkombination aus Beclometasondipropionat und Formoterol war die Prädo-
sis FEV1 unter TRIMBOW nach 26 Behandlungswochen in der Differenz um 0.081 L signifikant
verbessert (95% KI 0.052-0.109, $p < 0.001$)

- Änderung von der Basislinie des FEV1 2 Stunden nach Inhalation in Woche 26

Resultat:

Im Vergleich zu einer Fixkombination aus Beclometasondipropionat und Formoterol war die FEV1
2 Stunden nach Inhalation unter TRIMBOW nach 26 Behandlungswochen in der Differenz um
0.117 L signifikant verbessert. (95% KI 0.086-0.147, $p < 0.001$).

- TDI (Transition dyspnoea index) Focal Score in Woche 26.

Der bereinigte mittlere Unterschied zwischen den Behandlungen betrug 0,21 (KI: -0,08; 0,51,
 $p = 0,160$) → statistisch nicht signifikant.

Die Subgruppenanalysen der drei co-primären Endpunkte stimmten weitgehend mit den ITT-Analysen
überein. Eine Ausnahme bildete die Untergruppe mit sehr starker Einschränkung der Lungenfunktion.
Bei diesen Patienten unterschied sich die FEV1-Bewertung vor der Dosis nicht signifikant zwischen
den Behandlungsgruppen.

Sekundäre Endpunkte

- Prädoxis FEV1 an allen weiteren Messpunkten (Woche 4, 12, 26, 40, 52) und gemittelt über die
Behandlungsperiode;
Im Vergleich zu einer Fixkombination aus Beclometasondipropionat und Formoterol war das
Prädoxis FEV1 unter TRIMBOW nach 26 Behandlungswochen in der Differenz um 0,081 L und
nach 52 Behandlungswochen um 0,063 L besser ($p < 0.001$). Über die gesamte Studiendauer um
0,072 L ($p < 0.001$);
- Änderung von der Basislinie des Prädoxis FEV1 ≥ 100 ml in Woche 26 und 52 betrug OR = 2,30
(1,82; 2,91) in Woche 26 bzw. OR = 2,06 (1,62; 2,62) in Woche 52 ($p < 0,001$);
- Im Vergleich zu einer Fixkombination aus Beclometasondipropionat und Formoterol war die FEV1
2 Stunden nach Inhalation unter TRIMBOW nach 26 Behandlungswochen in der Differenz um
0,117 L und nach 52 Behandlungswochen um 0,103 L verbessert ($p < 0.001$).
- Änderung von der Basislinie des FEV1 2 Stunden nach Inhalation an allen weiteren Messpunk-
ten;
- TDI focal Score bei allen Klinikbesuchen und TDI Antwort (eine Focal Score von 1 oder mehr
wurde als minimale klinisch wichtige Differenz festgelegt) in Woche 26 und 52;
Der bereinigte mittlere Unterschied zwischen den Behandlungen in Woche 52 betrug 0,21 (KI: -
0,10; 0,53, $p = 0,186$) → statistisch nicht signifikant.
Eine Responder Analyse zeigte, dass ein signifikant höherer Anteil der Patienten nach 26 Wo-
chen mit TRIMBOW eine klinisch signifikante Verbesserung (Focal Score 1 oder höher) zeigte als
unter einer Fixkombination aus Beclometasondipropionat und Formoterol (57% versus 52%;
 $p = 0,027$). Nach 52 Wochen 54% versus 52% ($p = 0,430$).
- SGRQ (St George's Respiratory Questionnaire) total Score bei allen Klinikbesuchen und SGRQ
Antwort (eine Abnahme ≥ 4 wurde als minimale klinisch wichtige Differenz festgelegt) in Woche
26 und 52;
TRIMBOW war Foster hinsichtlich der Verbesserung der Lebensqualität (bestimmt als Gesamt-
score im Saint George Respiratory Questionnaire [SGRQ]) in Woche 4, 12 und 52 überlegen.
Eine Analyse zum klinisch relevanten Ansprechen der Patienten ergab, dass nach 26 Wochen
47% der Patienten unter TRIMBOW und 36% der Patienten unter Foster ($p < 0.001$) und nach 52
Wochen 43% der Patienten unter TRIMBOW und 36% der Patienten unter Foster ($p = 0.014$) eine
klinisch relevante Verbesserung (Reduktion gegenüber dem Ausgangswert um mindestens 4
Punkte) aufwiesen.
- Tage ohne Gebrauch der Notfallmedikation (Salbutamol) und mittlere Anzahl Inhalationen pro
Tag
Die Verwendung von Notfallmedikamenten in Hüben pro Tag war mit TRIMBOW signifikant nied-
riger als bei Foster bis zur 26. Woche; Patienten in der Gruppe mit TRIMBOW hatten einen signi-
fikant höheren Prozentsatz an Tagen ohne Notfallmedikamente als in der Gruppe mit Foster, bis
zur 12. Woche.
- Rate an mittelschweren bis schweren COPD Exazerbation über 52 Wochen Behandlung

Der Anteil der Patienten mit mittelschwerer/schwerer Exazerbationen war mit TRIMBOW (31%) geringer als bei Foster (35%). Die bereinigte jährliche Rate betrug 0,41 für die TRIMBOW-Gruppe und 0,53 für die Foster-Gruppe, mit einem Ratenverhältnis von 0,77 (95% KI 0,65-0,92; p=0,005), was auf eine signifikante Reduzierung der Rate um 23% hinweist.

- Zeit bis zu ersten mittelschweren bis schweren COPD Exazerbation. TRIMBOW führte im Vergleich mit einer Fixkombination aus Beclometasondipropionat und Formoterol zu einer signifikant verlängerten Zeit bis zur ersten Exazerbation (HR 0.80; 95% KI 0.67–0.97 p=0.020).

Studie 2 - TRIPLE 6 CCD-1208-PR-0090 (NCT01911364)

Vestbo J et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet. 2017 May 13;389(10082):1919-1929.

Design

Randomisierte 3-armige aktiv kontrollierte, doppelblinde, doppel-dummy Phase III, Multicenter Studie über 52 Wochen.

In der Studie TRINITY wurde TRIMBOW verglichen mit Tiotropium 18 Mikrogramm Hartkapsel mit Pulver zur Inhalation (eine Inhalation einmal täglich) → Prüfung auf Überlegenheit.

Zusätzlich wurden die Wirkungen verglichen mit einer freien Dreifachkombination, bestehend aus einer fixen Kombination Beclometasondipropionat und Formoterol 100/6 Mikrogramm FOSTER (zwei Inhalationen zweimal täglich) plus Tiotropium 18 Mikrogramm Hartkapsel mit Pulver zur Inhalation (eine Inhalation einmal täglich) → Prüfung auf Nichtunterlegenheit.

