



BROMURO DE GLICOPIRRONIO

Glycopyrronium bromide

Centro Andaluz de Documentación
e Información de Medicamentos
(CADIME)

**Informes de Evaluación de
Medicamentos**

Bromuro de Glicopirronio

INFORME (01)

2014

BROMURO DE GLICOPIRRONIO

Informes de Evaluación de Medicamentos.

Los informes de evaluación de medicamentos, editados por el CADIME, evalúan la eficacia, seguridad y eficiencia comparada de nuevos principios activos introducidos en España y/o nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud, con el objetivo de fomentar el uso racional de los medicamentos entre los profesionales de la salud de Andalucía.

La clasificación de cada medicamento ha sido asignada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Navarra y País Vasco.

Se recuerda la gran importancia de notificar al Centro Andaluz de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de los nuevos medicamentos.

Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos.

www.cadime.es

Cuesta del Observatorio, 4. Campus Universitario de Cartuja s/n

18080 Granada

España – Spain

CADIME:

Victoria Jiménez Espínola. *Farmacéutica. CADIME.* M^a del Mar Láinez Sánchez. *Médico. CADIME.* Estrella Martínez Sáez. *Farmacéutica. CADIME.* Begoña Martínez Vázquez. *Traductora. CADIME.* Antonio Matas Hoces. *Farmacéutico. CADIME.* María Mingorance Ballesteros. *Documentalista. CADIME.* M^a Teresa Nieto Rodríguez. *Farmacéutica.*

Revisores externos:

Juan Rodríguez Castilla. *Farmacéutico A.G.S. Norte de Huelva.*
M^a Ángeles Gertrudis Díez. *Médico de Familia Distrito AP Málaga*

Fecha de finalización del informe: junio de 2014

ISSN: 2255-4491

DOI: 10.11119/IEM2014-01

Este documento puede citarse como: Glicopirronio, bromuro. Inf Eval Medicam. [Internet] 2014 [consultado: ^(*)]; (1): [42 p.]. DOI: 10.11119/IEM2014-01

Disponible en: http://www.cadime.es/es/listado_informes.cfm.

^(*): fecha de consulta del informe

Conflicto de Intereses

Todos los miembros del grupo de trabajo han realizado una declaración de conflicto de intereses.

El equipo de CADIME y los revisores externos han declarado no tener intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este documento e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

LISTADO DE ABREVIATURAS	4
RESUMEN.....	5
SUMMARY	7
INTRODUCCIÓN.....	9
OBJETIVOS.....	15
METODOLOGÍA	16
RESULTADOS.....	18
DISCUSIÓN.....	26
ANÁLISIS COMPARATIVO.....	28
LUGAR EN TERAPÉUTICA	30
BIBLIOGRAFÍA.....	31
ANEXOS	33

Listado de abreviaturas

ECA: Ensayo clínico aleatorio.

EMA: *European Medicines Agency*.

EPAR: *European Public Assessment Report*.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo

FEV1/FVC: Capacidad vital forzada

GL: Glicopirronio

LAMA: Antagonista muscarínico de acción larga

PBO: Placebo

RA: Reacciones adversas

SGRQ: Cuestionario respiratorio de St. Georges

TDI: Índice de disnea transicional

TI: Tiotropio

Resumen

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). Este nuevo broncodilatador se ha comparado frente a placebo y en un ensayo clínico frente a tiotropio, uno de sus comparadores de referencia junto a formoterol y salmeterol.

La EPOC es una enfermedad respiratoria caracterizada por una limitación al flujo aéreo que no es totalmente reversible, suele ser progresiva y se asocia a una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones a partículas nocivas y gases, principalmente los derivados del humo de tabaco. Se caracteriza por la presencia de exacerbaciones y se asocia a diversas comorbilidades que pueden agravar el proceso. Se manifiesta con disnea principalmente, tos y expectoración. La broncodilatadores inhalados (LABA o LAMA) como formoterol, salmeterol o tiotropio constituyen el primer paso en el tratamiento de esta enfermedad; siendo la base del tratamiento sintomático de los pacientes con EPOC y síntomas permanentes.

El objetivo principal de este informe es evaluar la eficacia y seguridad del bromuro de glicopirronio en el tratamiento de la EPOC frente a formoterol, salmeterol y tiotropio. Como objetivos secundarios, asignar una calificación del grado de aportación terapéutica de bromuro de glicopirronio en la terapéutica de la EPOC e identificar qué lugar ocupa en el tratamiento de esta enfermedad.

La metodología de evaluación se ha llevado a cabo según el Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT) del Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CmENM).

El bromuro de glicopirronio se ha evaluado en cuatro ensayos clínicos en el tratamiento de la EPOC, los estudios *GLOW1* y *GLOW2* (pivotales), *GLOW3* y *GLOW5* de 26, 52, 3 y 12 semanas de duración, respectivamente. Los tres primeros son ensayos comparativos frente a placebo y el *GLOW5* (diseño ciego y de 'no inferioridad') es el único ensayo clínico comparativo directo disponible frente a uno de sus comparadores de referencia, el tiotropio. Si bien, en el ensayo *GLOW2* el glicopirronio también se compara frente a tiotropio, aunque de forma indirecta, mediante la inclusión de un brazo con tiotropio de diseño abierto. Tanto en los ensayos pivotales como en el *GLOW5* la variable primaria de eficacia fue el FEV1 valle, una variable de medida adecuada de la función pulmonar. Como variables secundarias se emplearon el grado de disnea, el estado de salud y el tiempo transcurrido hasta las exacerbaciones, entre otras.

En el ensayo *GLOW5* que compara la eficacia y seguridad de glicopirronio (50 mcg/1 vez al día) frente a tiotropio (18 mcg/1 vez al día), el glicopirronio mostró su 'no inferioridad' frente a tiotropio, siendo los cambios medios alcanzados respecto al basal del FEV1 valle de 103 mL con glicopirronio y de 99 mL con tiotropio, pero sin alcanzar la relevancia clínica (establecida en 100mL para NICE y en 120mL para la mayoría de los autores); mientras que no pudo mostrar su superioridad al no alcanzarse la significación estadística. En los ensayos comparativos frente a placebo *GLOW1* y *GLOW2* aunque glicopirronio se mostró significativamente más eficaz que placebo en

el FEV1 valle tras 12 semanas de tratamiento, tampoco alcanzó la relevancia clínica (108 mL en el GLOW1; y, 97 mL con glicopirronio y 83 mL con tiotropio en el GLOW2).

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 RA y el perfil de seguridad de ambos fármacos es similar, siendo baja la incidencia de RA anticolinérgicas asociadas a glicopirronio. Con mayor frecuencia se han descrito asociadas a su uso: rinofaringitis, insomnio, cefalea, sequedad bucal, gastroenteritis e infecciones bacterianas de las vías respiratorias altas. El perfil de seguridad cardiovascular de glicopirronio se desconoce al haberse excluido de los ensayos clínicos a los pacientes con riesgo cardiovascular. En este sentido la EMA, teniendo en cuenta el potencial riesgo de RA cardiovasculares del grupo, recomendó realizar un seguimiento postcomercialización; 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.

