

Bromur de glicopirroni

Indicació avaluada: Tractament broncodilatador de manteniment, per a l'alleujament dels símptomes en pacients adults amb malaltia pulmonar obstructiva crònica.

COMPARADORS: Broncodilatadors de llarga durada: salmeterol, formoterol i tiotropi

Punts clau

- Bromur de glicopirroni és un nou broncodilatador anticolinèrgic de llarga durada, que s'administra per via inhalada una vegada al dia, per al tractament de manteniment de la malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC). Comparteix mecanisme d'acció amb tiotropi i bromur d'acilidini.
- Bromur de glicopirroni s'ha estudiat davant un comparador actiu en un únic assaig de no inferioritat en el qual va demostrar ser similar a tiotropi en la millora de la funció pulmonar, però sense obtenir millors resultats en eficàcia. No es disposa de comparacions directes davant altres broncodilatadors de llarga durada considerats d'elecció en el tractament de pacients amb MPOC.
- En relació amb la millora de la funció pulmonar, les diferències obtingudes per bromur de glicopirroni davant placebo en el volum màxim espirat en el primer segon (FEV1) van ser de 97 i 108 mil·lilitres -per a cada un dels assajos principals respectivament- amb la qual cosa no assoleixen els valors habitualment considerats com a clínicament rellevants.
- L'efecte de bromur de glicopirroni sobre l'alleujament de la dispnea o la qualitat de vida no pot considerar-se clínicament rellevant.
- Tot i que la seguretat de bromur de glicopirroni a llarg termini encara no està ben definida, les principals reaccions adverses associades al bromur de glicopirroni en els assajos clínics aleatoritzats disponibles han estat infecció de vies respiratòries altes, nasofaringitis, tos i cefalea. Així mateix, s'ha detectat una major incidència de fibril·lació auricular en els pacients tractats amb bromur de glicopirroni.
- A causa del risc potencial de reaccions adverses cardiovasculars associades al mecanisme d'acció dels fàrmacs anticolinèrgics, l'Agència Europea del Medicament (EMA) recomana realitzar un seguiment després de la seva comercialització i utilitzar-lo amb precaució en pacients amb malaltia cardiovascular.
- L'EMA ha sol·licitat un estudi postautorització per aclarir els dubtes existents sobre la posologia òptima (25 mcg c/12h o 50 mcg c/24h) ja que existeixen algunes dades que suggereixen que l'administració de 25 mcg dues vegades al dia podria oferir un millor perfil d'eficàcia i seguretat.

Paraules clau: Malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC), broncodilatadors de llarga durada (BDLD), broncodilatadors anticolinèrgics de llarga durada (LAMA).

INFORME D'AVALUACIÓ COMPARADA I DICTAMEN PHF-APC*

N.08/2014

NOM COMERCIAL I PRESENTACIONS

Seebri Breezhaler® 44 mcg pols per a inhalació; 30 càpsules + inhalador. Novartis Europharm Ltd.

Enurev Breezhaler® 44 mcg pols per a inhalació; 30 càpsules + inhalador. Novartis Europharm Ltd.

EXCIPIENTS DE DECLARACIÓ OBLIGATÒRIA

Lactosa

CODI ATC

R03BB06

PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ

Centralitzat

DATA D'AUTORITZACIÓ

Octubre 2012

CONDICIONS DE DISPENSACIÓ

Amb recepta mèdica.

DATA D'AVALUACIÓ

Setembre 2014

* Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària del Servei Català de la Salut

Lloc en la terapèutica

La malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) és una malaltia crònica caracteritzada per una limitació al flux aeri que no és totalment reversible, sol ser progressiva i s'associa a una resposta inflamatòria anormal dels pulmons a partícules nocives i gasos, principalment els derivats del fum de tabac. Es caracteritza per la presència d'exacerbacions i s'associa a diverses comorbiditats que poden agreujar el procés^{1,2,3}.

L'MPOC es manifesta principalment amb dispnea, tos i expectoració. En la valoració de la gravetat dels pacients amb MPOC intervé el grau de limitació del flux aeri, l'impacte de l'estat de salut i el risc de futurs esdeveniments (exacerbacions, hospitalitzacions o mort)⁴.

Els objectius del tractament de l'MPOC són reduir els símptomes crònics de la malaltia, disminuir la freqüència i gravetat de les exacerbacions, i millorar el pronòstic¹. L'MPOC no disposa d'un tractament curatiu i la deshabitació del tabac és la mesura més eficaç per prevenir i frenar la seva progressió. Cap fàrmac no ha demostrat millorar la supervivència dels pacients amb MPOC.

Després del diagnòstic d'MPOC, el tractament s'ha d'instaurar de forma progressiva en funció de la gravetat de l'obstrucció i de la simptomatologia. Els broncodilatadors inhalats com els agonistes beta-2 adrenèrgics d'acció llarga (LABA) o els anticolinèrgics (LAMA) constitueixen la base del tractament simptomàtic dels pacients amb MPOC que es mantenen simptomàtics malgrat el tractament amb broncodilatadors inhalats de curta durada¹⁻⁴.

Quan la monoteràpia broncodilatadora és insuficient per al control simptomàtic es recomana la utilització de combinacions de tractaments inhalats. Les possibles combinacions de tractaments inclouen: 1) la combinació de dos tipus de broncodilatadors d'acció llarga amb diferent mecanisme d'acció (LABA/LAMA), i; 2) el tractament combinat de broncodilatadors de llarga durada (LABA i/o LAMA) junt amb corticoides inhalats

(CI). Aquesta estratègia es reserva a pacients amb MPOC greu-moderada amb exacerbacions freqüents¹⁻⁴.

El bromur de glicopirroni és el tercer fàrmac anticolinèrgic inhalat de llarga durada autoritzat per al tractament de l'MPOC, junt amb tiotropi i bromur d'aclidini. En l'actualitat, en l'únic assaig clínic comparatiu de glicopirroni davant un dels seus comparadors actius (tiotropi) s'ha demostrat la no inferioritat de glicopirroni davant tiotropi, però no la seva superioritat. Així mateix, el risc d'exacerbacions va ser comparable per a ambdós fàrmacs, encara que la curta durada de l'assaig (12 setmanes) impedeix una avaluació adequada. Ambdós fàrmacs presenten un perfil de seguretat i una pauta semblant. L'administració de bromur de glicopirroni es realitza mitjançant un dispositiu inhalador de pols seca de baixa resistència al flux d'aire. El dispositiu és unidosi i requereix la càrrega d'una càpsula de pols seca nova en cada administració. El cost de bromur de glicopirroni és superior a les alternatives LABA disponibles i lleugerament inferior a tiotropi.

