

**COMITÉ DE EVALUACIÓN
DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE ARAGÓN**

INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo	BROMURO DE GLICOPIRRONIO
Nombre comercial y presentaciones	▼ Seebri Breezhaler®, Enurev Breezhaler® (44 mcg polvo para inhalación, cápsula dura). (Novartis Europharm Ltd) 5 blister de 6 cápsulas (30 cápsulas) + inhalador (47,61 €)
Grupo terapéutico	R03BB. Medicamentos contra alteraciones obstructivas de las vías respiratorias, anticolinérgicos
Código ATC principio activo	R03BB06
Condiciones de dispensación	Con receta médica
Procedimiento de autorización	Procedimiento centralizado
Fecha de comercialización	Abril 2013
Fecha de evaluación	Junio 2014

INDICACIONES¹

El bromuro de glicopirronio se ha autorizado para el tratamiento broncodilatador de mantenimiento, para el alivio de los síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (1).

MECANISMO DE ACCIÓN¹

El glicopirronio es un anticolinérgico de acción larga antagonista de los receptores muscarínicos (LAMA) con una selectividad superior para los receptores M3 que para los receptores M2. Actúa bloqueando la acción broncoconstrictora de la acetilcolina en las células del músculo liso de las vías respiratorias, produciendo la dilatación de estas últimas. La larga duración de la acción se puede atribuir parcialmente a las concentraciones sostenidas del principio activo en los pulmones (1).

FARMACOCINÉTICA¹

Tras su inhalación oral, el glicopirronio se absorbe rápidamente y alcanza niveles plasmáticos máximos 5 minutos después de su administración; presentando una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente el 45% de la dosis liberada. Alrededor del 90% de la exposición sistémica tras su inhalación es debida a la absorción pulmonar y el 10% a la absorción gastrointestinal. En pacientes con EPOC, el estado estacionario farmacocinético de glicopirronio se alcanza en el plazo de una semana tras el inicio del tratamiento. La eliminación renal del compuesto original representa de un 60 a un 70% aproximadamente (1).

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La dosis recomendada consiste en la inhalación del contenido de una cápsula una vez al día, utilizando el inhalador de Seebri Breezhaler, preferiblemente a la misma hora cada día. Se debe indicar a los pacientes que no se administre más de una dosis al día (1).

Cada cápsula contiene 63 microgramos de bromuro de glicopirronio equivalente a 50 microgramos de glicopirronio. Cada dosis liberada (la dosis que libera la boquilla del inhalador) contiene 55 microgramos de bromuro de glicopirronio equivalentes a 44 microgramos de glicopirronio (1).

EFICACIA CLÍNICA

Se han seleccionado cuatro ensayos clínicos de glicopirronio en el tratamiento de la EPOC (11-14), dos de ellos pivotaes el *GLOW1* y el *GLOW2* (11,12). La duración de estos ensayos ha sido de 26 (11), 52 (12), 3 (13) y 12 semanas (14), respectivamente. Si bien, a pesar de ser de 26 y 52 semanas respectivamente la duración de los ensayos pivotaes, la variable de eficacia se mide a las 12 semanas en dichos ensayos (11,12).

El diseño de los dos estudios pivotaes *GLOW1* (N=822) y *GLOW2* (N=1066) es muy similar, se trata de ensayos clínicos aleatorios, doble ciego, de grupos paralelos, controlados frente a placebo (11,12) y también con un grupo tratado con tiotropio (diseño abierto) en el *GLOW2* (12). En ellos se evalúa la eficacia y seguridad de glicopirronio (50 mcg/una vez al día) en pacientes con EPOC, siendo muy similares las poblaciones incluidas en ambos ensayos; si bien existen diferencias entre las poblaciones incluidas en los estudios en cuanto al uso previo de corticoides. Antes de iniciar el periodo de lavado los pacientes tuvieron que interrumpir los tratamientos con broncodilatadores de acción larga (al menos 7 días para los LAMA y 48 horas para los LABA o LABA/CI) (11,12).

Los criterios de inclusión de estos dos ensayos fueron: pacientes adultos -de ambos sexos- de edad ≥ 40 años; con diagnóstico de EPOC de carácter moderado/grave (grado II-III, según la clasificación *GOLD* (5)); fumadores o con antecedentes de consumo de tabaco (≥ 10 paquetes/año); con FEV1 post-broncodilatador $\geq 30\%$ y $< 80\%$ del valor estimado como normal y FEV1/capacidad vital forzada (FVC) post-broncodilatador $< 0,7$ en la visita 2 (día 14). Los criterios de exclusión también fueron similares, destacando: infección de vías respiratorias bajas 6 semanas antes del cribado; enfermedad pulmonar concomitante; asma o antecedentes de asma; cáncer; prolongación del espacio QTc; síntomas de hiperplasia prostática; obstrucción vesical, insuficiencia renal moderada o grave; retención urinaria; glaucoma de ángulo cerrado; historia de deficiencia de alfa1antitripsina; y, reacción adversa (RA) previa o contraindicación a anticolinérgicos (11,12).

La variable principal evaluada en los ensayos pivotaes (11,12) fue el FEV1 valle (media de los valores a las 23h 15m y 23h 45m tras la dosis) a las 12 semanas. La relevancia del FEV1 se ha considerado como 120 mL, que coincide con el EPAR (15) y la mayoría de los autores, si bien no todos están de acuerdo. Las variables secundarias fueron: la disnea, valorada mediante el índice de disnea transicional (TDI) en la semana 26; el estado de salud, valorado mediante el cuestionario respiratorio *SGRQ* en la semana 52, y en la semana 26 en el *GLOW1*; el tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación de EPOC moderada o grave en la semana 52, y en la semana 26 en el *GLOW1*; y, la utilización de medicación de rescate. Las exacerbaciones de EPOC fueron definidas como: empeoramiento de dos o más síntomas principales (disnea, volumen o purulencia del esputo) durante al menos 2 días consecutivos o empeoramiento de cualquier síntoma principal junto con cualquier síntoma menor (resfriados, fiebre sin otra causa, aumento de la tos, aumento de las sibilancias o dolor garganta) durante al menos 2 días consecutivos.

El ensayo *GLOW3* (N=108) (13) es un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, controlado frente a placebo y de diseño cruzado, en el que había dos periodos de 3 semanas de tratamiento separados por un periodo de lavado de 14 días que podía ampliarse hasta 28 días, si fuera necesario. En este ensayo se evaluó la eficacia de glicopirronio (50 mcg/una vez al día) frente a placebo en pacientes con EPOC, siendo la variable principal evaluada la capacidad de resistencia al ejercicio físico (ciclismo estático). Dicha variable de eficacia no es la recomendada por la EMA como variable primaria de elección.

El estudio *GLOW5* (N=657) (14), un ensayo multicéntrico, de grupos paralelos, con diseño ciego y doble placebo, de 12 semanas de duración. Se trata de un ensayo de no inferioridad en el que glicopirronio se

compara frente a tiotropio. Se examinaron para su posible inclusión a 980 pacientes, de los que 657 fueron distribuidos de forma aleatoria (glicopirronio: 327, tiotropio: 330). Completaron el ensayo el 96% (630 pacientes); siendo el porcentaje de abandonos similar en ambos grupos. Las características basales fueron similares en los dos grupos de tratamiento, siendo la media de edad de 63,5 años y un 73,8% fueron varones (14).