En el único ensayo clínico comparativo directo de glicopirronio frente a uno de sus comparadores activos, el tiotropio, glicopirronio ha mostrado la 'no inferioridad' pero no la superioridad. Su seguridad puede considerarse no concluyente al ser escasa la duración de este ensayo (12 semanas), 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.

Summary

Glycopyrronium bromide is a novel, once-daily long-acting inhaled anticholinergic bronchodilator (a long-acting muscarinic antagonist) licensed for maintenance bronchodilator treatment to relieve symptoms in adult patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). This new bronchodilator has been compared against placebo and in a clinical trial against tiotropium, one of its reference comparators together with formoterol and salmeterol.

COPD is a respiratory disease characterised by airflow limitation that is not fully reversible, tends to be progressive and is associated with an abnormal inflammatory response in the lungs to noxious particles or gases, primarily caused by cigarette smoking. COPD is characterised by the presence of exacerbations and is associated with various comorbidities that may aggravate the process. It appears mainly with dyspnoea, cough and sputum production. The use of inhaled bronchodilators (long-acting beta-adrenoceptor agonists or long-acting muscarinic antagonists), such as formoterol, salmeterol or tiotropium, is the first step towards the treatment of this disease and constitutes the mainstream for symptomatic treatment of patients with COPD and permanent symptoms.

The main objective of this report is to evaluate the efficacy and safety of glycopyrronium bromide in the treatment of COPD as compared to formoterol, salmeterol and tiotropium. Secondary objectives include the rating of the added therapeutic value of glycopyrronium bromide in the treatment of COPD, and to determine its place in the therapy of this disease.

Evaluation methodology has been carried out according to the Standard Operating Procedure of the Joint Committee of Evaluation of New Drugs (Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos).

Glycopyrronium bromide has been evaluated in four clinical trials for the treatment of COPD: GLOW1 and GLOW2 (pivotal studies), GLOW3 and GLOW5, of 26, 52, 3 and 12 weeks treatment, respectively. The first three studies were comparative trials against placebo, and GLOW5 (a blinded and non-inferiority trial) is the only direct comparative clinical trial available against one of its reference comparators, tiotropium. In GLOW2 trial, Glycopyrronium is also compared against tiotropium, but indirectly, through the inclusion of an open-label tiotropium arm. The primary efficacy variable was, both for pivotal studies and GLOW5, trough FEV₁, an adequate lung function measurement. Secondary variables measured, amongst others, dyspnoea index, health status and time to exacerbations of COPD.

In GLOW5 trial comparing efficacy and safety of glycopyrronium (50mcg once daily) against tiotropium (18 mcg once daily), glycopyrronium was shown to be non-inferior to tiotropium, achieving mean changes from baseline in trough FEV₁ of 103 mL for glycopyrronium and 99mL for tiotropium, although it did not achieve clinical relevance (established in 100 mL for NICE and 120 mL for most other authors). Superiority of glycopyrronium over tiotropium was, however, not demonstrated since no statistical significance was achieved. Although glycopyrronium was shown to be significantly more efficient than placebo in trough FEV₁ over 12 weeks treatment in GLOW1 and GLOW2 comparative studies against placebo, it did not manage to achieve clinical

relevance (108mL in GLOW1, and 97 mL with glycopyrronium and 83 mL with tiotropium in GLOW2).

Current data available comparing the safety of glycopyrronium against tiotropium are not conclusive since the duration of the only direct comparator clinical trial available is short (12 weeks), thus, hampering long-term safety evaluation. The overall incidence of adverse reactions and the safety profile are similar for both drugs and the incidence of anticholinergic adverse reactions associated to glycopyrronium is low. The most frequently reported adverse events associated to the use of glycopyrronium were rhinopharyngitis, insomnia, headache, dry mouth, gastroenteritis and bacterial upper respiratory tract infections. Safety cardiovascular profile of glycopyrronium is unknown since patients with cardiovascular risk factors were excluded from the studies. In this regard, the European Medicines Agency, in view of the potential risk of adverse cardiovascular outcomes, recommended a post-authorisation safety study to monitor cardiovascular adverse events post-marketing. Outcomes from this study are yet unknown.

Unlike formoterol and salmeterol, glycopyrronium bromide is administered once daily, at the same time each day.

The cost of glycopyrronium is higher to that of salmeterol and formoterol, and slightly lower to that of tiotropium.

Glycopyrronium bromide was shown to be non-inferior to one of its active comparators, tiotropium, in the only direct comparator clinical trial available, but not superior. The safety of glycopyrronium may be considered inconclusive due to the limited length of this trial (12 weeks), its condition of chronic disease and the unknown cardiovascular safety profile. In view of the above, glycopyrronium bromide “**means no therapeutic innovation**” in the treatment of COPD.

Introducción

Calificación *



No supone un avance terapéutico

Descripción del medicamento

Nombre genérico: Bromuro de glicopirronio (DCI)

Tipo de Novedad: Nuevo principio activo

Grupo terapéutico. Denominación: Medicamentos contra alteraciones obstructivas de las vías respiratorias, anticolinérgicos.

Código ATC: R03BB06

Nombre comercial: Seebri Breezhaler®, Enurev Breezhaler® (44 mcg polvo para inhalación, cápsula dura).

Laboratorio: Novartis Europharm Ltd.

Vía de administración: inhalación

Fecha autorización EMA: 28/09/2012

Fecha de autorización en España: 30/10/2012

Condiciones de dispensación: medicamento sujeto a prescripción médica

Fecha de comercialización: abril 2013

*



No valorable. Información insuficiente: La bibliografía disponible sobre la novedad es insuficiente, poco concluyente o no se dispone de ensayos clínicos de calidad frente a comparadores adecuados, lo que no permite identificar su grado de aportación terapéutica.



No supone un avance terapéutico: La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado.



Aporta en situaciones concretas: La novedad puede ser de utilidad en un grupo determinado de pacientes.



Modesta mejora terapéutica: La novedad aporta ventajas en cuanto a eficacia y/o comodidad posológica y/o el coste del tratamiento.



Importante mejora terapéutica: La novedad representa una clara ventaja en términos de eficacia y/o seguridad frente a las alternativas terapéuticas disponibles para la misma indicación o condición clínica.

Presentaciones y precios:

Forma farmacéutica y dosis	Unidades / envase	PVP
Cápsula dura con polvo para inhalación. Dosis: inhalación del contenido de una cápsula una vez al día, utilizando el inhalador de Seebri Breezhaler.	5 blister de 6 cápsulas (30 cápsulas) + inhalador	47,61€

El bromuro de glicopirronio es un medicamento sometido a: ▼ Seguimiento adicional (EMA).