Glicopirroni és un nou fàrmac anticolinèrgic inhalat (LAMA) que s'incorpora a l'arsenal terapèutic de l'MPOC. L'escassa evidència disponible apunta a que presenta una eficàcia similar a tiotropi, però la seva experiència d'ús és menor. Es desconeix el seu benefici davant altres broncodilatadors com formoterol i salmeterol (LABA). En la selecció del tractament, es recomana tenir en compte les propietats del dispositiu d'inhalació i individualitzar la selecció d'acord amb les característiques del pacient. A l'hora d'utilitzar glicopirroni es recorda que es disposa d'altres alternatives amb eficàcia provada i àmpliament consolidades per al tractament de manteniment de l'MPOC (formoterol, salmeterol i tiotropi).

Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat

Indicacions aprovades⁵

El bromur de glicopirroni (BrG) s'ha autoritzat per al tractament broncodilatador de manteniment, per a l'alleujament dels símptomes en pacients adults amb malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC).

Mecanisme d'acció⁵

El BrG és un anticolinèrgic d'acció llarga (LAMA) antagonista dels receptors muscarínics amb una selectivitat superior per als receptors M_3 que per als receptors M_2 . Actua blocant l'acció broncoconstrictora de l'acetilcolina a les cèl·lules del múscul llis de les vies

respiratòries, produint la dilatació d'aquestes últimes. La llarga durada de l'acció es pot atribuir parcialment a les concentracions sostingudes del principi actiu als pulmons.

Dades farmacocinètiques⁵

Després de la seva inhalació oral, el BrG s'absorbeix ràpidament i assoleix nivells plasmàtics màxims 5 minuts després de la seva administració, presentant una biodisponibilitat absoluta d'aproximadament el 45% de la dosi alliberada. Al voltant del 90% de l'exposició sistèmica després de la seva inhalació és deguda a l'absorció pulmonar i el 10% a l'absorció gastrointestinal. En pacients amb MPOC, l'estat estacionari s'assoleix en el termini d'una setmana després de l'inici del tractament. L'eliminació renal del compost original representa d'un 60 a un 70% aproximadament.

Posologia i forma d'administració⁵

El BrG es presenta en forma d'envasos que contenen un inhalador de pols seca (Breezhaler®) i trenta càpsules de BrG.

Dades d'eficàcia

S'han identificat quatre assajos clínics de BrG en el tractament de l'MPOC, els estudis GLOW1⁶ (n=822) i GLOW2⁷ (n=1066) (pivots), GLOW3⁸ (n=108) i GLOW5⁹ (n=657) de 26, 52, 3 i 12 setmanes de durada, respectivament. Els tres primers són assajos comparatius davant placebo, encara que l'estudi GLOW2 va incloure un braç de tiotropi obert, i el GLOW5 és comparatiu davant tiotropi.

El disseny dels dos estudis pivots és molt similar, es tracta d'assajos clínics aleatoritzats, doble cec, de grups paral·lels, controlats davant placebo, en els que s'avalua l'eficàcia i seguretat de BrG (50 mcg/ una vegada al dia) en pacients amb MPOC^{6,7}. (Taula 1, Annex 1).

L'estudi GLOW5⁹ va ser un assaig multicèntric, de grups paral·lels, amb disseny cec i doble simulat, de 12 setmanes de durada. L'objectiu principal de l'estudi va ser demostrar la no inferioritat davant tiotropi i, si aquesta s'aconseguia, realitzar una anàlisi de superioritat (Taula 1, Annex 1).

La dosi recomanada consisteix en la inhalació del contingut d'una càpsula una vegada al dia, utilitzant l'inhalador Breezhaler®, preferiblement a la mateixa hora cada dia. S'ha d'indicar als pacients que no s'administri més d'una dosi al dia.

Respecte a la posologia òptima, es disposa d'algunes dades que suggereixen que l'administració de 25 mcg dues vegades al dia podria oferir un millor perfil d'eficàcia i seguretat i l'EMA ha sol·licitat un estudi postautorització per obtenir més informació sobre aquest aspecte.

Cada càpsula conté 63 micrograms de BrG equivalent a 50 micrograms de glicopirroni. Cada dosi alliberada (la dosi que allibera el broquet de l'inhalador) conté 55 micrograms de BrG equivalents a 44 micrograms de glicopirroni.

En aquests estudis es van incloure pacients ≥ 40 anys, amb diagnòstic d'MPOC de caràcter moderat-greu (grau II-III, segons la classificació GOLD⁴), fumadors o amb antecedents de consum de tabac (≥ 10 paquets/ any), amb FEV1 postbroncodilatador $\geq 30\%$ i $< 80\%$ del valor estimat com a normal i FEV1/capacitat vital forçada (FVC) postbroncodilatador $< 0,7$. Es van excloure pacients amb asma, altres malalties pulmonars concomitants, infeccions respiratòries recents, patologia cardíaca o contraindicació a l'ús d'anticolinèrgics, entre altres factors (veure'n Annex 1).

Les poblacions incloses en ambdós assajos pivots van ser similars, encara que amb algunes diferències quant a l'ús previ de corticoides. Abans d'iniciar el període de tractament els pacients van haver d'interrompre els tractaments amb broncodilatadors d'acció llarga (almenys 7 dies per als LAMA i 48 hores per als LABA o LABA/CI)^{6,7,9}. D'aquesta manera, alguns pacients tractats amb doble teràpia broncodilatadora abans de l'estudi van passar a rebre únicament un broncodilatador d'acció llarga (BrG) o placebo.

Taula 1. Característiques dels assajos clínics.

Estudis	Disseny	Durada	Grup intervenció	Grup control
GLOW1 ⁶	ACA, fase III, grups paral·lels, doble cec	26 setmanes*	Glicopirroni 50 mcg 1 inhalació/dia	Placebo 1 inhalació/dia
GLOW2 ⁷	ACA, fase III, grups paral·lels, doble cec	52 setmanes*	Glicopirroni 50 mcg 1 inhalació/dia	Placebo 1 inhalació/dia Tiotropi 18 mcg 1 inhalació/dia (grup de tractament obert)
GLOW5 ⁹	ACA, fase III, grups paral·lels, doble cec, doble simulat	12 setmanes	Glicopirroni 50 mcg 1 inhalació/dia	Tiotropi 18 mcg 1 inhalació/dia

ACA: assaig clínic aleatoritzat

* La variable principal d'eficàcia es va avaluar a les 12 setmanes.

La variable principal avaluada en els assajos pivots^{6,7} i també en el GLOW5⁹ va ser el FEV1 vall* a les 12 setmanes (independentment de la durada de l'assaig). Encara que no existeix unanimitat, la majoria dels autors coincideix a reconèixer com a valor clínicament rellevant una diferència en el FEV1 de 100-120 ml^{10,11}, que és el considerat a l'informe d'avaluació de l'Agència Europea del Medicament (EMA)¹². Com a variables secundàries es van considerar: la dispnea, valorada mitjançant l'índex de dispnea transicional (TDI); l'estat de salut, valorat mitjançant el qüestionari respiratori St. George (SGRQ); el temps transcorregut fins a la primera exacerbació[†] moderada o greu i la utilització de medicació de rescat.

