



INFORME DE EVALUACIÓN TERAPÉUTICA

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE NAVARRA

Principio activo	Bromuro de glicopirronio
Nombre comercial y presentaciones	▼ Seebri Breezhaler®, Enurev Breezhaler® (44 mcg polvo para inhalación, cápsula dura) (47,71 €)
Grupo terapéutico	R03BB - anticolinérgicos
Condiciones de dispensación	Con receta médica
Procedimiento de autorización	Centralizado
Fecha de autorización	Octubre 2013
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).

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.

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.

POSOLOGÍA 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.

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.

EFICACIA CLÍNICA²⁻⁷

La eficacia y seguridad del bromuro de glicopirronio se ha evaluado en cuatro ensayos clínicos aleatorizados en el tratamiento de la EPOC, los estudios *GLOW1*², *GLOW2*³ (principales) y *GLOW3*⁴, todos ellos comparativos frente a placebo, y el *GLOW5*⁵, el único ensayo clínico comparativo directo disponible frente a uno de los comparadores de referencia, el tiotropio. El estudio *GLOW2* también incluye un brazo con tiotropio de diseño abierto, aunque el ensayo no tenía poder estadístico para la comparación directa, al no estar diseñado para comparar ambos tratamientos activos.

Ensayos *GLOW1*² y *GLOW2*³

El diseño de los dos estudios principales *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 y también con un grupo tratado con tiotropio (diseño abierto) en el *GLOW2*. 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).

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*⁶); 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 previa o contraindicación a anticolinérgicos.

La variable principal evaluada en los ensayos fue el FEV₁ valle (media de los valores a las 23 h 15 min y 23 h 45 min tras la dosis) a las 12 semanas. La relevancia del FEV₁ se ha considerado como 120 ml, que coincide con el EPAR⁷ 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.

En los ensayos principales 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 (IC95%: 79-137; p<0,001) en el *GLOW1*; y de 97 ml (IC95%: 64,6-130,2; p<0,001) en el *GLOW2*; y una diferencia de 83 ml (IC95%: 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 ml⁷.

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)⁷.

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*)⁷.

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 unidades⁷.

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; IC95%: 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; IC95%: 0,520-0,850; p=0,001; NNT 13,27) frente a placebo y un 39% con tiotropio (HR 0,61; IC95%: 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*⁴

El ensayo *GLOW3* ($N=108$) es un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, controlado frente a placebo y de diseño cruzado, en el que había dos períodos 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 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).

- Ensayo *GLOW5*⁵

El estudio *GLOW5* ($N=657$), 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.

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 23 h 15 min y 23 h 45 min 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 demostraba (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.

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 -50 ml, cumpliéndose el criterio de 'no inferioridad' (LSM de la diferencia entre los tratamientos: 0 ml, IC95%: $-32,31$ ml; 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 99 ml con tiotropio, no alcanzándose la relevancia clínica, considerada como 120 ml por la mayoría de los autores. 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 adecuadamente⁵.

Uso de medicación de rescate:

El uso de medicación de rescate en los dos grupos de tratamiento fue comparable, sin diferencias significativas entre ambos grupos⁵.

SEGURIDAD

► Reacciones adversas

En los dos ensayos principales la incidencia de reacciones adversas 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 reacciones adversas en general con glicopirronio que los que recibieron placebo (57,5% frente a 65,2%), mientras que en *GLOW2* y *GLOW3*, la incidencia de reacciones adversas fue en general similar en todos los grupos de tratamiento²⁻⁴.

En los dos ensayos principales^{2,3} 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^{2,3} y en el 34% de los pacientes tratados con tiotropio³; mientras que en el *GLOW3*⁴ fue similar la incidencia en los grupos placebo y glicopirronio (2,9%).

Las reacciones adversas 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^{2,3,7}.

La incidencia de reacciones adversas 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*² como en el *GLOW2*³. 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 respectivamente³.