Características del medicamento***Indicaciones clínicas aprobadas***

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

Posología, forma de administración

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

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

Condiciones especiales de uso**Contraindicaciones/Precauciones:**

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

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

Utilización en grupos especiales:

El bromuro de glicopirronio puede utilizarse -a la dosis recomendada- en pacientes de edad >75 años y 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. No se dispone de información sobre su utilización en pacientes con insuficiencia hepática, ni existen recomendaciones de uso específicas para menores de 18 años (1).

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 (1).

Mecanismo de acción

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

Farmacocinética

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

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

La EPOC se define como una enfermedad respiratoria caracterizada por una limitación al flujo aéreo que no es totalmente reversible. Esta limitación es por lo general progresiva y se asocia con una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones a partículas nocivas y gases, principalmente los derivados del humo de tabaco (2,3). 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 (2-4). 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 (5). Según la gravedad las exacerbaciones se clasifican como, leves: incremento de síntomas respiratorios que pueden ser controlados por el paciente con un aumento en la medicación habitual; moderadas: requieren tratamiento con corticosteroides sistémicos y/o antibióticos; y, graves: requieren hospitalización o desembocan en muerte (6).

La prevalencia de la EPOC se ha visto incrementada debido al envejecimiento de la población y, sobre todo, al aumento de su prevalencia entre la población femenina fumadora; si bien, existe un alto grado de infradiagnóstico de esta enfermedad. La OMS estima que actualmente existen 210 millones de personas en el mundo que la padecen. Su prevalencia en Europa oscila entre 2,1% y 26,1%; y, en España, en adultos de 40 – 80 años se estima en un 10,2% (15,1% en varones y 5,7% en mujeres) (2).

La EPOC es un importante problema de salud pública, que supone la cuarta causa de muerte en el mundo y que la OMS estima que será la tercera en el año 2030 (7). Por tratarse de una enfermedad crónica y progresiva, supone un coste elevado, tanto en consumo de recursos sanitarios, como en pérdida de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de los pacientes (2). La EPOC es una enfermedad muy prevalente con un importante infradiagnóstico, que causa una gran morbimortalidad y que representa una importante carga económica y social (8).

Ante la sospecha de EPOC en pacientes con síntomas respiratorios crónicos –disnea, tos, expectoración- y factores de riesgo (consumo de tabaco), la espirometría es la prueba diagnóstica de referencia que determina el grado de obstrucción bronquial mediante el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁). Posteriormente, se recomienda realizar pruebas complementarias confirmatorias (2-4,9).

Los estándares que valoran la gravedad de la EPOC engloban la gravedad de la limitación al flujo aéreo, el impacto del estado de salud en los pacientes, y el riesgo de futuros eventos (exacerbaciones, ingresos hospitalarios, o muerte) (5).

Entre los indicadores de gravedad e índices pronósticos, la presencia en la espirometría forzada del cociente postbroncodilatación FEV₁/FVC inferior a 0,7, confirma la obstrucción al flujo aéreo (3), aunque el valor del FEV₁ es el mejor indicador de la gravedad de la obstrucción del flujo aéreo en la EPOC (2). El FEV₁ por si solo no indica correctamente la gravedad de la enfermedad al tener poca relación con los síntomas y con la CVRS. Entre los indicadores de gravedad figuran: FEV₁, mejoría de FVC con la broncodilatación, disnea medida en la escala MRC, capacidad de ejercicio, CVRS, nº de exacerbaciones graves, existencia de comorbilidades, consumo de tabaco, edad, etc. Además, se han desarrollado unos índices que evalúan la gravedad de la EPOC como el índice BODE que está constituido por cuatro

parámetros: B (índice de masa corporal, BMI), O (obstrucción bronquial, FEV1), D (disnea, escala MRC), y E (ejercicio, distancia caminada en 6 minutos) (3,5). En atención primaria, como alternativa al BODE, puede utilizarse el índice BODEx que sustituye la prueba de 6 minutos por la frecuencia de exacerbaciones.

Tratamiento

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 pronóstico (2). Ningún fármaco ha demostrado mejorar la supervivencia de los pacientes con EPOC.

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 LAMA constituyen la base del tratamiento sintomático de los pacientes con EPOC y síntomas permanentes (2,3).

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) doble terapia broncodilatadora, es decir, combinación de dos tipos de broncodilatadores de acción larga (LABA/LAMA), y; 2) 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 (2).

Tabla 1: Características de glicopirronio comparadas con medicamentos con la misma indicación

	Tratamiento a evaluar	Tratamiento de referencia		
Fármaco	Glicopirronio	Formoterol	Salmeterol	Tiotropio
Presentación	44 mcg 30 cáps inh + inhalador	12 mcg 60 cáps inh + inhalador 12 mcg pulsación 1 aerosol 50 dosis 12 mcg/dosis polvo 1 cartucho 60 dosis (con y sin inhalador) 6 mcg/dosis polvo 1 cartucho 60 dosis (con y sin inhalador) 4,5 mcg/dosis polvo 1 inhalador 60 dosis 9 mcg/dosis polvo 1 inhalador 60 dosis	25 mcg/pulsación 1 aerosol 120 dosis 50 mcg polvo inh 60 alvéolos	18 mcg 30 cáps + 1 inhalador Handihaler 2,5 mcg/pulsación 1 cartucho 30 dosis
Posología	Inhalación de 1 cápsula (63 mcg de bromuro de GL, equivalente a 50 mcg de GL)/día.	Inhalación de 1 cápsula (12 mcg) 2 veces al día	2 inhalaciones (2 x 25 mcg) o 1 alvéolo del Accuhaler (1 x 50 mcg), 2 veces al día	inhalación de 1 cáps/día
Características diferenciales <i>Mecanismo de acción:</i>	GL es un LAMA: bloquea la acción bronco-constrictora de la acetilcolina en las células del músculo liso de las vías respiratorias y produce dilatación de las vías respiratorias	FO es un agonista beta adrenérgico de acción larga (LABA) que origina broncodilatación	SA es un agonista beta adrenérgico de acción larga (LABA) que origina broncodilatación	TI es un LAMA: bloquea la acción bronco-constrictora de la acetilcolina en las células del músculo liso de las vías respiratorias y produce dilatación de las vías respiratorias
Precio unitario (PVL+IVA)	47,61€	18,61 € a 32,21 €	33,97 € a 38,7 €	52,76 €
Coste tto/día *	1,59 €	1,08 €	1,20 €	1,76 €

Objetivos

Objetivos principales

- Evaluar la eficacia y seguridad de glicopirronio para el alivio de los síntomas en el tratamiento broncodilatador de mantenimiento de pacientes adultos con EPOC, frente a formoterol, salmeterol y tiotropio.

Objetivos secundarios

- Asignar una calificación del grado de aportación terapéutica de glicopirronio en la terapéutica broncodilatadora de mantenimiento de la EPOC, en función de los parámetros de eficacia, seguridad, pauta y coste, combinados según el algoritmo correspondiente (10).