Els pacients inclosos en aquests dos estudis van ser relativament joves (amb una mitjana d'edat al voltant de 63 anys) i amb millor estat de salut que l'habitual

en els pacients amb MPOC. Més de la meitat de la població d'estudi presentaven una MPOC moderada i el percentatge de pacients amb MPOC molt greu no arribava a l'1%. També es van excloure pacients amb factors de risc cardiovascular. Al voltant d'un 80% dels pacients inclosos en aquests estudis no van presentar exacerbacions.

Tal com es recull a la Taula 2, els resultats d'ambdós estudis pivots mostren que el FEV1 vall a les 12 setmanes va ser significativament més alt als pacients tractats amb BrG que en els que van rebre placebo, amb unes diferències observades en el FEV1 d'entre 97 i 108 ml davant placebo.

Taula 2. Resultats d'eficàcia en la variable principal (FEV1 vall a les 12 setmanes).

Estudi	Grup bromur de glicopirroni LSM ± SE, (N)	Grup control LSM ± SE, (N)	Diferència de tractaments (IC 95%)	Valor p
GLOW1	1,408 ± 0,0105 L (n=512)	PBO: 1,301 ± 0,0137 L (n= 243)	108 ml (79 a 137)	P < 0,001
GLOW2	1,469 ± 0,0141 L (n=513)	PBO: 1,372 ± 0,0173 L (n= 245)	97 ml (64,6 a 130,2)	P < 0,001
		TIO* : 1,455 ± 0,0170 L (n= 253)	83 ml (45,6 a 121,4)	P < 0,001

IC: interval de confiança; LSM: mitjana de mínims quadrats; PBO: placebo; SE: error estàndard; TIO: tiotropi

* Braç de tractament obert. No era l'anàlisi principal preespecificada.

* Calculat com la mitjana dels valors del FEV1 a les 23 hores 15 minuts i 23 hores 45 minuts després de la dosi.

† Les exacerbacions d'MPOC van ser definides com a: empitjorament de dos o més símptomes principals (dispnea, volum o purulència de l'espit) durant almenys 2 dies consecutius o empitjorament de qualsevol símptoma principal junt amb qualsevol símptoma menor (refredats, febre sense una altra causa, augment de la tos, augment de les sibilàncies o dolor de gola) durant almenys 2 dies consecutius.

Respecte a les variables secundàries, no es van observar diferències clínicament rellevants als pacients tractats amb BrG versus placebo:

- *Dispnea*: diferències en la puntuació TDI davant placebo d'1,04 (GLOW1) i 0,81 (GLOW2). La diferència mínima clínicament rellevant és d'1 unitat.
- *Estat de salut*: diferències en la puntuació SGRQ davant placebo de -2,81 (GLOW1, setmana 26) i -3,32 (GLOW2, setmana 52). Es considera com a llindar de rellevància clínica una disminució de 4 unitats.
- *Temps fins a exacerbacions*: BrG va reduir de manera estadísticament significativa el risc de presentar una primera exacerbació moderada-greu davant placebo en l'assaig GLOW1 (31%) i GLOW2 (34%). La durada de l'estudi GLOW1 va ser insuficient per avaluar adequadament aquesta variable.
- *Medicació de rescat*: en ambdós estudis BrG va reduir la necessitat d'utilització de medicació de rescat (diferència entre grups de 0,46 puffs/dia en GLOW1 i 0,26 puffs/dia en GLOW2)

Adicionalment, l'EMA ha realitzat una anàlisi combinada i metanàlisi dels assajos GLOW1 i 2 que, en termes d'eficàcia, reflecteix i recolza els resultats individualitzats en relació amb la variable principal. La diferència mitjana obtinguda en el FEV1 vall (en la setmana 12) va ser de 103 ml (95% IC 81-125)¹¹.

En l'assaig GLOW5 es va demostrar la no inferioritat de BrG en la millora del FEV1 vall en la setmana

12, en pacients amb MPOC de moderada a greu (LSM [mitjana de mínims quadrats] de la diferència entre els tractaments: 0 ml, IC95%: -32, 31 ml; p unilateral <0,001). En canvi, no es va poder demostrar la superioritat de BrG davant tiotropi en no ser estadísticament significativa la diferència observada entre ambdós grups de tractament (diferència mitjana 4 ml; p=0,780). En aquest cas els canvis mitjos respecte al valor basal del FEV1 vall en la setmana 12 van ser de 103 ml amb BrG i de 99 ml amb tiotropi. Les taxes anuals d'exacerbacions entre els grups BrG i tiotropi van ser similars, sent del 38% i 35%, respectivament, encara que es necessiten assajos de major durada per poder valorar adequadament aquesta variable.

Finalment, es disposa de l'estudi GLOW3 (N=108)⁸, un assaig clínic aleatoritzat, multicèntric, doble cec, controlat davant placebo i de disseny creuat, en el qual hi havia dos períodes de 3 setmanes de tractament separats per un període de rentat de 14-28 dies. En aquest assaig es va avaluar l'eficàcia de BrG (50 mcg/una vegada al dia) davant placebo en pacients amb MPOC, sent la variable principal avaluada la capacitat de resistència a l'exercici físic (ciclisme estàtic) que no és la recomanada per l'EMA com a variable primària d'elecció. En aquest estudi, BrG va ser estadísticament superior a placebo aconseguint una millora de 88,9 segons (millora del 21%; p < 0,001), en la prova d'esforç submàxim, després de tres setmanes de tractament.

Dades de seguretat

Reaccions adverses^{6-9,12}

En els dos assajos pivots la incidència de reaccions adverses (RA) va ser similar en els grups de tractament, sent les RA anticolinèrgiques les descrites amb major freqüència. Els pacients que van participar en el GLOW1 van experimentar menys RA en general amb BrG que els que van rebre placebo (57,5% vs. 65,2%), mentre que en GLOW2 i GLOW3, la incidència de RA va ser en general similar en tots els grups de tractament.

En l'assaig davant comparador actiu, la incidència global de RA també va ser comparable entre ambdós grups de tractament (40,4% vs. 40,6% per a BrG i tiotropi respectivament)⁹.

En els assajos pivots^{6,7} i en el GLOW5⁹ la RA més freqüent va ser l'empitjorament de l'MPOC, sent superior la seva incidència en el grup comparador

(ja fos placebo o tiotropi). En l'estudi GLOW3⁸ la incidència d'empitjorament de l'MPOC va ser menor i similar entre ambdós grups (2,9%).

Les RA descrites amb més freqüència en els assajos clínics van ser: infecció de vies respiratòries altes, nasofaringitis, tos, infeccions bacterianes de les vies respiratòries altes i cefalea. Algunes d'aquestes RA es van descriure amb major freqüència en el grup de BrG que en el de tiotropi, com per exemple la cefalea (3,7% vs. 2,1%), la infecció de vies respiratòries altes (2,8% vs. 1,5%) i infecció urinària (1,2% vs. 0,3%). També es va descriure en els assajos clínics fibril·lació auricular amb major freqüència en el grup BrG que en el grup placebo^{6,7,12}.

