

ГЛИКОПИРОНИУМ: ЕФИКАСНОСТ И БЕЗОПАСНОСТ ПРИ ХОББ

обзори

Торакална Медицина
Том V, декември 2013, бр.4

Д. Османлиев

СБАЛББ „Св. София“, Медицински Университет – София

Резюме

Хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ) е водеща причина за болестност и смъртност в света, и представлява важен икономически и социален проблем. Основната цел на лечението е облекчаване на симптомите и намаляване на риска. Въпреки че фармакологичното лечение не променя прогресиращия ход на болестта, бронходилататорите (БД) имат основна роля при ХОББ за повлияване на симптомите и намаляване на тяхната тежест. Последната редакция на насоките за поведение при ХОББ GOLD 2013 потвърждава това и препоръчва лечение с бронходилататори (БД) с дълго действие (БДДД), както мускаринови антагонисти (МАДД), така и β_2 -агонисти (БАДД), самостоятелно или в комбинация при групите В, С и D (13). Не се прави разлика между двата класа БДДД, като се препоръчва изборът да се базира на индивидуалната степен на облекчаване на симптомите и поносимост при минимум нежелани ефекти (13). Вече утвърдените за употреба МАДД са без съмнение много полезни при лечението на ХОББ, а нови МАДД с бързо начало и продължителност на действието, добър профил на ефикасност и безопасност, както и характеристики, и леснота на употреба на използваните инхалаторни устройства, се очаква да подобрят резултатите от лечението при пациентите с ХОББ.

Ключови думи: хронична обструктивна белодробна болест, мускаринови антагонисти с дълго действие, ефикасност, безопасност

GLYCOPYRRONIUM: EFFICACY AND SAFETY IN COPD

D. Osmanliev

Specialized Hospital for Active Treatment of Pulmonary Diseases „St. Sofia” – Medical University,
Sofia, Bulgaria

Abstract

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a major cause for morbidity and mortality throughout the world, and a major economic and social problem. The main objective of the treatment is to relieve symptoms and reduce the risk. Although pharmacological therapy does not modify the disease progression, bronchodilators (BDs) play a major role in COPD for reducing symptoms and their severity. The 2013 revision of the GOLD guidelines for COPD management confirms this and recommends therapy with long-acting BDs (LABDs), both muscarinic antagonists (LAMAs) and beta2-agonists (LABAs), as monotherapy or alternatively in combination in groups B, C and D (13). No distinction between both LABD classes is made, and it is recommended that the choice is based on the individual degree of symptom relieve and tolerability with minimum adverse effects (13). Established LAMAs are clearly of great benefit in the treatment of COPD, but the development of new LAMAs with rapid onset and long duration of action, good efficacy and safety profile, as well as characteristics and ease of use of the inhaler devices, is expected to improve treatment results in COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, long-acting muscarin antagonists, efficacy, safety

Въведение

Glycopyrronium bromide, разрешен за употреба в доза една капсула от 50 µg веднъж дневно в Европейския съюз. Това е мускаринов антагонист с дълго действие (МАДД), четвъртично азотно съединение, компетитивен антагонист на мускариновите рецептори, с изразено бронходилататорно действие при инхалаторно приложение (11, 16, 17). Инхалаторното устройство Breezhaler® е сух прахов инхалатор, осигуряващ единична доза glycopyrronium bromide (glycopyrronium в текста по-долу). То има ниско съпротивление (15) и е лесно за употреба за повечето пациенти с ХОББ, с различни тежест на болестта, възраст и степен на ограничение на инспираторния капацитет. Наскоро бяха публикувани няколко подробни прегледа на механизма на действие, фармакокинетичните и фармакодинамичните свойства на glycopyrronium, характеристиките на инхалаторното устройство Breezhaler® и проведените клинични проучвания при ХОББ (5, 6, 7, 15).

Бронходилататорният ефект на glycopyrronium в дози до 200 µg веднъж дневно е проследен в изпитвания II-ра фаза при пациенти с умерено тежък и тежък ХОББ (12, 18, 19). Установена е устойчива 24-часова бронходилатация, бързо начално действие и добра поносимост. Проведените последователни спирометрични изследвания в изпитване III-та фаза с glycopyrronium в доза от 50 µg потвърждават бързия начален бронходилататорен ефект на glycopyrronium още към 5-та минута, като нарастването на FEV_1 от 5-та минута до 4-ия час след дозата е по-голямо в сравнение с tiotropium през първия ден и на 26-та седмица ($p < 0.01$), но не и на 52-та седмица (14). Постиганата бърза бронходилатация може да бъде важен фактор за подобряване на комплайнса и придържане към лечението, особено при пациентите с тежък ХОББ.

Въз основа на резултатите при проследяване на връзката доза/отговор (18) EMA приема, че glycopyrronium 100 µg веднъж дневно няма значимо по-добър БД ефект спрямо дозата от 50 µg веднъж дневно (11), като последната дозировка е използвана в проучванията от фаза III (4, 10, 14) и е утвърдена за употреба при пациенти с ХОББ.