La variable principal del ensayo fue demostrar la no inferioridad de glicopirronio frente a tiotropio, siendo la variable principal evaluada el FEV1 valle (media de los valores a las 23h 15m y 23h 45m tras la dosis) a las 12 semanas de tratamiento. La principal variable secundaria fue demostrar la superioridad de glicopirronio frente a tiotropio mediante el FEV1 valle tras 12 semanas de tratamiento si la no inferioridad se demostrara (variable principal). Otras variables secundarias fueron: otros valores espirométricos, disnea, valorada mediante el índice de disnea transicional (TDI); estado de salud, valorado mediante el cuestionario respiratorio SGRQ; utilización diaria de medicación de rescate; exacerbaciones de EPOC y sintomatología de EPOC a lo largo de las 12 semanas.

Calidad de los estudios

Tres de los cuatro ensayos seleccionados de glicopirronio en el tratamiento de la EPOC son estudios comparativos frente a placebo (11-13). El placebo no se considera comparador adecuado, siendo los broncodilatadores de larga duración (formoterol salmeterol y tiotropio) los comparadores de referencia en el tratamiento de la EPOC. El *GLOW2* (12) compara glicopirronio frente a tiotropio de forma indirecta, mediante la inclusión de un brazo con tiotropio de diseño abierto. El cuarto ensayo (*GLOW5*) (14) es un ensayo de 'no inferioridad' comparativo frente a tiotropio; su calidad metodológica intrínseca es buena (5 puntos en la escala Jadad), pero su aplicabilidad en la práctica clínica en cuanto a seguridad está limitada, al ser un estudio de corta duración (12 semanas) para una enfermedad crónica como la EPOC. No obstante, en dicho ensayo glicopirronio demostró no ser inferior a tiotropio pero no se pudo demostrar su superioridad.

La variable primaria de eficacia de los ensayos *GLOW1*, *GLOW2* y *GLOW5* (11,12,14), el FEV1 valle, es una variable de medida adecuada de la función pulmonar; si bien, la EMA recomienda que en la evaluación de medicamentos empleados en el tratamiento de la EPOC se deben considerar otras co-variables primarias de eficacia que evalúen la sintomatología y sean relevantes para los pacientes.

Los pacientes incluidos en los ensayos pivotaes fueron en su mayoría más jóvenes y con mejor estado de salud que la habitual en los pacientes con EPOC, excluyéndose a pacientes con factores de riesgo cardiovascular y con EPOC muy grave. Así mismo en el ensayo *GLOW5* también se excluyeron a los pacientes con enfermedad cardiovascular. En los ensayos pivotaes se especifica que los pacientes incluidos tienen EPOC grado II-III de la *GOLD*. Pero lo cierto es que no se ajustan a la gravedad descrita en los grados II-III y presentan una edad relativamente joven (63-64 años). Se observa mayor número de varones (82%) en el estudio *GLOW1* que en el *GLOW2* (64%). También se observa que la EPOC es más leve que lo que se muestra en los estudios, tanto por el grado como por el nº de exacerbaciones/año en el mayor porcentaje de pacientes presenta una EPOC moderada (60-64%) y menor porcentaje tienen una EPOC grave (35-39%), siendo mínima la población muy grave. El 61% en el *GLOW1* y el 64% en el *GLOW2* presentan EPOC moderada, grado II; el 39% en el estudio *GLOW1* y el 35% en el *GLOW2* presentan EPOC grave. No llega al 1% en ambos estudios con EPOC muy grave.

No aparecen descritos en las características basales ni en los criterios de inclusión los pacientes con EPOC leve, sólo aparecen los que tienen EPOC moderada, grave y muy grave. Además, casi un 80% de los pacientes no presentan exacerbaciones (tal y como corresponde a los EPOC Leve o de grado I, que no son los que dicen haber incluido).

En cuanto a las diferencias en la presentación de las exacerbaciones (leves, moderadas y graves) llama la atención que los pacientes solo experimenten exacerbaciones en ambos estudios en un 5-7%, puesto que según la *GOLD* los pacientes graves deben experimentar ≥ 2 exacerbaciones/año. Además, es

notorio que casi un 80 % de los pacientes incluidos en estos estudios no presenten exacerbaciones. Éstos serían clasificados por la GOLD como leves, que no corresponde con la población incluida (EPOC moderada-grave).

Características de los pacientes de los ensayos GLOW1, GLOW2 y GLOW5:

	GLOW1	GLOW2	GLOW5
Grado de EPOC			
EPOC Leve	ND	ND	0,15%
EPOC Moderada	61%	64%	58,4%
EPOC grave	39%	35%	41,4%
EPOC muy grave	<1%	<1%	ND
Edad media (años)	63-64	63-64	63-64
Porcentaje de varones	82%	64%	73,8%
Número de exacerbaciones			
0 exacerbaciones	78,7%	72,9%	76,4%
1 exacerbación	16,3%	19,8%	17,2%
≥ exacerbaciones	5,0%	6,7%	6,4%
ND: no descrito			
Se excluyen de todos los ensayos los pacientes con FRCV y con EPOC leve y muy grave. Solo se contemplan los pacientes con EPOC moderada y grave.			

Resultados de eficacia

- Ensayos pivotaes (GLOW1 y GLOW2):

En los ensayos pivotaes el FEV1 valle a las 12 semanas fue significativamente más alto en los pacientes tratados con glicopirronio que en los tratados con placebo: una diferencia de 108 mL (95% IC 79-137; $p < 0,001$) en el GLOW1; y de 97 mL (95% IC 64,6-130,2; $p < 0,001$) en el GLOW2; y una diferencia de 83 mL (95% IC 45,6-121,4; $p < 0,001$) frente a tiotropio en el GLOW2. Del mismo modo para la población PP en el GLOW2 tanto glicopirronio como tiotropio presentaron un FEV1 valle tras 12 semanas de tratamiento estadísticamente superiores al placebo para con una diferencia de tratamiento de 86 y 84 mL, respectivamente. También en el GLOW1 para la población PP glicopirronio fue estadísticamente superior a placebo en el FEV1 valle tras 12 semanas de tratamiento con una diferencia de tratamiento de 111 mL (15).

Tabla 2. Resultados de la variable principal de los ensayos pivotaes

FEV1 valle a las 12 semanas				
ECA	LSM \pm SE, (N) GLICOPIRRONIO	LSM \pm SE, (N) PLACEBO	LSM Diferencia de tratamientos	P
GLOW1	1408 L SE= 0,0105 (N= 512)	1301 L SE= 0,0137 (N=243)	108 mL	<0,001
GLOW2	1469 L (GL) SE= 0,0141 (N=513) 1455 L (TI) SE= 0,0170 (N=253)	1372 L SE= 0,0173 (N=245)	97 mL (con GL) 83 mL (con TI)	<0,001 <0,001

* LSM: Media de mínimos cuadrados; **SE: Error estándar. Abreviaturas: GL (glicopirronio); TI (tiotropio).

La EMA ha realizado un análisis combinado y metanálisis de estos dos ensayos que, en términos de eficacia, refleja y apoya los resultados individualizados. El análisis combinado incluyó 1888 pacientes (*GLOW1*: N=822; *GLOW2*: N=1066) distribuidos de forma aleatoria, de los que un 78,0% completaron los estudios. Aproximadamente la mitad de los pacientes de cada grupo estaban usando corticosteroides inhalados al inicio del estudio, y el 59,6% de los pacientes eran exfumadores, siendo la media global de consumo de tabaco de 47,6 paquetes/año. En relación a la variable principal (GL: N=1059 y PBO: N=528) la diferencia media en el FEV1 valle (en la semana 12) fue de 103 mL (95% IC 81-125) (15).