Run-in-Phase über 2 Wochen mit Tiotropium.

2691 randomisierte Patienten. Randomisierung 2:2:1.

Die Mehrheit der Patienten nahm bei Studienbeginn eine Doppeltherapie mit ICS/LABA ein: 74,5% in der Gruppe mit FOSTER, 74,7% in der Gruppe mit Tiotropium und 70,4% in der Gruppe mit FOSTER + Tiotropium.

Schwere Exazerbation ist definiert als Exazerbation, die zu einem Krankenhausaufenthalt oder zum Tod führt.

Wichtigste Einschlusskriterien:

- Patient/innen ≥ 40 Jahre;
- Patienten Diagnose COPD (gemäss GOLD, Überarbeitung 2013) mindestens 12 Monate vor dem Screening;
- Raucher oder Ex-Raucher, die mindestens 6 Monate vor dem Screeningbesuch mit einer Rauchvergangenheit von mindestens 10 Packungsjahren (Packungsjahre = [Anzahl der Zigaretten pro Tag x Anzahl der Jahre] / 20) mit dem Rauchen aufgehört haben;
- Ein Post-Bronchodilatator FEV1 <50% des Normalwertes und ein Post-Bronchodilatator FEV1/FVC <0,7, innerhalb von 30 Minuten nach 4 Zügen (4 x 100 µg) Salbutamol;
- mindestens eine mittelschwere bis schwere Exazerbation in den 12 Monaten vor dem Screening. Die COPD-Exazerbation wurde wie folgt definiert: Eine anhaltende Verschlechterung des Zustands des Patienten (Dyspnoe, Husten und/oder Sputumproduktion/-purulenz) aus dem stabilen Zustand und über die normalen alltäglichen Schwankungen hinaus, die akut eintritt und eine Änderung der regelmässigen Medikation bei einem Patienten mit zugrunde liegender COPD erfordert, die die Verschreibung von systemischen Kortikosteroiden und/oder Antibiotika oder die Notwendigkeit einer Krankenhausbehandlung einschliesst. Auch dokumentierte Besuche in einer Notaufnahme aufgrund einer COPD-Verschlimmerung wurden als akzeptabel angesehen, um dieses Kriterium zu erfüllen;
- Patienten unter Doppeltherapie für mindestens 2 Monate vor dem Screening mit entweder:
 - o ICS/ inhalierter LABA oder;
 - o ICS/ inhalierter LAMA oder;
 - o inhalierter LABA und inhalierter LAMA oder;

- Patienten unter Monotherapie mit einem LAMA für mindestens 2 Monate vor dem Screening;
- Symptomatische Patienten beim Screening mit einem COPD Assessment Test CAT-Score \geq 10;

Wichtigste Ausschlusskriterien:

- Patienten mit Trippeltherapie vor Studieneinschluss
- Diagnose von Asthma oder Vorgeschichte von allergischer Rhinitis oder Atopie
- Patienten, bei denen die folgenden Medikamente eingesetzt werden müssen:
 - a. Systemische Steroide in den 4 Wochen vor dem Screening;
 - b. Eine Antibiotika-Kur länger als 7 Tage in den 4 Wochen vor dem Screening;
 - c. Phosphodiesterase (PDE)-4-Inhibitoren in den 4 Wochen vor dem Screening; d. Verwendung von Antibiotika für eine Infektion der unteren Atemwege (z.B. Lungenentzündung) in den 4 Wochen vor dem Screening;
- COPD-Exazerbation, die die Verschreibung von systemischen Kortikosteroiden und/oder Antibiotika oder einen Krankenhausaufenthalt während der Run-in Periode oder 4 Wochen vor dem Screening erfordert.

Stratifizierung unter anderem nach Stärke der Einschränkung der Lungenfunktion (d.h. Post-Bronchodilatator FEV1 bei Screening $<30\%$ oder $\geq 30\%$ des prognostizierten Normalwertes).

Intervention

- TRIMBOW 100/6/12.5 zwei Inhalationen zweimal täglich n=1078
- Tiotropium 18 μ g 1 Kapsel 1x täglich n=1075
- FOSTER Beclometasoni dipropionas 100 mcg, Formoteroli fumaras dihydricus (2:1) 6 mcg zwei Inhalationen zweimal täglich + Tiotropium 18 μ g 1 Kapsel 1x täglich n=538

Primärer Endpunkt

- Häufigkeit mittelschwerer/schwerer Exazerbationen über 52 Wochen

Resultate:

Im Vergleich zu Tiotropium verringerte TRIMBOW die Häufigkeit mittelschwerer/schwerer Exazerbationen über 52 Wochen statistisch signifikant um 20% (Rate: 0.457 versus 0.571 Ereignisse pro Patient pro Jahr. RR 0.80 (95% KI 0.69 - 0.92; $p=0.0025$).

Die Rate an mittelschweren/schweren Exazerbationen war mit TRIMBOW der der freien Kombination von FOSTER und Tiotropium mit 0.45 ähnlich (1.01 [0.85; 1.21], $p=0.89$).

Vorgegebene Subgruppenanalysen zeigen z.B., dass im Vergleich zur Tiotropium-Monotherapie die Wirkung der beiden Dreifachtherapien auf die Exazerbationsrate in den Untergruppen mit höheren Eosinophilen-Konzentrationen grösser war.

Sekundäre Endpunkte

Sekundärer Hauptendpunkt:

- Änderung von der Basislinie des Prädosierung FEV1 am Morgen (Forciertes Expirationsvolumen in 1 Sekunde) in Woche 52
Der bereinigte mittlere Unterschied zwischen den Behandlungen TRIMBOW und Tiotropium in Woche 52 betrug 0,061 L (95% KI 0,037; 0,086; $p<0,0001$).
Die Nichtunterlegenheit von TRIMBOW zu Foster + Tiotropium wurde nachgewiesen mit einem bereinigten mittleren Unterschied zwischen den Behandlungen in Woche 52 von -0.003 L (95% KI - 0.033; 0.027, $p=0.85$) mit einem unteren Wert des Konfidenzniveaus von unter dem definierten Wert von -0.050 L.