Терапевтична ефикасност

Ефикасността и безопасността при приложението на glycopyrronium при пациенти с умерено тежък и тежък ХОББ е обект на две големи многоцентрови клинични проучвания фаза III с продължителност 26 (GLOW1) и 52 (GLOW2) седмици (10, 14). Резултатите от тези две важни изпитвания се подкрепят и от данните на проведените преди това рандомизирани, плацебо контролирани, многоцентрови проучвания фаза II (1, 18, 19). Ефикасността на glycopyrronium е оценявана чрез проследяване на промените в белодробната функция (чрез спирометрия), повлияването на диспнея-

Overview

Glycopyrronium bromide, a LAMA approved in the European Union in a dose of one capsule of 50µg once daily (QD), is a quarternary ammonium compound, competitive muscarinic receptor antagonist, with a marked bronchodilator effect after inhalation (11, 16, 17). The Breezhaler® device is a dry-powder inhaler which delivers a single-dose of glycopyrronium bromide (glycopyrronium herein below). It has low internal resistance (15), and is easy to use by most COPD patients, with a broad range of disease severities, ages and degree of inspiratory capacity limitation. Several recently published articles provide a detailed review of the mechanism of action, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of glycopyrronium, the characteristics of the Breezhaler® device and the clinical trials conducted in COPD (5, 6, 7, 15).

The bronchodilator effect of glycopyrronium up to 200µg QD was studied in phase II studies in patients with moderate to severe COPD (12, 18, 19). A sustained, 24-hour bronchodilation, rapid onset of action and good tolerability were observed. Serial spirometry conducted in a phase III study with glycopyrronium 50µg confirmed the rapid onset of bronchodilator action of glycopyrronium as early as at 5min, and the increase in FEV_1 from 5min to 4h post-dose is greater compared to tiotropium on Day 1 and at Week 26 ($p < 0.01$), but not at Week 52 (14). The rapid bronchodilation may be a key factor to improve compliance and treatment adherence, especially in patients with severe COPD.

Based on the results of a dose-response relationship study (18), EMA accepted that glycopyrronium 100µg QD does not offer a significant BD advantage over 50µg once-daily dose (11), the latter dosage being used in the phase III studies (4, 10, 14) and established in COPD patients.

Therapeutic Efficacy

The efficacy and safety of glycopyrronium in COPD patients were studied in two extensive phase III, multicentre clinical trials, with a duration of 26 weeks (GLOW1) and 52 weeks (GLOW2) (10, 14). The results of these two important studies are also supported by the phase II, randomized, placebo-controlled, multicentre trials conducted earlier (1, 18, 19). The efficacy of glycopyrronium was assessed based on the changes in lung function (spirometry), effects on dyspnea, exacerbations, health status, and frequency of use of rescue bronchodilator.

reviews

GLYCOPYRRONIUM:
EFFICACY AND SAFETY IN COPD

Thoracic Medicine
Volume V, December 2013, Issue 4

обзори

ГЛИКОПИРОНИУМ:
ЕФИКАСНОСТ И БЕЗОПАСНОСТ
ПРИ ХОБЪ

Торакална Медицина
Том V, декември 2013, бр.4

та, екзацербациите, здравния статус, честотата на употреба на бронходилататор при нужда.

Повлияване на белодробната функция

Основен критерий за ефикасност на глусопрониум в изпитването GLOW1 (10) е средната стойност на FEV_1 в групата на глусопрониум, получена от измерванията 23ч. 15мин. и 23ч. 45мин. след приложението му на 12-та седмица, в сравнение с тази на плацебо групата. Установените разлики във FEV_1 спрямо плацебо на 1-вия ден, 12-та и 26 седмица са съответно 105 ± 10.9 ml, 108 ± 14.8 ml и 113 ± 16.5 ml (за всички $p < 0.001$). Серийните спирометрични изследвания при част от пациентите (169 и 83 съответно на глусопрониум и плацебо) показват значимо по-високи стойности за FEV_1 след глусопрониум в сравнение с плацебо във всички времеви точки през 24-часовия период на проследяване на 1-вия ден, 12-та и 26 седмица (за всички $p < 0.01$) (10). Подобни са и резултатите за промените след глусопрониум в инспираторния капацитет, чието нарастване е статистически значимо по-голямо спрямо промените в групата на плацебо (за всички $p < 0.001$) (10).

В следващото голямо многоцентрово изпитване с продължителност 52 седмици (GLOW2) е проследен ефектът на глусопрониум спрямо плацебо (двойно сляпо) и открито спрямо тiotропиум (14). Отново основен критерий е FEV_1 на 12-та седмица. Изследван е също ефекта върху диспнеята, здравния статус, екзацербациите и честотата на употреба на БД при нужда.

FEV_1 в края на дозовия интервал към 24-ия час от приложението на глусопрониум 50 μ g и тiotропиум 18 μ g веднъж дневно е статистически значимо по-висок от този след плацебо ($p < 0.001$). В края на ден 1, както и на седмица 26 и 52, FEV_1 след глусопрониум нараства с 91, 134 и 108 ml в повече спрямо плацебо (за всички, $p < 0.001$). Подобриенето на FEV_1 след глусопрониум на 26-та седмица е с 50ml повече спрямо тiotропиум ($p < 0.007$). Във всички останали времеви интервали стойностите на FEV_1 след глусопрониум и тiotропиум са сравними, без статистическа достоверност на разликите – фигура 1 (14).

Effect on Pulmonary Function

The primary endpoint for efficacy of glycopyrronium in the GLOW1 study (10) is the mean FEV_1 of the measurements at 23h 15min and 23h 45min after dosing in the glycopyrronium group versus placebo group. The differences in FEV_1 versus placebo seen at Day 1, Week 12 and Week 26 were 105 ± 10.9 ml, 108 ± 14.8 ml, and 113 ± 16.5 ml (all $p < 0.001$). Serial spirometry in a patient subgroup ($n=169$ on glycopyrronium v/s 83 on placebo) revealed significantly higher values of FEV_1 after glycopyrronium compared to placebo at all time points during the 24-hour follow-up period at Day 1, Week 12 and Week 26 (all $p < 0.01$) (10). Similar results were observed with regard to the Inspiratory Capacity (IC) with glycopyrronium, where the increase in IC is statistically superior compared to the changes in the placebo group (all $p < 0.001$) (10).