La incidència de RA anticolinèrgiques (trastorns gastrointestinals, dificultat urinària, retenció urinària

i sequedat de boca) va ser baixa i similar en els diferents grups de tractament tant en el GLOW1⁶ com en el GLOW2⁷. En l'assaig GLOW2 la incidència de sequedat de boca va ser de 3,0%, 1,9% i 1,5% per als grups BrG, placebo i tiotropi respectivament i la incidència d'infecció del tracte urinari va ser de 2,7%, 3,0% i 6,0% per als grups BrG, placebo i tiotropi respectivament⁷.

En relació amb la seguretat de BrG a llarg termini, de moment es desconeix, i tenint en compte el potencial risc de RA cardiovasculars d'aquest grup de medicaments, el Comitè de Medicaments d'Ús Humà (CHMP) de l'EMA recomana realitzar un seguiment postcomercialització de les RA cardiovasculars i cerebrovasculars¹².

En els assajos GLOW1 i GLOW2 es van registrar un total de 14 morts, 12 durant el tractament i 2 durant els 30 dies següents. Set de les morts van ser al grup tractat amb BrG, 5 amb placebo i 2 amb tiotropi. No hi ha cap dada que indiqui que aquestes morts estiguessin relacionades amb l'ús de BrG.

Respecte als efectes adversos greus, aquests ocorren en un 6,98% (75) amb BrG, 9,36% (25) amb tiotropi i 9,91% (53) amb placebo. En l'assaig davant tiotropi la incidència d'aquests esdeveniments va ser menor i també similar entre grups (3,4% vs. 3,9% per a BrG i tiotropi, respectivament).

Contraindicacions⁵

- BrG està contraindicat en hipersensibilitat al fàrmac o als seus excipients (conté lactosa). Els pacients amb intolerància hereditària a galactosa, insuficiència de lactasa de Lapp o problemes d'absorció de glucosa o galactosa no han de prendre aquest medicament.

Precaucions⁵

- BrG està indicat per al tractament de manteniment de l'MPOC i no ha d'utilitzar-se per al tractament del broncoespasme, és a dir, com a tractament de rescat.
- Igual que altres tractaments inhalats, pot causar broncoespasme paradoxal.
- A causa del seu efecte anticolinèrgic s'ha d'utilitzar amb precaució en pacients amb glaucoma d'angle estret, retenció urinària o amb antecedents de malaltia cardiovascular.

Interaccions amb aliments i medicaments⁵

- No s'han realitzat estudis d'administració concomitant amb altres fàrmacs anticolinèrgics i, per tant, no es recomana el seu ús conjunt.

Utilització en grups especials⁵

Pacients d'edat avançada: No requereix ajust de dosi.

Pacients pediàtrics: No existeixen recomanacions d'ús específiques per a menors de 18 anys.

Insuficiència renal: No requereix ajust de dosi en pacients amb insuficiència renal de lleu a moderada. En cas d'insuficiència renal greu o malaltia renal terminal que requereixen diàlisi, únicament podria utilitzar-se BrG si el benefici esperat supera el risc potencial.

Insuficiència hepàtica: No es disposa d'informació sobre la seva utilització en pacients amb insuficiència hepàtica.

Embaràs: No es disposa de dades d'ús de BrG en dones embarassades.

Lactància: Es desconeix si s'excreta en la llet materna.

Costos

Cost incremental

A la Taula 3 es presenten els costos del tractament amb BrG davant els fàrmacs broncodilatadors inhalats de llarga durada disponibles per al tractament de l'MPOC estable: salmeterol, formoterol i tiotropi (comparadors de referència), indacaterol i aclidini.

Taula 3. Comparativa de cost del tractament avaluat davant altres alternatives disponibles. Preus expressats en PVP IVA, euros (€) 2014.

	Bromur de glicopirroni	Salmeterol	Formoterol	Tiotropi	Indacaterol	Aclidini
Presentació	Seebri Breezhaler® Enurev Breezhaler® 44 mcg pols per a inhalació 30 dosis	Serevent® 25 mcg/pulsació 120 dosis Serevent accuhaler® 50 mcg/pulsació 60 alvèols	Formoterol Stada® 12 mcg/inhalació 60 càpsules Oxis Turbuhaler® 9 mcg/inhalació 60 inhalacions	Spiriva® 18 mcg/dosi 30 càpsules Spiriva "Respimat"® 2,5 mcg/dosis 30 càpsules*	Hirobriz Breezhaler® Onbrez Breezhaler® Oslif Breezhaler® 150 mcg/inh i 300 mcg/inh 30 càpsules	Bretaris Genuair® Eklira Genuair® 322 mcg pols per a inhalació 60 dosis
Preu envàs (PVP)**	47,61€	35,42 € 37,09 €	22,54 € 25,48 €	49,06 € 49,06 €	50,13 €	47,61 €
Preu unitari***	1,59 €	0,29 € 0,62 €	0,38 € 0,42 €	1,63 € 0,82 €	1,67 €	0,79 €
Posologia	44 mcg c/24h	50mcg/12h	9-12 mcg/12 h	18 mcg/24 h (Handihaler) 5 mcg/24h (Respimat)	150-300 mcg c/24h	322 mcg c/12h
Cost dia	1,59 €	1,18 € 1,23 €	0,76 € 0,85 €	1,63 € 1,63 €	1,67 €	1,59 €
Cost tractament anual	579,29 €	430,7 € 451,26 €	277,4 € 310,0 €	596,9 € 596,9 €	609,92 €	579,29 €
Cost incremental anual davant dels comparadors de referència		128,03-148,59 € enfront salmeterol 269,29-301,89 € enfront formoterol -17,60 € enfront tiotropi -30,63 € enfront indacaterol Mateix cost anual que aclidini				

* cada cartutx conté 30 dosis (equivalent a 60 pulsacions)

** PVP IVA, consultat en el Catàleg de Productes Farmacèutics del CatSalut, Setembre 2014.

*** Preu per inhalació/pulsació

Recomanacions d'altres agències avaluadores

A la Taula 4 es recullen les recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores d'àmbit internacional sobre la utilització de BrG per al tractament de manteniment de l'MPOC.

Taula 4. Recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores internacionals sobre BrG en la indicació avaluada.

Institució	Àmbit	Recomanació
Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee (MTRAC)	Regió Midlands (UK)	Es considera a bromur de BrG com una opció adequada per al seu ús en atenció primària. Conclouen que el nivell d'evidència que recolza el fàrmac és fort però que el seu lloc en terapèutica hauria de ser baix a causa de l'absència de dades d'eficàcia a llarg termini ¹³ .
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Escòcia	S'accepta el seu ús per al tractament broncodilatador de manteniment per a l'alleujament de símptomes en pacients amb MPOC ¹⁴ .
All Walles Medicines Strategy Group (AWMSG)	Gal·les	S'accepta el seu ús per al tractament broncodilatador de manteniment per a l'alleujament de símptomes en pacients amb MPOC ^{15,16} .
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Canadà	S'accepta el seu ús per al tractament broncodilatador de manteniment per a l'alleujament de símptomes en pacients amb MPOC ¹⁷ .