El TDI o índice transicional de la disnea. Consiste en la suma de tres dominios: cambios en el deterioro funcional, cambios en la capacidad de desarrollar tareas y cambios en la capacidad de realizar esfuerzos. El rango de posibles puntuaciones va de -9 (máximo empeoramiento) a 9 (máxima mejora). La diferencia mínima clínicamente relevante es de 1 unidad. No se considera que haya demostrado su eficacia a la vista de los resultados. En ambos estudios se observó (tras la semana 26) mejoría en la disnea en el grupo glicopirronio en comparación con el grupo placebo, siendo la diferencia en el valor de la puntuación total de 0,81 (*GLOW2*) y 1,04 (*GLOW1*); y, de 0,94 para el tiotropio en comparación con placebo (*GLOW2*) (15).

La escala *SGRQ* incluye 50 ítems repartidos en tres dimensiones: síntomas, actividad e impacto. La puntuación va de 0 (no alteración de la calidad de vida) a 100 (máxima alteración de la calidad de vida). En el *SGRQ* se considera como umbral de relevancia clínica una disminución en la puntuación total de 4 unidades. En ambos estudios la diferencia entre glicopirronio y placebo en la puntuación total del *SGRQ* fue de -2,81 unidades (*GLOW1*, semana 26) y de -3,32 unidades (*GLOW2*, semana 52); en este último ensayo tiotropio también fue significativamente superior a placebo (-2,84 unidades). En ningún caso la puntuación disminuyó más de 4 unidades (15).

En cuanto al riesgo de exacerbaciones graves en el *GLOW1* el glicopirronio redujo significativamente el riesgo de presentar una primera exacerbación de EPOC moderada-grave en un 31% (HR 0,69 95% CI 0,500-0,949; p=0,023) frente a placebo; y, en el *GLOW2* el glicopirronio redujo el riesgo de exacerbaciones de EPOC moderadas-graves en un 34% (HR 0,66, 95% CI 0,520–0,850; p=0,001; NNT 13,27) frente a placebo y un 39% con tiotropio (HR 0,61, 95% CI 0,456–0,821; p=0,001; NNT 10,04).

En relación a la utilización de medicación de rescate en el *GLOW1* el glicopirronio la redujo significativamente frente a placebo (p=0,005), glicopirronio -1,21 pulsaciones/día y placebo -0,75 pulsaciones/día, con una diferencia entre grupos de 0,46 pulsaciones/día. En el *GLOW2* también redujo el empleo de medicación de rescate, siendo significativamente más baja en los pacientes tratados con glicopirronio y tiotropio frente a placebo, glicopirronio -1,58 pulsaciones/día, placebo -1,20 pulsaciones/día y tiotropio -1,83 pulsaciones/día, con una diferencia entre grupos de 0,37 pulsaciones/día (p= 0,039) y 0,63 pulsaciones/día (p=0,003), respectivamente.

- Ensayo *GLOW3*:

El glicopirronio fue significativamente superior a placebo al conseguirse una mejora de 88,9 segundos (mejora del 21%; p <0,001), en la prueba de esfuerzo submáximo, después de tres semanas de tratamiento (día 21) (13).

- Ensayo *GLOW5*:

Cambios en el FEV1:

Tanto con glicopirronio como con tiotropio la media de mínimos cuadrados (LSM) del FEV1 valle fue de 1,405 L en la población del PPS (población de análisis del conjunto por protocolo) tras 12 semanas de tratamiento; el límite inferior del IC 95% bilateral para la diferencia entre los tratamientos fue superior a -50mL, cumpliéndose el criterio de 'no inferioridad' (LSM de la diferencia entre los tratamientos: 0mL,

IC95%: -32,31mL; p unilateral <0,001). Al cumplirse el criterio de no-inferioridad, se evaluó la superioridad de glicopirronio frente a tiotropio como variable secundaria principal (FEV1 valle a las 12 semanas en la población del FAS [población de conjunto de análisis completo formada por todos los pacientes incluidos en la distribución aleatoria que recibieron al menos una dosis]); si bien, no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de tratamiento (diferencia media 4 mL; p=0,780), siendo los cambios medios respecto al valor basal del FEV1 valle (semana 12) de 103 mL con glicopirronio y 99mL con tiotropio, no alcanzándose la relevancia clínica, considerada como 120 mL por la mayoría de los autores (14). Hay que tener en cuenta que los efectos en los síntomas y en la función pulmonar se demuestran a las 12-24 semanas y este ensayo sólo dura 12 semanas que es un periodo corto de tiempo para la valoración de estos parámetros.

Disnea medida mediante el Índice de Transición de la disnea (TDI) y la medición de la calidad de vida medida mediante el cuestionario SGRQ:

La mejora en las medidas del TDI y del SGRQ no muestran diferencias entre los grupos de tratamiento, al no tener diferencias estadísticamente significativas.

Exacerbaciones :

En relación a las tasas de exacerbaciones en los grupos glicopirronio y tiotropio se mostraron reducciones similares, siendo de 0,38/año y de 0,35/año, respectivamente, aunque se precisaría de ensayos de mayor duración (de al menos un año) para evaluarlo adecuadamente (14).

Uso de medicación de rescate (el número medio de puffs utilizados como medicación de rescate o en el porcentaje de días sin usar medicación de rescate):

Aunque el empleo de la medicación de rescate fue significativamente más baja en los pacientes tratados con glicopirronio que con tiotropio frente a placebo, no se considera que esas medidas hayan alcanzado relevancia clínica.

SEGURIDAD

► Reacciones adversas

En los dos ensayos pivotaes la incidencia de RA fue similar en los grupos de tratamiento; siendo las RA anticolinérgicas las descritas con mayor frecuencia. Los pacientes que participaron en el *GLOW1* experimentaron menos RA en general con glicopirronio que los que recibieron placebo (57,5% vs. 65,2%), mientras que en *GLOW2* y *GLOW3*, la incidencia de RA fue en general similar en todos los grupos de tratamiento (11-13).

En los dos ensayos pivotaes (11,12) se observó diferencias entre los grupos de tratamiento en el empeoramiento de la EPOC, siendo superior su incidencia en el grupo placebo. Se notificó en el 27-43% de los pacientes tratados con placebo, en el 20-36% de los tratados con glicopirronio (11,12) y en el 34% de los pacientes tratados con tiotropio (12); mientras que en el *GLOW3* (13) fue similar la incidencia en los grupos placebo y glicopirronio (2,9%).

Las RA descritas con frecuencia en los ensayos clínicos fueron: infección de vías respiratorias altas, nasofaringitis, tos, infecciones bacterianas de las vías respiratorias altas y cefalea; siendo menor su incidencia en los pacientes del grupo tratado con glicopirronio que en los tratados con placebo. También se describió en los ensayos clínicos fibrilación auricular con mayor frecuencia en el grupo glicopirronio que en el grupo placebo (11,12,15).

La incidencia de RA antimuscarínicas (trastornos gastrointestinales, dificultad urinaria, retención urinaria y sequedad de boca) fue baja y similar en los distintos grupos de tratamiento tanto en el *GLOW1* (11) como en el *GLOW2* (12). En el ensayo *GLOW2* la incidencia de sequedad de boca fue de 3,0%, 1,9% y 1,5% para los grupos glicopirronio, placebo y tiotropio respectivamente y la incidencia de infección del

tracto urinario fue de 2,7%, 3,0% y 6,0% para los grupos glicopirronio, placebo y tiotropio respectivamente (12).

En relación a su seguridad a largo plazo, por el momento se desconoce y teniendo en cuenta el potencial riesgo de RA cardiovasculares de este grupo de medicamentos, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA recomienda realizar un seguimiento postcomercialización de las RA cardiovasculares y cerebrovasculares de glicopirronio (15).

En los ensayos *GLOW1* y *GLOW2* se registraron un total de 14 muertes, 12 durante el tratamiento y 2 durante los 30 días siguientes. 7 en el grupo tratado con glicopirronio, 5 con placebo y 2 con tiotropio. No obstante, dichas muertes no estuvieron aparentemente relacionadas con el tratamiento de estudio.

