

# Wat is het (relatieve) nut van glycopyrronium voor de behandeling van COPD?

## Klinische vraag

Is het anticholinergicum glycopyrronium werkzaam en veilig voor de behandeling van COPD bij 40-plussers, versus placebo en versus een andere anticholinerge behandeling?

### Achtergrond

Volgens de GOLD-richtlijnen zijn onder meer langwerkende bronchodilatoren aanbevolen voor de behandeling van COPD<sup>1</sup>. Tiotropium was tot voor kort het enige langwerkende anticholinergicum (LAMA, langwerkende muscarinereceptorantagonist) met COPD als indicatie. Acclidinium is een ander langwerkend anticholinergicum dat geregistreerd is voor COPD<sup>2</sup>. In België is recent een derde langwerkend anticholinergicum geregistreerd en ge-commercialiseerd, namelijk glycopyrronium. Glycopyrronium heeft al andere geregistreerde indicaties (anesthesie) of een off-label gebruik (palliatieve zorg). Het is dus belangrijk om het (eventuele) nut van glycopyrronium na te gaan voor de behandeling van COPD.

### Samenvatting

#### Duiding

Alain Van Meerhaeghe, Pneumologie, CHU-Vésale, Charleroi Pierre Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

#### Referentie

Kerwin E, Hébert J, Gallagher N, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the CLOW2 study. *Eur Respir J* 2012;40:1106-14.

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

### Bestudeerde populatie

- 1 066 patiënten, minstens 40 jaar oud (gemiddeld tussen 63 en 64 jaar), rokers met  $\geq 10$  pakjaren, eensecondewaarde (ESW) na bronchodilatatie  $< 80\%$  en  $\geq 30\%$  van de voorspelde waarde, Tiffeneau-index  $< 0,70$ , 63 tot 65% mannen, slechts 26% van de deelnemers had in het voorbije jaar één of meerdere exacerbaties van COPD
- exclusiecriteria: lage luchtweginfectie in de laatste 6 maanden, andere respiratoire aandoening, astma, kanker, lang QT-syndroom of QTc  $> 450$  ms voor mannen en  $> 470$  ms voor vrouwen; symptomatische prostaathypertrofie, obstructie ter hoogte van de blaashals, nierinsufficiëntie, urineretentie, geslotenhoekglaucoom, alpha-1-antitrypsine-deficiëntie.

### Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde, multicenter studie; open-label onderzoekarm met tiotropium
- behandeling: glycopyrronium 50  $\mu\text{g}$  eenmaal per dag ( $n=513$ ) versus placebo eenmaal per dag ( $n=245$ ) (beide in inhalatie toegediend via Breezhaler) of versus open-label tiotropium 18  $\mu\text{g}$  eenmaal per dag via Handihaler ( $n=253$ )
- studieduur: **wash-out periode** van 2 dagen (LABA en ICS/LABA) tot 7 dagen (LAMA), **inlooperperiode** van 14 dagen en behandelingsduur van 52 weken.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: gemiddelde verandering van de ESW versus placebo (gemeten na inname, juist vóór de inname van de volgende dosis) na 12 weken behandeling
- secundaire uitkomstmaten: dyspnoe (evaluatie op basis van de TDI-score) in week 26; gezondheidstoestand (**SCRQ-score**) in week 52; tijd tot de eerste matige tot ernstige exacerbatie van COPD; gemiddelde dosis salbutamol als noodmedicatie over 52 weken; inspiratoire capaciteit, ESW en inspiratoire vitale capaciteit op het einde van dag 1 en in de weken 12 en 52.

### Resultaten

- slechts 76% van de deelnemers beëindigt de studie; meer studie-uitval in de placebogroep (28,3%)
- primaire uitkomstmaat: minder gemiddelde verslechtering in week 12 versus placebo voor glycopyrronium met een verschil van 97 ml (95% BI van 64,6 tot 130,2) en voor tiotropium met een verschil

van 83 ml (95% BI van 45,6 tot 121,4); het voordeel blijft behouden in de weken 26 en 52, maar met een uiteindelijke verslechtering van de ESW in de 3 onderzoeksgroepen

