

## Determinants of response to inhaled extrafine triple therapy in asthma: analyses of TRIMARAN and TRIGGER

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2020	Respir Res	3,829	Tratamiento	Singh D, Virchow JC, Canonica GW, Vele A, Kots M, Georges G, et al.	21(1): 285

### Texto en inglés

**Background:** A number of single-inhaler triple therapies are being developed for asthma, including the extrafine formulation of beclometasone dipropionate (BDP), formoterol fumarate (FF), and glycopyrronium (G). Given asthma is a heterogenous disease, we investigated whether the clinical response to the addition of the long-acting muscarinic antagonist component within inhaled triple therapy was impacted by a range of clinical characteristics.

**Methods:** These were pre-specified and post-hoc sub-group analyses of TRIMARAN and TRIGGER, which were double-blind, 52-week studies comparing medium-strength (100/6/10 µg; TRIMARAN) and high-strength (200/6/10 µg; TRIGGER) BDP/FF/G with the respective BDP/FF strengths in adults with uncontrolled asthma and a history of  $\geq 1$  exacerbation. Co-primary endpoints were pre-dose forced expiratory volume in 1 s (FEV1) at Week 26 and the rate of moderate-to-severe exacerbations over 52 weeks. Key secondary endpoints: peak FEV1 at Week 26 and average morning peak expiratory flow over the first 26 weeks in each study, and severe exacerbation rate over 52 weeks (pooled data).

**Results:** Baseline clinical characteristics (pre-specified analyses) had no consistent effect on the lung function improvements with BDP/FF/G. For the exacerbation endpoints, sub-groups with higher reversibility gained greatest relative benefit from BDP/FF/G versus BDP/FF. In post-hoc analyses with patients sub-grouped by screening blood eosinophil values, in TRIMARAN the greatest relative effect of BDP/FF/G versus BDP/FF on the lung function endpoints was in the  $\leq 300$  cells/ $\mu$ L group; in TRIGGER, eosinophil levels did not markedly influence the relative efficacy of BDP/FF/G versus BDP/FF. Eosinophil levels did not influence relative efficacy on moderate-to-severe or severe exacerbations.

**Conclusion:** Overall, the relative efficacy of extrafine BDP/FF/G versus BDP/FF was not influenced by a range of clinical characteristics. However, some patient sub-groups gained additional benefit from BDP/FF/G for certain endpoints. In particular, for exacerbations the relative efficacy of BDP/FF/G was greater in more reversible patients.

### Determinantes de la respuesta a la triple terapia extrafina

## inhalada en el asma: análisis de TRIMARAN y TRIGGER

**Antecedentes.** Se están desarrollando varias terapias triples con un solo inhalador para el asma, incluida la formulación extrafina de dipropionato de beclometasona (BDP), fumarato de formoterol (FF) y glicopirronio (G). Dado que el asma es una enfermedad heterogénea, investigamos si la respuesta clínica se vio afectada a la adición del antagonista muscarínico de acción prolongada dentro de la terapia triple inhalada.

**Métodos.** Éste es un estudio de análisis de subgrupos preespecificados y *post hoc* de TRIMARAN y TRIGGER, que fueron estudios de doble ciego de 52 semanas que compararon potencia media (100/6/10 µg; TRIMARAN) y potencia alta (200/6/10 µg; TRIGGER) de BDP/FF /G en adultos con asma no controlada y antecedentes de  $\geq 1$  exacerbación. Los objetivos primarios fueron el volumen espiratorio forzado del primer segundo previo a la dosis (FEV1) en la semana 26 y la tasa de exacerbaciones moderadas a graves a las 52 semanas. Los objetivos secundarios fueron: FEV1 pico en la semana 26 y el flujo espiratorio máximo matutino medio durante las primeras 26 semanas en cada estudio, y la tasa de exacerbaciones graves durante 52 semanas (datos agrupados).

**Resultados.** Las características clínicas basales (análisis preespecificados) no tuvieron un efecto importante de mejoría de la función pulmonar con BDP/FF/G. Para los criterios de valoración de exacerbación, los subgrupos con mayor reversibilidad obtuvieron el mayor beneficio relativo de BDP/FF/G vs. BDP/FF. En el análisis *post hoc* del subgrupo de pacientes mediante el cribado de los valores de eosinófilos en sangre, en TRIMARAN el mayor efecto relativo de la función pulmonar fue de BDP/FF/G frente a BDP/FF en el grupo  $\leq 300$  células/ $\mu$ l; en TRIGGER, los niveles de eosinófilos no influyeron notablemente en la eficacia relativa de BDP/FF/G frente a BDP/FF. Los niveles de eosinófilos no influyeron en la eficacia relativa en las exacerbaciones moderadas a graves o graves.

**Conclusión.** En general, la eficacia relativa de BDP/FF/G extrafina frente a BDP/FF no se vio influenciada por una variedad de características clínicas. Sin embargo, algunos subgrupos de pacientes obtuvieron un beneficio adicional de BDP/FF/G para ciertos criterios de valoración. En particular, para las exacerbaciones, los subgrupos con mayor reversibilidad obtuvieron el mayor beneficio relativo de BDP/FF/G vs. BDP/FF.