



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS  
MEDICAMENTOS DE ATENCIÓN PRIMARIA DE  
EUSKADI



**INFORME DE EVALUACIÓN**

**BROMURO DE GLICOPIRRONIO**

Nombre comercial y presentaciones	▼SEEBRI® BREEZHALER® (Novartis Europharm Ltd.) ▼ENUREV® BREEZHALER® (Ferrer) 44 µg polvo para inhalación, 1 inhalador+30 cápsulas (47,61 €)
Excipiente declaración obligatoria	Lactosa
Condiciones de dispensación	Receta médica
Procedimiento de autorización	Centralizado
Fecha de comercialización	Abril 2013
Fecha de evaluación	Mayo 2014
Código ATC y grupo terapéutico	R03BB (Antiasmáticos: anticolinérgicos)

**INDICACIONES<sup>1</sup>**

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).

**CONTRAINDICACIONES<sup>1</sup>**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los 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.

**MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1</sup>**

El glicopirronio es un anticolinérgico de acción larga (LAMA) antagonista de los receptores muscarínicos 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.

**FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>**

Tras su inhalación oral, el glicopirronio se absorbe rápidamente y alcanza niveles plasmáticos máximos 5 min 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 se alcanza en el plazo de una semana tras el inicio del tratamiento. La eliminación renal del compuesto original representa entre un 60 y un 70%, aproximadamente.

**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>1</sup>**

La dosis recomendada consiste en la inhalación del contenido de una cápsula una vez al día, preferiblemente a la misma hora cada día. Se debe indicar a los pacientes que no se administren más de una dosis al día.

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

## EFICACIA CLÍNICA<sup>2-7</sup>

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*<sup>2</sup>, *GLOW2*<sup>3</sup> (principales) y *GLOW3*<sup>4</sup>, todos ellos comparativos frente a placebo, y el *GLOW5*<sup>5</sup>, 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.

### Estudios *GLOW1*<sup>2</sup> y *GLOW2*<sup>3</sup>

El **diseño** de los dos estudios principales fue similar: aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado frente a placebo<sup>2,3</sup> y, en el *GLOW2*<sup>3</sup> un grupo tratado con tiotropio (diseño abierto), evaluando la eficacia y seguridad de glicopirronio (50 µg/una vez al día).

La **duración** de los estudios fue: 26 semanas en el *GLOW1* y 52 semanas en el *GLOW2*, aunque la variable principal se midió a las 12 semanas en ambos ensayos.

Las características de la **población** incluida en los dos ensayos, 822 y 1.066 pacientes, respectivamente, era similar, existiendo diferencias en el 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 antagonistas muscarínicos de acción larga (LAMA) y 48 h para los agonistas beta de larga duración (LABA) o para estos últimos con corticoides inhalados (LABA/CI)<sup>2,3</sup>.

Los **criterios de inclusión** de ambos 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<sup>5</sup>); fumadores o con antecedentes de consumo

de tabaco (≥10 paquetes/año); con FEV<sub>1</sub> post-broncodilatador ≥30% y <80% del valor estimado como normal y FEV<sub>1</sub>/capacidad vital forzada (FVC) post-broncodilatador <0,7 en la visita 2 (día 14)<sup>2,3</sup>.

Los **criterios de exclusión** también fueron similares en ambos ensayos, destacando: infección de vías respiratorias bajas 6 semanas antes del cribado; enfermedad pulmonar concomitante; asma o antecedentes de asma; cáncer; prolongación del espacio QT<sub>c</sub>; síntomas de hiperplasia prostática; obstrucción vesical, insuficiencia renal moderada o grave; retención urinaria; glaucoma de ángulo cerrado; historia de deficiencia de alfa<sub>1</sub>-antitripsina y reacción adversa previa o contraindicación a anticolinérgicos<sup>2,3</sup>.

La **variable principal** fue el FEV<sub>1</sub> valle (es decir, la media de los valores 23 h 15 min y 23 h 45 min después de la dosis) a las 12 semanas. La relevancia del FEV<sub>1</sub> se ha considerado como 120 ml, que coincide con el informe EPAR<sup>7</sup>.

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 **FEV<sub>1</sub> valle a las 12 semanas** fue significativamente más alto en los pacientes tratados con glicopirronio que en los tratados con placebo: en el *GLOW1*, la diferencia fue 108 ml (IC95%: 79 a 137; p<0,001)<sup>2</sup>; en el *GLOW2*, fue 97 ml (IC95%: 64,6 a 130,2; p<0,001) y 83 ml (IC95%: 45,6 a 121,4; p<0,001) frente a tiotropio<sup>3</sup>.