Respecto a los efectos adversos graves, ocurren en un 6,98% (75) con glicopirronio, 9,36% (25) con tiotropio y 9,91% (53) con placebo.

Efectos adversos graves (datos seguridad 6 meses)	GLICOPIRRONIO (n=1075)	TIOTROPIO (n=267)	PLACEBO (n=535)
Globales	75 (6,98)	25 (9,36)	53 (9,91)
Cardiacos	12 (1,12)	2 (0,75)	10 (1,97)
Fibrilación auricular	4 (0,37)	0	0
Síndrome coronario agudo	2 (0,19)	0	0
Insuf. cardiaca congestive	2 (0,19)	0	0
Infarto agudo de miocardio	2 (0,19)	0	0
Gastro-intestinales	4 (0,37)	2 (0,75)	6 (1,12)
Infecciones	15 (1,409)	9 (3,337)	17 (3,18)
Neumonía	6 (0,56)	4 (1,50)	7 (1,31)
Neoplasias malignas, benignas e inespecíficas	11 (1,02)	1 (0,37)	7 (1,31)
Neoplasia pulmonar	2 (0,19)	0	0
Alteraciones mediastínicas respiratorias y torácicas	25 (2,33)	9 (3,37) 24 (4,49)	

Los efectos adversos fueron, en general, más frecuentes en el grupo 75-84 años en relación con los grupos de 65-75 años y <65 años, excepto los eventos cerebrovasculares y las infecciones. La cefalea y las infecciones del tracto urinario fueron más frecuentes en los >75 años.

Efectos adversos	<65 años N=738	65-74 años N=465	75-84 años N=145	85 + años
Total	406 (55,01)	267 (61,72)	92 (63,45)	2 (40)
Fatales	3 (0,41)	1 (0,22)	3 (2,07)	0
Graves	49 (6,64)	43 (9,25)	19 (13,10)	0
Abandonos	36 (4,88)	25 (5,38)	19 (13,10)	0
Eventos CV mayores	2 (0,27)	1 (0,22)	3 (2,7)	0
Eventos cerebrovasculares	3 (0,41)	6 (0,22)	3 (2,7)	0

Infecciones	197 (26,69)	156 (33,55)	37 (25,52)	1 (20)
-------------	-------------	-------------	------------	--------

El ensayo *GLOW5* (14) tiene una duración de tan sólo 12 semanas y para valorar datos de seguridad se precisan datos de al menos 1 año de seguimiento (52 semanas). En este ensayo se mostró tanto para glicopirronio como para tiotropio un perfil de seguridad y tolerabilidad aceptable con una incidencia global de RA comparable en ambos grupos de tratamiento (GL: 40,4% vs. TI: 40,6%); siendo la RA descrita con mayor frecuencia el agravamiento de la EPOC, que se observó con una frecuencia superior en el grupo tiotropio (GL: 15,3% vs. TI: 17,6%); mientras que algunas RA frecuentes se describieron con mayor frecuencia en el grupo glicopirronio que en el grupo tiotropio, como: cefalea (GL: 3,7% vs. TI: 2,1%), infección de vías respiratorias altas (GL: 2,8% vs. TI: 1,5%) e infección urinaria (GL: 1,2% vs. TI: 0,3%). El abandono del tratamiento debido a RA fue algo superior con glicopirronio que con tiotropio (GL: 2,1% vs. TI: 1,5%); mientras que las RA graves se produjeron con una frecuencia similar en ambos grupos (GL: 3,4% vs. TI: 3,9%).

En el ensayo *GLOW5* (14), al igual que ocurre en los ensayos pivotales, no se aclaran las dudas acerca de la seguridad de glicopirronio en pacientes con enfermedades cardiovasculares (angina, HTA, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca, prolongación Q-T, ictus, etc), asociadas con frecuencia a los pacientes tratados con este grupo de fármacos, al excluirse a este tipo de pacientes. Esto no sólo afecta a la interpretación de los resultados de seguridad sino que impide la extrapolación de los mismos a los pacientes de la práctica clínica habitual. En este sentido la EMA (15) contempla un plan de riesgos, en el que el CHMP considera la necesidad de investigar con un estudio de seguridad postautorización los episodios cardio y cerebro-vasculares que aclaren el perfil de seguridad de este fármaco. También se precisaría una adecuada representación en los ensayos clínicos de pacientes de mayor edad, con otras enfermedades concomitantes o con afectación renal o hepática.

► **Contraindicaciones¹**

El bromuro de glicopirronio está contraindicado en hipersensibilidad al fármaco o a sus excipientes (contiene lactosa). Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento (1).

Precauciones¹

El bromuro de glicopirronio debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o retención urinaria; con antecedentes de enfermedad cardiovascular (1).

► **Utilización en grupos especiales¹**

Embarazo

No se dispone de datos de uso de bromuro de glicopirronio en mujeres embarazadas(1).

Lactancia

se desconoce si se excreta en la leche materna (1).

Insuficiencia renal

El bromuro de glicopirronio puede utilizarse -a la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada En caso de insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal que requieren diálisis, únicamente podría utilizarse el glicopirronio si el beneficio esperado supera el riesgo potencial. (1).

Insuficiencia hepática

No se dispone de información sobre su utilización en pacientes con insuficiencia hepática(1).

Niños

No existen recomendaciones de uso específicas para menores de 18 años (1).

Ancianos

El bromuro de glicopirronio puede utilizarse -a la dosis recomendada- en pacientes de edad >75 años.

► Interacciones¹

No está recomendada la administración concomitante del bromuro de glicopirronio con otros anticolinérgicos.

► Plan de riesgos de la EMA¹

Informe del Plan de Gestión de Riesgos (PGR) del fabricante:

Riesgos identificados: glaucoma de ángulo cerrado, retención urinaria, empleo en pacientes con insuficiencia renal grave.

Riesgos potenciales importantes:

RA cardiovasculares y cerebrovasculares, fibrilación auricular, broncoespasmo paradójico, errores de la medicación.

Ausencia de información: empleo en pacientes con cardiopatía isquémica inestable, arritmia y prolongación del espacio QT e insuficiencia hepática; empleo en embarazo, lactancia y población pediátrica; empleo a largo plazo (posterior a un año) en EPOC; empleo en la indicación no aprobada en adultos con asma sin EPOC; y, seguridad y eficacia de regímenes de dosificación alternativa.

En el Plan de Gestión de Riesgos el CHMP considera la necesidad de investigar:

- . Estudio de seguridad postautorización de RA cardio y cerebro vasculares (estudio de cohorte multinacional en Europa).
- . Estudio de utilización de medicamentos de múltiples bases de datos en Europa.
- . Estudio de eficacia postautorización (duración del tto. de 26 semanas), multicéntrico, aleatorio, doble ciego y de grupos paralelos para comparar eficacia, seguridad y tolerabilidad de GL (1 y 2 veces/día) en pacientes con EPOC estable (moderada a grave).

No se dispone de datos de seguridad a largo plazo, pero teniendo en cuenta el potencial riesgo de RA cardiovasculares de su grupo, el CHMP de la EMA recomienda realizar un seguimiento postcomercialización de dichas RA.

La seguridad a largo plazo es desconocida. El empeoramiento de EPOC fue la RA descrita con mayor frecuencia.