Weitere sekundäre Endpunkte:

- Änderung des FEV1-Wertes gegenüber dem Ausgangswert vor der Dosis an allen weiteren Messpunkten (Woche 4, 12, 26, 40, 52) und gemittelt über die Behandlungsperiode;
Im Vergleich zu Tiotropium war die Prä-Dosis FEV1 unter TRIMBOW gemittelt um 0,058 L verbessert (95 KI 0,039; 0,077; $p<0,0001$).
- Änderung von der Basislinie des Prädosierung FEV1 ≥ 100 ml in Woche 26 und 52;

- SGRQ Antwort (eine Abnahme ≥ 4 wurde als minimale klinisch wichtige Differenz festgelegt) in Woche 26 und 52; Odds ratio TRIMBOW vs. Tiotropium: 1.32 (1.10 – 1.57; $p = 0.0024$) bzw. 1.33 (1.11 – 1.59, $p = 0.0019$)
- SGRQ (St George's Respiratory Questionnaire) total Score bei allen Klinikbesuchen TRIMBOW war Tiotropium hinsichtlich der Verbesserung der Lebensqualität (bestimmt als Gesamtscore im Saint George Respiratory Questionnaire [SGRQ]) statistisch signifikant überlegen.
- Prä-Dosis Inspiratorische Kapazität (IC);
Im Vergleich zu Tiotropium war die IC unter TRIMBOW nach 26 Behandlungswochen um 0,039 L ($p=0,025$) und nach 52 Behandlungswochen um 0,060 L ($p<0,001$) statistisch signifikant verbessert
- Rate an schweren COPD Exazerbationen;
Im Vergleich zu Tiotropium verringerte TRIMBOW die Häufigkeit schwerer Exazerbationen um 32% (Rate: 0,067 versus 0,098 Ereignisse pro Patient pro Jahr; $p=0,0174$).
- Zeit bis zu ersten mittelschweren bis schweren COPD Exazerbation;
TRIMBOW führte im Vergleich zu Tiotropium zu einer signifikant verlängerten Zeit bis zur ersten Exazerbation (HR 0,84; $p=0,015$).
Die Studie war nicht darauf ausgelegt einen Unterschied zwischen TRIMBOW und der freien Dreifachkombination aufzuzeigen.
- Zeit bis zur ersten schweren COPD Exazerbation
TRIMBOW führte im Vergleich zu Tiotropium zu einer signifikant verlängerten Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation (HR 0,70; $p=0,0208$).
- Tage mit Gebrauch der Notfallmedikation (Salbutamol) und mittlere Anzahl Inhalationen pro Tag
Patienten mit Tiotropium benötigten mehr medikamentöse Notfalltherapie als Patienten behandelt mit TRIMBOW.

Studie 3 - Triple 8 (CCD-05993AA1-08) (NCT02579850)

Papi A. et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet. 2018 Mar 17;391(10125):1076-1084.

Design

Randomisierte 2-armige aktiv kontrollierte, doppelblinde, Doppel-Dummy Phase IIIb, Multicenter Studie über 52 Wochen. 1532 randomisierte Patienten. Randomisierung: 1:1

Definition Schwere der Exazerbation:

- Moderat: Exazerbationen, die eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden und/oder Antibiotika erforderten.
- Schwer: Exazerbationen, die einen Krankenhausaufenthalt erforderten oder zum Tod führten.

Die überwiegende Mehrheit der Patienten (80,8%) hatte vor Studienbeginn nur eine Exazerbation im Vorjahr erlebt. Mehr als 85% der Patienten in beiden Gruppen erhielten eine duale Therapie bestehend aus einer LABA und einem ICS (61%) oder eine duale bronchienerweiternde Therapie (LABA / LAMA, ca. 25%). 10% erhielten eine LAMA Monotherapie.

Wichtigste Einschlusskriterien:

- Männer oder nicht schwangere Frauen ≥ 40 Jahre;
- Raucher oder Ex-Raucher mit einer Rauchergeschichte von mindestens 10 Packungsjahren
- eine postbronchodilatatorische FEV1/FVC-Ratio $< 0,7$ sowie eine schwere oder sehr schwere Atemflusslimitation ($FEV1 < 50\%$) haben.
- Symptomatische Patienten beim Screening mit einem COPD Assessment Test CAT-Score ≥ 10 ;
- mindestens eine mittelschwere bis schwere Exazerbation in den 12 Monaten vor dem Screening mit Verschreibung von systemischen Kortikosteroiden und/oder Antibiotika oder die Notwendigkeit einer Krankenhausbehandlung oder den Besuch einer Notaufnahme einschliesst.
- Als Vortherapie mussten die Probanden über zumindest 2 Monate eine ICS/ LABA-, ICS + LAMA- oder LABA/ LAMA-Kombination bzw. LAMA-Monotherapie erhalten haben.

Wichtigste Ausschlusskriterien:

- Patienten mit Trippeltherapie vor Studieneinschluss
- Diagnose von Asthma mit Kortikosteroid Verordnung
- Patienten, bei denen die folgenden Medikamente eingesetzt werden müssen:
 - o a. Systemische Steroide > 3 Tage in den 4 Wochen vor dem Screening;
 - o b. Eine Antibiotika-Kur länger als 7 Tage in den 4 Wochen vor dem Screening;
 - o c. Phosphodiesterase (PDE)-4-Inhibitoren in den 4 Wochen vor dem Screening; d. Verwendung von Antibiotika für eine Infektion der unteren Atemwege (z.B. Lungenentzündung) in den 4 Wochen vor dem Screening;

Die bestehende Erhaltungstherapie der Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurde für 2 Wochen auf einmal mal tägliche Indacaterol/Glycopyrronium-Inhalation umgestellt.

Stratifizierung unter anderem nach der Einschränkung durch die Atemflusslimitation (d.h. Post-Bronchodilatator FEV1 bei Screening <30% oder ≥ 30% des prognostizierten Normalwertes).

Intervention

- TRIMBOW (CHF 5993) 100/6/12.5 zwei Inhalationen zweimal täglich n=764
- Indacaterol/Glycopyrronium 85/43 Mikrogramm Hartkapsel (ULTIBRO) mit Pulver zur Inhalation (eine Inhalation einmal täglich) n=768

Primärer Endpunkt

- Rate an moderaten bis schweren COPD Exazerbationen innerhalb von 52 Wochen (Test auf Überlegenheit)
Weniger Patienten in der TRIMBOW Gruppe erlebten moderate bis schwere COPD Exazerbationen (35,7%, 433 Ereignisse) im Vergleich zu Indacaterol und Glycopyrronium (37,5%, 485 Ereignisse) (ITT-Population).
Adjustierte Rate pro Patient und Jahr mit TRIMBOW: 0,504, 95% KI 0,447, 0,569, mit Indacaterol und Glycopyrronium: 0,595, 95% KI 0,530, 0,668.
Im Vergleich zu einer Fixkombination aus Indacaterol und Glycopyrronium verringerte TRIMBOW die Häufigkeit mittelschwerer/schwerer Exazerbationen über 52 Wochen um 15,2% (adjustierte Rate: 0,50 versus 0,59 Ereignisse pro Patient pro Jahr; mit einer adjustierten Rate-Ratio von 0,848 (95% KI 0,723, 0,995; p=0,043)).