En relación a su seguridad a largo plazo, por el momento se desconoce y teniendo en cuenta el potencial riesgo de reacciones adversas cardiovasculares de este grupo de medicamentos, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA recomienda realizar un seguimiento postcomercialización de las reacciones adversas cardiovasculares y cerebrovasculares de glicopirronio⁷.

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*⁵ 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 reacciones adversas comparable en ambos grupos de tratamiento (GL: 40,4% frente a TI: 40,6%); siendo la reacción adversa descrita con mayor frecuencia el agravamiento de la EPOC, que se observó con una frecuencia superior en el grupo tiotropio (GL: 15,3% frente a 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% frente a TI: 2,1%), infección de vías respiratorias altas (GL: 2,8% frente a TI: 1,5%) e infección urinaria (GL: 1,2% frente a TI: 0,3%). El abandono del tratamiento debido a reacciones adversas fue algo superior con glicopirronio que con tiotropio (GL: 2,1% frente a TI: 1,5%); mientras que las reacciones adversas graves se produjeron con una frecuencia similar en ambos grupos (GL: 3,4% frente a TI: 3,9%).

En el ensayo *GLOW5*⁵, al igual que ocurre en los ensayos principales, 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 EMA⁷ 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.

► **Contraindicaciones**¹

El bromuro de glicopirronio está contraindicado en hipersensibilidad al fármaco o a sus excipientes. Al contener 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.

► **Advertencias y precauciones**¹

El bromuro de glicopirronio debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o retención urinaria.

Debe utilizarse con precaución en los pacientes con cardiopatía isquémica inestable, insuficiencia ventricular izquierda, antecedentes de infarto de miocardio, arritmia (excluyendo fibrilación atrial estable crónica), antecedentes de síndrome de QT largo o aquellos con prolongación del intervalo QTc, al haberse excluido de los ensayos clínicos y ser por lo tanto la experiencia en este grupo de pacientes es limitada.

► **Utilización en situaciones especiales**¹

Embarazo y Lactancia

No se dispone de datos de uso de bromuro de glicopirronio en mujeres embarazadas y se desconoce si se excreta en la leche materna.

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

Insuficiencia hepática

No se dispone de información sobre su utilización en pacientes con insuficiencia hepática,

Niños

No existen recomendaciones de uso específicas para menores de 18 años.

Ancianos

El bromuro de glicopirronio puede utilizarse en pacientes mayores de 75 años.

► Interacciones

No se ha estudiado la administración concomitante del bromuro de glicopirronio con otros medicamentos que contienen anticolinérgicos por lo que no está recomendada.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármacos comparadores:

Broncodilatadores de larga duración: formoterol, salmeterol y tiotropio.

Eficacia:

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 semanas) 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 100 ml para NICE y en 120 ml 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 semanas) y *GLOW2* (52 semanas), 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:

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 reacciones adversas comparable en ambos grupos de tratamiento (glicopirronio: 40,4% y tiotropio: 40,6%). 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 reacciones adversas cardiovasculares del grupo, recomendó realizar un seguimiento postcomercialización de las reacciones adversas cardiovasculares de glicopirronio; si bien, aún se desconocen los resultados de dichos estudios.

Pauta:

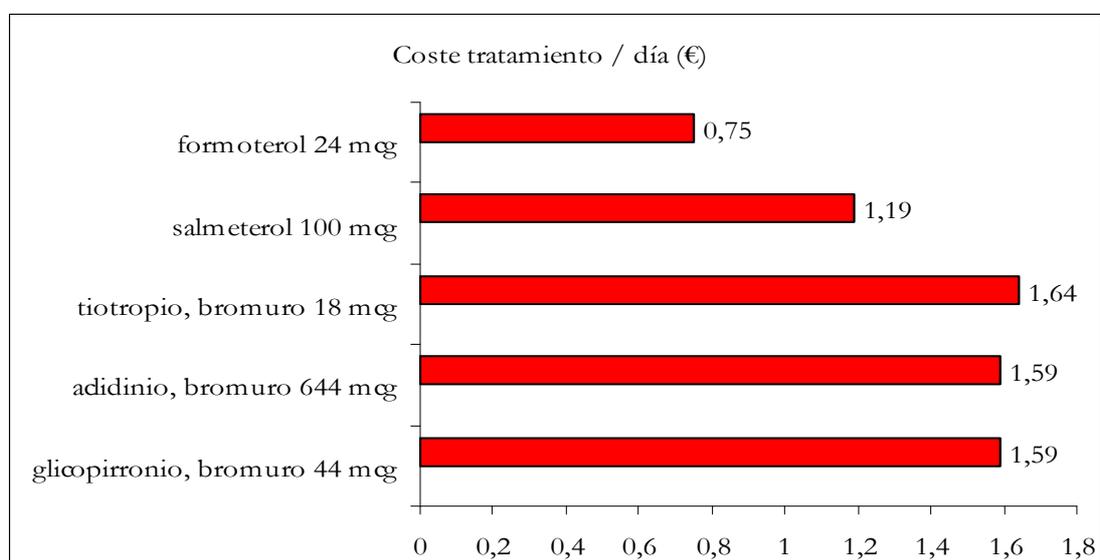
A diferencia de formoterol y salmeterol y al igual que tiotropio, el glicopirronio se administra una vez al día y a la misma hora. En relación a la dosis recomendada, en el EPAR se indica que hay dudas sobre si la mejor pauta es 25 mcg/12h o 50 mcg/24h por lo que la EMA ha solicitado un estudio post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

Coste:

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

Principio activo y dosis	Presentación	PVP (€)	Coste tratamiento-día (€)
Glicopirronio, bromuro 44 mcg	Seebri®, Enurev® Breezhaler 44 mcg 30 cápsulas polvo inh	47,61	1,59
Formoterol 24 mcg	Formoterol Aldo-Union, Stada 12 mcg 60 cápsulas polvo inh	22,54	0,75
Salmeterol 100 mcg	Beglan accuhaler 50 mcg 60 cápsulas polvo inh	35,61	1,19
Tiotropio, bromuro 18 mcg	Spiriva 18 mcg 30 cápsulas polvo inh	49,06	1,64
Aclidinio, bromuro 644 mcg	Eklira®, Bretaris® genuair 322 mcg 60 dosis polvo inh	47,61	1,59

Fuente: Nomenclátor Alcantara, diciembre 2014.



LUGAR EN TERAPÉUTICA

La EPOC no es una enfermedad curable, siendo la deshabituación del tabaco la medida más eficaz para prevenirla y frenar su progresión. Los objetivos del tratamiento de la EPOC pasan por: reducir los síntomas crónicos de la enfermedad, disminuir la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones, y mejorar el pronóstico⁸. Ningún fármaco ha demostrado mejorar la supervivencia de los pacientes con EPOC.

El tratamiento farmacológico de la EPOC se utiliza para reducir los síntomas y/o las complicaciones. Tras el diagnóstico, el tratamiento debe instaurarse de forma progresiva en función de la gravedad de la obstrucción y de la sintomatología, siendo la broncodilatación el primer paso en el tratamiento de esta enfermedad. Los broncodilatadores inhalados como los agonistas beta-2 de adrenérgicos acción larga (LABA) y los antagonistas anticolinérgicos de los receptores muscarínicos de acción larga (LAMA) constituyen la base del tratamiento sintomático de los pacientes con EPOC y síntomas permanentes^{8,9}.

El glicopirronio es un nuevo 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 reacciones adversas 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 nuevo broncodilatador anticolinérgico inhalado de acción larga 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 tan sólo 12 semanas de duración y en el que se excluyeron los pacientes con enfermedad cardiovascular, glicopirronio resultó ser no inferior a tiotropio (cambios medios respecto al basal del FEV₁ valle de 103 ml con glicopirronio y de 99 ml con tiotropio), pero no demostró superioridad.