- secundaire uitkomstmaten:
  - ~ TDI-score in week 26: 2,13 in de glycopyrroniumgroep en 1,32 in de placebogroep, met een verschil van 0,81 (95% BI van 0,299 tot 1,320;  $p=0,002$ ); gelijklopende resultaten voor tiotropium ( $2,26 \pm 0,281$ ) met een verschil van 0,94 (95% BI van 0,356 tot 1,521;  $p=0,002$ )
  - ~ SCRQ-score voor de gezondheidstoestand in week 52: statistisch significant, maar klinisch niet-relevant verschil voor glycopyrronium (en tiotropium) versus placebo
  - ~ tijd tot de eerste matige tot ernstige exacerbatie: significant langer voor glycopyrronium versus placebo: **HR** 0,66 (95% BI van 0,52 tot 0,85;  $p=0,001$ ; **NNT** 13,27); gelijklopende resultaten voor tiotropium versus placebo: HR 0,61 (95% BI van 0,456 tot 0,821;  $p=0,001$ )
  - ~ nood aan gebruik van salbutamol: significant minder nood versus placebo met glycopyrronium ( $p=0,039$ ) (en met tiotropium)
  - ~ het bronchodilerende effect na de eerste toediening treedt sneller op bij glycopyrronium dan bij tiotropium
- ongewenste effecten: globaal gezien geen verschil tussen de 3 groepen; meer exacerbaties in de placebogroep; meer ernstige ongewenste effecten in de placebogroep en in de tiotropiumgroep (zonder statistische analyse); bij 4 patiënten (8%) in de glycopyrroniumgroep is voorkamerfibrillatie vastgesteld versus 0 in de placebogroep.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat glycopyrronium leidt tot een significante verbetering van de longfunctie, dyspnoe, gezondheidstoestand en exacerbaties, en tot een vermindering in het gebruik van kortwerkende bronchodilatatie in vergelijking met placebo. Het effect is vergelijkbaar met het effect van tiotropium. Glycopyrronium kan bij COPD-patiënten een alternatieve keuze zijn onder de langwerkende muscarinereceptorantagonisten.

Financiering van de studie Novartis Pharma AC

Belangenconflicten van de auteurs de eerste auteur gaf voordrachten, was onderzoeksverantwoordelijke of zetelde in wetenschappelijke raden voor talrijke farmaceutische firma's, waaronder Novartis; de tweede auteur deed consultancy voor Novartis en de overige 6 auteurs zijn werknemers van Novartis.

## Methodologische beschouwingen

De opzet en het protocol van deze studie roepen veel bedenkingen op. De studie is dubbelblind voor de glycopyrronium- en de placebogroep, maar open-label voor de tiotropiumgroep. Tiotropium is hier het actieve vergelijkingsproduct, maar een rechtstreekse vergelijking met glycopyrronium is dus niet mogelijk. De keuze van de ESW in week 12 als primaire uitkomstmaat is merkwaardig: de ESW is een intermediair eindpunt en de studie duurde 52 weken. Voor de andere (secundaire) uitkomstmaten kozen de auteurs voor verschillende evaluatiemomenten (12, 26 en 52 weken) zonder dit te verantwoorden.

## Interpretatie van de resultaten

Deze studie includeert COPD-patiënten waarvan 64,5% met matige en 35,5% met ernstige COPD, 73% zonder exacerbaties in de voorgeschiedenis en slechts 6,6% met minstens 2 exacerbaties. Voor de patiënten zonder exacerbaties van COPD gedurende de 52 weken van de studie geven de auteurs geen resultaten weer. In hun artikel publiceren ze wel een **Kaplan-Meier** grafiek waarop we kunnen zien dat ongeveer 66% van de patiënten in de tiotropiumgroep, 63% in de glycopyrroniumgroep en 55% in de placebogroep gedurende de 52 weken exacerbatievrij waren, wat neerkomt op een verschil van 8% tussen de glycopyrronium- en de placebogroep.

De mindere mate van verslechtering van de ESW in de glycopyrronium- en de tiotropiumgroep in vergelijking met placebo blijft in absolute waarde onder de drempel voor een klinisch relevante verbetering (100-140 ml, over het algemeen aanvaard in studieprotocollen). Net zoals we opmerkten bij de bespreking van de aclidiniumstudies in Minerva<sup>2</sup>, is in de hier besproken GLOW2-studie de daling van de ESW in de placebogroep (gemiddeld verminderd met 85 ml over 1 jaar) groter dan de daling die we over het algemeen in de praktijk vaststellen ( $\pm 60$  ml over

1 jaar). Deze evolutie en gedeeltelijk ook de omvang van het evolutieve verschil zouden het gevolg kunnen zijn van de verplichting in de placebogroep om te stoppen met het anticholinergicum (25% van de patiënten nam een anticholinergicum vóór de randomisatie). De ESW-waarden blijven gradueel dalen tijdens de 52 weken. Ook voor glycopyrronium is een vergelijking op langere termijn noodzakelijk. In de weken 12, 26 en 52 is het verschil op de TDI-score klinisch niet relevant (1 eenheid). Hetzelfde geldt voor de SCRQ-score op dezelfde tijdstippen. De langere tijd tot het optreden van een exacerbatie lijkt in de studie het enige klinische voordeel te zijn van glycopyrronium versus placebo. Ook dit eindpunt is een secundaire uitkomstmaat. Over 52 weken vermelden de auteurs een incidentie van 0,54 exacerbaties in de glycopyrroniumgroep en 0,80 in de placebogroep, wat een absoluut verschil betekent van 0,26 matige tot ernstige exacerbaties. Ze berekenen een NNT voor glycopyrronium van 13,27 over de 52 weken (en een NNT van 10,04 voor tiotropium) op basis van de gegevens van de Kaplan-Meier grafiek, wat volgens de berekeningswijze van Suissa<sup>3</sup> correct is. Ten slotte is de nood aan kortwerkende bronchodilatatie statistisch significant minder met glycopyrronium, maar in absolute cijfers betekent dat slechts 0,37 inhalaties meer in de placebogroep vergeleken met de glycopyrroniumgroep. De klinische relevantie van dit resultaat is waarschijnlijk nihil.