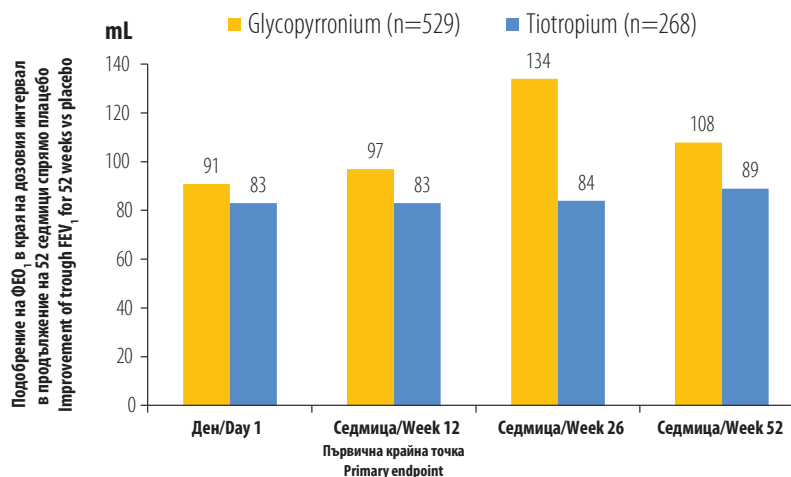
The next 52-week large-scale multicentre trial (GLOW2) studied the effect of glycopyrronium versus placebo (double-blind) and open-label tiotropium (14). The primary endpoint is again FEV_1 at week 12. The effect on dyspnea, health status, exacerbations, and frequency of rescue BD use were also studied in detail.

Trough FEV_1 at 24h after 50 μ g glycopyrronium and tiotropium 18 μ g once daily is statistically superior versus placebo ($p < 0.001$). At the end of day 1, at week 26 and at week 52, FEV_1 after glycopyrronium increases by 91, 134 and 108 ml more compared to placebo (all $p < 0.001$). The improvement in FEV_1 after glycopyrronium at Week 26 is 50ml more compared to tiotropium ($p < 0.007$). At the other time points FEV_1 values after glycopyrronium and tiotropium were comparable, without statistical significance of the differences – figure 1 (14).

Фиг. 1. Подобриенето на FEV_1 в края на дозовия интервал в продължение на 52 седмици спрямо плацебо (адаптирано по 14).

Fig. 1. Improvement of FEV_1 versus placebo (adapted from 14).

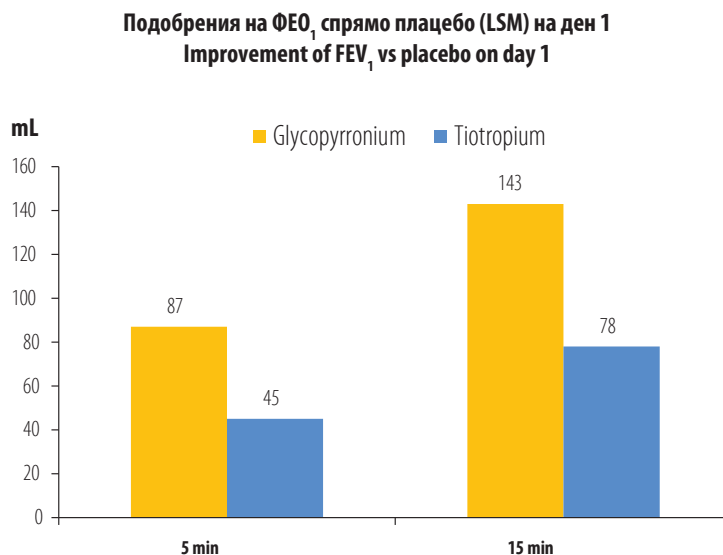
Подобриенето на FEV_1 в края на дозовия интервал в продължение на 52 седмици спрямо плацебо
Improvement of trough FEV_1 for 52 weeks vs placebo



Установено е още и по-бързо начало на действие след инхалиране на glycopyrronium спрямо tiotropium на първия ден от приложението, с по-голямо нарастване на FEV_1 на 5-та и 15-та минута ($p < 0.001$) – фигура 2 (14).

Фиг. 2. Подобрения на FEV_1 спрямо плацебо на ден 1 (адаптирано по 14).

Fig. 2. Improvement of FEV_1 versus placebo on day 1 (adapted from 14).



Glycopyrronium осигурява 24-часова устойчива бронходилатация, както в първия ден, така и на 12-та и 52-ра седмица след приложението му (14), което е установено със серийна спирометрия при субпопулация от пациентите ($n=299$). Нарастването на AUC_{0-12} (площ под кривата) за FEV_1 (1-ви ден, 12-та и 52-ра седмица) и FEV_1 AUC_{0-24} (12-та и 52-ра седмица) след glycopyrronium е статистически достоверно по-голямо спрямо плацебо (всички $p < 0.001$). Посоченото е валидно и за абсолютните стойности на FEV_1 в края на дозовия интервал след glycopyrronium спрямо плацебо при съответните 24-часови изследвания (14).

Анализът на обединените данни от проучванията GLOW1 и GLOW2 включва 98.2% от 1 888 рандомизирани пациенти – glycopyrronium ($n=1 059$), плацебо ($n=528$) и tiotropium ($n=267$). С него се потвърждава, че glycopyrronium осигурява бърза бронходилатация след първата доза, със статистически и клинично значимо по-голямо нарастване на FEV_1 от 5-та минута до 4-ти час спрямо плацебо ($p < 0.001$) и статистически значимо спрямо tiotropium ($p < 0.001$) (2).