INFORME DE BROMURO DE GLICOPIRRONIO: VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD COMPARADA

		GLICOPIRRONIO	TIOTROPIO
RA MÁS RELEVANTES (12,14)	Incidencia, gravedad, desenlace, predicción y prevención (*)	<p>GLOW2</p> <p>. Incidencia global de RA (76,6%): La más frecuente fue el empeoramiento de EPOC (36,4%).</p> <p>. Incidencia de RA graves (12,6%): La más frecuente fue la exacerbación de EPOC (3,6%). Fibrilación auricular en 4 pacientes con antecedentes de FA o morbilidad cardiaca.</p> <p>Otras RA graves: neumonía, deshidratación, síncope, isquemia transitoria y bronquitis.</p> <p>Muerte en 3 pacientes</p>	<p>GLOW2</p> <p>Incidencia global de RA: (74,2%): La más frecuente fue empeoramiento de EPOC (33,7%).</p> <p>. Incidencia de RA graves (15,4 %): La más frecuente fue la exacerbación de EPOC (4,9%). Ningun caso de fibrilación auricular. Otras RA graves: neumonía. Muerte en 2 pacientes.</p>
		<p>GLOW5</p> <p>. Incidencia global de RA (40,4%): La más frecuente fue el empeoramiento de EPOC (15,3%).</p> <p>. Incidencia de RA graves (3,4%): Las más frecuentes fueron las infecciones e infestaciones. El empeoramiento de EPOC (0,9%). Empeoramiento o aparición de alteraciones del QTcF (4,0%). RA cardio y cerebro vasculares graves (0,6%). Ninguna RA cardiovascular grave ni ictus no-mortal. Fibrilación auricular en 1 paciente (inicial)</p> <p>Ningún caso de muerte.</p>	<p>GLOW5</p> <p>. Incidencia global de RA (40,6%): La más frecuente fue empeoramiento de EPOC (17,6%).</p> <p>. Incidencia de RA graves (3,9%): Las más frecuentes fueron las Infecciones e infestaciones. El empeoramiento de EPOC (1,8%). Empeoramiento o aparición de alteraciones del QTcF (5,8%). RA cardio y cerebro vasculares graves (0,6%). RA cardiovascular grave (0,6%) e ictus no-mortal (0,6%). Ningun caso de fibrilación auricular. Ningún caso de muerte.</p>
TASA DE ABANDONOS (12,14)	% de abandonos por RA de los principales ECA	<p>GLOW2</p> <p>8%</p> <p>GLOW5</p> <p>2,1%</p>	<p>GLOW2</p> <p>7,5%</p> <p>GLOW5</p> <p>1,5%</p>
LA POBLACION ESTUDIADA (¿Existe información en los grupos siguientes?)	Niños	No existe una recomendación de uso específica para GL en la población pediátrica (<18 años) en la EPOC.	No existe una recomendación de uso específica para TI en población pediátrica (<18 años) en la EPOC
	Ancianos	GL puede utilizarse a la dosis recomendada en ancianos(>75 años)	Los ancianos pueden utilizar el TI a la dosis recomendada.
	Embarazo	No hay información sobre el uso de GL en embarazadas.	No hay información sobre el uso de TI en embarazadas.

	Lactancia	Se desconoce si el GL se excreta en la leche materna.	Se desconoce si el TI se excreta en la leche materna. No se recomienda su uso.
	Comorbilidad	GL puede utilizarse a la dosis recomendada en pacientes con I. renal de leve-moderada. En I. renal grave o terminal que requieren diálisis, GL debe utilizarse sólo si el beneficio esperado supera el riesgo Potencial No hay estudios en pacientes con I.hepática.	Los pacientes con I. renal pueden utilizar el TI a la dosis recomendada. En pacientes I. renal moderada-grave (aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min), el TI sólo debe utilizarse si el beneficio esperado supera el riesgo potencial Los pacientes con I. hepática pueden utilizar el TI a la dosis recomendada.
INTERACCIONES (1,19)	Impacto sobre la salud	GL debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o retención urinaria (efecto anticolinérgico); y, en pacientes con enfermedad cardio vascular, ya que este tipo de pacientes se excluyeron de los ECA	El TI debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga.
EFEECTO DE CLASE (1,19)	Efectos adversos y/o interacciones propias del grupo terapéutico	La RA más frecuente de los anticolinérgicos fue sequedad bucal (2,4%); siendo leves, sin que ninguna de ellas llegase a ser grave. También se describió retención urinaria.	RA graves relacionadas con los efectos anticolinérgicos incluyen glaucoma, estreñimiento y obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico así como retención de orina. Con la edad pueden aumentar los efectos anticolinérgicos.
POSIBLES ERRORES DE MEDICACIÓN (1,19)	Relacionados con la posología y con la forma de administración	Se ha descrito broncoespasmo paradójico con otros tratamientos inhalatorios y puede ser potencialmente mortal. RA relacionadas con la tolerabilidad local incluyeron: irritación de garganta, rinofaringitis, rinitis y sinusitis.	Los medicamentos inhalados pueden provocar broncoespasmo inducido por la inhalación. Se han descrito faringitis, disfonía y tos de forma poco frecuente

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármaco comparador: Broncodilatadores de larga duración: formoterol, salmeterol y tiotropio.

Eficacia: SIMILAR

Se dispone de un único ensayo comparativo directo (*GLOW5*) de glicopirronio (50 mcg/1 vez al día) frente a uno de sus comparadores de referencia, el tiotropio (18 mcg/1 vez al día). Los resultados de este ensayo de 'no inferioridad', de corta duración (12 sem) mostraron la 'no inferioridad' de glicopirronio frente a tiotropio con unos cambios medios respecto al basal del FEV1 valle de 103 mL con glicopirronio y de 99 mL con tiotropio, aunque no se alcanzó la relevancia clínica (establecida en 100mL para NICE y en 120mL para la mayoría de los autores); mientras que no se pudo demostrar su superioridad frente a tiotropio al no alcanzarse la significación estadística.

En los ensayos comparativos frente a placebo, *GLOW1* (26 sem) y *GLOW2* (52 sem), aunque glicopirronio se mostró significativamente más eficaz que placebo en el FEV1 valle tras 12 semanas de tratamiento, tampoco se alcanzó la relevancia clínica (108 mL en el *GLOW1*; y, 97 mL con glicopirronio y 83 mL con tiotropio en el *GLOW2*).

Seguridad: INFORMACIÓN INSUFICIENTE.

Por el momento los datos disponibles sobre la seguridad comparativa de glicopirronio frente a tiotropio no son concluyentes porque la duración del único ensayo clínico en el que se comparan de forma directa es corta (12 semanas) y no permiten evaluar la seguridad a largo plazo. El perfil de seguridad de glicopirronio parece similar al de tiotropio, con una incidencia global de RA comparable en ambos grupos de tratamiento (glicopirronio: 40,4% y tiotropio: 40,6%). En los ensayos clínicos la incidencia de RA anticolinérgicas asociadas a glicopirronio fue baja. Se describieron con mayor frecuencia: rinofaringitis, insomnio, cefalea, sequedad bucal, gastroenteritis e infecciones bacterianas de las vías respiratorias altas. El perfil de seguridad cardiovascular de glicopirronio se desconoce al haberse excluido de los ensayos clínicos a los pacientes con riesgo cardiovascular. En este sentido la EMA, teniendo en cuenta el potencial riesgo de RA cardiovasculares del grupo, recomendó realizar un seguimiento postcomercialización de las RA cardiovasculares de glicopirronio; si bien, aún se desconocen los resultados de dichos estudios.