La EMA ha realizado un análisis combinado y metanálisis de estos dos ensayos que, en términos de eficacia, refleja y apoya los resultados individualizados. En relación a la variable principal (GL: N=1059 y PBO: N=528) la diferencia media en el FEV<sub>1</sub> valle (en la semana 12) fue de 103 ml (IC95%: 81 a 125)<sup>7</sup>.

En cuanto a los resultados de las **variables secundarias**, el *índice transicional de la disnea* o TDI 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.

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)<sup>7</sup>.

Respecto al *estado de salud*, determinado con la escala SGRQ, que 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 y de -2,84 unidades para tiotropio (GLOW2, semana 52). En ningún caso la puntuación disminuyó más de 4 unidades<sup>7</sup>.

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 a 0,949; p=0,023) frente a placebo<sup>2</sup>; en el GLOW2, el glicopirronio redujo el riesgo de exacerbaciones de EPOC moderadas-graves en un 34% frente a placebo (HR=0,66, IC95%: 0,520 a 0,850; p=0,001; NNT=13,27) y un 39% con tiotropio (HR=0,61, IC95%: 0,456 a 0,821; p=0,001; NNT=10,04)<sup>3</sup>.

El glicopirronio redujo significativamente frente a placebo la *utilización de medicación de rescate* en el GLOW1: -1,21 pulsaciones/día con glicopirronio y -0,75 pulsaciones/día con placebo, p=0,005, 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 que con placebo: -1,58 pulsaciones/día con glicopirronio, -1,20 pulsaciones/día con placebo y -1,83 pulsaciones/día con tiotropio, con una diferencia entre grupos de 0,37 pulsaciones/día (p=0,039) y 0,63 pulsaciones/día (p=0,003), respectivamente.

#### Estudio GLOW3<sup>4</sup>

Ensayo clínico aleatorizado, 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 µg/una vez al día) frente a placebo en 108 pacientes con EPOC, siendo la variable principal evaluada la capacidad de resistencia al ejercicio físico (ciclismo estático)<sup>4</sup>. Dicha variable de eficacia no es la recomendada por la EMA como variable primaria de elección.

Después de tres semanas de tratamiento (día 21), el glicopirronio fue significativamente superior a placebo al conseguir una mejora en la prueba de esfuerzo submáximo de 88,9 s (mejora del 21%; p<0,001).

#### Estudio GLOW5<sup>5</sup>

El estudio GLOW5 (N=657) es un ensayo multicéntrico, de grupos paralelos, con diseño ciego y doble placebo, de 12 semanas de duración y con un diseño de no inferioridad del glicopirronio frente al tiotropio. Se examinaron para su posible inclusión a 980 pacientes, de los que 657 fueron distribuidos de forma aleatoria (glicopirronio=327; tiotropio=330). El 96% de los pacientes completaron el ensayo, siendo el porcentaje de abandonos similar en ambos grupos. Las características basales fueron similares en los dos grupos de tratamiento: media de edad de 63,5 años y varones 73,8%.

La variable principal del ensayo fue demostrar la no inferioridad de glicopirronio frente a tiotropio, siendo la variable principal evaluada el FEV<sub>1</sub> valle a las 12 semanas de tratamiento.

Si la no inferioridad se demostraba, se evaluaría la superioridad de glicopirronio frente a tiotropio (principal variable secundaria). Otras variables secundarias fueron: otros valores espirométricos, disnea, estado de salud, utilización diaria de medicación de rescate, exacerbaciones de EPOC y sintomatología de EPOC a lo largo de las 12 semanas.

Tanto con glicopirronio como con tiotropio la media de mínimos cuadrados (LSM) del FEV<sub>1</sub> valle fue de 1.405 ml en el análisis de la población del PPS (población de análisis del conjunto por protocolo) tras 12 semanas de tratamiento; el límite inferior del IC95% 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 (FEV<sub>1</sub> 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]). 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 FEV<sub>1</sub> valle (semana 12) de 103 ml con glicopirronio y 99 ml con tiotropio, no alcanzándose la relevancia clínica, considerada como 120 ml.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento ni en la mejora del TDI ni en la del SGRQ<sup>5</sup>.

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 para evaluarlo adecuadamente<sup>5</sup>.

El uso de medicación de rescate en los dos grupos de tratamiento fue comparable, sin diferencias significativas entre ambos grupos<sup>5</sup>.