Повлияване на диспнеята

Ефикасността на glycopyrronium се потвърждава и от подобряването в по-голяма степен на симптомите на диспнеята в сравнение с плацебо, преценено чрез промяната в TDI (Transition Dyspnea Index) в края на 26-та седмица (10, 14). В изпитването GLOW1 (10) разликата е по-голяма от 1.0 (1.84 за glycopyrronium спрямо 0.80 при плацебо, $p < 0.001$), което се приема за клинична значимост (20). Процентът пациенти, които постигат клинично значимо подобрене на TDI на 26-та седмица с glycopyrronium спрямо плацебо е съответно 61.3% и 48.3% в GLOW1 ($p=0.001$) (10) и 55.3% спрямо 44.2% в GLOW2 ($p=0.01$) (14). В GLOW2 промяната в TDI след glycopyrronium е статистически значимо ($p < 0.05$) по-голяма спрямо тази след плацебо и в края на 12-та или

Faster onset of action was observed after inhalation of glycopyrronium versus tiotropium at the first day of dosing, with a higher increase in FEV_1 at 5min and 15min ($p < 0.001$) – figure 2 (14).

Glycopyrronium provided a 24-hour sustained bronchodilation, both on Day 1 and at Weeks 12 and 52 (14), which was demonstrated by a serial spirometry in a subpopulation of patients ($n=299$). FEV_1 AUC_{0-12} (area under the curve) (Day 1, Week 12, Week 52), and FEV_1 AUC_{0-24} (Week 12 and Week 52) with glycopyrronium was significantly greater than with placebo (all $p < 0.001$) This is valid also for the absolute trough FEV_1 values after glycopyrronium versus placebo as seen in the corresponding 24h measurements (14).

The pooled analysis of the GLOW1 and GLOW2 trials includes 98.2% of 1 888 randomized patients – glycopyrronium ($n=1 059$), placebo ($n=528$), and tiotropium ($n=267$). The analysis confirmed that glycopyrronium provides a rapid bronchodilation after the first dose, with a statistically and clinically significant higher increase in FEV_1 from 5min to 4h versus placebo ($p < 0.001$) and statistically significant v/s tiotropium ($p < 0.001$) (2).

Effect on Dyspnea

The efficacy of glycopyrronium is also confirmed by the greater improvement of dyspnea symptoms versus placebo, as assessed by the change in the TDI (Transition Dyspnea Index) score at the end of Week 26 (10, 14). In the GLOW1 study (10) the difference is greater than 1.0 (1.84 for glycopyrronium versus 0.80 for placebo $p < 0.001$), which is considered as clinical significance (20). The percentage of patients, who achieve clinically relevant improvement in TDI at week 26 with glycopyrronium v/s placebo is respectively 61.3% and 48.3% in GLOW1 ($p=0.001$) (10) and 55.3% v/s 44.2% in GLOW2 ($p=0.01$) (14). In GLOW2 the TDI change after glycopyrronium is statistically significant ($p < 0.05$) compared to placebo also at the end of Week 12 or Week 52 of the study (14).

reviews

GLYCOPYRRONIUM:
EFFICACY AND SAFETY IN COPD

Thoracic Medicine
Volume V, December 2013, Issue 4

обзори

ГЛИКОПИРОНИУМ:
ЕФИКАСНОСТ И БЕЗОПАСНОСТ
ПРИ ХОББ

Торакална Медицина
Том V, декември 2013, бр.4

52 седмица от наблюдението (14). Не са установени статистически значими разлики между глусоруррониум и тотиоприум в динамиката на TDI в основните времеви интервали (14).

Ефект върху здравния статус

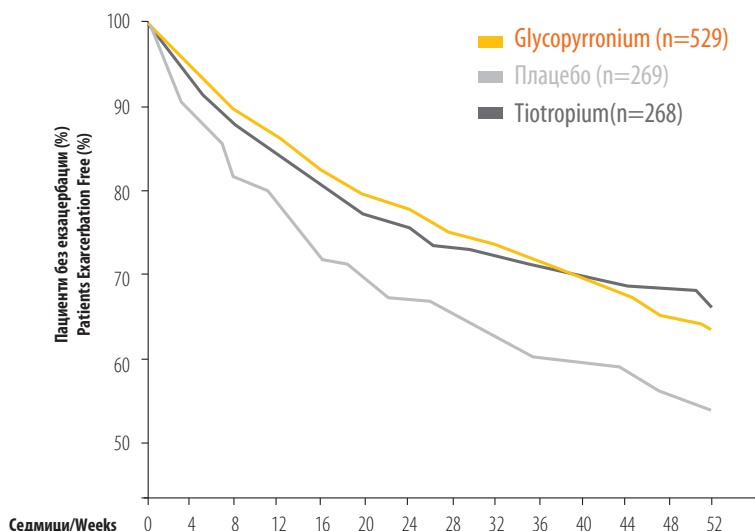
В GLOW1 пациентите на глусоруррониум са имали статистически значимо по-нисък (по-добър) резултат за респираторния въпросник SGRQ на 26-та седмица спрямо плацебо (39.5 и 42.31 съответно, $p=0.004$), но разликата (-2.81), макар и статистически значима, не достига минимума (≥ 4 точки намаление) за клинична значимост на промяната (10). Сходни са данните за подобрието на резултата от въпросника SGRQ на 12-та, 26-та и 52-ра седмица за глусоруррониум в сравнение с плацебо в изпитването GLOW2 (14). В GLOW1 повече пациенти, инхалиращи глусоруррониум, подобряват SGRQ резултата и достигат минимума за клинична значимост на 26-та седмица спрямо тези на плацебо (56.8% и 46.3% съответно, $p=0.006$) (10). Значимо подобриение в резултата за SGRQ се отбелязва и при пациентите на тотиоприум в сравнение с плацебо във всички времеви интервали, без съществена разлика спрямо глусоруррониум (14).

