

# Trimbow

mw drs M.A.E. Nieuwhof

Nr 1-2 | 2018 (52) | Pagina 2-4 | Nieuw

## Tags

inhalator beclometason formoterol aerosol glycopyrronium COPD chronische obstructieve longziekte trimbow pilwaarderingen

Trimbow is een nieuwe aerosol waarin een inhalatiecorticosteroïde (beclometason) wordt gecombineerd met twee luchtwegverwijders, het langwerkende beta-2-sympathicomimeticum formoterol en het parasymphaticolyticum glycopyrronium. Hoewel goedkoper dan de afzonderlijke middelen, tonen gerandomiseerde onderzoeken geen klinisch relevant nut voor deze driedubbele combinatie, die ook voor een behandeling op maat meestal niet zal voldoen.



**Pilwaardering: - onvoldoende**

beclometason, formoterol, glycopyrronium, Trimbow® (Chiesi)

Aerosol met per afgegeven dosis (de dosis die uit het mondstuk komt) 87 µg beclometasondipropionaat, 5 µg formoterolfumaraatdihydraat en 9 µg glycopyrronium.

**onderhoudsbehandeling van matige tot ernstige COPD**

## Inleiding

Trimbow® is een aerosol met een combinatie van **beclometason**, **formoterol** en **glycopyrronium** in één inhalator. Het is geregistreerd voor de *'onderhoudsbehandeling bij volwassen patiënten met matige tot ernstige chronische obstructieve longziekte (COPD) die niet voldoende kunnen worden behandeld met een combinatie van een inhalatiecorticosteroïde en een langwerkende  $\beta_2$ -agonist'*.<sup>1</sup>

## Werkingsmechanisme

Beclometason is een inhalatiecorticosteroïde en werkt ontstekingsremmend. Daarnaast bevat deze aerosol twee luchtwegverwijders, namelijk het langwerkende  $\beta_2$ -sympathicomimeticum formoterol en het parasymphaticolyticum glycopyrronium.

## Werkzaamheid

Voor de registratie zijn twee door de industrie gesponsorde gerandomiseerde dubbelblinde onderzoeken uitgevoerd, het zogenoemde TRILOGY en TRINITY onderzoek.<sup>2 3</sup>

Het TRILOGY-onderzoek, gepubliceerd in 2016, was een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek waarbij Trimbaw (n=687) werd vergeleken met een combinatiepreparaat met beclometason 100 µg en formoterol 6 µg (n=680), beide tweemaal per dag toegediend.<sup>2</sup> In het onderzoek werden patiënten ingesloten van 40 jaar en ouder met matige tot ernstige COPD die in de afgelopen 12 maanden ten minste één exacerbatie hadden gehad. Voor aanvang van het onderzoek werden alle patiënten gedurende twee weken behandeld met een combinatie van beclometason 100 µg en formoterol 6 µg. Het co-primaire eindpunt na 26 weken in de 'intention-to-treat'-populatie bestond uit het verschil in de surrogaatparameters FEV<sub>1</sub> (geforceerd expiratoire volume in 1 seconde) gemeten vlak voor en twee uur na inhalatie, en de TDI (Transition Dyspnea Index), een score uit een gevalideerde vragenlijst die het subjectieve verschil in benauwdheid meet (score -9 tot +9) ten opzichte van de uitgangswaarde gemeten aan het begin van het onderzoek (zie ook [Gebu 2016; 50: 15-22](#)). Het aantal exacerbaties was een secundaire uitkomstmaat. De resultaten van het onderzoek lieten een statistisch significant verschil zien in de uitkomstmaten FEV<sub>1</sub> voor inhalatie en twee uur na inhalatie in het voordeel van Trimbaw. Het verschil in TDI-score was niet significant. Het aantal exacerbaties/jaar was kleiner in de Trimbaw-groep ten opzichte van de beclometason/formoterolgroep, volgens de auteurs een statistisch significant verschil. De verschillen zijn echter minimaal (tabel 1). De klinische relevantie van de verschillen in FEV<sub>1</sub> is onduidelijk zoals eerder uitgelegd in een hoofdartikel over combinatiepreparaten bij COPD ([Gebu 2016; 50: 15-22](#)).<sup>2</sup> Voor enkelvoudige preparaten varieert de grens die voor het verschil in FEV<sub>1</sub> als klinisch relevant wordt beschouwd tussen de 100 en de 200 ml. Het Geneesmiddelenbulletin houdt, zoals uitgelegd in dit hoofdartikel, deze laatste grens aan. Het verschil in FEV<sub>1</sub> twee uur na inhalatie tussen Trimbaw en beclometason en formoterol was op grond van de grens van 200 ml niet klinisch relevant.