Die Ergebnisse der PP-Analyse (Sensitivitätsanalyse) entwickelten sich in die gleiche Richtung, obwohl sie nicht mehr der statistischen Signifikanz entsprachen (adjustiertes Ratenverhältnis von 0,849, 95% KI [0,721, 1,000], p=0,05)

Eine Überlegenheit wurde nachgewiesen, wenn die Obergrenze des 95%igen KI für das angepasste Exazerbationsratenverhältnis < 1 war.

Sekundärer Endpunkt

- Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren Exazerbation
HR 0,901, 95 KI: 0,7631; 1,064; p=0.219
- Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation
HR 0,864, 95 KI: 0,613-1,219; p=0.405
- Adjustierte Rate an moderaten oder schweren COPD Exazerbationen
Im Vergleich zu einer Fixkombination aus Indacaterol und Glycopyrronium verringerte TRIMBOW die Häufigkeit moderater Exazerbationen über 52 Wochen nicht signifikant um 13% (Rate-Ratio von 0,866 (95% KI 0,723; 1,037; p=0,118) und schwerer Exazerbationen über 52 Wochen ebenfalls nicht signifikant um 21% Rate-Ratio von 0,787 (95% KI 0,551; 1,125; p=0,189)
- mittlere Veränderung vom Ausgangswert des FEV1 zu allen Klinikbesuchen und über die gesamte Studiendauer;
Die über den gesamten Behandlungszeitraum gemittelte bereinigte mittlere Veränderung des Prä-Dosis FEV1 gegenüber dem Ausgangswert unterschied sich mit TRIMBOW (-0,003L, 95% KI [-0,016; 0,010], p=0,602) nicht vom Ausgangswert, während sie unter Behandlung mit Indacaterol und Glycopyrronium leicht abnahm (-0,026 L, 95% KI [-0,039; -0,013], p<0,001). Der bereinigte

mittlere Unterschied zwischen den Gruppen war klein, aber statistisch signifikant (0,022, 95% KI [0,004; 0,040], $p=0,018$).

Vergleichbare Verbesserungen waren, wenngleich nicht statistisch signifikant, in den Wochen 26 und 52 zu sehen.

- Änderung von der Basislinie des Prädos FEV1 ≥ 100 ml in Woche 26 und 52;
- Gesamtscore im Saint George Respiratory Questionnaire [SGRQ] zu allen Klinikbesuchen und über die gesamte Studiendauer

TRIMBOW war zudem einer Fixkombination aus Indacaterol und Glycopyrronium hinsichtlich der Verbesserung der Lebensqualität (bestimmt als Gesamtscore im Saint George Respiratory Questionnaire [SGRQ]) über den gesamten Studienzeitraum ($p \leq 0,001$) statistisch signifikant überlegen.

- SGRQ Antwort (eine Abnahme ≥ 4 wurde als minimale klinisch wichtige Differenz festgelegt) in Woche 26 und 52;
Odds ratios nicht statistisch signifikant.
Eine bereinigte mittlere Veränderung von der Basislinie über die 52-wöchige Behandlungsdauer von 3,2 und ein bereinigter Mittelwert zwischen den Gruppenunterschieden von 1,7 wird als Hinweis auf einen Patientennutzen angesehen.
- Gebrauch der Notfallmedikation (Salbutamol oder Terbutalin)
Unterschied nicht statistisch signifikant.

Beim Sicherheitsprofil bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen, auch nicht, was die Rate an Pneumonie angeht (je 4%).

Sicherheit / Verträglichkeit

Nach Fachinformation:

Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen gehören typischerweise oraler Candidabefall (0.8%), Mundtrockenheit (0.4%) oder Muskelkrämpfe (0.4%).

Häufige Nebenwirkungen nach Einstufung der Fachinformation: Pneumonie, Pharyngitis, orale Candidose, Harnwegsinfektion, Nasopharyngitis, Kopfschmerz, Dysphonie

In der Studie TRIPLE 5 wurden 15 TEAEs mit Todesfolge bei 15 (2,2%) Patienten in der TRIMBOW-Gruppe und 17 TEAEs mit Todesfolge bei 16 (2,4%) Patienten in der FOSTER -Gruppe gemeldet. Bei der Untersuchung der primären Todesursachen wurden keine konsistenten Muster oder Ungleichgewichte zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. Die Exazerbation der COPD führte bei 2 (0,3%) Patienten in der TRIMBOW-Gruppe und bei 4 (0,6%) Patienten in der FOSTER-Gruppe zum Tod. Herzerkrankungen und COPD-Exazerbation sind Kategorien, die bei Patienten mit schwerer und sehr schwerer COPD erwartet werden.

In der Studie TRIPLE 6 wurden 23 TEAEs mit Todesfolge bei 20 (1,9%) Patienten in der TRIMBOW-Gruppe, 35 TEAEs mit Todesfolge bei 29 (2,7%) Patienten in der Tiotropium-Gruppe und 8 TEAEs mit Todesfolge bei 8 (1,5%) Patienten in der Foster + Tiotropium-Gruppe gemeldet. Bei der Untersuchung der primären Todesursachen wurden keine konsistenten Muster oder Ungleichgewichte zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

Die Exazerbation der COPD führte zum Tod von 5 (0,5%) Patienten in der CHF TRIMBOW-Gruppe, 4 (0,4%) Patienten in der Tiotropium-Gruppe und 1 (0,2%) Patient in der FOSTER + Tiotropium-Gruppe

Studie TRIPLE 8: Mit TRIMBOW erfuhren 490 (64,1%) Patienten 1292 TEAEs: 117 (15,3%) Patienten wurden mit 170 schweren TEAEs gemeldet, 43 (5,6%) Patienten mit 50 ADRs und 1 (0,1%) Patient mit 1 schweren ADR Insgesamt wurden 86 (11,3%) Patienten mit 129 schweren TEAEs gemeldet und 45 TEAEs führten zum Abbruch der Studienmedikation bei 37 (4,8%) Patienten.

Mit IND/GB wurden bei 516 (67,2%) Patienten 1432 TEAEs beobachtet: 130 (16,9%) Patienten wurden mit 208 schweren TEAEs, 37 (4,8%) Patienten mit 53 ADRs und 1 (0,1%) Patient mit 1 schweren ADR gemeldet. Insgesamt wurden 87 (11,3%) Patienten mit 136 schweren TEAEs gemeldet und 56 TEAEs führten bei 47 (6,1%) Patienten zum Abbruch der Studienmedikation.