Ефект върху екзацербациите на ХОББ

Анализът на обединените данни от проучванията GLOW1 и GLOW2 показва, че глусоруррониум намалява статистически значимо екзацербациите на ХОББ в сравнение с плацебо през 52 седмичния период, честотата на средно тежки и тежки екзацербации, както и на тези, налагащи хоспитализация или лечение със системни кортикостероиди или антибиотици (3). В обобщения анализ глусоруррониум (NVA237) удължава статистически и клинично значимо времето до първата средно-тежка и тежка екзацербация с 36% спрямо плацебо до 26-та седмица – HR (коефициент на риска): 0.64; 95% CI (доверителен интервал): 0.520–0.799; $p<0.001$ (3). Този резултат е сравним с наблюденията при тотиоприум (HR: 0.70; 95% CI: 0.515–0.958; $p=0.026$) (3). На фигура 3 са представени данните за времето до първа екзацербация в проучването GLOW2 (14).

Фиг. 3. Kaplan-Meier графика на времето до първа средно-тежка и тежка екзацербация на ХОББ (адаптирано по 14).

Fig. 3. Kaplan-Meier curve of the time to first moderate/severe COPD exacerbation (adapted from 14).



No statistically significant differences were seen between glycopyrronium and tiotropium for TDI score dynamics at the main time points (14).

Effect on Health Status

In GLOW1 patients on glycopyrronium had a statistically significantly lower (better) SGRQ score at Week 26 versus placebo (39.5 and 42.31, respectively, $p=0.004$), but the difference (-2.81), though statistically significant, did not reach the minimum (≥ 4 point reduction) for clinical importance of the change (10). Data for the improvement of SGRQ is similar at Weeks 12, 26 and 52 for glycopyrronium versus placebo in the GLOW2 trial (14). In GLOW1 a higher proportion of patients inhaling glycopyrronium improved their SGRQ score and achieved the clinical significance minimum at Week 26 versus patients on placebo (56.8% and 46.3%, respectively, $p=0.006$) (10). A significant improvement in the SGRQ score was also observed in patients on tiotropium versus placebo at all time points, without a meaningful difference compared to glycopyrronium (14).

Effect on COPD exacerbations

The pooled analysis of GLOW1 and GLOW2 trials showed that glycopyrronium achieved a statistically significant reduction of COPD exacerbations versus placebo over 52 weeks, the rate of moderate and severe exacerbations, and exacerbations requiring hospitalization or systemic corticosteroid, or antibiotic treatment (3). In the pooled analysis glycopyrronium (NVA237) achieved a statistically significant and clinically relevant prolongation of the time to first moderate/severe exacerbation (fig. 3) by 36% versus placebo at Week 26 – HR (hazard ratio): 0.64; 95% CI (confidence interval): 0.520–0.799; $p<0.001$ (14). This result is comparable to that for tiotropium (HR: 0.70; 95% CI: 0.515–0.958; $p=0.026$) (3). Data for the time to first exacerbation from GLOW2 are shown on figure 3 (14).

Ефект върху поносимостта към натоварване

В многоцентрово изпитване с кръстосан дизайн (GLOW3) е установена по-добра издръжливост към физическо натоварване на 21-ви ден след glycopyrronium в сравнение с плацебо след 3 седмично лечение – съответно 505.63 спрямо 416.7 сек; $p < 0.001$ (4). Разликата между двете групи е статистически значима ($p < 0.001$) още след първия ден на лечението. Glycopyrronium подобрява статистически значимо времето за издръжливост към физическо натоварване спрямо плацебо съответно с 43.1 секунди (10%, $p < 0.001$) на ден 1 и 88.9 секунди (21%, $p < 0.001$) на ден 21 (4).

Инхалирането на glycopyrronium е свързано с намаление на белодробното свърхраздуване по време на усилие при пациентите. Инспираторният капацитет в края на ергометрия със субмаксимално постоянно натоварване след glycopyrronium е статистически значимо ($p < 0.001$) по-висок в сравнение с плацебо на 1-вия ден – 2.25 спрямо 2.02 l и на 21-ия ден – 2.22 спрямо 2.02 l съответно (4). Разликата в инспираторния капацитет между групите е значима ($p < 0.05$) в полза на glycopyrronium преди и в края на натоварването, както на 1-ия, така и на 21-ия ден.

Стойностите от модифицираната скала на Borg за оценка на задуха са значимо ($p < 0.05$) по-ниски след инхалиране на glycopyrronium в сравнение с плацебо на 1-ия ден – 6.08 спрямо 6.99 и на 21-ия ден – 5.64 спрямо 6.8 (4). Това е в подкрепа на по-слабо изразена диспнея при усилие след glycopyrronium в сравнение с плацебо.

Профил на поносимост и безопасност

В предклинични и клинични проучвания е установено, че glycopyrronium има добър профил на безопасност и добра поносимост, а честотата на ефектите, обичайно асоциирани с мускаринови антагонисти, е малка (8, 10, 14). Инхалирането на glycopyrronium няма клинично значим ефект върху QTcF интервала (QT коригиран по формулата на Fridericia), дори при приложение в дози значително над терапевтичните (11).