Conclusions de l'anàlisi comparativa

L'anàlisi comparativa que condueix al dictamen final s'ha realitzat entre BrG i els BDLD que actualment es consideren com a tractament d'elecció en el maneig del pacient amb MPOC: salmeterol, formoterol i tiotropi.

1. Eficàcia comparada

BrG s'ha comparat davant un altre BDLD, tiotropi, en un únic assaig clínic amb un disseny de no inferioritat. En aquest assaig, BrG va demostrar ser similar a tiotropi en la millora del FEV1 a les 12 setmanes de tractament, però no va poder demostrar ser superior. En aquest mateix estudi, també es van observar taxes d'exacerbacions similars entre ambdós grups, però la curta durada de l'assaig no permet extreure conclusions fermes.

No es disposa de dades directes d'eficàcia davant altres BDLD utilitzats en el tractament de l'MPOC (salmeterol, formoterol).

Eficàcia davant els comparadors: Similar (davant tiotropi) i No conclouent (davant salmeterol i formoterol).

2. Seguretat comparada

Tant BrG com tiotropi presenten perfils de seguretat similars (veure'n Annex 2).

La incidència de RA anticolinèrgiques associades a BrG va ser baixa i similar en els assajos disponibles, descrivint-se amb major freqüència: rinofaringitis, insomni, cefalàlgia, sequedat bucal, gastroenteritis i infeccions bacterianes de les vies respiratòries altes. En alguns casos (cefalàlgia,

infeccions respiratòries i urinàries) aquests efectes van ser més freqüents al grup de pacients tractats amb BrG.

La seguretat a llarg termini de BrG encara no es coneix i tenint en compte el potencial risc de RA cardiovasculars d'aquest grup de medicaments, el Comitè de Medicaments d'Ús Humà (CHMP) de l'EMA recomana realitzar un seguiment postcomercialització de les RA cardiovasculars de BrG.

Seguretat davant els comparadors: No conclouent.

3. Pauta comparada

BrG s'administra una vegada al dia, igual com tiotropi, LAMA de referència. En relació amb la dosi recomanada, en l'EPAR s'indica que hi ha dubtes sobre si la millor pauta és 25 mcg/12 h o 50 mcg/24 h, pel que l'EMA ha sol·licitat un estudi postautorització sobre aquests aspectes.

Els LABAs de referència formoterol i salmeterol, s'administren dues vegades al dia.

Respecte al dispositiu d'administració, BrG s'administra mitjançant un inhalador de pols seca unidosi (el dispositiu Breezhaler®) de manera similar a tiotropi (encara que tiotropi també es pot administrar mitjançant un inhalador de vapor suau). En general, aquest tipus de dispositius requereixen un flux inspiratori alt, tanmateix es pot considerar que el dispositiu Breezhaler® presenta una resistència específica al flux de l'aire relativament baixa en comparació amb la resta. En ser unidosi, és necessari carregar una càpsula abans de cada inhalació.

Aquest tipus de dispositius s'han associat amb errors d'administració per confusió i ingestió del contingut de la càpsula.

La resta de BDLD d'elecció (formoterol i salmeterol) estan disponibles tant en inhaladors de cartutx pressuritzat com en dispositius d'inhalació de pols seca multidosi (formoterol també disposa de dispositiu unidosi).

Conclusió: No concloent.

4. Cost comparat

El cost de BrG és superior al de salmeterol i formoterol i lleugerament inferior al de tiotropi.

Dictamen

QUALIFICACIÓ



El seu ús és adequat en atenció primària i comunitària.



El seu ús és adequat en situacions concretes.



Existeixen alternatives terapèutiques més adequades



Alternativa terapèutica amb informació comparativa no concloent

Glicopirroni és un nou fàrmac anticolinèrgic inhalat (LAMA) que s'incorpora a l'arsenal terapèutic de l'MPOC. L'escassa evidència disponible apunta que presenta una eficàcia similar a tiotropi, però la seva experiència d'ús és menor. Es desconeix el seu benefici davant altres broncodilatadors com a formoterol i salmeterol (LABA). En la selecció del tractament, es recomana tenir en compte les propietats del dispositiu d'inhalació i individualitzar la selecció d'acord amb les característiques del pacient. A l'hora d'utilitzar glicopirroni es recorda que es disposa d'altres alternatives amb eficàcia provada i àmpliament consolidades per al tractament de manteniment de l'MPOC (formoterol, salmeterol i tiotropi).

Annex I. Taules d'evidència

INFORME DE BROUMUR DE GLICOPIRRONI: TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS

Referència (autor, publicació, ref.)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (criteris d'inclusió i exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (endpoint)	Resultats (Mida de l'efecte, intervals de confiança, valors p)	Comentaris (#)	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
<p>Chapman KR et al.</p> <p>BMC Pulm Med 2014</p> <p>The <i>GLOW5</i> study</p>	<p>ACA multicèntric, de grups paral·lels, amb disseny cec, comparatiu davant TI i doble PBO (per a emmascarament de la medicació).</p> <p>Durada: 12 setmanes</p> <p>Objectiu principal d'eficàcia: Demostrar la no inferioritat de GL vs. TI en pacients amb MPOC</p> <p>Objectiu secundari clau: Demostrar la superioritat de GL vs. TI si es demostrava l'objectiu principal de no-inferioritat.</p> <p>Durada: 12 setmanes</p> <p>Període de rentat: màxim 7 dies</p> <p>Fase de preinclusió: 14 dies</p>	<p>n = 980 n = 657 (distribució aleatòria):</p> <p>GL: n= 327 TI: n= 330</p> <p>Criteris d'inclusió: adults d'ambdós sexes d'edat ≥40 anys i MPOC (II-III de Classificació GOLD); història de consum de tabac d'almenys 10 paquets/any; FEV1 postbroncodilatador ≥30% i < 80% de l'esperat i un FEV1/ FVC postbroncodilatador < 0,70 en la selecció inicial.</p> <p>Criteris d'exclusió: infecció vies respiratòries 4 setmanes abans de la selecció inicial; exacerbacions d'MPOC amb necessitat de tractament amb antibiòtics i/o corticosteroides orals i/o hospitalització 6 setmanes abans de la selecció inicial; malaltia pulmonar concomitant diferent d'MPOC; malaltia cardiovascular clínicament significativa; antecedents d'asma, diabetis, malaltia maligna de qualsevol òrgan, prolongació de l'espai QT o QTc > 450 ms en l'examen de selecció inicial, hiperplàsia prostàtica simptomàtica, obstrucció coll vesical, insuficiència renal moderada o greu, retenció urinària, glaucoma d'angle estret, antecedents de déficit d'alfa1antitripsina; la participació en la fase activa d'un programa de rehabilitació pulmonar supervisat; contraindicacions a anticolinèrgics o antecedents de RAM a anticolinèrgics inhalats.</p>	<p>GL: 50 mcg/dia</p> <p>TI: 18 mcg/dia</p>	<p>Variable principal: - FEV1 vall: mitjana de valors a 23 h 15 m i 23 h 45 m després d'última dosi, després de 12 setmanes de tractament (per demostrar la no inferioritat de GL vs. TI).</p> <p>Variable secundària clavi: - FEV1 vall després de 12 setmanes de tractament (si es confirma prèviament la no inferioritat, per demostrar la superioritat de GL vs. TI).</p> <p>D'altres: - altres valors d'espirometria - TDI - SGRQ - Medicació rescat - Exacerbacions i síntomes (durant les 12 setmanes).</p>	<p>Variable principal: LSM (IC 95%) de la diferència de GL vs. TI: FEV1 vall (setmana 12) (no inferioritat; PPS; objectiu principal)^a L: 0 (-0,032, 0,031); p < 0,001^b.</p> <p>Límit inferior de l'IC 95% bilateral per a la diferència entre els tractaments va ser > a -50 ml.</p> <p>Es va complir el criteri de 'no inferioritat'.</p> <p>Variables secundària clau: (avaluada en complir-se el criteri de 'no-inferioritat')</p> <p>LSM (IC 95%) de la diferència de GL vs. TI: FEV1 vall (setmana 12) (superioritat; FAS)^a, L: 0,004 (-0,025, 0,034); p=0,780.</p> <p>No es va observar una diferència estadísticament significativa entre GL i TI.</p>	<p>Comparador: El comparador d'aquest ACA és el TI i es considera adequat atès que és un dels seus comparadors actius, els broncodilatadors d'acció llarga inhalats (formoterol, salmeterol o TI).</p> <p>Variable/s de mesura: El FEV1 vall és una variable de mesura adequada de la funció pulmonar; si bé, la durada de l'assaig és de 12 setmanes (període de temps curt per a una malaltia crònica). L'EMA recomana en l'MPOC considerar altres covariables primàries d'eficàcia que avaluin la simptomatologia i siguin rellevants per als pacients, que aportin més evidències sobre l'eficàcia clínica del fàrmac estudiat.</p> <p>Limitacions: Encara que en l'assaig es va demostrar la no inferioritat de GL vs. TI (objectiu primari); no es va poder demostrar la superioritat de GL vs. TI (objectiu secundari clau).</p> <p>Aplicabilitat a la pràctica clínica: Els resultats són a 12 setmanes i la patologia és crònica.</p>	<p>Total: 5 punts</p> <p>Aleatorització: 1 Doble cec: 1 Pèrdues: 1 Aleatorització apropiada: 1 Cec apropiat: 1</p>

ACA: assaig clínic aleatoritzat; EMA: European Medicines Agency; MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica; FAS: població de conjunt d'anàlisi completa, formada per tots els pacients inclosos en l'assignació aleatòria que van rebre almenys una dosi del fàrmac en estudi i es va analitzar segons el grup de tractament assignat i van ser analitzats segons el tractament que els havia correspost en l'aleatorització; FEV1: Volum espiratori forçat en el primer segon; FVC: capacitat vital forçada; GL: bromur de glicopirroni; GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; LSM: Mitjana de mínims quadrats; PBO: placebo; RAM: reacció adversa a medicaments; SGRQ: Qüestionari respiratori de St. Georges; PPS: població d'anàlisi del conjunt per protocol, formada pels pacients del FAS en qui no hi va haver desviacions greus respecte al protocol; TDI: Índex de dispnea transicional; TI: tiotropi.

^a: imputació amb extrapolació de l'última observació realitzada; ^b: Valor de p unilateral per a la prova de no inferioritat presentada.

(*) Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació < 3. (#) Aplicabilitat dels estudis: adequació del comparador, la/segon variable/segon de mesura i el/els criteris d'inclusió i exclusió.

Annex I. Taules d'evidència

INFORME DE BROUMUR DE GLICOPIRRONI: TAULA RESUM D'ASSAIGS CLÍNICS CONTROLATS

Referència (autor, publicació, ref.)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (criteris d'inclusió i exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (endpoint)	Resultats (Mida de l'efecte, intervals de confiança, valors p)	Comentaris (#)	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
<p>Kerwin E et al. ERJ Express 2012.</p> <p>The <i>GLOW2</i> study.</p> <p>(Finançat per Novartis)</p>	<p>ACA multicèntric, doble cec, controlat davant PBO i TI (règim obert).</p> <p>Objectiu: Valorar l'eficàcia i seguretat de GL en pacients amb MPOC.</p> <p>Durada: 52 setmanes</p> <p>Fase de rentat: màxim 7 dies</p> <p>Fase de preinclusió: 14 dies</p>	<p>n = 1993 n = 1066 (distribució aleatòria)</p> <p>Població ITT: GL: n= 529 PBO: n= 269 TI: n= 268</p> <p>Població PP: GL: n= 451 PBO: n= 223 TI: n= 230</p> <p>Criteris d'inclusió: adults d'ambdós sexes d'edat ≥40 anys i MPOC (II-III de Classificació GOLD); història de consum de tabac d'almenys 10 paquets/any; postbroncodilatador FEV ≥130% i < 80% i postbroncodilatador FEV1/FVC < 0,7 en la visita 2 (dia -14).</p> <p>Criteris d'exclusió: infecció vies respiratòries baixes 6 setmanes abans del cribatge; malaltia pulmonar concomitant; asma; prolongació de l'espai QT o QTc > 450 ms (homes) o 470 (dones); càncer; símptomes d'hiperplàsia prostàtica; obstrucció vesical, insuficiència renal moderada o greu; retenció urinària; glaucoma d'angle tancat; història de deficiència d'alfa1antitripsina; RAM o contraindicació a anticolinèrgics.</p>	<p>GL: 50 mcg/dia (única dosi amb inhalador de pols seca [SDDPI])</p> <p>PBO (SDDPI)</p> <p>TI: 18 mcg/dia (Handihaler)</p>	<p>Variable principal: - FEV1 vall (mitjana de valors 23 h 15mn i 23 h 45mn, després de 12 setmanes de tractament).</p> <p>Variables secundàries: - TDI (setmana 26) - SGRQ (setmana 52)</p>	<p>Variable principal: - FEV1 vall (setmana 12): • GL vs. PBO: 97 ml (95% IC 64,6 - 130,2; p < 0,001) • TI vs. PBO: 83 ml (95% IC 45,6 - 121,4; p < 0,001)</p> <p>Variables secundàries: - TDI (setmana 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 (setmana 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>Altres variables secundàries: - Temps fins a la primera exacerbació d'MPOC moderada/greu (> 52 setmanes): • GL vs. PBO: 34% (HR 0,66, 95% CI 0,520 - 0,850; p = 0,001; NNT = 13,27) • TI vs. PBO: 39% (HR 0,61, 95% CI 0,456 - 0,821; p = 0,001; NNT = 10,04)</p> <p>- Ús de medicació de rescat (> 52 setmanes): L'ús de medicació de rescat va ser significativament més baixa als pacients tractats amb GL i TI vs. PBO, amb una diferència de tractament entre grups de 0,37 pulsacions/dia (p = 0,039) i 0,63 pulsacions/dia (p = 0,003), respectivament.</p>	<p>Comparador: El comparador d'aquest ACA és el PBO i no es considera adequat. Els seus comparadors actius són els broncodilatadors d'acció llarga inhalats (formoterol, salmeterol o TI); aquest ACA va incloure un braç de disseny obert amb TI, encara que l'estudi no tenia el poder estadístic per a la comparació directa.</p> <p>Variable/s de mesura: El FEV1 vall és una variable de mesura adequada de la funció pulmonar; si bé, encara que la durada de l'estudi sigui de 52 setmanes, la variable principal s'avalua a les 12 setmanes (període de temps curt per a una malaltia crònica). L'EMA recomana en l'MPOC considerar altres covariables primàries d'eficàcia que avaluin la simptomatologia i siguin rellevants per als pacients, que aportin més evidències sobre l'eficàcia clínica del fàrmac estudiat.</p> <p>Criteris d'inclusió i/o exclusió dels pacients: Els participants de l'ACA van ser majoritàriament més joves i amb millor estat de salut que la presentada per la majoria dels pacients amb MPOC.</p> <p>Altres biaixos o limitacions: Aquest ACA no està específicament dissenyat per comparar GL davant TI. L'absència d'emascarament al braç de TI pot esbiaixar els resultats.</p> <p>Aplicabilitat a la pràctica clínica: Limitada pels criteris d'exclusió, i els resultats són a 12 setmanes i la patologia és crònica.</p>	<p>Total: 5 punts Aleatorització: 1 Doble cec: 1 Pèrdues: 1 Aleatorització apropiada: 1 Cec apropiat: 1</p>