Es gab 20 TEAEs, die bei 16 (2,1%) Patienten mit TRIMBOW zum Tod führten und 26 TEAEs, die bei 21 (2,7%) Patienten mit IND/GB zum Tod führten. Keiner der Todesfälle wurde als im Zusammenhang mit der Studienbehandlung betrachtet.

Chiesi SA legt einen Artikel (Sonnappa S. et al. Risk of pneumonia in obstructive lung disease: A real-life study comparing extra-fine and fine-particle inhaled corticosteroids; PLoS One. 2017; 12(6): e0178112. Published online 2017 Jun 15. doi: 10.1371/journal.pone.0178112) vor, der die Pneumonie Rate bei Behandlung mit Beclometasondipropionat oder Fluticason abhängig von der Partikelgrösse des Wirkstoffs untersucht. Patienten behandelt mit extrafeinem Wirkstoff erkrankten tendenziell weniger oft an Pneumonie.

Medizinische Leitlinien

Diagnosis, Prevention and Treatment of Stable COPD and Acute Exacerbations of COPD: The Swiss Recommendations 2018; Daiana Stolz et al. Respiration 2018;96:382–398 DOI: 10.1159/000490551
“Triple Inhaled Therapy. [...] Long-term data from the TRILOGY (Single Inhaler Triple Therapy Versus Inhaled Corticosteroid Plus LABA Therapy for COPD) [43] and TRINITY [44] trials demonstrates that single-inhaler triple therapy (ICS/LAMA/LABA) has the propensity to simplify medication regimens, provide greater efficacy, reduce exacerbations and has a greater effect on health-related quality of life than standard treatment. The primary results of the TRILOGY study showed a statistically significant improvement in pre-dose FEV1 in the triple therapy group of 0.081 L ($p < 0.001$) and 2-h post-dose FEV1 of 0.117L ($p < 0.001$) [43]. Adverse events were similar between triple and dual study groups and were typically mild to moderate in severity [43]. TRINITY is a multicentre study evaluating triple therapy in adult patients with severe or very severe COPD [44]. Patients were randomized to 1 of 3 treatment regimens: LAMA alone (tiotropium), fixed triple therapy ICS/LABA/LAMA (beclomethasone / formoterol / glycopyrronium), or triple therapy with ICS/LABA (beclomethasone / formoterol) plus LAMA (tiotropium) taken separately [44]. The fixed triple combination demonstrated a reduction in moderate and severe exacerbations compared to tiotropium (rate ratio 0.80 [95% CI 0.69–0.92]; $p = 0.0025$). Non-inferiority between the fixed dose triple therapy and dual combination plus tiotropium was demonstrated, with a mean difference in pre-dose FEV1 of -0.003 L (95% CI -0.033 to 0.027) [44]. Recently, triple therapy with LAMA/LABA/ICS proved to be superior to dual bronchodilator therapy with LAMA/LABA, decreasing exacerbation rate by 15% and showing no association with an increased risk of pneumonia. [...] The incidence of pneumonia was, however, significantly increased in patients receiving an ICS [70]. Therefore, triple therapy should be considered in selected, symptomatic patients with severe airflow obstruction and at least one exacerbation in the previous year [71].”

Richtlinien der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2019

In der Revision 2019 wird die Erstbehandlung (basierend auf der ABCD Einstufung) von der Nachbehandlung getrennt. Darüber hinaus wird das eosinophile Blutbild als Biomarker zur Abschätzung der Wirksamkeit von inhalativen Kortikosteroiden zur Prävention von Exazerbationen eingeführt.

Nach GOLD 2019 ist die LABA/LAMA/ICS Therapie unter anderem angezeigt als Nachfolgebehandlung entweder für Patienten mit Exazerbationen trotz bestehender ICS/LABA oder LABA/LABA Therapien. Bei vorgängiger LABA/LABA Therapie wird die LABA/LAMA/ICS Therapie nur bei einem Eosinophilen Count von ≥ 100 Zellen pro Mikroliter empfohlen.

Die vorgängige ICS/LABA Therapie wird nur bei einem Eosinophilen Count von ≥ 300 Zellen pro Mikroliter oder von ≥ 100 Zellen pro Mikroliter und ≥ 2 moderaten Exazerbationen / 1 Hospitalisation empfohlen.

LABA/LAMA/ICS Therapie wird dazu für Patienten mit Hauptsymptom Dyspnoe trotz bestehender ICS/LABA-Therapie empfohlen. Ein Wechseln von LABA/LAMA auf LABA/LAMA/ICS wird bei Patienten mit Hauptsymptom Dyspnoe nicht empfohlen.

Der Behandlungseffekt von ICS-haltigen Schemata (ICS/LAMA/LABA und ICS/LABA vs. LABA/LAMA) ist bei Patienten mit erhöhtem Exazerbationsrisiko höher (≥ 2 Exazerbationen und / oder 1 Hospitalisierung im Vorjahr). Daher sollte die Verwendung von eosinophilen Blutwerten zur Vorhersage von ICS-Effekten immer mit der klinischen Bewertung des Exazerbationsrisikos kombiniert werden (wie durch die Vorgeschichte der Exazerbationen angezeigt).

“Triple inhaled therapy of ICS/LAMA/LABA improves lung function, symptoms and health status and reduces exacerbations compared to ICS/LABA, LABA/LAMA or LAMA monotherapy (Evidence A).”

Einstufung nach GOLD 2019:

GOLD 1 mild: FEV1 \geq 80% des Sollwertes

GOLD 2 moderate: FEV1 $<$ 80% und \geq 50% des Sollwertes

GOLD 3 severe: FEV1 $<$ 50% und \geq 30% des Sollwertes

GOLD 4 very severe: FEV1 $<$ 30% des Sollwertes

Die Bewertung mit dem COPD-Assessment-Test (CAT-Score) und dem Modified British Medical Research Council Questionnaire (mMRC) führt zur Einteilung in die GOLD Gruppen.

GOLD Gruppen:

Gruppe A: 0 bis 1 Exazerbation im letzten Jahr, die nicht im Krankenhaus behandelt werden mussten; wenige Symptome (CAT $<$ 10; mMRC 0-1)

Gruppe B: 0 bis 1 Exazerbation im letzten Jahr, die nicht im Krankenhaus behandelt werden mussten; mehr Symptome (CAT \geq 10; mMRC \geq 2)

Gruppe C: \geq 2 Exazerbationen im letzten Jahr oder \geq 1 Exazerbation, die im Krankenhaus behandelt werden musste; wenige Symptome (CAT $<$ 10; mMRC 0-1)

Gruppe D: \geq 2 Exazerbationen im letzten Jahr oder \geq 1 Exazerbation, die im Krankenhaus behandelt werden musste; mehr Symptome (CAT \geq 10; mMRC \geq 2)

S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungemphysem (COPD) Stand: 01.01.2018

«ICS sollen erwogen werden, wenn trotz einer adäquaten Behandlung mit langwirksamen Bronchodilatoren Exazerbationen auftreten.»