Дългосрочната поносимост на glycopyrronium 50 µg, инхалиран веднъж дневно, при пациенти със средно тежък и тежък ХОББ е проследена в III-та фаза проучвания за 26 (GLOW1) и 52 седмици (GLOW2) (10, 14). Ще бъдат представени резултатите от анализа за безопасност на обединените 6-месечни данни от двете проучвания за 1 877 пациенти, от които 1 075 са инхалирали glycopyrronium и за 12 месеца при 1 060 пациенти, от които 525 са били на glycopyrronium (11, 14).

Нежеланите събития (НС) по време на лечението с glycopyrronium в повечето случаи са били леки до умерени по тежест. Наблюдавани са при 59.8% от пациентите, получавали glycopyrronium и при 66.7% от тези на плацебо в 6-месечния (11) и при приблизително 77% в двете групи в 12-месечния анализ (14). Прекратяване участието в наблюдението по-

Effect on exercise tolerance

In a multicentre cross-over trial (GLOW3), a better exercise endurance was observed on Day 21 after glycopyrronium versus placebo after 3 weeks of treatment – 505.63 versus 416.7 sec, respectively; $p < 0.001$ (4). The difference between both arms was statistically significant ($p < 0.001$) from the first day of treatment. Glycopyrronium significantly improved the exercise endurance time v/s placebo with 43.1 seconds on day 1 (10%, $p < 0.001$) and 88.9 seconds (21%, $p < 0.001$) on day 21 (4).

Inhalation of glycopyrronium was associated with reduction in the lung hyperinflation during exercise of patients. The inspiratory capacity at the end of submaximal constant-load ergometry test was statistically significantly greater ($p < 0.001$) with glycopyrronium versus placebo on Day 1 – 2.25 versus 2.02 L, and on Day 21 – 2.22 versus 2.02 L, respectively (4). The difference in inspiratory capacity between the arms was significantly ($p < 0.05$) in favor of glycopyrronium pre- and post-loading, and both on Day 1 and Day 21 (4).

Modified Borg Dyspnea score was significantly ($p < 0.05$) lower after glycopyrronium inhalation versus placebo on Day 1 – 6.08 versus 6.99, and on Day 21 – 5.64 versus 6.8 (4). This supports a less manifested dyspnea on exertion with glycopyrronium versus placebo.

Tolerability and Safety Profile

Preclinical and clinical studies have shown that glycopyrronium has a good safety and tolerability profile and the rate of effects commonly associated with muscarinic antagonists is low (8, 10, 14). Glycopyrronium inhalations have no clinically relevant effect on the QTcF interval (QT-adjusted using Fridericia's correction), even at doses significantly higher than the therapeutic (11).

Long-term tolerability of glycopyrronium 50 µg, inhaled once daily, in patients with moderate to severe COPD, was studied in the phase III, 26-week (GLOW1) and 52-week (GLOW2) trials (10, 14). The results of the safety analysis of 6-month pooled data from both trials in 1 877 patients, of which 1 075 received inhalations with glycopyrronium, and for 12 months in 1 060 patients, of which 525 were on glycopyrronium, will be presented (11, 14).

Most of the adverse events reported during glycopyrronium treatment were mild to moderate. AEs were observed in 59.8% of patients receiving glycopyrronium, and in 66.7% of those on placebo, in the 6-month pooled analysis (11), and in approximately 77% of both groups in the 12-month analysis (14). Discontinuation of study due to AEs was registered in 6.0% of subjects receiving inha-

reviews

GLYCOPYRRONIUM:
EFFICACY AND SAFETY IN COPD

Thoracic Medicine
Volume V, December 2013, Issue 4

обзори

ГЛИКОПИРОНИУМ:
ЕФИКАСНОСТ И БЕЗОПАСНОСТ
ПРИ ХОББ

Торакална Медицина
Том V, декември 2013, бр.4

ради НС е отчетено при 6.0% от инхалиралите глусопуррониум и при 8.2% от тези на плацебо в 6-месечния (11) и съответно 7.6% и 11.0% в 12-месечния анализ (14). Най-честото НС, водещо до прекратяване участието, е било влошаване на ХОББ. Това е и най-честото НС по време на лечението, регистрирано съответно при 22.4% и 30.3% от пациентите на глусопуррониум и плацебо. Сериозни НС са регистрирани при 6.98% от пациентите на глусопуррониум и при 9.91% от тези на плацебо в 6-месечния (11) и съответно при 12.6% и 16.0% в 12-месечния анализ (14). Може да се приеме, че честотата и естеството на тези НС са очаквани при проследената популация със средно-тежък и тежък ХОББ.

Поносимостта на глусопуррониум не изглежда да се влияе от възрастта, пола или расата на пациентите. Отбелязан е, обаче, увеличен брой на случаи с главоболие и инфекция на пикочните пътища при глусопуррониум в сравнение с плацебо при възрастни пациенти над 75 години, но не и при тези под тази възрастова граница (11, 16).

Най-често наблюдаваните НС, свързани с мускаринови антагонисти, са били сухота в устата (2.23% при глусопуррониум спрямо 1.12% при плацебо), инфекция на пикочните пътища (1.77% спрямо 1.87%) и констипация (0.93% спрямо 1.50%) (11). Повечето от случаите на сухота в устата са отбелязани в първите 4 седмици от наблюдението и са били само леки по тежест, с медианна продължителност 4 седмици, но са персистирали при 40% от пациентите в 6-месечното лечение (16).

Средната промяна в QTcF спрямо изходната стойност след инхалиране на глусопуррониум в повечето времеви точки на наблюдението е по-голяма в сравнение с плацебо, но разликата между групите е малка (≤ 1.9 ms). Не са установени системни и клинично значими различия между пациентите на глусопуррониум и плацебо по отношение регистрирани високи стойности за QTcF или големи промени в QTcF спрямо изходната стойност (11).