### Limitaciones de los ensayos

- La variable primaria de eficacia de los ensayos *GLOW1*, *GLOW2* y *GLOW5*, el FEV<sub>1</sub> valle, es una variable de medida adecuada de la función pulmonar. Sin embargo, en la evaluación de medicamentos empleados en el tratamiento de la EPOC, la EMA recomienda considerar otras co-variables primarias de eficacia que evalúen la sintomatología y sean relevantes para los pacientes.
- Los pacientes incluidos en los ensayos principales fueron en su mayoría más jóvenes (63-64 años) y con mejor estado de salud que el habitual en los pacientes con EPOC, excluyéndose a pacientes con factores de riesgo cardiovascular y con EPOC muy grave. En el ensayo *GLOW5* también se excluyeron los pacientes con enfermedad cardiovascular. 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, tanto por el grado como por el nº de exacerbaciones/año. En cuanto a las diferencias en la presentación de las exacerbaciones (leves, moderadas y graves) llama la atención que los pacientes sólo experimenten exacerbaciones en ambos estudios en un 5-7%, puesto que según la GOLD los pacientes graves deben experimentar  $\geq 2$  exacerbaciones/año. Además, casi un 80 % de los pacientes incluidos en estos estudios no presentan exacerbaciones. Éstos serían clasificados por la GOLD como leves, que no corresponde con la población incluida (EPOC moderada-grave).

## SEGURIDAD

### Reacciones adversas

En los dos ensayos principales, la incidencia de reacciones adversas fue similar en los grupos de tratamiento, siendo las descritas con mayor frecuencia las reacciones adversas anticolinérgicas. Los pacientes que participaron en el *GLOW1*

experimentaron menos reacciones adversas con glicopirronio que los que recibieron placebo (57,5% vs. 65,2%) mientras que, en *GLOW2* y *GLOW3*, la incidencia de reacciones adversas fue similar en todos los grupos de tratamiento<sup>2,4</sup>.

En los dos ensayos principales<sup>2,3</sup> se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento en el empeoramiento de la EPOC, siendo su incidencia superior 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<sup>2,3</sup> y en el 34% de los pacientes tratados con tiotropio<sup>3</sup> mientras que en el *GLOW3*<sup>4</sup> la incidencia en los grupos placebo y glicopirronio fue similar (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<sup>2,3,7</sup>.

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* como en el *GLOW2*. 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 glicopirronio, placebo y tiotropio, respectivamente<sup>3</sup>.

Respecto a los **efectos adversos graves**, ocurrieron en un 6,98% (n=75) con glicopirronio, 9,36% (n=25) con tiotropio y 9,91% (n=53) con placebo (ver tabla 1).

Tabla 1. Efectos adversos graves (datos seguridad 6 meses).

	GLICO-PIRRONIO (n=1.075)	TIO-TROPIO (n=267)	PLACEBO (n=535)
<b>Globales</b>	75 (6,98)	25 (9,36)	53 (9,91)
<b>Cardiacos</b>	12 (1,12)	2 (0,75)	10 (1,97)
Fibrilación auricular	4 (0,37)	0	0
Síndrome coronario agudo	2 (0,19)	0	0
Insuficiencia cardiaca congestiva	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)
<b>Infecciones</b>	15 (1,40)	9 (3,37)	17 (3,18)
Neumonía	6 (0,56)	4 (1,50)	7 (1,31)
Neoplasias malignas, benignas e inespec.	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)	

En los ensayos *GLOW1* y *GLOW2* se registraron un total de 14 **muer**tes, 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<sup>7</sup>.

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 (ver tabla 2).

Tabla 2. Efectos adversos graves según edad.

	<65 años (n=738)	65-74 años (n=465)	75-84 años (n=145)	>85 años
<b>Total</b>	406 (55,01)	267 (61,72)	92 (63,45)	2 (40)
<b>Fatales</b>	3 (0,41)	1 (0,22)	3 (2,07)	0
<b>Graves</b>	49 (6,64)	43 (9,25)	19 (13,10)	0
<b>Aband.</b>	36 (4,88)	25 (5,38)	19 (13,10)	0
<b>Eventos CV mayores</b>	2 (0,27)	1 (0,22)	3 (2,7)	0
<b>Eventos cerebrovasculares</b>	3 (0,41)	6 (0,22)	3 (2,7)	0
<b>Infecciones</b>	197 (26,69)	156 (33,55)	37 (25,52)	1 (20)

El ensayo **GLOW5**<sup>5</sup> 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: glicopirronio: 40,4% vs. tiotropio: 40,6%.

La reacción adversa descrita con mayor frecuencia fue el agravamiento de la EPOC, que se observó con una frecuencia superior en el grupo tiotropio (15,3% vs. 17,6%).

Algunas reacciones adversas frecuentes se describieron con mayor frecuencia en el grupo glicopirronio que en el grupo tiotropio: cefalea (3,7% vs. 2,1%), infección de vías respiratorias altas (2,8% vs. 1,5%) e infección urinaria (1,2% vs. 0,3%).