«Eine Langzeitbehandlung mit oralen Kortikosteroiden soll vermieden werden.»

«Bei Patienten, die trotz einer Behandlung mit LABA/ICS oder LABA/LAMA/ICS Exazerbationen entwickeln, und Symptome einer chronischen Bronchitis sowie eine schwere bis sehr schwere Atemflusseinschränkung aufweisen, soll der Einsatz von Roflumilast erwogen werden.»

«Die langwirksamen Anticholinergika Aclidinium [82,83] und Glycopyrronium [84] zeigen ähnliche Effekte auf die Lungenfunktion wie auch auf die Atemnot wie Tiotropium, allerdings auf Basis einer bisher geringeren Datenlage.»

«Das 24 Stunden lang wirksame Beta-2-Sympathomimetikum Indacaterol weist gegenüber Formoterol und Salmeterol einen stärkeren bronchodilatatorischen Effekt auf, in der ähnlichen Größenordnung wie Tiotropium. Durch Indacaterol lassen sich Atemnot, Gesundheitsstatus und Exazerbationsrate signifikant bessern [96,97].»

«Die Dosis-Wirkungsbeziehungen und die langzeitige ($>$ 3 Jahre) Sicherheit inhalativer Kortikosteroide sind für Patienten mit COPD nicht hinreichend bekannt [122].»

«5.2.1.4 Triple Therapie mit LABA/LAMA/ICS In mehreren Studien verbesserte die Behandlung mit LAMA/ LABA/ICS im Vergleich zu LABA/ICS die Lungenfunktion und die Exazerbationsfrequenz [144-150]. Aaron et al. [150] konnten in einer früheren Studie mit (zu) geringer Patientenzahl keinen Effekt von LAMA/LABA/ICS auf Exazerbationen entdecken. Für welche Patienten Triple Therapiekombinationen signifikante Vorteile im Vergleich zur Kombination LABA/LAMA bieten, ist noch zu klären.»

«Bei Patienten mit erheblicher Symptomatik (z.B. CAT \geq 10) (Gruppe D) sollte gleich mit einer dualen Bronchodilatation mit LAMA + LABA begonnen werden. Nach gegenwärtigem Wissensstand sollte ein ICS dann bereits in der Initialtherapie zum Einsatz kommen, wenn Anhaltspunkte für eine Asthmakomponente vorliegen (Asthma-COPD-Overlap = ACO). Auch erhöhte Eosinophilenzahlen in Blut und/oder Sputum könnten ein Indikator für einen sinnvollen Einsatz von ICS sein.

Kommt es unter der Vorbehandlung mit einer dualen Bronchodilatation (LAMA/LABA) zu weiteren Exazerbationen sind zwei alternative Behandlungspfade zu erwägen: a) Die Eskalation zu einer Tripletherapie mit LAMA/LABA/ICS oder b) ein Wechsel zur Kombinationstherapie mit LABA/ICS.»

NICE guideline NG115: Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management (2018 updated 2019)

Triple therapy

“For people with COPD who are taking LABA+ICS, offer LAMA+LABA+ICS if:

- their day-to-day symptoms continue to adversely impact their quality of life or
- they have a severe exacerbation (requiring hospitalisation) or

- they have 2 moderate exacerbations within a year.

For people with COPD who are taking LAMA+LABA, consider LAMA+LABA+ICS if:

- they have a severe exacerbation (requiring hospitalisation) or
- they have 2 moderate exacerbations within a year.

For people with COPD who are taking LAMA+LABA and whose day-to-day symptoms adversely impact their quality of life:

- consider a trial of LAMA+LABA+ICS, lasting for 3 months only
- after 3 months, conduct a clinical review to establish whether or not LAMA+LABA+ICS has improved their symptoms:
 - if symptoms have not improved, stop LAMA+LABA+ICS and switch back to LAMA+LABA
 - if symptoms have improved, continue with LAMA+LABA+ICS.

Document the reason for continuing ICS use in clinical records and review at least annually.”

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Das neu beantragte Arzneimittel stellt keine weitere Therapiealternative in Bezug Wirkstoffe oder deren Kombination dar. TRIMBOW kann jedoch zur Vereinfachung der Therapie führen, da die für die Tripeltherapie benötigten Substanzen in einem einzigen Inhalator vorliegen und nicht mehrere Inhalatoren verwendet werden müssen.

Head-to-Head-Daten liegen gegen FOSTER (Beclometasondipropionat und Formoterol), Tiotropium, die Kombination von FOSTER mit Tiotropium und gegen ULTIBRO (Indacaterol und Glycopyrronium) vor.

Trilogy-Studie: TRIMBOW vs. FOSTER

Die Überlegenheit von TRIMBOW gegenüber FOSTER in 2 von 3 primären Endpunkten konnte aufgezeigt werden (Änderung der Basislinie des Prädos FEV1 sowie des FEV1 2 Stunden nach Inhalation). Die Überlegenheit im TDI konnte nicht bewiesen werden.

Trinity-Studie: TRIMBOW vs. Tiotropium 18 µg

Die Überlegenheit von TRIMBOW gegenüber der Monotherapie mit Tiotropium konnte bezüglich der Häufigkeit von mittelschweren/schweren Exazerbationen über 52 Wochen aufgezeigt werden.

Trinity-Studie: TRIMBOW vs. der freien Kombination FOSTER + Tiotropium

Die Nicht-Unterlegenheit von TRIMBOW gegenüber der FOSTER + Tiotropium Kombination bezüglich Exazerbationsrate konnte aufgezeigt werden.

Tribute-Studie: TRIMBOW vs. ULTIBRO

Die Überlegenheit von TRIMBOW gegenüber ULTIBRO bezüglich der Häufigkeit von mittelschwerer/schwerer Exazerbationen konnte aufgezeigt werden.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Nach dem vorgegebenen Erfolgskriterium scheiterte die Studie TRILOGY, da für den dritten primären Endpunkt TDI-Fokal-Score in der 26. Woche kein signifikantes Ergebnis vorlag, obwohl in den beiden anderen primären Endpunkten nach dem vorgegebenen hierarchischen Verfahren ein signifikantes Ergebnis erzielt wurde. Die Verbesserung der Lungenfunktion ging deutlicher mit einer Reduktion der Exazerbationen einher als mit einer Verbesserung der Atemnot.