**Tabel 1. Verschil ten opzichte van de uitgangswaarde van de coprimaire uitkomstmaten en de secundaire uitkomstmaat aantal exacerbaties/jaar voor het TRILOGY-onderzoek.**

	Trimbaw® n=687	BDP <sup>a</sup> /FF <sup>b</sup> n=680	verschil
gemiddelde 'pre-dose' FEV <sub>1</sub> <sup>c</sup> (ml)(95% BI)	82 (62-102)	1 (-19-21)	81 (52 -109)
gemiddelde FEV <sub>1</sub> 2 uur na inhalatie (ml)(95% BI)	261 (240-283)	145 (123-166)	117 (86-147)
gemiddelde TDI <sup>d</sup>	1,71	1,5	NS <sup>e</sup>
gemiddeld aantal exacerbaties/jr	0,41	0,53	0,12

<sup>a</sup> BDP = beclometasondipropionaat, <sup>b</sup> FF = formoterolfumaraatdihydraat, <sup>c</sup> FEV<sub>1</sub> = geforceerd expiratoir volume in één seconde, <sup>d</sup> TDI = Transition Dyspnea Index, <sup>e</sup> NS = niet significant verschil.

In het gerandomiseerde dubbelblinde TRINITY-onderzoek werd de vaste driedubbele combinatie Trimbaw in een tweemaal daagse dosering (n= 1077) vergeleken met het parasympholyticum tiotropium (Spiriva®, Tiotrus®) 18 µg eenmaal daags (n=1075).<sup>3</sup> Dit onderzoek had ook een niet-geblindeerde groep waarbij een combinatiepreparaat met beclometason en formoterol werd gecombineerd met een inhalator met tiotropium. Vanwege deze open onderzoeksopzet zullen de resultaten van deze groep niet worden besproken. In het geblindeerde onderzoek werd gebruik gemaakt van placebo-inhalatoren om de blindering te kunnen handhaven (in beide groepen werden twee inhalatoren gebruikt, waarvan één met een placebo). De insluitcriteria waren hetzelfde als die bij het TRILOGY-onderzoek. Voor aanvang van het onderzoek werden alle patiënten gedurende twee weken behandeld met tiotropium 18 µg per dag. De primaire uitkomstmaat in dit onderzoek was het aantal exacerbaties gedurende de onderzoeksperiode van 52 weken. De resultaten toonden een minimaal maar statistisch significant verschil in het gemiddelde aantal exacerbaties per jaar (tabel 2). Om één exacerbatie per jaar te voorkomen moeten negen patiënten met Trimbaw worden behandeld, in plaats van met tiotropium als monotherapie (NNT=9).<sup>3</sup>

**Tabel 2. Verschil ten opzichte van de uitgangswaarde van het aantal exacerbaties/jaar (de primaire uitkomstmaat) voor het TRINITY-onderzoek.**

	Trimbow® (n=1077)	tiotropium (n=1075)	RR <sup>a</sup> (95% BI)
gemiddeld aantal exacerbaties/jr.	0,46 (0,41-0,51)	0,57 (0,52-0,63)	0,80 (0,69-0,92)

<sup>a</sup> RR = relatief risico: het risico op een bepaalde gebeurtenis in de behandelde groep (Y) Rx gedeeld door het risico in de controlegroep (X) Rx.