- Identificar qué lugar ocupa el glicopirronio en la terapia de mantenimiento de la EPOC.

Metodología

Criterios de selección de la bibliografía

Criterios de inclusión

Población: pacientes adultos con EPOC.

Intervención: tratamiento broncodilatador de mantenimiento de la EPOC con glicopirronio.

Comparación: Broncodilatadores de larga duración como formoterol, salmeterol y tiotropio que están indicados en el tratamiento de mantenimiento de la EPOC; los dos primeros son LABA y el tiotropio es un LAMA como el glicopirronio.

Resultados:

- Eficacia: La EMA considera que en el tratamiento sintomático de la EPOC la eficacia de un nuevo fármaco se podría demostrar a través de una sola variable primaria o de varias, pudiendo variar la elección de las variables en función del mecanismo de acción del medicamento estudiado. El empleo exclusivo de parámetros de medida de la función pulmonar se considera insuficiente.

La EMA recomienda emplear como variable principal de eficacia los cambios en los valores espirométricos, siendo el FEV1 el parámetro más ampliamente utilizado para establecer estrategias de tratamiento en la EPOC. En concreto el FEV1 pre-broncodilatador es la variable principal de eficacia preferida en el desarrollo de nuevos medicamentos para el mantenimiento de la EPOC, aunque dependiendo del mecanismo de acción se dispone de otros parámetros de la función pulmonar como el FEV1 post-broncodilatador. No obstante, es recomendable que el FEV1 se mida antes y después del tratamiento broncodilatador, tanto en condiciones basales como en las sucesivas visitas a lo largo de cada periodo de tratamiento del estudio (6).

La EMA señala que en caso de utilizar como variable principal la función pulmonar, el empleo de co-variables primarias basadas en la sintomatología del paciente aportaría evidencias adicionales de eficacia. En la EPOC moderada/grave podría tratarse del número de exacerbaciones y/o síntomas como disnea de esfuerzo, capacidad de ejercicio o estado de salud evaluado mediante el uso del Cuestionario Respiratorio de St. George (SGRQ) (6).

- Seguridad: Efectos adversos frecuentes, acumulativos, graves, relevantes para la tolerabilidad del medicamento y/o considerados importantes por los pacientes; incluyendo los abandonos que causen.

Diseño:

- Se incluyen metanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorios, estudios de no inferioridad, estudios de intervención no controlados, estudios observacionales o de seguimiento, informe de evaluación de la EMA (discusión científica o EPAR), informes de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y evaluaciones o revisiones del medicamento de fuentes de reconocido prestigio.

Además, se incluyen estudios de comparaciones indirectas ajustadas, *mixed treatment comparisons* (en el caso de que no se disponga de evidencia directa basada en ECA que compare ambas alternativas) y *networks metanalysis*.

- Idiomas: español, inglés, francés, italiano o portugués.

Criterios de exclusión

Comparaciones indirectas no ajustadas o *naïve*, estudios no publicados a texto completo (salvo los incluidos en el EPAR de la EMA), editoriales, cartas, descripción o notificación de casos, estudios farmacológicos y/o en animales, revisiones descriptivas, artículos de prensa.

Estrategia documental (Anexo A)

Se realiza una búsqueda bibliográfica sistemática en las bases de datos: *PubMed, Embase, Cochrane e IDIS*, a partir de la estrategia de búsqueda definida para cada una de ellas. Asimismo, se realiza una búsqueda bibliográfica en otras fuentes bibliográficas secundarias de medicina basada en la evidencia, boletines farmacoterapéuticos y agencias nacionales o internacionales de medicamentos.

Selección de la bibliografía

Se realiza una primera selección de los artículos por título y/o resumen y posteriormente, se realiza una lectura a texto completo y se excluyen los documentos que no cumplen los criterios de inclusión previamente establecidos.

De forma complementaria, se revisa de forma manual la bibliografía de los artículos seleccionados, con el objetivo de localizar posibles referencias de relevancia, que pudieran no haberse localizado en la búsqueda sistemática.

Evaluación de la calidad de los estudios.

La evaluación de la validez interna de los ensayos clínicos seleccionados para la evaluación del nuevo medicamento y la significación de sus resultados se establece aplicando la escala de Jadad. Por su parte, para la valoración global y la validez externa de dichos ensayos, así como para valorar su utilidad clínica práctica, se utiliza el cuestionario de aplicabilidad.

Tras la lectura crítica y análisis de los artículos seleccionados, se realiza una síntesis de la evidencia científica disponible (eficacia y seguridad), utilizando los formatos adaptados del *Scottish Intercollegiate Network (SIGN)*.

Resultados

Resultados de la búsqueda bibliográfica (Anexo B)

En las bases de datos consultadas, se localizan un total de 26 artículos. En la primera selección por título y/o resumen, se eliminan 19 y, tras la lectura del texto completo, se eliminan 4 más. Resultando finalmente, un total de 3 artículos seleccionados, que cumplen los criterios de inclusión previamente establecidos y que incluyen: tres ensayos clínicos en fase III (11-13), dos de ellos pivotaes (11,12). Con posterioridad se localiza otro ensayo clínico de interés por tratarse de una comparación directa de glicopirronio frente a tiotropio por lo que se añade a la bibliografía seleccionada (14). A partir de la búsqueda bibliográfica realizada en otras fuentes documentales, se selecciona el EPAR de la EMA (15). También se seleccionan tres evaluaciones de glicopirronio publicadas en fuentes de reconocido prestigio (16-18).

Motivos de exclusión de artículos

Los artículos excluidos presentan alguna de las siguientes características o condiciones: repetidos, disponibles en otras fuentes, revisiones descriptivas de glicopirronio, revisiones no sistemáticas, estudios sobre glicopirronio en situaciones clínicas que no se evalúan en este informe o que no se encuentran entre las indicaciones autorizadas, estudios experimentales, estudios preclínicos, estudios farmacológicos, estudios preliminares, editoriales, cartas, o revisiones no sistemáticas.

Descripción de los estudios (Anexo C)

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

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

Los criterios de inclusión de estos dos ensayos fueron: pacientes adultos -de ambos sexos- de edad ≥ 40 años; con diagnóstico de EPOC de carácter moderado/grave (grado II-III, según la clasificación *GOLD* (5)); fumadores o con antecedentes de consumo de tabaco (≥ 10 paquetes/año); con FEV1 post-broncodilatador $\geq 30\%$ y $< 80\%$ del valor estimado como normal y FEV1/capacidad vital forzada (FVC) post-broncodilatador $< 0,7$ en la visita 2 (día 14). Los criterios de exclusión también fueron similares, destacando: infección de vías respiratorias bajas 6 semanas antes del cribado; enfermedad pulmonar concomitante; asma o antecedentes de asma; cáncer;

prolongación del espacio QTc; síntomas de hiperplasia prostática; obstrucción vesical, insuficiencia renal moderada o grave; retención urinaria; glaucoma de ángulo cerrado; historia de deficiencia de alfa1antitripsina; y, reacción adversa (RA) previa o contraindicación a anticolinérgicos (11,12).