In der TRIBUTE Studie erreichten diverse sekundäre Endpunkte die statistische Signifikanz nicht. Der Effekt war grösser in Patienten mit Diagnose einer chronischen Bronchitis oder in Patienten mit einem höheren Eosinophilen-Level.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus den folgenden Gründen erfüllt:

Dosierung: Empfohlen ist die Inhalation von 2 Sprühstößen zwei Mal pro Tag. Dies ist gleichzeitig nach Fachinformation auch die maximale Dosierung.

Dosisstärken: Eine Dosisstärke wird angeboten.

Jede abgegebene Dosis (die Dosis, die das Mundstück verlässt) enthält 87 Mikrogramm Beclometasondipropionat, 5 Mikrogramm Formoterolfumarat Dihydrat und 9 Mikrogramm Glycopyrronium (als 11 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid).

Jede abgemessene Dosis (die Dosis, die das Ventil verlässt) enthält 100 Mikrogramm Beclometasondipropionat, 6 Mikrogramm Formoterolfumarat Dihydrat und 10 Mikrogramm Glycopyrronium (als 12,5 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid).

Zur Aufnahme in die SL beantragte Packungsgrößen: Packung mit einem Inhalator (Lösung zur Druckgasinhalation) mit 120 Dosen und eine Packung mit 3 Inhalatoren à 120 Dosen. Zugelassen werden sollen noch 60 Dosen, 180 Dosen und 240 Dosen.

120 Dosen reichen für 30 Tage.

Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

EMA

18 May 2017 EMA/CHMP/289952/2017 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
Assessment report Trimbrow, Procedure No. EMEA/H/C/004257/0000

“In study TRIPLE 5, TDI focal score improved at week 26 in both groups; the mean difference between treatments (0.21 units [95% CI –0.08 to 0.51]) was not statistically significant. According to the pre-specified success criterion study TRIPLE 5 failed due to the lack of a significant result for the third primary endpoint TDI focal score at Week 26, although a significant result was obtained in the other two primary endpoints, according to the pre-specified hierarchical procedure.”

“Evaluation of safety in the present application is difficult due to the nature of the study population who were frail, old, with advanced lung disease and often with other significant health and probably social problems.

Study TRIPLE 5

“A similar proportion of patients had treatment-emergent adverse events in the two groups. Most events were mild or moderate in severity.”

“Treatment-emergent adverse events resulted in death in a similar percentage of patients in the two groups. None of the deaths were assessed to be related to the study treatment. “

“Only few patients had pneumonia (about 3%), an event that has been associated with inhaled corticosteroid use in COPD.”

Study TRIPLE 6

“A similar proportion of patients had treatment-emergent adverse events in the three groups. Most events were mild or moderate in severity. Treatment-emergent adverse events resulted in death in a similar percentage of patients in the three groups. The most common TEAEs leading to death were from the Cardiac Disorders SOC and COPD exacerbation. Both categories are expected in patients with severe and very severe COPD.”

“Only few patients had pneumonia (< 3%), an event that has been associated with inhaled corticosteroid use in COPD.”

“Reduction of acute COPD exacerbations is probably the most important benefit expected from pharmacological therapy. Patients experiencing a moderate to severe acute exacerbation generally do not fully return to their status pre-exacerbation; and therefore exacerbations can be thought of as punctuating the patient’s deterioration. There is little doubt that the fixed and free triple combination reduces exacerbations to a greater extent than the fixed dose double combination and both to approximately the same extent which is helpful in validating the finding.”

13 December 2018 EMA/910019/2019 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
Variation assessment report Trimbrow

Procedure No. EMEA/H/C/004257/II/0002

“As was the case for prior studies, the MAH excluded patients with clinically significant cardiovascular conditions from study participation, e.g. those with unstable ischaemic heart disease, NYHA Class

III/IV left ventricular failure, acute ischaemic heart disease in the year prior to the screening examination or a history of sustained cardiac arrhythmias. In combination with the limited number of patients enrolled, this limits the assessment of the cardiovascular safety of the compound.”

Study TRIPLE 8.

“In summary, results of the additional analyses support the consistently borderline results for the primary exacerbation endpoint. Depending on the analysis, results are non-significant or borderline significant. Furthermore, since a treatment policy estimand is of higher relevance than a hypothetical one, an analysis based on reference data (CR or J2R) would have been the preferred option from a regulatory point of view. Both reference-based imputation approaches failed to reach statistical significance.”

“While the applicant has indeed demonstrated the superiority (although marginal statistically significant) of the triple combination over the dual components, the data does not support the broadening of the indication for use as a firstline therapy (i.e. “Maintenance treatment in adult patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)” as initially proposed by the MAH.”

Beurteilung ausländischer Institute

NICE

Chronic obstructive pulmonary disease: beclometasone, formoterol and glycopyrronium (Trimbow)

Evidence summary [ES17] Published date: May 2018

“Overall, the studies found small, statistically significant improvements in lung function, rates of moderate-to-severe exacerbations of COPD and health-related quality-of-life scores with beclometasone/formoterol/glycopyrronium compared with beclometasone/formoterol or indacaterol/glycopyrronium dual therapy, or tiotropium alone. The improvements may be of limited clinical importance.”

“In TRIBUTE, the rate of moderate-to-severe exacerbations was reduced with beclometasone/formoterol/glycopyrronium compared with indacaterol/glycopyrronium. However, although the difference between the groups was statistically significant, it did not reach the level considered to be clinically important. There were few significant differences between the treatment groups for other outcomes in this study.”

“Beclometasone/formoterol/glycopyrronium did not improve symptoms of dyspnoea significantly more than beclometasone/formoterol. However, responder analyses showed that more people had a clinically important improvement in symptoms and health-related quality of life with triple therapy compared with dual therapy. Fixed triple therapy with a single beclometasone/formoterol/glycopyrronium inhaler was found to be similar to open triple therapy with beclometasone/formoterol plus tiotropium in 2 inhalers for all outcomes.”

“Other than beclometasone/formoterol, tiotropium and indacaterol/glycopyrronium, it is not known how the efficacy and safety of triple therapy compares with other treatments for COPD, such as other combinations of ICS/LABA (alone or with a separate long-acting muscarinic antagonist [LAMA]) or other LABA/LAMAs.”

SMC

Date advice published: 09 October 2017

“beclometasone dipropionate / formoterol fumarate dihydrate / glycopyrronium 87 micrograms / 5 micrograms / 9 micrograms metered dose inhaler (Trimbow®) is accepted for restricted use within NHS Scotland.”

“Indication under review: Maintenance treatment in adult patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) who are not adequately treated by a combination of an inhaled corticosteroid and a long-acting beta2-agonist.”

“SMC restriction: severe COPD (forced expiratory volume in one second less than 50% predicted normal).”