ACA: assaig clínic aleatoritzat; EMA: European Medicines Agency; MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica; FEV1: Volum espiratori forçat en el primer segon; FVC: capacitat vital forçada; GL: bromur de glicopirroni; GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; ITT: població per intenció de tractar; PBO: placebo; RAM: reacció adversa a medicaments; SDDPI: única dosi amb inhalador de pols seca; SGRQ: Qüestionari respiratori de St. Georges; PP: població per protocol; TDI: Índex de dispnea transicional; TI: tiotropi.

(*) Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació <3. (#) Aplicabilitat dels estudis: adequació del comparador, la/s variable/s de mesura i el/els criteris d'inclusió i exclusió.

Annex II. Taula de seguretat

INFORME DE BROUMUR DE GLICOPIRRONI: VALORACIÓ DE LA SEGURETAT COMPARADA			
		GLICOPIRRONI	TIOTROPI
RAM MÉS RELLEVANTS	Incidència, gravetat, desenllaç, predicció i prevenció	<p>GLOW2</p> <ul style="list-style-type: none"> Incidència global de RA 76,6% RA més freqüent: empitjorament d'MPOC (36,4%). RA antimuscaríniques (sequedat de boca, restrenyiment, retenció urinària, infeccions del tracte urinari) descrites amb baixa incidència. Incidència de RA greus 12,6%: La més freqüent va ser l'exacerbació d'MPOC (3,6%). Fibril·lació auricular (4 pac., 0,8%) en pacients amb antecedents de FA o morbiditat cardíaca Altres RA greus: pneumònia, deshidratació, isquèmia transitòria i bronquitis. Mort: 3 pacients 	<p>GLOW2</p> <ul style="list-style-type: none"> Incidència global de RA 74,2% RA més freqüent: empitjorament d'MPOC (33,7%). RA antimuscaríniques (sequedat de boca, restrenyiment, retenció urinària, infeccions del tracte urinari) descrites amb baixa incidència. Incidència de RA greus 15,4% La més freqüent va ser l'exacerbació d'MPOC (4,9%). Cap cas de fibril·lació auricular. Altres RA greus: pneumònia. Mort: 2 pacients
		<p>GLOW5</p> <ul style="list-style-type: none"> Incidència global de RA (40,4%): La més freqüent va ser l'empitjorament d'MPOC (15,3%). Incidència de RA greus (3,4%): Les més freqüents van ser les infeccions i infestacions. L'empitjorament d'MPOC (0,9%). Empitjorament o aparició d'alteracions del QTcF (4,0%). RA cardíoc i cerebrovasculars greus (0,6%). Cap RA cardiovascular greu ni ictus no-mortal. Fibril·lació auricular en 1 pacient (inicial). Cap cas de mort. 	<p>GLOW5</p> <ul style="list-style-type: none"> Incidència global de RA (40,6%): La més freqüent va ser empitjorament d'MPOC (17,6%). Incidència de RA greus (3,9%): Les més freqüents van ser les Infeccions i infestacions. L'empitjorament d'MPOC (1,8%). Empitjorament o aparició d'alteracions del QTcF (5,8%). RA cardíoc i cerebrovasculars greus (0,6%). RA cardiovascular greu (0,6%) i ictus no-mortal (0,6%). Cap cas de fibril·lació auricular. Cap cas de mort.
TAXA D'ABANDONAMENTS	% d'abandonaments per RA dels principals ACA	<p>GLOW2: 8%</p> <p>GLOW5: 2,1%</p>	<p>GLOW2: 7,5%</p> <p>GLOW5: 1,5%</p>
LIMITACIONS DE LA POBLACIÓ ESTUDIADA <i>(Existeix informació en els grups següents?)</i>	Nens	No existeix una recomanació d'ús específica per a GL en la població pediàtrica (<18 anys) en l'MPOC.	No hi ha una recomanació d'ús específica per a TI en població pediàtrica (<18 anys) en l'MPOC.
	Ancians	GL es pot utilitzar a la dosi recomanada en ancians (>75 anys)	Els ancians poden utilitzar el TI a la dosi recomanada.
	Embaràs	No hi ha informació sobre l'ús de GL en embarassades.	No hi ha informació sobre l'ús de TI en embarassades.
	Lactància	Es desconeix si el GL s'excreta en la llet materna.	Es desconeix si el TI s'excreta en la llet materna. No es recomana el seu ús.
	Comorbiditat	<p>GL es pot utilitzar a la dosi recomanada en pacients amb l. renal de lleu-moderada. En l. renal greu o terminal que requereixen diàlisi, GL s'ha d'utilitzar només si el benefici esperat supera el risc potencial.</p> <p>No hi ha estudis en pacients amb l. hepàtica.</p>	<p>Els pacients amb l. renal poden utilitzar el TI a la dosi recomanada. En pacients l. renal moderada-greu (aclarament de creatinina ≤ 50 ml/min), el TI només s'ha d'utilitzar si el benefici esperat supera el risc potencial.</p> <p>Els pacients amb l. hepàtica poden utilitzar el TI a la dosi recomanada.</p>
INTERACCIONS	Impacte sobre la salut	<p>GL s'ha d'utilitzar amb precaució en pacients amb glaucoma d'angle tancat o retenció urinària (efecte anticolinèrgic).</p> <p>GL s'ha d'utilitzar amb precaució en pacients amb malaltia cardiovascular, ja que aquest tipus de pacients es van excloure dels ACA.</p>	Donada la seva activitat anticolinèrgica, el TI s'ha d'utilitzar amb precaució en pacients amb glaucoma d'angle estret, hiperplàsia prostàtica o obstrucció del coll de la bufeta.