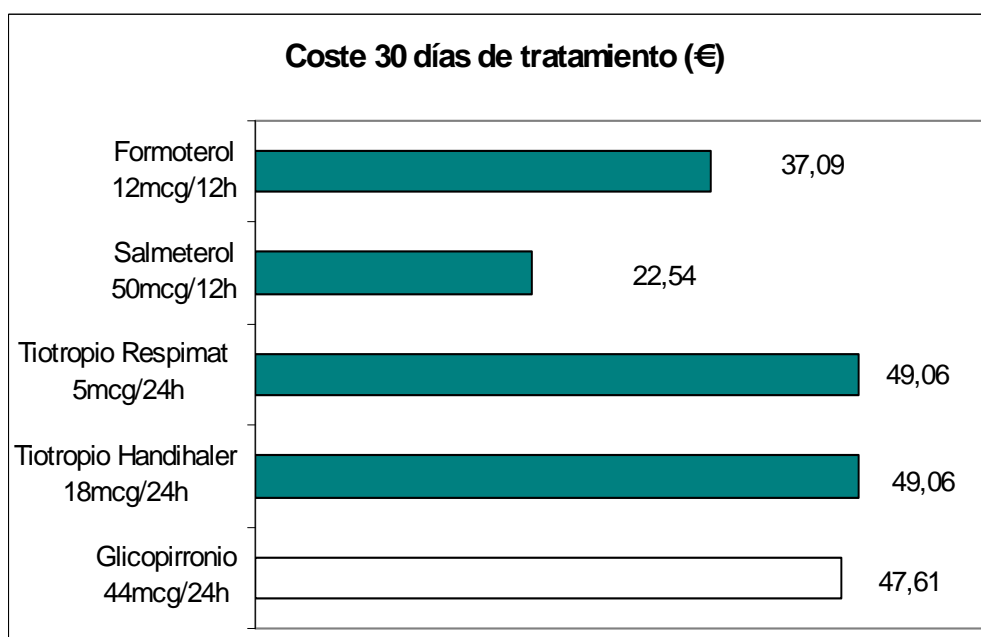
Pauta: MEJOR/SIMILAR

A diferencia de formoterol y salmeterol y al igual que tiotropio, el glicopirronio se administra una vez al día y a la misma hora. En relación a la dosis recomendada, en el EPAR se indica que hay dudas sobre si la mejor pauta es 25mcg/12h o 50mcg/24h por lo que la EMA ha solicitado un estudio post autorización al respecto.

Coste: SUPERIOR/SIMILAR.

El coste de glicopirronio es superior al de los broncodilatadores LABA (salmeterol y formoterol) y algo inferior al de tiotropio (LAMA).

Coste tratamiento comparativo



Fuente: Nomenclator Integra Octubre 2014

LUGAR EN TERAPÉUTICA

El tratamiento farmacológico de la EPOC se utiliza para reducir los síntomas y/o las complicaciones. Ha de ser progresivo, adecuándose a la gravedad de la obstrucción y de los síntomas, así como a la respuesta del paciente. Los broncodilatadores inhalados (LABA o LAMA) son la base del tratamiento sintomático en pacientes con EPOC y síntomas permanentes.

El glicopirronio es un nuevo broncodilatador anticolinérgico de larga duración (LAMA) que incrementa el arsenal de opciones disponibles para el tratamiento de la EPOC que ha sido comparado frente a placebo (ensayos *GLOW1*, *GLOW2* y *GLOW3*) y de manera directa frente a tiotropio, uno de sus comparadores de referencia (formoterol, salmeterol o tiotropio), en un único ensayo clínico (*GLOW5*).

El glicopirronio, administrado una vez al día en inhalación, ha demostrado mejorar la función pulmonar frente a placebo, valorada mediante el FEV1, aunque existen controversias en cuanto a si los resultados obtenidos son clínicamente significativos, por no existir un acuerdo general en cuanto al grado de cambio en la función pulmonar necesario para considerarlo clínicamente relevante. El empeoramiento de la EPOC se mostró mayor en el grupo placebo.

En el ensayo *GLOW5* se ha conseguido demostrar la no inferioridad de glicopirronio frente a tiotropio en la variable principal de eficacia (FEV1 valle), si bien no se ha conseguido demostrar la superioridad, ni han resultado estadísticamente significativos los resultados de las variables secundarias (TDI, SGRQ y uso de medicación de rescate). Por otro lado, aunque es cierto que existe reducción en las exacerbaciones de una forma semejante en ambos grupos de tratamiento, el ensayo no tiene duración suficiente (12 semanas) para evaluar este parámetro.

En la actualidad, la seguridad a largo plazo de glicopirronio todavía no está bien definida al no ser suficiente la duración de los ensayos clínicos como para poder valorarla. Teniendo en cuenta el riesgo potencial de RA cardiovasculares de este grupo y al haberse excluido de los ensayos a los pacientes con factores de riesgo cardiovascular y cerebrovasculares relacionados con el mecanismo de acción de los compuestos de amonio cuaternario anticolinérgicos, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (*CHMP*) ha recomendado realizar un seguimiento tras su comercialización y se está a la espera de los resultados.

El bromuro de glicopirronio ha mostrado ser 'no inferior' a tiotropio pero no superior, en un único ensayo clínico comparativo; adicionalmente, su seguridad puede considerarse no concluyente al ser escasa la duración del ensayo, al tratarse de una enfermedad crónica y desconocerse su perfil de seguridad cardiovascular. Por todo lo anterior el bromuro de glicopirronio "**no supone un avance terapéutico**" en el tratamiento de la EPOC.

CONCLUSIONES

El bromuro de glicopirronio es un broncodilatador anticolinérgico inhalado de acción larga (LAMA) autorizado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento, para el alivio de los síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

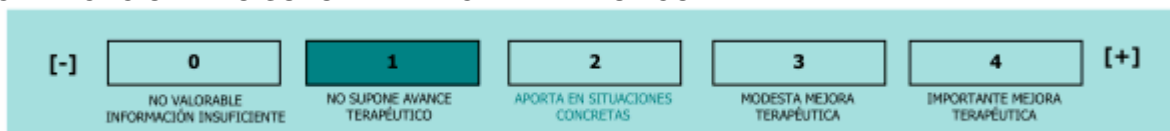
En el único ensayo comparativo publicado, de 12 semanas de duración y en el que se excluyeron los pacientes con enfermedad cardiovascular, glicopirronio resultó ser no inferior a tiotropio pero no demostró superioridad.

El bromuro de glicopirronio se tolera bien pero, teniendo en cuenta el riesgo potencial de reacciones adversas cardio y cerebrovasculares relacionados con el mecanismo de acción, la EMA ha recomendado realizar un seguimiento tras su comercialización. La seguridad a largo plazo del glicopirronio todavía no está bien definida

FRASE RESUMEN:

“Ni inferior ni superior a tiotropio y con dudas en su seguridad a largo plazo”

CALIFICACIÓN: “NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO”.



La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, País Vasco y Navarra.

La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

Es de gran importancia la comunicación de las sospechas de reacciones adversas a los nuevos medicamentos al Centro Autonómico de Farmacovigilancia.

COMITÉ DE REDACCIÓN

Cristina Alonso, Médico EAP, Sector Zaragoza I. Lourdes Asensio, Médico EAP, Sector Zaragoza III. Mercedes Aza, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III. M^a José Buisán, Farmacéutica AP, Sector Barbastro. Ana Clemente, Farmacéutica AP, Sector Teruel. Begoña de Escalante, Facultativo Especialista de Área, Medicina Interna. Hospital Clínico Lozano Blesa. Francisco José Domínguez, Subdirector Médico AP, Sector Barbastro. María Elfau, Farmacéutica AP, Sector Huesca. Miren Arantzazu García, Farmacéutica AP, Sector Alcañiz. Julián Gómez, Facultativo Especialista de Área, Medicina Interna. Hospital Miguel Servet. Miguel Guiu, Médico EAP, Sector Alcañiz. Carmen Labarta, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza I. M^a Jesús Lallana, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III. M^a Belén Pina, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza II. Nadeia Sainz, Farmacéutica AP, Sector Calatayud. Fernando Sebastián. Director de Coordinación Asistencial. Francisco Javier Tortosa, Médico EAP, Sector Huesca.