Los datos disponibles en la actualidad 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. La incidencia global de reacciones adversas y el perfil de seguridad de ambos fármacos es similar, siendo baja la incidencia de reacciones adversas anticolinérgicas asociadas a glicopirronio. 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, ha recomendado realizar un seguimiento postcomercialización; si bien, aún se desconocen los resultados de dichos estudios.

El glicopirronio, a diferencia de formoterol y salmeterol y al igual que tiotropio, se administra una vez al día y a la misma hora.

El coste de glicopirronio es superior al de salmeterol y formoterol, y algo inferior al de tiotropio.

Por tanto, con los datos de eficacia y seguridad disponibles actualmente no puede considerarse como un tratamiento de primera elección en el tratamiento de la EPOC.

CALIFICACIÓN: “NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO”

4	IMPORTANTE MEJORA TERAPÉUTICA
3	MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA
2	SÓLO APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS
1	NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO
0	INFORMACIÓN INSUFICIENTE

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.



INFORMACIÓN:

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas. Plaza de la Paz s/n, 4ª planta – 31002 Pamplona T 848429047 F 848429010

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS:

Iñaki Abad, M^a José Ariz, Ana Azparren, M^a Concepción Celaya, Juan Erviti, Isabel García, Javier Garjón, Rodolfo Montoya, Mikel Moreno, Lourdes Muruzábal

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Seebri® Breezhaler®. Product Information Seebri Breezhaler - EMEA/H/C/002430. European Medicines Agency (EMA). 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=WC0b01ac058001d124
2. 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.
3. 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.
4. 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.

5. 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.
6. 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
7. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Seebri Breezhaler (glycopyrronium bromide). EMA/CHMP/508029/2012; Aug 2012. European Medicines Agency (EMA). London: EMA. [consultado 31 de marzo de 2014]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>
8. 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° 2011/6. [consultado 31 de marzo de 2014]. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_512_EPOC_Lain_Entr_compl.pdf
9. 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
10. Ficha Técnica de Spiriva® (bromuro de tiotropio). Laboratorios Boehringer Ingelheim International GmbH; sept 2013. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid: La Agencia. [consultado 31 de marzo de 2014]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64796/FT_64796.pdf

VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD COMPARADA			
		GLICOPIRRONIO	TIOTROPIO
RA MÁS RELEVANTES ^{3,5}	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. Otras RA graves: neumonía, deshidratación, síncope, isquemia transitoria y bronquitis. Muerte en 3 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) Ningún caso de muerte.</p>	<p>GLOW2</p> <p>Incidencia global de RA: (74,2%): La más frecuente fue el 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 (40,6%): La más frecuente fue el 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 ^{3,5}	% de abandonos por RA de los principales ECA
S DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA	Embarazo	No hay información sobre el uso de GL en embarazadas. En puede utilizarse a la dosis recomendada en Seniors (> 65 años)	No hay información sobre el uso de TI en embarazadas. Embarazadas pueden utilizar el TI a la dosis recomendada. Se desmilita si el TI se excreta en la leche materna. No se recomienda su uso.
	Ancianos	Se desmilita si el TI se excreta en la leche materna.	
	Lactancia		