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

El ensayo ***GLOW3*** (N=108) (13) es un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, controlado frente a placebo y de diseño cruzado, en el que había dos 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 estudio ***GLOW5*** (N=657) (14), un ensayo multicéntrico, de grupos paralelos, con diseño ciego y doble placebo, de 12 semanas de duración. Se trata de un ensayo de no inferioridad en el que glicopirronio se compara frente a tiotropio. Se examinaron para su posible inclusión a 980 pacientes, de los que 657 fueron distribuidos de forma aleatoria (glicopirronio: 327, tiotropio: 330). Completaron el ensayo el 96% (630 pacientes); siendo el porcentaje de abandonos similar en ambos grupos. Las características basales fueron similares en los dos grupos de tratamiento, siendo la media de edad de 63,5 años y un 73,8% fueron varones (14).

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

Calidad de los estudios

Tres de los cuatro ensayos seleccionados de glicopirronio en el tratamiento de la EPOC son estudios comparativos frente a placebo (11-13). El placebo no se considera comparador adecuado, siendo los broncodilatadores de larga duración (formoterol salmeterol y tiotropio) los comparadores de referencia en el tratamiento de la EPOC. El *GLOW2* (12) compara glicopirronio frente a tiotropio de forma indirecta, mediante la

inclusión de un brazo con tiotropio de diseño abierto. El cuarto ensayo (*GLOW5*) (14) es un ensayo de 'no inferioridad' comparativo frente a tiotropio; su calidad metodológica intrínseca es buena (5 puntos en la escala Jadad), pero su aplicabilidad en la práctica clínica en cuanto a seguridad está limitada, al ser un estudio de corta duración (12 semanas) para una enfermedad crónica como la EPOC. No obstante, en dicho ensayo glicopirronio demostró no ser inferior a tiotropio pero no se pudo demostrar su superioridad.

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

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

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

En cuanto a las diferencias en la presentación de las exacerbaciones (leves, moderadas y graves) llama la atención que los pacientes solo experimenten exacerbaciones en ambos estudios en un 5-7%, puesto que según la *GOLD* los pacientes graves deben experimentar ≥ 2 exacerbaciones/año. Además, es notorio que casi un 80 % de los pacientes incluidos en estos estudios no presenten exacerbaciones. Éstos serían clasificados por la *GOLD* como leves, que no corresponde con la población incluida (EPOC moderada-grave).

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

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

Resultados de eficacia (Anexo C)

- Ensayos pivotaes (*GLOW1* y *GLOW2*):

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Ensayo *GLOW3*:

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

- Ensayo *GLOW5*:

Tanto con glicopirronio como con tiotropio la media de mínimos cuadrados (LSM) del FEV1 valle fue de 1,405 L en la población del PPS (población de análisis del conjunto por protocolo) tras 12 semanas de tratamiento; el límite inferior del IC 95% bilateral para la diferencia entre los tratamientos fue superior a -50mL, cumpliéndose el criterio de 'no inferioridad' (LSM de la diferencia entre los tratamientos: 0mL, IC95%: -32,31mL; p unilateral <0,001). Al cumplirse el criterio de no-inferioridad, se evaluó la superioridad de glicopirronio frente a tiotropio como variable secundaria principal (FEV1 valle a las 12 semanas en la población del FAS [población de conjunto de análisis completo formada por todos los pacientes incluidos en la distribución aleatoria que recibieron al menos una dosis]); si bien, no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de tratamiento (diferencia media 4 mL; p=0,780), siendo los cambios medios respecto al valor basal del FEV1 valle (semana 12) de 103 mL con glicopirronio y 99mL con tiotropio, no alcanzándose la relevancia clínica, considerada como 120 mL por la mayoría de los autores (14). Hay que tener en cuenta que los efectos en los síntomas y en la función pulmonar se demuestran a las 12-24 semanas y este ensayo sólo dura 12 semanas que es un periodo corto de tiempo para la valoración de estos parámetros.

La mejora en las medidas de la disnea (TDI) y la calidad de vida (SGRQ) no mostraron diferencias entre los grupos de tratamiento, al no tener diferencias estadísticamente significativas. En relación a las tasas de exacerbaciones en los grupos glicopirronio y tiotropio se mostraron reducciones similares, siendo de 0,38/año y de 0,35/año, respectivamente, aunque se precisaría de ensayos de mayor duración (de al menos un año) para evaluarlo adecuadamente. El uso de medicación de rescate fue comparable en los dos grupos de tratamiento, sin diferencias significativas entre ambos grupos (14).

Resultados de seguridad (Anexo C; Anexo D)

Reacciones adversas

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

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

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

La incidencia de RA antimuscarínicas (trastornos gastrointestinales, dificultad urinaria, retención urinaria y sequedad de boca) fue baja y similar en los distintos grupos de tratamiento tanto en el *GLOW1* (11) como en el *GLOW2* (12). En el ensayo *GLOW2* la incidencia de sequedad de boca fue de 3,0%, 1,9% y 1,5% para los grupos glicopirronio, placebo y tiotropio respectivamente y la incidencia de infección del tracto urinario fue de 2,7%, 3,0% y 6,0% para los grupos glicopirronio, placebo y tiotropio respectivamente (12).

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

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

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

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

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

BROMURO DE GLICOPIRRONIO EN EPOC / 2013

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

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

En el ensayo *GLOW5* (14), al igual que ocurre en los ensayos pivotaes, no se aclaran las dudas acerca de la seguridad de glicopirronio en pacientes con enfermedades cardiovasculares (angina, HTA, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca, prolongación Q-T, ictus, etc), asociadas con frecuencia a los pacientes tratados con este grupo de fármacos, al excluirse a este tipo de pacientes. Esto no sólo afecta a la interpretación de los resultados de seguridad sino que impide la extrapolación de los mismos a los pacientes de la práctica clínica habitual. En este sentido la EMA (15) contempla un plan de riesgos, en el que el CHMP considera la necesidad de investigar con un estudio de seguridad postautorización los episodios cardio y 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.

Discusión

El glicopirronio es un nuevo broncodilatador de acción larga, autorizado para el tratamiento de mantenimiento de la EPOC, similar a tiotropio en cuanto a mecanismo de acción y pauta (una vez/día por vía inhalatoria). El programa de desarrollo de glicopirronio incluyó tres ensayos de fase III (*GLOW1*, *GLOW2* y *GLOW3*) diseñados y financiados por el fabricante. Estos tres ensayos son comparativos frente a placebo (11-13); si bien, el ensayo *GLOW2* incluyó un brazo de diseño abierto con tiotropio (12). En los ensayos pivotaes (*GLOW1* y *GLOW2*) se evaluó la función pulmonar (11,12), mientras que en el ensayo *GLOW3* se evaluó la capacidad de resistencia al ejercicio físico (13), que no es la variable principal recomendada por la EMA. Con posterioridad se ha publicado un ensayo clínico comparativo directo, de no inferioridad (*GLOW5*), patrocinado por el fabricante, en el que se compara la eficacia y seguridad de glicopirronio frente a tiotropio (14).