В 6-месечния анализ на безопасността предсърдно мъждене е наблюдавано по-често при инхалиране на глусопуррониум в сравнение с плацебо (съответно 6 спрямо 0 пациенти). В последващ анализ честотата на ново или влошаване на съществуващо предсърдно мъждене на арбитрирани ЕКГ записи е била сходна в двете терапевтични групи (11).

В скорошно многоцентрово, рандомизирано, двойно сляпо изпитване с паралелни групи и активна контрола с продължителност 64 седмици е проследен профилът на безопасност на глусопуррониум в сравнение с тiotропиум при тежък и много тежък ХОББ (9). От рандомизираните 1 483 пациенти 74% са завършили наблюдението, като 741 са инхалирали глусопуррониум и 742 тiotропиум. Безопасността и поносимостта са оценявани основно на базата на нежелани събития (НС), сериозни НС, жизнени показатели, ЕКГ.

lations with glycopyrronium, and in 8.2% of those on placebo in the 6-month analysis (11), and 7.6% and 11.0%, respectively, in the 12-month analysis (14). The most common AE leading to discontinuation of study was COPD worsening. This is also the most frequently occurring AE in the study, experienced by 22.4% and 30.3% of patients on glycopyrronium and placebo, respectively. Serious AEs were reported in 6.98% of patients on glycopyrronium, and in 9.91% of those on placebo in the 6-month analysis (11), and in 12.6% and 16.0%, respectively, in the 12-month analysis (14). It can be assumed that the frequency and nature of these AEs were expected in the moderate-to-severe-COPD population studied.

Tolerability of glycopyrronium did not appear to be dependent on patients' age, gender, or race. However, a higher frequency of headache and urinary infection with glycopyrronium versus placebo was reported in elderly patients >75 years, but not below this age limit (11, 16).

The most common AEs, associated with muscarinic antagonists, were dry mouth (2.23% with glycopyrronium versus 1.12% with placebo), urinary infection (1.77% versus 1.87%), and constipation (0.93% versus 1.50%) (11). Dry mouth was mostly reported during the first 4 weeks of the study, and was only mild in severity, with a median duration of 4 weeks, but persisted in 40% of patients in the 6-month treatment period (16).

The mean change from baseline of QTcF after glycopyrronium inhalations in most time points of the study was greater versus placebo, but the difference between groups was small (≤ 1.9 ms). No systemic and clinically significant differences were seen in patients on glycopyrronium and placebo in terms of registered high QTcF values, or significant changes of QTcF from baseline (11).

In the 6-month safety analysis atrial fibrillation was observed more frequently with glycopyrronium versus placebo (6 versus 0 patients, respectively). In a further analysis, the rate of new or worsening atrial fibrillation in adjudicated ECG recordings was comparable in both treatment arms (11).

In a recent multicentre, randomized, double-blind, parallel-group, active-controlled, 64-week study, the safety profile of glycopyrronium was studied in comparison to tiotropium in severe to very severe COPD (9). Of all 1 483 randomized patients, 74% completed the study, with 741 subjects inhaling glycopyrronium, and 742 inhaling tiotropium. Safety and tolerability were assessed mainly by adverse events (AEs), serious AEs, vital signs, electrocardiograms.

Честотата на нежелани събития, водещи до спиране на лечението, не се различава съществено в двете групи (9), като най-често се отбелязва влошаване (екзацербация) на ХОББ. Повечето от НС са били средно тежки – 47.4% в групата на глусорурроний и 48.4 в тази на тiotропиум. Честотата на сериозни НС е сходна в двете групи – 24.2% за глусорурроний и 22.4% за тiotропиум. Същото се отнася и за сърдечно-или мозъчно-съдовите сериозни НС, отбелязани съответно при 3.4% и 3.5% от пациентите на глусорурроний и тiotропиум (9). Честотата на големи съдечно-съдови събития (МАСЕ) е ниска в двете групи, но е малко по-голяма при глусорурроний (2.0%) в сравнение с тiotропиум (1.1%). Въз основа на тези резултати авторите заключават, че като цяло глусорурроний е добре поносим БД, с профил на безопасност сходен с този на тiotропиум (9).

Анализът на наличните данни за честотата на НС и на присъщите за мускариновите антагонисти странични ефекти потвърждава много добрия профил на безопасност на глусорурроний и няма основание за тревога при употребата му при ХОББ. Не са установени значими проблеми, вкл. кардио-циркулаторни, при оценката на безопасността на глусорурроний, а холинолитичните странични ефекти са само малко по-чести в сравнение с наблюдаваните при плацебо. Употребата на глусорурроний при пациенти с ХОББ и закритоъгълна глаукома, задръжка на урината или бъбречна недостатъчност трябва да бъде преценявана много внимателно.

Глусорурроний bromide, инхалиран веднъж дневно в доза 50 µg с Breezhaler при пациенти с ХОББ, е ефективен бронходилататор с бързо действие, подобрява симптомите на диспнеята и здравния статус, намалява честотата на екзацербациите и има профил на ефикасност и безопасност подобен на този за тiotропиум.

The incidence rate of adverse events leading to treatment discontinuation is not significantly different in both arms (9), with COPD worsening (exacerbation) being most common. Most AEs were moderate – 47.4% in the glycopyrronium arm, and 48.4 in the tiotropium arm. The AE rate was comparable in both arms – 24.2% for glycopyrronium, and 22.4% for tiotropium. This was true also for the cardiovascular or cerebrovascular serious AEs, observed in 3.4% and 3.5% of the patients on glycopyrronium and tiotropium, respectively (9). The rate of major adverse cardiovascular events (MACE) was low in both arms, but slightly higher with glycopyrronium (2.0%) compared to tiotropium (1.1%). Based on these results, the authors came to the conclusion that glycopyrronium is a generally well-tolerated BD, with safety profile comparable to that of tiotropium (9).