“In February 2019, the marketing authorisation for beclometasone dipropionate / formoterol fumarate dihydrate / glycopyrronium (Trimbow®) was extended to include use in adult patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) who are not adequately treated by a combination of a long-acting beta2-agonist and a long-acting muscarinic antagonist. This change will not be assessed by SMC. The restriction for SMC advice 1274/17 is still valid.”

HAS

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 18 septembre 2019

TRIMBOW 87 µg/5 µg/9 µg, solution pour inhalation en flacon pressurisé
dipropionate de béclométazone / fumarate de formotérol dihydraté / bromure de glycopyrronium
Réévaluation du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire

Indication concernée : « Traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action. » 1

1 « La demande de prise en charge du laboratoire est plus restreinte que l'indication octroyée par l'AMM qui comprend le traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste des récepteurs muscariniques de longue durée d'action. »

- Dans l'étude TRILOGY, TRIMBOW a été statistiquement supérieur à une association LABA + CSI sur la fonction pulmonaire, la survenue d'exacerbations et la qualité de vie. Les différences observées étaient modestes. Il n'y a pas eu de différence entre les deux groupes sur la dyspnée;
- Dans l'étude TRISTAR, la non-infériorité de TRIMBOW comparativement à une triple association composée d'une association fixe fluticasone/vilantérol et de la prise séparée de tiotropium a été démontrée sur la qualité de vie à 26 semaines;
- Dans l'étude TRINITY, TRIMBOW a été plus efficace qu'une monothérapie par tiotropium. Cependant, le choix de tiotropium comme comparateur en monothérapie ne correspond pas aux recommandations qui réservent la trithérapie aux patients en échec d'une bithérapie;
- D'après les recommandations actuelles, lorsqu'une bithérapie doit être prescrite, à l'exception des patients ayant des exacerbations sans dyspnée significative, c'est une association de deux bronchodilatateurs de longue durée d'action (LABA + LAMA) qui doit être privilégiée. La Commission regrette l'absence d'une étude d'efficacité comparativement à une bithérapie LABA + LAMA ;

« Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TRIMBOW est modéré dans le traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action.

Le service médical rendu par TRIMBOW est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de la BPCO modérée.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de TRIMBOW sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action ».

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de TRIMBOW sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action ».

« La Commission recommande que la prescription initiale soit réservée aux médecins pneumologues dans un contexte de mésusage actuel de la triple association CIS/LAMA/LABA chez les patients atteints de BPCO. »

- Taux de remboursement proposé: 30 %

Medizinischer Bedarf

Trotz der Verfügbarkeit einer Vielzahl von pharmakologischen Behandlungen verändert keine von ihnen das Fortschreiten der Krankheit und keine kann als ein wirklich grosser Nutzen für die häufigsten Symptome wie Husten, Atemnot und übermässige Sputumproduktion angesehen werden.

Die weitere Dreifachkombination auf der SL TRELEGY Ellipta hat eine Dosierung von einem Hub pro Tag im Vergleich zu 2x2 Hüben bei TRIMBOW. Vergleichsdaten gegen TRELEGY liegen nicht vor.

<https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2017/05/22/dreifach-kombi-gegen-copd>

«In der neuen Leitlinie, dem sogenannten GOLD-Report 2017, heißt es nämlich, dass ICS bei COPD zurückhaltender als bisher eingesetzt werden sollten. Sie kommen demnach nur noch für Patienten mit häufigen Exazerbationen in Betracht. Aber selbst dort kann Studien zufolge die duale Bronchodilatation, also LABA plus LAMA ohne ICS, überlegen sein. Empfehlungen, die für Trimbow zu einem denkbar ungünstigen Zeitpunkt kamen.

Eine klare Indikation für ICS (und damit vielleicht auch für Trimbow, die neue Dreifach-Kombi) besteht dagegen beim Asthma-COPD-Overlap-Syndrom. Denn in der Therapie des Asthmas bronchiale sind ICS nach wie vor unverzichtbar. »

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden TQV für TRIMBOW Dosieraerosol, Inhal Lös 120 Dosen, 87/5/9 mcg:

TQV-Arzneimittel	Wirkstoff	Anzahl Aerosolstösse pro Packung	FAP pro Packung	Anzahl Aerosolstösse pro Tag	FAP / TTK
Foster 100/6	Beclomethasoni dipropionas, Formoteroli fumaras dihydricus (2:1))	120	48.00	3	1.20
Seebri Breezhaler	Glycopyrronium 50 mcg	30	39.87	1	1.3290
TQV-Niveau					2.529
TQV Preis					75.87

TQV-Arzneimittel	Wirkstoff	Anzahl Aerosolstösse pro Packung	FAP pro Packung	Anzahl Aerosolstösse pro Tag	FAP / TTK
Trelegy Ellipta	Fluticasoni furoas 100 mcg, Umeclidinium 62.5 mcg, Vilanterolum 25 mcg	30	68.44	1	2.28
TQV-Niveau					2.28
TQV Preis					68.44

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 10. Juli 2020, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.08/Euro, Fr. 1.23/GBP, Fr. 0.1447/DKK und Fr. 0.1014/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
Dosieraerosol, Inhal Lös 120 Dosen, 87/5/9 mcg	Fr. 56.20
Dosieraerosol, Inhal Lös 3x120 Dosen, 87/5/9 mcg	Fr. 167.46

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- bezüglich der FAP der anderen Packung sind die üblichen Preisrelation der Gamme (lineare Preisbildung) eingehalten,
- zu FAP von:

Dosieraerosol, Inhal Lös 120 Dosen, 87/5/9 mcg	Fr. 62.32
Dosieraerosol, Inhal Lös 3x120 Dosen, 87/5/9 mcg	Fr. 186.96

- Die Aufnahme wird mit folgender Limitierung verbunden:
*"Für Patienten mit moderater COPD nach ≥ 1 moderaten Exazerbation pro Jahr trotz einer mindestens 3 Monate dauernder optimierter Therapie unter LABA/LAMA mit Eosinophilenzellzahl im Blut ≥ 100 Zellen/ μ l, welche nicht ausreichend eingestellt sind
oder
für Patienten mit moderater bis schwerer COPD nach ≥ 2 moderaten Exazerbationen pro Jahr oder ≥ 1 Exazerbation pro Jahr, welche zu einer Hospitalisation geführt hat trotz einer mindestens 3*

Monaten dauernden optimierter Therapie unter ICS/LABA oder LABA/LAMA (für LABA/LAMA mit Eosinophilenzellzahl im Blut ≥ 100 Zellen/ μ l), welche nicht ausreichend eingestellt sind oder für Patienten mit COPD, welche bereits mit einer Kombination von LABA/LAMA und ICS oder ICS/LABA und LAMA mit mehreren Inhalatoren therapiert werden.“

- ohne Auflagen