Los ensayos clínicos (11-14) incluyeron una población más joven y con mejor estado de salud que la presentada por la mayoría de los pacientes con EPOC (16). Se excluyeron a pacientes con riesgo cardiovascular y EPOC muy grave, presentando en su mayoría EPOC moderada (un 61% en el *GLOW1* y un 64% en el *GLOW2*) (16,18). En los ensayos pivotaes (11,12) se empleó como única variable primaria de eficacia la función pulmonar (FEV1 valle); si bien, a pesar de que la duración de los ensayos fue de 26 y 52 semanas, esta variable se midió a las 12 semanas, un periodo corto de tiempo para una enfermedad crónica (17). No obstante, la EMA recomienda emplear co-variables primarias de eficacia -junto a la función pulmonar- que evalúen la sintomatología y sean relevantes para los pacientes (6). Los resultados de los ensayos pivotaes fueron consistentes y demostraron que el FEV1 valle a las 12 semanas, fue significativamente más elevado en el grupo glicopirronio que en el placebo; rondando las diferencias el nivel considerado clínicamente relevante (diferencia mínima clínicamente importante 100 mL) (18). En estos dos ensayos se emplearon variables secundarias que evalúan la sintomatología y son relevantes para los pacientes como el *SGRQ*, el TDI y las exacerbaciones de la EPOC (11,12), algunas de las cuáles presentan una relevancia clínica limitada o dudosa como el TDI -no se utiliza en la práctica clínica- o el empleo de medicación de rescate (16); o son cuestionadas como las exacerbaciones a pesar de estar reducidas en el grupo glicopirronio por tratarse de pacientes menos graves y más jóvenes. Adicionalmente, la EMA recomienda como mínimo un año para evaluar el efecto del tratamiento sobre exacerbaciones (*GLOW1*, 26 semanas). Los resultados del *GLOW2* mostraron una eficacia de glicopirronio similar a la de tiotropio, pero al no estar el ensayo específicamente diseñado para comparar de forma directa glicopirronio frente a tiotropio y al no estar enmascarada la administración de tiotropio, los resultados podrían estar sesgados (17,18).

La evaluación publicada por el *Scottish Medicines Consortium* señala que en cuanto a la función pulmonar el glicopirronio ha mostrado valores marginalmente más bajos que el nivel de 120 mL considerado como clínicamente relevante por algunas fuentes (FEV1 valle a las 12 semanas: 97 mL vs. 108 mL); si bien, la EMA señala que no existe un acuerdo general en cuanto al grado de cambio en la función pulmonar necesario para considerarlo clínicamente relevante. Sin embargo, el objetivo del tratamiento de la EPOC no es mejorar la función pulmonar en sí sino reducir el riesgo de exacerbaciones y retrasar el empeoramiento del estado de salud. Por tanto, las variables secundarias de estos ensayos serían clínicamente relevantes. La reducción de exacerbaciones de EPOC moderada/grave fue significativamente diferente entre

glicopirronio y placebo en sólo un estudio, el *GLOW2*; si bien, en un análisis conjunto de los datos, la diferencia alcanzó significación estadística (17).

En el ensayo *GLOW5* (diseño ciego, 12 semanas de duración), se demostró la no inferioridad de glicopirronio (una vez al día) frente a tiotropio (una vez al día), en cuanto al FEV1 valle en la semana 12, en pacientes con EPOC de moderada a grave; (LSM de la diferencia entre los tratamientos: 0mL, IC95%: -32,31mL; p unilateral <0,001), mientras que no se pudo demostrar la superioridad de glicopirronio frente a tiotropio al no ser la diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de tratamiento (diferencia media 4 mL; p=0,780). Las tasas de exacerbaciones en los grupos glicopirronio y tiotropio se mostraron similares, siendo de 0,38 y 0,35 al año, respectivamente, aunque se necesitan ensayos de mayor duración para evaluar la eficacia de un fármaco respecto a las tasas de exacerbación (14).

Aunque la calidad metodológica intrínseca del ensayo *GLOW5* sea buena (5 puntos en la escala Jadad), su aplicabilidad en la práctica clínica en cuanto a seguridad está limitada, al tratarse de un estudio de corta duración. Asimismo, al haberse excluido del ensayo a pacientes con enfermedades cardiovasculares, que suelen asociarse a la EPOC, la población del estudio no sería representativa en nuestro medio. Todo ello dificulta que se puedan obtener conclusiones a partir de sus resultados.

En la actualidad, la seguridad a largo plazo de glicopirronio todavía no está bien definida. Teniendo en cuenta el riesgo potencial de RA cardiovasculares 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 (18).

Análisis comparativo

Comparador de referencia:

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 sem) mostraron la 'no inferioridad' de glicopirronio frente a tiotropio con unos cambios medios respecto al basal del FEV1 valle de 103 mL con glicopirronio y de 99 mL con tiotropio, aunque no se alcanzó la relevancia clínica (establecida en 100mL para NICE y en 120mL para la mayoría de los autores); mientras que no se pudo demostrar su superioridad frente a tiotropio al no alcanzarse la significación estadística.

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

Seguridad:

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

Pauta:

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

Coste:

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

Tabla 3. Coste tratamiento comparativo

Costes de glicopirronio en el tratamiento de la EPOC frente a sus comparadores salmeterol, formoterol y tiotropio				
	Glicopirronio	Formoterol	Salmeterol	Tiotropio
Coste Tratamiento día	1,59 €	1,08 €	1,20 €	1,76 €
Coste tratamiento Anual	580,35 €	394,2 €	438 €	642,4 €

(*) Fuente: Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud

Lugar en terapéutica

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

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

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

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

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

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

Bibliografía

- 1- Ficha técnica o resumen de las características del producto. Product Information Seebri Breezhaler –EMA/H/C/002430. European Medicines Agency (EMA) [Internet]. London: EMA [consultado 31 de marzo de 2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002430/human_med_001580.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- 2- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Agencia Laín Entralgo; 2012. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS Nº 2011/6. [consultado 31 de marzo de 2014]. Disponible en: http://www.quiasalud.es/GPC/GPC_512_EPOC_Lain_Entr_compl.pdf
- 3- Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre atención integral al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y Sociedad Española de Medicina de Familia (semFYC); 2010. [consultado 31 de marzo de 2014]. Disponible en: http://www.quiasalud.es/GPC/GPC_468_EPOC_AP_AE.pdf
- 4- León Jiménez A, coordinador. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Proceso asistencial integrado [Internet]. Sevilla: Consejería de Salud; 2007. [consultado 31 de marzo de 2014]. Disponible en: http://www.csalud.junta-andalucia.es/salud/sites/csalud/contenidos/Informacion_General/p_3_p_3_procesos_a_sistenciales_integrados/pai/epoc_v3?perfil=org
- 5- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2013. [consultado 31 de marzo de 2014]. Disponible en: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013
- 6- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). EMA/CHMP/483572/2012-corr1; jun 2012. European Medicines Agency (EMA) [Internet]. London: EMA. [consultado 31 de marzo de 2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/08/WC500130880.pdf
- 7- Estrategia de la EPOC del Sistema Nacional de Salud: Aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 3 de junio de 2009. Madrid:Ministerio de Sanidad y Política Social; 2009 2007. [consultado 31 de marzo de 2014]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EstrategiaEPOCSNS.pdf>
- 8- Guía de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. SEPAR-ALAT, 2009.