BIBLIOGRAFÍA

1- Ficha técnica o resumen de las características del producto. Product Information Seebri Breezhaler – EMEA/H/C/002430. European Medicines Agency (EMA) [Internet]. London: EMA [consultado 31 de marzo de 2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002430/human_med_001580.jsp&mid=WCOb01ac058001d124

2- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Agencia Laín Entralgo; 2012. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS N^o 2011/6. [consultado 31 de marzo de 2014]. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_512_EPOC_Lain_Entr_compl.pdf

- 3- Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre atención integral al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y Sociedad Española de Medicina de Familia (semFYC); 2010. [consultado 31 de marzo de 2014]. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_468_EPOC_AP_AE.pdf
- 4- León Jiménez A, coordinador. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Proceso asistencial integrado [Internet]. Sevilla: Consejería de Salud; 2007. [consultado 31 de marzo de 2014]. Disponible en: http://www.csalud.junta-andalucia.es/salud/sites/csalud/contenidos/Informacion_General/p_3_p_3_procesos_asistenciales_integrados/pai/epoc_v3?perfil=org
- 5- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2013. [consultado 31 de marzo de 2014]. Disponible en: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013
- 6- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). EMA/CHMP/483572/2012-corr1; jun 2012. European Medicines Agency (EMA) [Internet]. London: EMA. [consultado 31 de marzo de 2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/08/WC500130880.pdf
- 7- Estrategia de la EPOC del Sistema Nacional de Salud: Aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 3 de junio de 2009. Madrid:Ministerio de Sanidad y Política Social; 2009. [consultado 31 de marzo de 2014]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EstrategiaEPOCSNS.pdf>
- 8- Guía de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. SEPAR-ALAT, 2009.
- 9- National Clinical Guideline Centre. (2010) Chronic obstructive pulmonary disease: (uptodate): Quick reference guide. [consultado 31 de marzo de 2014]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13029/49399/49399.pdf>
- 10- Procedimiento Normalizado de Trabajo del Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, País Vasco, Instituto Catalán de la Salud, Aragón y Navarra. CmENM; 2011 [Internet]. Granada: CADIME. Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos [consultado 31 de marzo de 2014]. Disponible en: http://www.cadime.es/docs/fnt/PNT_2011.pdf
- 11- D'Urzo A, Ferguson GT, van Noord JA, Hirata K, Martin C, Horton R et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the *GLOW1* trial. *Respir Res.* 2011;12: 156.
- 12- Kerwin E et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe COPD over 52-weeks: The *GLOW2* study. *ERJ Express* 2012; doi:10.1183/09031936.00040712.
- 13- Beeh KM, Singh D, Di Scala L, Drollmann A. 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: 503-13.

- 14- Chapman KR, Beeh KM, Beier J, Bateman ED, D'Urzo A, Nutbrown R et al. A blinded evaluation of the efficacy and safety of glycopyrronium, a once-daily long-acting muscarinic antagonist, versus tiotropium, in patients with COPD: the GLOW5 study. BMC Pulm Med. 2014;14:4. doi: 10.1186/1471-2466-14-4.
- 15- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Seebri Breezhaler (glycopyrronium bromide). EMA/CHMP/508029/2012; aug 2012. European Medicines Agency (EMA) [Internet]. London: EMA. [consultado 31 de marzo de 2014]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>
- 16- Glycopyrronium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. New Drug Eval 2012; (119).
- 17- Glycopyrronium 44 micrograms hard capsules of inhalation powder (Seebri Breezhaler®). SMC 2013; 829(12): 1-8.
- 18- NICE evidence summary (new medicines) on glycopyrronium bromide for chronic obstructive pulmonary disease (january 2013). [consultado 31 de marzo de 2014]. Disponible en: <http://publications.nice.org.uk/esnm9-chronic-obstructive-pulmonary-disease-glycopyrronium-bromide-esnm9/>
- 19- Ficha Técnica de Spiriva® (bromuro de tiotropio). Laboratorios Boehringer Ingelheim International GmbH; sept 2013. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: La Agencia. [consultado 31 de marzo de 2014]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64796/FT_64796.pdf
-

INFORME DE BROMURO DE GLICOPIRRONIO: TABLA DE EVIDENCIA DE ENSAYOS CLÍNICOS

Referencia (autor, publicación, ref.)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño/valores p) intervalos de confianza)	Comentarios (#)	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
<p>Kerwin E et al. ERJ Express 2012.</p> <p>(12)</p> <p>The GLOW2 study.</p> <p>(Financiado por Novartis)</p>	<p>ECA multicéntrico, doble ciego, controlado frente a PBO y TI (régimen abierto)</p> <p>Objetivo: Valorar la eficacia y seguridad de GL en pacientes con EPOC</p> <p>Duración: 52 semanas</p> <p>Fase de lavado: máximo 7 días</p> <p>Fase de preinclusión 14 días</p>	<p>n=1993 n= 1066 (distribución aleatoria)</p> <p>Población ITT: . GL: n= 529 . PBO: n= 269 . TI: n= 268</p> <p>Población PP: . GL: n= 451 . PBO: n= 223 . TI: n= 230</p> <p>Criterios de inclusión: adultos de ambos sexos de edad ≥ 40 años y EPOC (II-III de Clasif. GOLD); historia de consumo de tabaco de al menos 10 paquetes/año; post-broncodilatador FEV1≥30% y <80% y post-broncodilatador FEV1/FVC <0,7 en la visita 2 (día -14).</p> <p>Criterios de exclusión: infección vías respiratorias bajas 6 sem antes del cribado; enfermedad pulmonar concomitante; asma; prolong. espacio QT o QTc>450ms (hombres) o 470 (mujeres); cáncer;</p>	<p>. GL: 50 mcg/día (única dosis con inhalador de polvo seco [SDDPI])</p> <p>. PBO (SDDPI)</p> <p>. TI: 18 mcg/día (Handihaler)</p>	<p>Variable principal: - FEV1 valle (media de valores 23h 15m y 23h 45m, tras 12 sem. de tratamiento)</p> <p>Variables secundarias: - TDI (sem. 26) - SGRQ (sem. 52) - Medicación rescate - Exacerbaciones EPOC</p>	<p>Variable principal: <u>FEV1 valle (sem. 12):</u></p> <p>. GL vs. PBO: 97 mL (95% IC 64,6-130,2; p<0,001)</p> <p>. TI vs. PBO: 83 mL (95% IC 45,6-121,4; p<0,001)</p> <p>Variables secundarias:</p> <p><u>- TDI (sem. 26):</u></p> <p>. GL vs. PBO: 0,81 (95% IC 0,299-1,320; p: 0,002) . TI vs. PBO: 0,94 (95% IC 0,356-1,521; p: 0,002)</p> <p><u>- SGRQ (sem. 52):</u></p> <p>. GL vs. PBO: - 3,32 (95% IC -5.287– -1.346; p<0.001) . TI vs. PBO: -2,84 (95% IC -5.105– -0.571; p=0.014)</p> <p>Otras variables secundarias:</p> <p><u>- Tiempo hasta la primera exacerbación de EPOC moderada/grave (>52 sem):</u></p> <p>. GL vs. PBO: 34% (HR 0.66, 95% CI 0.520–0.850; p=0.001; NNT 13.27)</p> <p>. TI vs. PBO: 39% (HR 0.61, 95% CI 0.456–0.821; p=0.001; NNT 10.04)</p>	<p>Comparador: El comparador de este ECA es el PBO y no se considera adecuado. Sus comparadores activos son los broncodilatadores de acción larga inhalados (formoterol, salmeterol o TI); este ECA incluyó un brazo de diseño abierto con TI, aunque el estudio no tenía el poder estadístico para la comparación directa.</p> <p>Variable/s de medida: El FEV1 valle es una variable de medida adecuada de la función pulmonar; si bien, aunque la duración del estudio sea de 52 semanas la variable principal se evalúa a las 12 semanas (periodo de tiempo corto para una enfermedad crónica). La EMA recomienda en la EPOC considerar otras co-variables primarias de eficacia que evalúen la sintomatología y sean relevantes para los pacientes, que aporten más evidencias acerca de la eficacia clínica del fármaco estudiado</p> <p><u>Criterios de inclusión</u></p>	<p>Total: 5 puntos</p> <p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 1</p>