The analysis of available data of the rate of AEs and side effects inherent to muscarinic antagonists confirms the very good safety profile of glycopyrronium and gives no reason for concern when used in COPD. No significant issues, including cardio-circulatory, were detected by the safety assessment of glycopyrronium, and its cholinolytic side effects are just slightly more frequent than those of placebo. Glycopyrronium should be used with caution in patients with COPD and close-angle glaucoma, urinary retention or renal failure.

Glycopyrronium bromide 50 µg inhaled once daily with the Breezhaler device is an effective, fast-acting bronchodilator in COPD patients, which improves dyspnea symptoms and health status, reduces exacerbation rate, and has an efficacy and safety profile comparable to that of tiotropium.

Статията е публикувана със съдействието на Novartis.

The article is sponsored by Novartis.

Книгопис:

References:

1. Arievidh H, Overend T, Renard D, et al. A novel model-based approach for dose determination of glycopyrronium bromide in COPD. *BMC Pulm Med* 2012; 12:74.
2. Banerji D, Alagappan VKT, Martin C, et al. Once-daily NVA237 improves lung function in COPD patients: pooled results of the GLOW1 and GLOW2 studies. Presented at: European Respiratory Society Annual Congress, Vienna, Austria, 1 September–5 September 2012.
3. Banerji D, Alagappan VKT, Martin C et al. Once-daily NVA237 reduces exacerbations and improves symptoms in COPD patients: a pooled analysis of the GLOW1 and GLOW2 studies. Presented at: European Respiratory Society Annual Congress, Vienna, Austria, 1 September–5 September 2012.
4. Beeh KM, Singh D, Di Scala L, et al. Once-daily NVA237 improves exercise tolerance from the first dose in patients with COPD: the GLOW3 trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:503–513.
5. Buhl R, Banerji D. Profile of glycopyrronium for once-daily treatment of moderate-to-severe COPD. *International Journal of COPD* 2012; 7:729–741.
6. Carter N. Inhaled glycopyrronium bromide: A Review of its Use in Patients with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Drugs* 2013; 73:741–753.
7. Colthorpe P, Vooshar T, Kleckbush T, et al. Delivery characteristics of a low-resistance dry-powder inhaler used to deliver the longacting muscarinic antagonist glycopyrronium. *Journal of Drug Assessment* 2013; 2:11–16.
8. Cooper N, Walker I, Knowles I. NVA237 has similar efficacy as tiotropium bromide against methacholine-induced bronchoconstriction and less systemic effect on cardiovascular variables in an anaesthetized rabbit model. Presented at: European Respiratory Society Annual Congress, Munich, Germany, 3–6 September 2006.
9. Decramer M, Wedzicha JA, Ficker JH, et al. Safety of once-daily glycopyrronium in patients with severe-to-very severe COPD: The SPARK study. Poster presented at the European Respiratory Society Annual Congress, Sep 7–11, 2013, Barcelona, Spain.
10. D'Urzo A, Ferguson GT, van Noord JA et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. *Respir Res* 12, 156 (2011).
11. European Medicines Agency. Seebri Breezhaler (glycopyrronium bromide): European Medicines Agency assessment report. 2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002430/WC500133771.pdf. Accessed Nov 2013.
12. Fogarty C, Hattersley H, Di SL, Drollmann A: Bronchodilatory effects of NVA237, a once daily long-acting muscarinic antagonist, in COPD patients. *Respir Med* 2011, 105:337–342.
13. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2013. Available from: <http://www.goldcopd.org/>.
14. Kerwin E, Hebert J, Gallagher N, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Respir J* 2012; 40:1106–14.
15. Molimard M, D'Andrea P. Once-daily glycopyrronium via the Breezhaler device for the treatment of COPD: pharmacological and clinical profile. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013; 6:503–517.
16. Seebri Breezhaler KXII, EMA, 30/07/2013.
17. Ulrik CS. Once-daily glycopyrronium bromide, a long-acting muscarinic antagonist, for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of clinical benefit. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7:673–678.
18. Verkindre C, Fukuchi Y, Flemale A, et al. Sustained 24-h efficacy of NVA237, a once-daily long-acting muscarinic antagonist, in COPD patients. *Respir Med* 2010; 104:1482–1489.
19. Vogelmeier C, Verkindre C, Cheung D, et al.: Safety and tolerability of NVA237, a once-daily long-acting muscarinic antagonist, in COPD patients. *Pulm Pharmacol Ther* 2010, 23:438–444.
20. Witek TJ Jr, Mahler DA: Minimal important difference of the transition dyspnoea index in a multinational clinical trial. *Eur Respir J* 2003; 21:267–272.

reviews

GLYCOPYRRONIUM:
EFFICACY AND SAFETY IN COPD

Thoracic Medicine
Volume V, December 2013, Issue 4

Кореспонденция:

Доцент д-р Денчо Османлиев, дм
Специализирана болница за активно
лечение на белодробни болести
„Света София“
Медицински университет, София
Бул. „Акад. Иван Гешов“ 19
1431 София

Correspondence:

Associated professor Dencho Osmanliev,
MD, PhD
Specialized Hospital for Active Treatment
of Pulmonary Diseases „St. Sofia“
Medical University, Sofia
blvd. „Acad. Ivan Geshov“ 19
1431 Sofia

e-mail: dosmanliev@gmail.com