## Behandeldoelen en richtlijnen voor behandeling

De behandeldoelen bij COPD (zowel in de eerste als in de tweede lijn) zijn vooral gericht op het beperken van de ziektelast en het vertragen van de progressie van de aandoening. Patiënten met een lichte tot matig-ernstige COPD worden in de eerste lijn behandeld. Niet-medicamenteuze behandeling speelt een zeer belangrijke rol omdat de werkzaamheid van geneesmiddelen beperkt is. Bij patiënten met een lichte COPD is, volgens de indeling die het NHG hanteert, behandeling met geneesmiddelen niet nodig. Eventueel kan een kortwerkende luchtwegverwijder worden aangeraden als 'zo nodig' behandeling. Bij matig-ernstige COPD wordt begonnen met een kortwerkende luchtwegverwijder (een kortwerkend  $\beta_2$ -sympathicomimeticum of parasymphaticolyticum). Als deze onvoldoende werkzaam is, kan een kortwerkende luchtwegverwijder van de andere soort worden voorgeschreven of worden toegevoegd. Bij verergering van de klachten wordt overgeschakeld naar een langwerkende luchtwegverwijder (een langwerkend  $\beta_2$ -sympathicomimeticum of parasymphaticolyticum). Inhalatiecorticosteroiden zijn alleen aangewezen als er gedurende één jaar twee of meer ernstige exacerbaties zijn geweest. Volgens de NHG-Standaard kan zo nodig een langwerkend  $\beta_2$ -sympathicomimeticum met een langwerkend parasymphaticolyticum worden gecombineerd, hoewel het bewijs voor de werkzaamheid en toegevoegde waarde beperkt is.<sup>4</sup>

Patiënten met frequente exacerbaties of ernstige COPD worden verwezen naar de tweede lijn. In de CBO-richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van COPD' wordt aangegeven dat ondanks het ontbreken van voldoende bewijs voor de werkzaamheid er zo nodig een tweede langwerkende luchtwegverwijder van het andere type aan de behandeling kan worden toegevoegd.

Inhalatiecorticosteroiden worden toegevoegd (indien de patiënt deze nog niet gebruikt) om het aantal exacerbaties te verminderen.<sup>5</sup>

## Bijwerkingen

In de productinformatie wordt vooral een opsomming gegeven van alle in de productinformatie van de afzonderlijke middelen voorkomende bijwerkingen.<sup>1</sup> In beide genoemde onderzoeken werden geen opvallende nieuwe bijwerkingen of verschillen in bijwerkingen gevonden.<sup>2 3</sup>

## Ge-Bu Plaatsbepaling

- Trimbow is een nieuwe aerosol waarin een inhalatiecorticosteroïde (beclometason) wordt gecombineerd met twee luchtwegverwijders, het langwerkende  $\beta_2$ -sympathicomimeticum formoterol en het parasymphaticolyticum glycopyrronium.
- In twee gerandomiseerde onderzoeken wordt Trimbow vergeleken met een combinatiepreparaat met een langwerkend  $\beta_2$ -sympathicomimeticum en een corticosteroïde, en met een parasymphaticolyticum. Deze laatste vergelijking ligt niet voor de hand omdat in de praktijk meestal wordt begonnen met een langwerkend  $\beta_2$ -sympathicomimeticum. Als deze onvoldoende helpt kan volgens de richtlijnen worden overgeschakeld op een parasymphaticolyticum of kan deze aan de behandeling worden toegevoegd.
- Als er regelmatig exacerbaties optreden kan volgens de richtlijnen een inhalatiecorticosteroïde worden

overwogen. Exacerbaties worden niet behandeld met een parasympatholyticum. In dat licht is het opvallend dat er in het TRINITY-onderzoek zo'n klein verschil in het gemiddeld aantal exacerbaties per jaar wordt gevonden tussen de behandeling met een parasympatholyticum en het corticosteroïde bevattende Trimbow.