9- National Clinical Guideline Centre. (2010) Chronic obstructive pulmonary disease: (uptodate): Quick reference guide. [consultado 31 de marzo de 2014]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13029/49399/49399.pdf>

10- Procedimiento Normalizado de Trabajo del Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, País Vasco, Instituto Catalán de la Salud, Aragón y Navarra. CmENM; 2011 [Internet]. Granada: CADIME. Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos [consultado 31 de marzo de 2014]. Disponible en: http://www.cadime.es/docs/fnt/PNT_2011.pdf

11- D'Urzo A, Ferguson GT, van Noord JA, Hirata K, Martin C, Horton R et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. *Respir Res.* 2011;12: 156.

12- Kerwin E et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe COPD over 52-weeks: The GLOW2 study. *ERJ Express* 2012; doi:10.1183/09031936.00040712.

13- Beeh KM, Singh D, Di Scala L, Drollmann A. Once-daily NVA237 improves exercise tolerance from the first dose in patients with COPD: the GLOW3 trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012;7: 503-13.

14- Chapman KR, Beeh KM, Beier J, Bateman ED, D'Urzo A, Nutbrown R et al. A blinded evaluation of the efficacy and safety of glycopyrronium, a once-daily long-acting muscarinic antagonist, versus tiotropium, in patients with COPD: the GLOW5 study. *BMC Pulm Med.* 2014;14:4. doi: 10.1186/1471-2466-14-4.

15- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Seebri Breezhaler (glycopyrronium bromide). EMA/CHMP/508029/2012; aug 2012. European Medicines Agency (EMA) [Internet]. London: EMA. [consultado 31 de marzo de 2014]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

16- Glycopyrronium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. *New Drug Eval* 2012; (119).

17- Glycopyrronium 44 micrograms hard capsules of inhalation powder (Seebri Breezhaler®). *SMC* 2013; 829(12): 1-8.

18- NICE evidence summary (new medicines) on glycopyrronium bromide for chronic obstructive pulmonary disease (january 2013). [consultado 31 de marzo de 2014]. Disponible en: <http://publications.nice.org.uk/esnm9-chronic-obstructive-pulmonary-disease-glycopyrronium-bromide-esnm9/>

19- Ficha Técnica de Spiriva® (bromuro de tiotropio). Laboratorios Boehringer Ingelheim International GmbH; sept 2013. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: La Agencia. [consultado 31 de marzo de 2014]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64796/FT_64796.pdf

Anexos

Anexo A

INFORME DE BROMURO DE GLICOPIRRONIO: ESTRATEGIA DOCUMENTAL		
Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Resultados
PUBMED	#22 Search (#19) OR #317	17
	#20 Search ("Glycopyrrolate"[Mesh]) AND "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh] Filters: Humans10	
	#19 Search ("Glycopyrrolate"[Mesh]) AND "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh] Filters: Clinical Trial; Review; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Comparative Study; Controlled Clinical Trial; Evaluation Studies; Meta-Analysis; Multicenter Study; Randomized Controlled Trial; Systematic Reviews; Humans10	
	#7 Search (#3) OR #618	
	#6 Search ("Glycopyrrolate"[Mesh]) AND "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh]11	
	#3 Search (#1) AND #2.....17	
	#2 Search (glycopyrronium[Title/Abstract]) OR NVA237[Title/Abstract]100	
	#1 Search (COPD[Title/Abstract]) OR "Chronic obstructive pulmonary disease"[Title/Abstract]31269	
EMBASE	#7 #5 AND 'human'/de AND ('controlled study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'review'/de OR 'systematic review'/de OR 'meta analysis'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'multicenter study'/de) AND [embase]/lim.....12	12
	#6 #5 AND 'human'/exp AND [embase]/lim.....22	
	#5 #3 OR #4.....35	
	#4 'chronic obstructive lung disease'/exp/mj AND 'glycopyrronium bromide'/exp/mj16	

	#3 #1 AND#2.....32	
	#2 copd:ab,ti OR 'chronic obstructive pulmonary disease':ab,ti.....43673	
	#1 glycopyrronium:ab,ti OR nva237:ab,ti131	
<i>COCHRANE LIBRARY</i>	#4 glycopyrronium:ti,ab,kw (Word variations have been searched).....128	
	#5 NVA237:ti,ab,kw (Word variations have been searched).....36	
	#6 #4 or #5.....159	
	#7 COPD:ti,ab,kw (Word variations have been searched).....5805	
	#8 "chronic obstructive pulmonary disease":ti,ab,kw (Word variations have been searched).....3480	8
	#9 #7 or #8.....6816	
	#10 #6 and #9.....36	
	#11 MeSH descriptor: [Glycopyrrolate] explode all trees.....196	
	#12 MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] explode all trees.....1845	
	#13 #11 and #12.....6	
	#14 #13 or #10.....36	
	#15 abstract:ti,ab,kw (Word variations have been searched).....123950	
	#16 #14 not #15in Trials.....8	
<i>IDIS</i>	Drug: " GLYCOPYRROLATE 12080075" AND Disease: " OBSTRUCTION, AIR, CHR NEC 496."..... 5	5

Otras fuentes

(Buscador: bromuro de glicopirronio)

- European Medicines Agency (EMA): EPAR
- National Health Service Evidence (NHS Evidence): Evaluación de medicamentos
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
- Haute Autorité de Santé (HAS): Commission Transparence
- Boletines ISDB
- Medical Letter on Drugs and Therapeutics
- National Prescribing Service- Rational Assessment of Drug and Research (NPS-RADAR)
- Therapeutics Letter of Therapeutics Initiative
- Micromedex: Drugdex
- Trip Database
- Base de datos Génesis: boletines

Fecha de finalización de la búsqueda: 23/01/2013

Anexo B

INFORME DE BROMURO DE GLICOPIRRONIO: SELECCIÓN DE ARTÍCULOS (*)				
Artículos localizados	Artículos tras eliminar duplicados	Artículos excluidos por título/resumen	Artículos excluidos por texto completo	Artículos seleccionados
42	26	19	4	3
(*) Bases de Datos consultadas: <i>PubMed, EMBASE, Cochrane Library, IDIS.</i>				