Las reacciones adversas graves se produjeron con una frecuencia similar en ambos grupos: glicopirronio: 3,4% vs. tiotropio: 3,9%.

El abandono del tratamiento debido a reacciones adversas fue algo superior con glicopirronio que con tiotropio: 2,1% vs. 1,5%.

En el ensayo **GLOW5**, 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 QT, 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<sup>7</sup> contempla un **Plan de Riesgos**, en el que el CHMP considera la necesidad de investigar con un estudio de seguridad post-autorización los episodios cardio y cerebrovasculares 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.

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, la EMA recomienda realizar un seguimiento post-comercialización de las reacciones adversas cardiovasculares y cerebrovasculares de glicopirronio<sup>7</sup>.

### Precauciones de uso<sup>1</sup>

- Debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o retención urinaria; con antecedentes de enfermedad cardiovascular<sup>1</sup>.

### Uso en situaciones especiales<sup>1</sup>

- **Pacientes de edad >75 años:** el bromuro de glicopirronio puede utilizarse a la dosis recomendada.
- **Insuficiencia renal:** de leve a moderada, puede utilizarse a la dosis recomendada; 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.
- **Menores de 18 años:** no existen recomendaciones de uso específicas.
- **Embarazo/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.

### Interacciones<sup>1</sup>

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

## 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 µg/1 vez al día) frente a uno de sus comparadores de referencia, el tiotropio (18 µg/1 vez al día). Los resultados de este ensayo de corta duración (12 semanas) mostraron la no inferioridad de glicopirronio frente a tiotropio, con unos cambios medios respecto al basal del FEV<sub>1</sub> valle de 103 ml con glicopirronio y de 99 ml con tiotropio, aunque no se alcanzó la relevancia clínica. No se pudo demostrar su superioridad frente a tiotropio al no alcanzarse la significación estadística.

**Seguridad.** 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: 40,4% glicopirronio y 40,6% tiotropio).

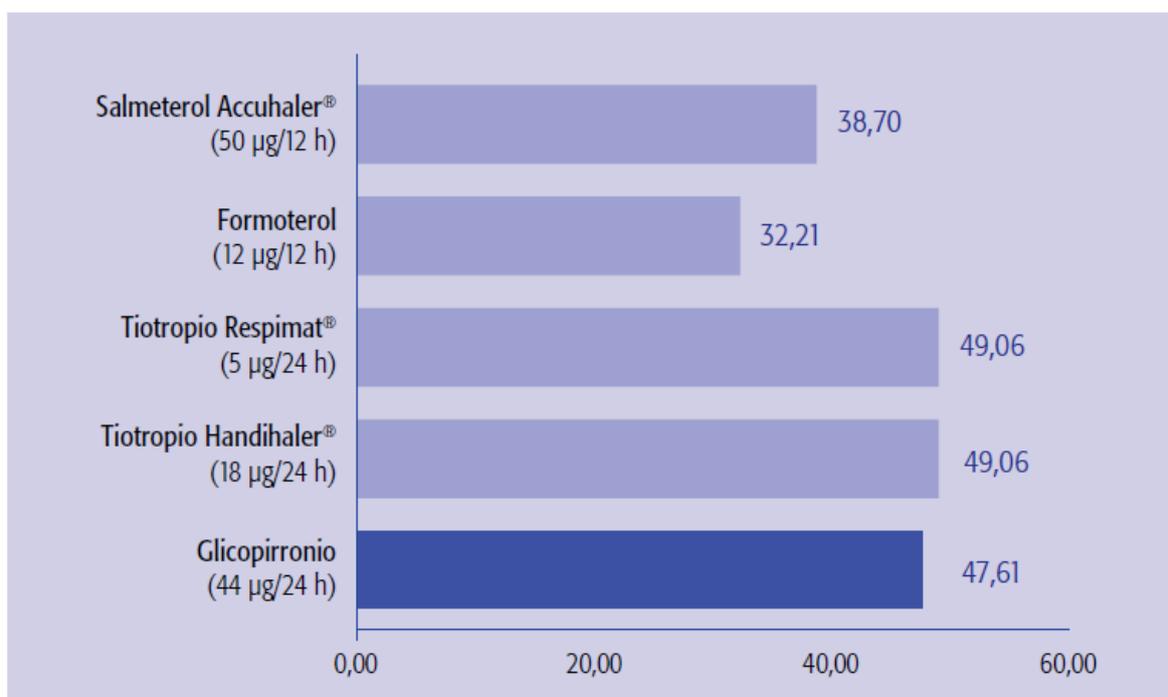
*Ver tabla 3 de seguridad comparada.*

**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, el informe EPAR indica que hay dudas sobre si la mejor pauta es 25 µg/12h o 50 µg/24h por lo que la EMA ha solicitado un estudio post-autorización al respecto.