Annex II. Taula de seguretat (continuació)

INFORME DE BROUMUR DE GLICOPIRRONI: VALORACIÓ DE LA SEGURETAT COMPARADA			
		GLICOPIRRONI	TIOTROPI
EFFECTE DE CLASSE	Efectes adversos i/o interaccions pròpies del grup terapèutic	La RA més freqüent dels anticolinèrgics va ser sequedat bucal (2,4%), sent lleus, sense que cap d'elles arribés a ser greu. També es va descriure retenció urinària.	Donada la seva activitat anticolinèrgica, el TI s'ha d'utilitzar amb precaució en pacients amb glaucoma d'angle estret, hiperplàsia prostàtica o obstrucció del coll de la bufeta. Reaccions adverses greus relacionades amb els efectes anticolinèrgics inclouen glaucoma, restrenyiment i obstrucció intestinal, incloent illi paralític així com retenció d'orina. Amb l'edat poden augmentar els efectes anticolinèrgics.
POSSIBLES ERRORS DE MEDICACIÓ	Relacionats amb la posologia i amb la forma d'administració	S'ha descrit broncospasme paradoxal amb altres tractaments inhalats i pot ser potencialment mortal. RA relacionades amb la tolerabilitat local van incloure: irritació de gola, rinoфаринgitis, rinitis i sinusitis.	Els medicaments inhalats poden provocar broncospasme induït per la inhalació. S'han descrit faringitis, disfonia i tos de forma poc freqüent.
PLA DE RISCOS I ALERTES DE SEGURETAT	-	Informe del Pla de Gestió de Riscos (PGR) del fabricant: <ul style="list-style-type: none"> Riscos identificats: glaucoma d'angle tancat, retenció urinària, ús en pacients amb insuficiència renal greu. Riscos potencials importants: RA cardiovasculars i cerebrovasculars, fibril·lació auricular, broncospasme paradoxal, errors de la medicació. Absència d'informació: ús en pacients amb cardiopatia isquèmica inestable, arítmia i prolongació de l'espai QT i insuficiència hepàtica; ús en embaràs, lactància i població pediàtrica; ús a llarg termini (posterior a un any) en MPOC; ús en la indicació no aprovada en adults amb asma sense MPOC; i, seguretat i eficàcia de règims de dosificació alternativa. <p>En el Pla de Gestió de Riscos el CHMP considera la necessitat d'investigar:</p> <ul style="list-style-type: none"> Estudi de seguretat postautorització de RA cardíoc i cerebrovasculars (estudi de cohort multinacional a Europa). Estudi d'utilització de medicaments de múltiples bases de dades a Europa. Estudi d'eficàcia postautorització (durada del tractament de 26 setmanes), multicèntric, aleatoritzat, doble cec i de grups paral·lels per comparar eficàcia, seguretat i tolerabilitat de GL (1 i 2 vegades/dia) en pacients amb MPOC estable (moderada a greu). 	-
DADES DE SEGURETAT A LLARG TERMINI	-	No es disposa de dades de seguretat a llarg termini, però tenint en compte el potencial risc de RA cardiovasculars del seu grup, el CHMP de l'EMA recomana realitzar un seguiment postcomercialització de les esmentades RA.	No es disposa de dades de seguretat a llarg termini en pacients amb insuficiència renal greu. La sequedat de boca a llarg termini es pot associar amb càries dental.
VALORACIÓ GLOBAL DE RA	-	La seguretat a llarg termini és desconeguda. L'empitjorament d'MPOC va ser la RA descrita amb major freqüència i va ser superior en el grup placebo. La incidència de RA antimuscaríniques va ser baixa i similar en els diferents grups.	

BIBLIOGRAFIA

1. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la malaltia pulmonar obstructiva crònica en l'atenció primària i comunitària. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2014.
2. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre atención integral al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Madrid: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Sociedad Española de Medicina de Familia (semFYC); 2010 [citad octubre 2014]. Disponible a: <http://goo.gl/ZWnLwl>
3. Anguera C, Caula J, Castillo JA, Gaitano A, Llauger MA, Pastor E, Rodríguez A. Malaltia pulmonar obstructiva crònica. Barcelona: Institut Català de la Salut; 2009 [citad octubre 2014]. Disponible a: <http://goo.gl/BmR5yi>
4. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2013 [citad octubre 2014]. Disponible a: <http://goo.gl/sstUI>
5. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Product Information Seebri Breezhaler. EMEA/H/C/002430. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2012 [citad octubre 2014]. Disponible a: <http://goo.gl/2FkNum>
6. 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.
7. Kerwin E, Hébert J, Gallagher N, Martin C, Overend T, Alagappan VK, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Respir J.* 2012;40(5):1106-14.
8. 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.
9. 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.
10. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2012 [citad octubre 2014]. Disponible a: <http://goo.gl/D5kn8b>
11. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. Quick reference guide. London (United Kingdom): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2010.
12. Seebri Breezhaler (glycopyrronium bromide). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA/CHMP/508029/2012. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2012 [citad octubre 2014]. Disponible a: <http://goo.gl/DGCLi>
13. Commissioning Support Glycopyrronium Bromide (Seebri Breezhaler®): for Maintenance Treatment of COPD. Midlands Therapeutic Review and Advisory Committee; November 2012.
14. Glycopyrronium 44 micrograms hard capsules of inhalation powder (Seebri Breezhaler®) SMC No. (829/12). Scottish Medicines Consortium; December 2012.
15. Glycopyrronium bromide (Seebri® Breezhaler®). All Wales Medicines Strategy Group Final Appraisal Recommendation – 0713. All Wales Medicines Strategy Group; March 2013.
16. Glycopyrronium, bromide (Seebri® Breezhaler®) 44 micrograms inhalation powder as hard capsules. Reference number: 1455. AWMSG Secretariat Assessment Report. All Wales Therapeutics and Toxicology Centre; February 2013.
17. Glycopyrronium Bromide (Seebri-Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.). Indication: Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Common Drug Review. CDEC final recommendation. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2013.

Aquest document ha estat elaborat en el marc del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària (PHF-APC) amb el suport tècnic de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Per a la realització d'aquesta avaluació s'ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comitè Mixt d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM) d'Andalusia, País Basc, Catalunya, Aragó i Navarra.

Cita d'aquest document:
Suggerim que aquest document es citi de la manera següent: **Bromur de Glicopirroni.** Tractament broncodilatador de manteniment, per a l'alleujament dels símptomes en pacients adults amb malaltia pulmonar obstructiva crònica. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2014.

© 2014, Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Edita: Agència de Qualitat i Avaluació
Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

1a Edició, Novembre 2014. Barcelona

Dipòsit Legal: B. 22621-2014