Anexo C

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><u>Objetivo:</u> Valorar la eficacia y seguridad de GL en pacientes con EPOC</p> <p><u>Duración:</u> 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 ≥ 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>. 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><u>Variable principal:</u> - FEV1 valle (media de valores 23h 15m y 23h 45m, tras 12 sem. de tratamiento)</p> <p><u>Variables secundarias:</u> - TDI (sem. 26) - SGRQ (sem. 52) - Medicación rescate - Exacerbaciones EPOC</p>	<p><u>Variable principal:</u> 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><u>Variables secundarias:</u> - 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><u>Otras variables secundarias:</u> - <u>Tiempo hasta la primera exacerbación de EPOC</u></p>	<p><u>Comparador:</u> 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 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</p>	<p>Total: 5 puntos</p> <p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 1</p>

		<p><u>Criterios de exclusión:</u> 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; glaucoma de ángulo cerrado; historia de deficiencia de alfa1antitripsina; RAM o contraindicación a anticolinérgicos.</p>			<p><u>moderada/grave (>52 sem):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> . 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><u>- Empleo de medicación de rescate (>52 sem):</u> El empleo de medicación de rescate fue significativamente más baja en los pacientes tratados con GL y TI vs. PBO, con una diferencia de tratamiento entre grupos de 0.37 pulsaciones/día (p=0.039) y 0.63 pulsaciones/día (p=0.003), respectivamente</p>	<p>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></p> <ul style="list-style-type: none"> . Los participantes del ECA fueron en su mayoría más jóvenes y con mejor estado de salud que la presentada por la mayoría de los pacientes con EPOC. <p><u>Otros sesgos o limitaciones:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> . Este ECA no está específicamente diseñado para comparar GL frente a TI. . La ausencia de enmascaramiento en el brazo de TI puede sesgar los resultados. <p><u>Aplicabilidad a la práctica clínica:</u> Limitada, por los criterios de exclusión y los resultados son a 12 semanas y la patología es crónica.</p>	
--	--	--	--	--	---	--	--

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

	<p>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>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>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.

Anexo D

INFORME DE BROMURO DE GLICOPIRRONIO: VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD COMPARADA			
		GLICOPIRRONIO	TIOTROPIO
RA MÁS RELEVANTES (12,14)	Incidencia, gravedad, desenlace, predicción y prevención (*)	<p>GLOW2</p> <p><u>. Incidencia global de RA (76,6%):</u> La más frecuente fue el empeoramiento de EPOC (36,4%).</p> <p><u>. Incidencia de RA graves (12,6%):</u> 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><u>. Incidencia global de RA (40,4%):</u> La más frecuente fue el empeoramiento de EPOC (15,3%).</p> <p><u>. Incidencia de RA graves (3,4%):</u> 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><u>Incidencia global de RA:</u> (74,2%): La más frecuente fue empeoramiento de EPOC (33,7%).</p> <p><u>. Incidencia de RA graves (15,4 %):</u> 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><u>. Incidencia global de RA (40,6%):</u> La más frecuente fue empeoramiento de EPOC (17,6%).</p> <p><u>. Incidencia de RA graves (3,9%):</u> 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>

BROMURO DE GLICOPIRRONIO EN EPOC / 2013

<p align="center">TASA DE ABANDONOS (12,14)</p>	<p align="center">% de abandonos por RA de los principales ECA</p>	<p align="center">GLOW2 8%</p> <p align="center">GLOW5 2,1%</p>	<p align="center">GLOW2 7,5%</p> <p align="center">GLOW5 1,5%</p>
<p align="center">LIMITACIONES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA (¿Existe información en los grupos siguientes?) (1,19)</p>	<p align="center">Niños</p>	<p>No existe una recomendación de uso específica para GL en la población pediátrica (<18 años) en la EPOC.</p>	<p>No existe una recomendación de uso específica para TI en población pediátrica (<18 años) en la EPOC</p>
	<p align="center">Ancianos</p>	<p>GL puede utilizarse a la dosis recomendada en ancianos(>75 años)</p>	<p>Los ancianos pueden utilizar el TI a la dosis recomendada.</p>
	<p align="center">Embarazo</p>	<p>No hay información sobre el uso de GL en embarazadas.</p>	<p>No hay información sobre el uso de TI en embarazadas.</p>
	<p align="center">Lactancia</p>	<p>Se desconoce si el GL se excreta en la leche materna.</p>	<p>Se desconoce si el TI se excreta en la leche materna. No se recomienda su uso.</p>
	<p align="center">Comorbilidad</p>	<p>GL puede utilizarse a la dosis recomendada en pacientes con l. renal de leve-moderada. En l. 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 l.hepática.</p>	<p>Los pacientes con l. renal pueden utilizar el TI a la dosis recomendada. En pacientes l. 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 l. hepática pueden utilizar el TI a la dosis recomendada.</p>
<p align="center">INTERACCIONES (1,19)</p>	<p align="center">Impacto sobre la salud</p>	<p>GL debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o retención urinaria (efecto anticolinérgico); y, en pacientes con enfermedad cardio vascular, ya que este tipo de pacientes se excluyeron de los ECA</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>
<p align="center">EFFECTO DE CLASE (1,19)</p>	<p align="center">Efectos adversos y/o interacciones propias del grupo terapéutico</p>	<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 ileo paralítico así como retención de orina. Con la edad pueden aumentar los efectos anticolinérgicos.</p>

BROMURO DE GLICOPIRRONIO EN EPOC / 2013

POSIBLES ERRORES DE MEDICACIÓN (1,19)	Relacionados con la posología y con la forma de administración	Se ha descrito broncoespasmo paradójico con otros tratamientos inhalatorios y puede ser potencialmente mortal. RA relacionadas con la tolerabilidad local incluyeron: irritación de garganta, rinofaringitis, rinitis y sinusitis.	Los medicamentos inhalados pueden provocar broncoespasmo inducido por la inhalación. Se han descrito faringitis, disfonía y tos de forma poco frecuente
--	--	---	--

<p>PLAN DE RIESGOS Y ALERTAS SEGURIDAD (15)</p>		<p><u>Informe del Plan de Gestión de Riesgos (PGR) del fabricante:</u></p> <p>. <u>Riesgos identificados:</u> glaucoma de ángulo cerrado, 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> <p>. Estudio de seguridad postautorización de RA cardio y cerebro vasculares (estudio de cohorte multinacional en Europa).</p> <p>. Estudio de utilización de medicamentos de múltiples bases de datos en Europa.</p> <p>. 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).</p>	<p>-</p>
---	--	---	----------

BROMURO DE GLICOPIRRONIO EN EPOC / 2013

<p align="center">DATOS DE SEGURIDAD A LARGO PLAZO (1,11,12,14,15,19)</p>		<p>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.</p>	<p>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.</p>
<p align="center">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 RA descrita con mayor frecuencia.</p>	<p align="center">-</p>

(*) 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.