**Coste.** El coste del bromuro de glicopirronio es superior al de salmeterol y formoterol (LABA) y algo inferior al del tiotropio (LAMA).

### COSTE/30 DÍAS (€)



*Bot Plus 2.0, septiembre 2014*

## LUGAR EN TERAPÉUTICA

La EPOC es una enfermedad prevenible y tratable, que se caracteriza esencialmente por una limitación crónica al flujo aéreo poco reversible y asociada principalmente al humo del tabaco<sup>8</sup>.

Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de exacerbaciones y se asocia a otras comorbilidades que pueden contribuir a la gravedad del proceso en algunos pacientes. La EPOC se manifiesta principalmente con disnea, tos y expectoración; siendo la disnea el síntoma principal, aunque puede ser percibida de forma desigual, especialmente en los pacientes de mayor edad. Las exacerbaciones de la EPOC se caracterizan por un empeoramiento de los síntomas respiratorios, diferente a las variaciones normales del día a día, que conduce a un cambio en la medicación<sup>9,10</sup>.

Los objetivos de su tratamiento son: aliviar los síntomas y prevenir las agudizaciones, mejorar la calidad de vida y la tolerancia al ejercicio, preservar la función pulmonar o reducir su deterioro, aumentar la supervivencia, prevenir, detectar y tratar precozmente las complicaciones y minimizar los efectos adversos de la medicación<sup>8</sup>.

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 adrenérgicos de acción larga (LABA) y los antagonistas muscarínicos de acción larga (LAMA) constituyen la base del tratamiento sintomático de los pacientes con EPOC y síntomas permanentes<sup>9,10</sup>.

Las guías actuales acerca del tratamiento de la EPOC recomiendan, cuando la monoterapia broncodilatadora es insuficiente para controlar los síntomas de la enfermedad, la utilización de combinaciones de tratamientos inhalados. Las posibles combinaciones de tratamientos incluyen:

- 1) *terapia combinada*, reservada para pacientes con EPOC grave-moderada con exacerbaciones frecuentes, que implica la combinación de broncodilatadores de larga duración (LABA o LAMA) junto con corticoides inhalados (CI), ya sea LABA/CI o LAMA/CI<sup>9</sup>.
- 2) *doble terapia broncodilatadora*, es decir, combinación de dos tipos de broncodilatadores de acción larga (LABA/LAMA)<sup>9</sup>.

El bromuro de 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 FEV<sub>1</sub>, 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 fue 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 (FEV<sub>1</sub> valle), si bien no se ha conseguido demostrar la superioridad. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento ni en la mejora del TDI ni en la del SGRQ ni en el 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. Teniendo en cuenta el riesgo potencial de reacciones adversas cardiovasculares y cerebrovasculares relacionados con el mecanismo de acción de los compuestos de

amonio cuaternario anticolinérgicos la EMA recomienda 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 y, adicionalmente, su seguridad puede considerarse no concluyente al 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 (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 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 FEV<sub>1</sub> valle de 103 ml con glicopirronio y de 99 ml con tiotropio), pero no demostró superioridad.

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

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 actualmente disponibles, el bromuro de glicopirronio no puede considerarse como fármaco de primera línea para el tratamiento de pacientes con EPOC.

**FRASE RESUMEN: “Anticolinérgico inhalado de larga duración no inferior a tiotropio pero con dudas en su seguridad a largo plazo”**



**CALIFICACIÓN: “NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO”**

La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizada.

## BIBLIOGRAFIA

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](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](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. Novedades en el tratamiento farmacológico de la EPOC estable. INFAC (Información Farmacoterapéutica de la Comarca). 2012. 20(7):39-45. [consultado 31 de marzo de 2014]. Disponible en: [http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm02/es/contenidos/informacion/cevime\\_infac/eu\\_miez/adjuntos/INFAC\\_Vol\\_20%20n\\_7.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm02/es/contenidos/informacion/cevime_infac/eu_miez/adjuntos/INFAC_Vol_20%20n_7.pdf)
9. 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 Nº 2011/6. [consultado 31 de marzo de 2014]. Disponible en: [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_512\\_EPOC\\_Lain\\_Entr\\_compl.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_512_EPOC_Lain_Entr_compl.pdf)
10. 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](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_468_EPOC_AP_AE.pdf)
11. 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](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64796/FT_64796.pdf)