	Comorbilidad	<p>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</p> <p>No hay estudios en pacientes con I.hepática.</p>	<p>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</p> <p>Los pacientes con I. hepática pueden utilizar el TI a la dosis recomendada.</p>
INTERACCIONES^{1,10}	Impacto sobre la salud	<p>GL debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o retención urinaria (efecto anticolinérgico); y, en pacientes con enfermedad cardiovascular, ya que este tipo de pacientes se excluyeron de los ECA</p>	<p>El TI debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga.</p>
EFFECTO DE CLASE^{1,10}	Efectos adversos y/o interacciones propias del grupo terapéutico	<p>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.</p>	<p>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.</p>
POSIBLES ERRORES DE MEDICACIÓN^{1,10}	Relacionados con la posología y con la forma de administración	<p>Se ha descrito broncoespasmo paradójico con otros tratamientos inhalatorios y puede ser potencialmente mortal.</p> <p>RA relacionadas con la tolerabilidad local incluyeron: irritación de garganta, rinofaringitis, rinitis y sinusitis.</p>	<p>Los medicamentos inhalados pueden provocar broncoespasmo inducido por la inhalación.</p> <p>Se han descrito faringitis, disfonía y tos de forma poco frecuente</p>

PLAN DE RIESGOS Y ALERTAS SEGURIDAD⁷

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).

DATOS DE SEGURIDAD A LARGO PLAZO <small>1-5,7,10</small>		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.	No se dispone de datos de seguridad a largo plazo en pacientes con insuficiencia renal grave. La sequedad de boca a largo plazo puede asociarse con caries dental.
VALORACIÓN GLOBAL DE RA	A partir de los criterios especificados en los apartados anteriores	La seguridad a largo plazo es desconocida. El empeoramiento de EPOC fue la RA descrita con mayor frecuencia.	-

(*) Incidencia (NNH), gravedad (leve, moderada, grave), desenlace (fatal, no fatal), posibilidad de predicción (si, no) y posibilidad de prevención (si, no). También se valorará la necesidad de monitorizar estrechamente el fármaco, la existencia de algún grupo de pacientes con mayor riesgo de experimentar dicha RA o la necesidad de establecer medidas específicas para prevenir su aparición.

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; síntomas de hiperplasia prostática; obstrucción vesical, insuficiencia renal moderada o grave; retención urinaria;</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: FEV1 valle (sem. 12): . GL vs. PBO: 97 mL (95% IC 64,6-130,2; p<0,001) . TI vs. PBO: 83 mL (95% IC 45,6-121,4; p<0,001)</p> <p>Variables secundarias: - TDI (sem. 26): . 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>- SGRQ (sem. 52): . 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: - Tiempo hasta la primera exacerbación de EPOC moderada/grave (>52 sem): . GL vs. PBO: 34% (HR 0.66, 95% CI 0.520–0.850; p=0.001; NNT 13.27) . 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>Criterios de inclusión</p>	<p>Total: 5 puntos</p> <p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 1</p>

		glaucoma de ángulo cerrado; historia de deficiencia de alfa1 antitripsina; RAM o contraindicación a anticolinérgicos.			- Empleo de medicación de rescate (>52 sem): 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	y/o exclusión de los pacientes: . 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. <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. <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.	
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)	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	. 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>	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 -50mL	<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>	Total: 5 puntos Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 1

	<p><u>Duración:</u> 12 semanas</p> <p><u>Objetivo principal de eficacia:</u> Demostrar la no inferioridad de GL vs. TI en pacientes con EPOC</p> <p><u>Objetivo secundario clave:</u> Demostrar la superioridad de GL vs. TI si se demostraba el objetivo 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>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</p> <p><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 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 alfa1antitripsina; 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>- FEV1 valle tras 12 sem. de tratamiento (si se confirma previamente la no inferioridad, para demostrar la superioridad de GL vs. TI)</p> <p><u>Otras:</u> - otros valores de espirometría - TDI - SGRQ - Medicación rescate - Exacerbaciones y síntomas (durante las 12 semanas).</p>	<p>. Se cumplió el criterio de 'no inferioridad'</p> <p>Variables secundaria clave: (evaluada al cumplirse el criterio de 'no-inferioridad')</p> <p>. 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</p> <p>. No se observó una diferencia estadísticamente significativa entre GL y TI.</p>	<p>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</p> <p><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).</p> <p><u>Aplicabilidad a la 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.