- De klinische relevante van de in de onderzoeken gevonden resultaten lijkt gering. De resultaten van de TDI-score uit het TRILOGY-onderzoek laten zien dat er geen verschil in subjectieve benauwdheidsklachten wordt gevonden bij toevoeging van glycopyrronium aan de therapie. Een statistisch significant verschil in FEV<sub>1</sub> is daarbij van ondergeschikt belang. Ook het gemiddeld aantal exacerbaties per jaar neemt nauwelijks af.
- Een combinatiepreparaat met drie geneesmiddelen is alleen aangewezen voor die patiënten die precies deze combinatie in de geboden dosering nodig hebben. Voor een behandeling op maat zal dit combinatieproduct meestal niet voldoen. Het toedienen van drie geneesmiddelen via één inhalatie heeft gebruiksgemak als voordeel. Wordt echter verkeerd geïnhaald dan geldt dit probleem ook voor meteen alle drie de geneesmiddelen.
- Trimbow is goedkoper dan losse inhalatoren (zie tabel 3). De prijs zou voor artsen aanleiding kunnen zijn om te kiezen voor dit combinatieproduct met drie geneesmiddelen hoewel het geen plaats heeft in de standaarden en de patiënt hiermee mogelijk wordt overbehandeld.
- De resultaten van de gerandomiseerde onderzoeken tonen geen nut voor deze driedubbele combinatie. De conclusie is dan ook dat Trimbow een middel zonder nut en toegevoegde waarde is, en krijgt dus een pilwaardering van -.

Tabel 3. Stof- en merknamen

Stofnaam	merknaam®	soort inhalator	dosering (µg) (DDD) <sup>a</sup>	kosten per 30 dagen (€) <sup>b</sup>
beclometason/formoterol/glycopyrronium	Trimbow	dosisaerosol	348/20/36	66,13
beclometason/ formoterol	Foster	poederinhalator	800/24	48,18
beclometason	merkloos	dosisaerosol	800	13,25
	QVAR	dosisaerosol	800	39,11
	QVAR	dosisaerosol	800	46,93
formoterol	merkloos	poederinhalator	800	9,42
	Atimos	dosisaerosol	24	21,65
	Foradil	poederinhalator	24	21,11
	merkloos	poederinhalator	24	15,47-21,11
	merkloos	poederinhalator	24	21,69
	Oxis	poederinhalator	24	21,11
glycopyrronium	Seebri	poederinhalator	44	33,41

a 'Defined Daily Dose'. b Prijzen gebaseerd op de G-standaard van de KNMP van januari 2018. Er is geen rekening gehouden met couvertafspraken tussen zorgverzekeraars en fabrikanten.

## Literatuurreferenties

1. Productinformatie Trimbow®. Via: [www.ema.europa.eu/ema/](http://www.ema.europa.eu/ema/).
2. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β<sub>2</sub>-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind,

- parallel group, randomised controlled trial. Lancet 2016; 388: 963-973.
3. Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C, 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; 389: 1919–1929.
  4. Richtlijn Diagnostiek en behandeling van COPD. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, 2010.
  5. Zorgstandaard COPD. Amersfoort: Long Alliantie Nederland, 2016. Via: <http://www.longalliantie.nl/zorgstandaard-copd>.
- 

## Gerelateerde artikelen

- [Tien jaar omalizumab](#)  
27-02-2018 | mw drs M.A.E. Nieuwhof
- [Tien jaar sitagliptine](#)  
23-02-2018 | mw drs M.A.E. Nieuwhof
- [Terugblik Nieuwe geneesmiddelen 2006 en nieuwe pilwaarderingen](#)  
31-01-2017
- [Combinatiepreparaten van luchtwegverwijders voor de behandeling van COPD](#)  
10-03-2016
- [Terugblik Nieuwe geneesmiddelen 2005 en nieuwe pilwaarderingen](#)  
25-02-2015
- [Terugblik Nieuwe geneesmiddelen 2004 en nieuwe pilwaarderingen](#)  
29-01-2015 | Dit artikel is onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie tot stand gekomen.
- [Inhalatietherapie bij COPD](#)  
01-12-2008 | dr R.M.M. Geijer, dr J.W.K. van den Berg