### Otras evaluaciones:

- Glycopyrronium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. *New Drug Eval* 2012; (119).
- Glycopyrronium 44 micrograms hard capsules of inhalation powder (Seebri Breezhaler®). *SMC* 2013; 829(12): 1-8.  
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/>

*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, Euskadi y Navarra.*

*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.*

*Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.*

## COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Salud.
- María Armendariz Cuñado. Farmacéutica de Atención Primaria; OSI Barrualde-Galdakao. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; OSI Bilbao-Basurto. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; HUA - Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; OSI Barakaldo-Sestao. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica. Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria de Gipuzkoa. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; OSI Goierri-Alto Urola. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; OSI Barrualde-Galdakao. Osakidetza.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de Farmacia Hospitalaria y de Atención Primaria; OSI Goierri - Alto Urola. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Salud.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de la Dirección de Farmacia. Departamento de Salud.
- María Torrecilla Sesma. Profesora de Farmacología; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco UPV/EHU.

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI  
INFORME DE EVALUACIÓN Nº 217/2014

ISSN 2171-8954

Eusko Jaurjaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia  
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Tabla 3. Valoración de la seguridad comparada.

		GLICOPIRRONIO	TIOTROPIO
RA MÁS RELEVANTES <sup>3,4</sup>	Incidencia, gravedad, desenlace, predicción y prevención (*)	<p><b>GLOW2</b></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><b>GLOW2</b></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.</p> <p>Otras RA graves: neumonía.</p> <p>Muerte en 2 pacientes.</p>
		<p><b>GLOW5</b></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 cerebrovasculares 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><b>GLOW5</b></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 cerebrovasculares graves (0,6%). RA cardiovascular grave (0,6%) e ictus no-mortal (0,6%). Ningún caso de fibrilación auricular.</p> <p>Ningún caso de muerte.</p>
TASA DE ABANDONOS <sup>3,5</sup>	% de abandonos por RA de los principales ECA (rango)	<p><b>GLOW2</b> 8%</p> <p><b>GLOW5</b> 2,1%</p>	<p><b>GLOW2</b> 7,5%</p> <p><b>GLOW5</b> 1,5%</p>
LIMITACIONES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA <sup>1,11</sup>	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 tiotropio a la dosis recomendada.
	Embarazo	No hay información sobre el uso de GL en embarazadas.	No hay información sobre el uso de tiotropio en embarazadas.
	Lactancia	Se desconoce si el GL se excreta en la leche materna.	Se desconoce si el tiotropio se excreta en la leche materna. No se recomienda su uso.

	<b>Comorbilidad</b>	<p>GL puede utilizarse a la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal de leve-moderada. En insuficiencia 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 insuficiencia hepática.</p>	<p>Los pacientes con insuficiencia renal pueden utilizar el tiotropio a la dosis recomendada. En pacientes I. renal moderada-grave (aclaramiento de creatinina <math>\leq 50</math> ml/min), el tiotropio sólo debe utilizarse si el beneficio esperado supera el riesgo potencial</p> <p>Los pacientes con insuficiencia hepática pueden utilizar el tiotropio a la dosis recomendada.</p>
<b>INTERACCIONES<sup>1,11</sup></b>	<b>Impacto sobre la salud</b>	<p>GL debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o retención urinaria (efecto anticolinérgico)</p> <p>GL debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular, ya que este tipo de pacientes se excluyeron de los ECA</p>	<p>Dada su actividad anticolinérgica, el TI debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga</p>
<b>EFEECTO DE CLASE<sup>1,11</sup></b>	<b>Efectos adversos y/o interacciones propias del grupo terapéutico</b>	<p>La reacción adversa más frecuente de los anticolinérgicos fue sequedad bucal (2,4%); siendo leve, sin que ninguna de ellas llegase a ser grave. También se describió retención urinaria.</p>	<p>Dada su actividad anticolinérgica, el TI debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga.</p> <p>Reacciones adversas 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>
<b>POSIBLES ERRORES DE MEDICACIÓN<sup>1,11</sup></b>	<b>Relacionados con la posología y con la forma de administración</b>	<p>Se ha descrito broncoespasmo paradójico con otros tratamientos inhalatorios y puede ser potencialmente mortal.</p> <p>Reacciones adversas 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>