## Andere studies en alternatieven

Ongeveer 1 jaar voorafgaand aan de publicatie van de hier besproken GLOW2-studie verscheen de GLOW1-studie<sup>4</sup>. De GLOW1-studie vergeleek glycopyrronium met placebo bij 822 patiënten met vrijwel dezelfde kenmerken als in de GLOW2-studie. Over een behandelingsperiode van 26 weken bedroeg het gemiddelde verschil voor de ESW (primaire uitkomstmaat) 113 ml ( $\pm 16,5$ ). De klinische relevantie van dit resultaat is eveneens voor discussie vatbaar. Glycopyrronium leidt ook tot een significante meerwaarde op het vlak van matige tot ernstige exacerbaties (met hospitalisatie) en op het vlak van nood aan andere inhalatiemedicatie. In 2012 publiceerden Beeh et al. de GLOW3-studie<sup>5</sup>. In deze studie evalueerden de auteurs het effect van glycopyrronium versus placebo op de inspanningstolerantie bij 108 patiënten met COPD. Glycopyrronium was hier superieur aan placebo. Ten slotte is er nog de open-label GLOW4-studie die alleen in abstractvorm is verschenen naar aanleiding van een congres. Deze studie bij 163 Japanners vergeleek de werkzaamheid en de tolerantie van glycopyrronium met tiotropium en kon geen verschil vaststellen op het vlak van ongewenste effecten.

## Ongewenste effecten

De samenvatting van de kenmerken van het product (SKP) vermeldt de volgende meest frequente ongewenste effecten met glycopyrronium: lopende of verstopte neus, slaapproblemen, hoofdpijn, droge mond, diarree en urineweginfectie. In zijn evaluatierapport vermeldt het EMA dat een veiligheidsstudie is gevraagd aan de firma (Post-Authorisation Safety Study – PASS) met monitoring van de cardiovasculaire en cerebrovasculaire gebeurtenissen bij patiënten die glycopyrronium in inhalatievorm gebruiken<sup>6</sup>.

Referenties zie website

Productnamen  
Glycopyrronium: Seebri Breezhaler®  
Aclidinium: Bretaris®  
Tiotropium: Spiriva®

## Besluit van Minerva

Deze RCT met een dubbelblinde vergelijking van glycopyrronium versus placebo toont een statistisch significante meerwaarde aan van glycopyrronium voor verschillende spirometrische criteria (waaronder de evolutie van de ESW, de primaire uitkomstmaat). Voor sommige klinische criteria (exacerbaties, dyspnoescore) zijn de resultaten ook gunstig, maar de resultaten op het vlak van kwaliteit van leven (SCRQ) zijn klinisch niet relevant en het zijn allemaal secundaire uitkomstmaten; deze resultaten vragen dus om bevestiging. De vergelijking met het actieve product tiotropium gebeurde open-label en het verschil dat de auteurs vaststelden tussen glycopyrronium en tiotropium voor de werkzaamheid en de veiligheid is dus eerder indicatief.

## Voor de praktijk

De GOLD-richtlijn van 2013 stelt voor om COPD-patiënten onder te verdelen in 4 risicogroepen in functie van het risico van exacerbaties en symptomen. Over deze classificatie is er geen consensus onder de Belgische experts en het nut van de voorgestelde nieuwe onderverdeling is niet gevalideerd voor de aanpak van COPD<sup>7</sup>.

Bij exacerbaties of aanhoudende dyspnoe met kortwerkende bronchodilatatie raadt de richtlijn van NICE een langwerkend bèta-2-mimeticum (LABA) of een langwerkend anticholinergicum (LAMA) aan (of LABA/LAMA + een inhalatiecorticosteroid bij een ESW <50%; aanbeveling met een zwak tot matig niveau van bewijskracht)<sup>8</sup>. Tiotropium is het enige langwerkend anticholinergicum met een goed onderbouwde en langdurige evaluatie. De hier besproken RCT en de gepubliceerde literatuur laten niet toe om tiotropium en glycopyrronium nauwkeurig met elkaar te vergelijken. De werkzaamheid en de veiligheid van glycopyrronium op lange termijn moeten nog onderzocht worden.