		<p>sintomas de hiperplasia prostática; obstrucción vesical, insuficiencia renal moderada o grave; retención urinaria; glaucoma de ángulo cerrado; historia de deficiencia de alfa1antitripsina; RAM o contraindicación a anticolinérgicos.</p>			<p><u>- Empleo de medicación de rescate (>52 sem):</u> El empleo de medicación de rescate fue significativamente más baja en los pacientes tratados con GL y TI vs. PBO, con una diferencia de tratamiento entre grupos de 0.37 pulsaciones/día (p=0.039) y 0.63 pulsaciones/día (p=0.003), respectivamente</p>	<p><u>y/o exclusión de los pacientes:</u> . Los participantes del ECA fueron en su mayoría más jóvenes y con mejor estado de salud que la presentada por la mayoría de los pacientes con EPOC.</p> <p><u>Otros sesgos o limitaciones:</u> . Este ECA no está específicamente diseñado para comparar GL frente a TI. . La ausencia de enmascaramiento en el brazo de TI puede sesgar los resultados.</p> <p><u>Aplicabilidad a la práctica clínica:</u> Limitada, por los criterios de exclusión y los resultados son a 12 semanas y la patología es crónica.</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

Referencia (autor, publicación, ref.)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño/valores p) intervalos de confianza)	Comentarios (#)	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
Chapman KR et al. BMC Pulm Med 2014 (14) The GLOW5 study	ECA multicéntrico, de grupos paralelos, con diseño ciego, comparativo frente a TI y doble PBO (para enmascaramiento de la medicación) <u>Duración:</u> 12 semanas <u>Objetivo principal de eficacia:</u> Demostrar la no inferioridad de GL vs. TI en pacientes con EPOC <u>Objetivo secundario clave:</u> Demostrar la superioridad de GL vs. TI si se demostraba el objetivo	n= 980 n= 657(distribución aleatoria): . GL: n= 327 . TI: n= 330 <u>Criterios de inclusión:</u> adultos de ambos sexos de edad ≥ 40 años y EPOC (II-III de Clasif. GOLD); historia de consumo de tabaco de al menos 10 paquetes/año; FEV1 post-broncodilatador $\geq 30\%$ y $< 80\%$ del esperado y un FEV1/FVC postbroncodilatador $< 0,70$ en la selección inicial <u>Criterios de exclusión:</u> infección vías respiratorias 4 sem antes de la selección inicial; exacerbaciones de EPOC con necesidad de tto con antibióticos y/o corticosteroides orales y/o hospitalización 6 sem antes de la selección inicial; enfermedad pulmonar concomitante distinta de EPOC; enfermedad	. GL: 50 mcg/día . TI: 18 mcg/día	<u>Variable principal:</u> - FEV1 valle: media de valores a 23h 15m y 23h 45m tras última dosis, después de 12 sem. de tratamiento (para demostrar la no inferioridad de GL vs. TI) <u>Variable secundaria clave:</u> - FEV1 valle tras 12 sem. de tratamiento (si se confirma previamente la no inferioridad, para demostrar la superioridad de GL vs. TI) <u>Otras:</u> - otros valores de espirometría - TDI - SGRQ - Medicación rescate - Exacerbaciones y síntomas (durante las 12 semanas).	Variable principal: . LSM (IC 95%) de la diferencia de GL vs.TI: FEV1 valle (sem.12) (no inferioridad; PPS; objetivo principal) ^a L: 0(-0,032, 0,031); p $< 0,001^b$. Límite inferior del IC 95% bilateral para la diferencia entre los ttos fue $> a -50\text{mL}$. Se cumplió el criterio de 'no inferioridad' Variables secundaria clave: (evaluada al cumplirse el criterio de 'no-inferioridad') . LSM (IC 95%) de la diferencia de GL vs.TI: FEV1 valle (sem.12) (superioridad; FAS) ^a , L: 0,004 (-0,025, 0,034); p=0,780 . No se observó una diferencia estadísticamente significativa entre GL y TI.	<u>Comparador:</u> El comparador de este ECA es el TI y se considera adecuado al ser uno de sus comparadores activos, los broncodilatadores de acción larga inhalados (formoterol, salmeterol o TI). <u>Variable/s de medida:</u> El FEV1 valle es una variable de medida adecuada de la función pulmonar; si bien, la duración del ensayo es de 12 (periodo de tiempo corto para una enfermedad crónica). La EMA recomienda en la EPOC considerar otras co-variables primarias de eficacia que evalúen la sintomatología y sean relevantes para los pacientes, que aporten más evidencias acerca de la eficacia clínica del fármaco estudiado <u>Limitaciones:</u> . Aunque en el ensayo se demostró la no inferioridad de GL vs. TI (objetivo primario); no se pudo demostrar la superioridad de GL vs. TI (objetivo secundario clave). <u>Aplicabilidad a la</u>	Total: 5 puntos Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 1

	<p>principal de no-inferioridad</p> <p><u>Duración:</u> 12 semanas</p> <p>Periodo de lavado: máximo 7 días</p> <p>Fase de preinclusión 14 días</p>	<p>cardiovascular clínicamente significativa; antecedentes de asma, diabetes, enf. maligna de cualquier órgano, prolong. espacio QT o QTc>450ms en el examen de selección inicial, hiperplasia prostática sintomática, obstrucción cuello vesical, insuficiencia renal moderada o grave, retención urinaria, glaucoma de ángulo estrecho, antecedentes de déficit de alfa1 antitripsina; la participación en la fase activa de un programa de rehabilitación pulmonar supervisado; contraindicaciones a anticolinérgicos o antecedentes de RAM a anticolinérgicos inhalados.</p>				<p><u>práctica clínica:</u> Los resultados son a 12 semanas y la patología es crónica.</p>	
--	--	---	--	--	--	--	--

ECA: ensayo clínico aleatorio; PBO: placebo; TI: tiotropio; GL: bromuro de glicopirronio; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FEV1/FVC: FEV1/capacidad vital forzada; SDDPI: única dosis con inhalador de polvo seco; TDI: Índice de disnea transicional; SGRQ: Cuestionario respiratorio de St. Georges; LSM: Media de mínimos cuadrados; FAS: población de conjunto de análisis completo, formada por todos los pacientes incluidos en la asignación aleatoria que recibieron al menos una dosis del fármaco en estudio y se analizó según el grupo de tratamiento asignado y fueron analizados según el tratamiento que les había correspondido en la aleatorización; PPS: población de análisis del conjunto por protocolo, formada por los pacientes del FAS en los que no hubo desviaciones graves respecto al protocolo; ^a: imputación con extrapolación de la última observación realizada; ^b: Valor de p unilateral para la prueba de no inferioridad presentada.

(*) Rango de puntuación: 0-5. Estudio de baja calidad: puntuación < 3. (#) Aplicabilidad de los estudios: adecuación del comparador, la/s variable/s de medida y el/los criterios de inclusión y exclusión.