<p>PLAN DE RIESGOS Y ALERTAS SEGURIDAD<sup>7</sup></p>		<p><u>Informe del Plan de Gestión de Riesgos del fabricante:</u></p> <p>. <u>Riesgos identificados:</u> glaucoma de ángulo estrecho, retención urinaria, empleo en pacientes con insuficiencia renal grave.</p> <p>. <u>Riesgos potenciales importantes:</u> RA cardiovasculares y cerebrovasculares, fibrilación auricular, broncoespasmo paradójico, errores de la medicación.</p> <p>. <u>Ausencia de información:</u> 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.</p> <p><u>En el Plan de Gestión de Riesgos el CHMP considera la necesidad de investigar:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguridad post-autorización de reacción adversa cardio y cerebrovasculares (estudio de cohorte multinacional en Europa).</li> <li>• Utilización de medicamentos de múltiples bases de datos en Europa.</li> <li>• Eficacia post-autorización (duración del tratamiento 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).</li> </ul>	
<p>DATOS DE SEGURIDAD A LARGO PLAZO<sup>1-3,5,7,11</sup></p>		<p>No se dispone de datos de seguridad a largo plazo, pero teniendo en cuenta el potencial riesgo de reacciones adversas cardiovasculares de su grupo, la EMA recomienda realizar un seguimiento post-comercialización de dichas reacción adversa.</p>	<p>No se dispone de datos de seguridad a largo plazo en pacientes con insuficiencia renal grave.</p> <p>La sequedad de boca a largo plazo puede asociarse con caries dental.</p>
<p>VALORACIÓN GLOBAL DE RA</p>	<p>A partir de los criterios especificados en los apartados anteriores</p>	<p>La seguridad a largo plazo es desconocida. El empeoramiento de EPOC fue la reacción adversa descrita con mayor frecuencia y fue superior en el grupo placebo. La incidencia de reacciones adversas antimuscarínicas fue baja y similar en los distintos grupos.</p>	

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios (#)	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
<p>Kerwin E et al. ERJ Express 2012.</p> <p>Referencia 3</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><b>Objetivo:</b> 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><u>Criterios de inclusión:</u> adultos de ambos sexos de edad <math>\geq 40</math> años y EPOC (II-III de clasificación. GOLD); historia de consumo de tabaco de al menos 10 paquetes/año; post-broncodilatador <math>FEV_1 \geq 30\%</math> y <math>&lt; 80\%</math> y post-broncodilatador <math>FEV_1/FVC &lt; 0,7</math> en la visita 2 (día -14).</p> <p><u>Criterios de exclusión:</u> infección vías respiratorias bajas 6 semanas antes del cribado; enfermedad pulmonar concomitante; asma; prolongación intervalo QT o <math>QTc &gt; 450ms</math> (hombres) o 470 (mujeres); cáncer; síntomas de hiperplasia prostática; obstrucción vesical, insuficiencia renal moderada o grave; retención urinaria; glaucoma de ángulo cerrado; historia de deficiencia de alfa1antitripsina; reacciones adversas medicamentosas o contraindicación a anticolinérgicos.</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:</p> <p>- <math>FEV_1</math> valle (media de valores 23h 15mn y 23h 45mn, tras 12 sem. de tratamiento)</p> <p>Variables secundarias:</p> <p>- TDI (sem. 26)</p> <p>- SGRQ (sem. 52)</p>	<p><b>Variable principal:</b> <u><math>FEV_1</math> valle (sem. 12):</u> . GL vs. PBO: 97 mL (IC95%: 64,6-130,2; <math>p &lt; 0,001</math>) . TI vs. PBO: 83 mL (IC95%: 45,6-121,4; <math>p &lt; 0,001</math>)</p> <p><b>Variables secundarias:</b> <u>- TDI (sem. 26):</u> . GL vs. PBO: 0,81 (IC95%: 0,299-1,320; <math>p: 0,002</math>) . TI vs. PBO: 0,94 (IC95%: 0,356-1,521; <math>p: 0,002</math>)</p> <p><u>- SGRQ (sem. 52):</u> . GL vs. PBO: - 3,32 (IC95%: -5.287-- -1.346; <math>p &lt; 0,001</math>) . TI vs. PBO: -2,84 (IC95%: -5.105-- -0.571; <math>p = 0,014</math>)</p> <p><b>Otras variables secundarias:</b> <u>- Tiempo hasta la primera exacerbación de EPOC moderada/grave (<math>&gt; 52</math> sem):</u> . GL vs. PBO: 34% (HR=0,66, IC95%: 0,520-0,850; <math>p = 0,001</math>; NNT=13,27) . TI vs. PBO: 39% (HR=0,61, IC95%: 0,456-- 0,821; <math>p = 0,001</math>; NNT=10,04)</p> <p><u>- Empleo de medicación de rescate (<math>&gt; 52</math> 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 (<math>p = 0,039</math>) y</p>	<p><b>Comparador:</b> 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><u>Variable/s de medida:</u> El <math>FEV_1</math> 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 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</p>	<p><b>Total: 5 puntos</b></p> <p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 1</p>

**COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE ATENCIÓN PRIMARIA DE EUSKADI  
INFORME DE EVALUACIÓN Nº 217/2014**

					0,63 pulsaciones/día (p=0.003), respectivamente.	<p>por la mayoría de los pacientes con EPOC.</p> <p><u>Otros sesgos o limitaciones:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. Este ECA no está específicamente diseñado para comparar GL frente a TI.</li> <li>. La ausencia de enmascaramiento en el brazo de TI puede sesgar los resultados.</li> </ul> <p><u>Aplicabilidad a la práctica clínica:</u></p> <p>Limitada, por los criterios de exclusión y los resultados son a 12 semanas y la patología es crónica.</p>	
<p>Chapman KR et al. BMC Pulm Med 2014</p> <p>Referencia 5</p> <p>The GLOW5 study</p>	<p>ECA multicéntrico, de grupos paralelos, con diseño ciego, comparativo frente a TI y doble PBO (para enmascaramiento de la medicación)</p> <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 moderada-grave.</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</p>	<p>n= 980 n= 657(distribución aleatoria):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. GL: n= 327</li> <li>. TI: n= 330</li> </ul> <p><u>Criterios de inclusión:</u> adultos de ambos sexos de edad <math>\geq</math> 40 años y EPOC (II-III de Clasif. GOLD); historia de consumo de tabaco de al menos 10 paquetes/año; FEV<sub>1</sub> post-broncodilatador <math>\geq</math>30% y <math>&lt;</math>80% del esperado y un FEV<sub>1</sub>/FVC postbroncodilatador <math>&lt;</math>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, cáncer de cualquier órgano, prolong. intervalo QT o QTc<math>&gt;</math>450ms en el examen de selección inicial, hiperplasia prostática sintomática, obstrucción cuello vesical,</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. GL: 50 mcg/día</li> <li>. TI: 18 mcg/día</li> </ul>	<p><u>Variable principal:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- FEV<sub>1</sub> 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)</li> </ul> <p><u>Variable secundaria clave:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- FEV<sub>1</sub> valle tras 12 sem. de tratamiento (si se confirma previamente la no inferioridad, para demostrar la superioridad de GL vs. TI)</li> </ul> <p><u>Otras:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- otros valores de espirometría</li> <li>- TDI</li> <li>- SGRQ</li> <li>- Medicación rescate</li> <li>- Exacerbaciones y síntomas (durante las 12 semanas).</li> </ul>	<p><b>Variable principal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. LSM (IC 95%) de la diferencia de GL vs.TI: FEV<sub>1</sub> valle (sem.12) (no inferioridad; PPS; objetivo principal)<sup>a</sup> l: 0 (-0,032, 0,031); p<math>&lt;</math>0,001<sup>b</sup></li> <li>. Límite inferior del IC 95% bilateral para la diferencia entre tratamientos <math>&gt;</math> a -50ml</li> <li>. Se cumplió el criterio de no inferioridad</li> </ul> <p><b>Variable secundaria clave:</b> (evaluada al cumplirse el criterio de 'no-inferioridad')</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. LSM (IC 95%) de la diferencia de GL vs.TI: FEV<sub>1</sub> valle (sem.12) (superioridad; FAS)<sup>a</sup>, l: 0,004 (-0,025, 0,034); p=0,780</li> <li>. No se observó una diferencia estadísticamente significativa entre GL y TI.</li> </ul>	<p><b>Comparador:</b> El comparador de este ensayo es el TI y se considera adecuado al ser uno de sus comparadores activos, los broncodilatadores de acción larga inhalados (formoterol, salmeterol o TI).</p> <p><u>Variable/s de medida:</u> El FEV<sub>1</sub> 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><b>Total: 5 puntos</b></p> <p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 1</p>

**COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE ATENCIÓN PRIMARIA DE EUSKADI  
INFORME DE EVALUACIÓN Nº 217/2014**

	semanas  Periodo de lavado: máximo 7 días  Fase de preinclusión 14 días	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.				<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                  práctica clínica:</u> Los resultados son a 12 semanas y la patología es crónica.	
--	--	--	--	--	--	--	--

**ECA:** ensayo clínico aleatorio; **EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica; **FEV<sub>1</sub>:** Volumen espiratorio forzado en el primer segundo; **FEV<sub>1</sub>/FVC:** FEV1/capacidad vital forzada; **GL:** bromuro de glicopirronio; **GOLD:** *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; **PBO:** placebo; **SDDPI:** única dosis con inhalador de polvo seco; **SGRQ:** Cuestionario respiratorio de St. Georges; **TDI:** Índice de disnea transicional; **TI:** tiotropio.

(\*) 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.