



Assessorato Politiche per la Salute

*Commissione Regionale Farmaco*

(D.G.R. 1209/2002)

*Documento relativo a:*

TIOTROPIO

Settembre 2005-Gennaio 2006

## TIOTROPIO

### Azione del farmaco ed indicazioni registrate

Tiotropio è un anticolinergico inalatorio con effetto di blocco specifico e prolungato dei recettori muscarinici di tipo M<sub>1</sub> e (soprattutto) M<sub>3</sub>. La cinetica di dissociazione dal recettore specifico è circa 100 volte più lenta, rispetto a quella di ipratropio. Queste caratteristiche farmacologiche si traducono in una durata di azione prolungata, che ne consentono la monosomministrazione giornaliera<sup>1</sup>.

Il farmaco ha ricevuto l'approvazione dall'EMA nel 2002 per il trattamento di mantenimento nei pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). La somministrazione del farmaco avviene attraverso l'erogatore di polvere HandiHaler®.

### Trattamento di riferimento disponibile per la patologia elencata

Le attuali linee guida sulla BPCO<sup>2,3</sup> raccomandano, in analogia con quanto avviene per l'asma bronchiale, differenti livelli di trattamento farmacologico in differenti livelli di gravità della malattia. La spirometria è il gold standard per la diagnosi di BPCO ed è anche indispensabile per effettuare una corretta stadiazione di gravità della malattia. I principali farmaci raccomandati comprendono i broncodilatatori (beta-2-agonisti ed anticolinergici) e i corticosteroidi inalatori.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

*Comparazioni di efficacia:*

- Tiotropio 18 mcg 1 al dì vs placebo per 12 mesi<sup>4</sup>.
- Tiotropio 18 mcg 1 al dì vs ipratropio 40 mcg 4 al dì per 12 mesi<sup>5</sup> [i pazienti inclusi in questo studio hanno valori di FEV<sub>1</sub> inferiori, rispetto ai pazienti inclusi negli studi di confronto ipratropio vs placebo].
- Tiotropio 18 mcg 1 al dì vs salmeterolo 50 mcg 2 al dì per 6 mesi<sup>6</sup> [66% steroidi inalatori concomitanti].
- Tiotropio 18 mcg 1 al dì vs salmeterolo 50 mcg 2 al dì per 6 mesi<sup>7</sup>.

Pertanto, secondo i documenti di linee guida tutti i pazienti negli studi pubblicati erano affetti da BPCO grave o molto grave (FEV<sub>1</sub> < 50% del predetto).

*Effetti sugli outcomes analizzati*

- Tiotropio si è dimostrato efficace nell'aumentare i valori di FEV<sub>1</sub> rispetto ad ipratropio; riduce inoltre il numero di riacutizzazioni e la loro epoca di comparsa rispetto al placebo.
- Per quanto riguarda l'effetto sugli indici di qualità della vita, tiotropio ne ha indotto un miglioramento statisticamente significativo rispetto al placebo.

*Risultati da metanalisi*

Una recente revisione Cochrane<sup>8</sup> ha analizzato i dati relativi a 9 trials controllati randomizzati in pazienti con BPCO in fase di stabilità clinica trattati con tiotropio. La metanalisi ha dimostrato che tiotropio riduce le riacutizzazioni ed i relativi ricoveri (verso placebo e verso ipratropio). Inoltre tiotropio migliora gli indici di qualità della vita nei pazienti con BPCO moderata e grave (secondo la classificazione GOLD).

### Aspetti ancora da studiare

- Tutti gli studi disponibili per l'impiego del tiotropio nella BPCO sono stati, come già per gli steroidi inalatori, eseguiti su pazienti con BPCO di grado grave o molto grave (FEV<sub>1</sub> ≤ 50% del predetto), per cui mancano gli studi che abbiano dimostrato un effetto paragonabile in pazienti con BPCO di un grado di severità inferiore.
- Il meccanismo fisiopatologico di efficacia del tiotropio pare legato ad una "riduzione non chirurgica dell'enfisema" nei pazienti con BPCO (modificazione dell'iperinflazione dinamica tipica della BPCO); mancano però ancora gli studi per verificare l'esistenza di eventuali interazioni con i meccanismi di azione dei broncodilatatori beta-stimolanti e/o degli steroidi inalatori.
- Mancano studi a lungo termine (3 anni di follow-up) per verificare se tiotropio sia in grado di modificare il corso della malattia.

- Mancano studi di efficacia in pazienti con BPCO non precedentemente trattati con farmaci anticolinergici.

## Conclusioni

Il tiotropio è un efficace broncodilatatore a lunga durata di azione da utilizzare nei pazienti con BPCO grave o molto grave. Tiotropio aumenta rapidamente i valori di FEV<sub>1</sub> nella prima settimana di trattamento e mantiene questo aumento, rispetto al fisiologico deterioramento del placebo.

Lo spettro di effetti collaterali negli studi finora pubblicati rende il tiotropio un farmaco sicuro nei pazienti con BPCO.

Questi elementi hanno giustificato l'inserimento del tiotropio nel PTR 2005 della Regione Emilia-Romagna.

## Raccomandazioni per il corretto impiego del farmaco

La CRF ribadisce che la base di una appropriata scelta terapeutica nei pazienti con BPCO è costituita dalla dimostrazione spirometrica di un'ostruzione bronchiale non reversibile (o solo parzialmente reversibile) dopo broncodilatazione farmacologica a breve durata d'azione, cui deve sempre seguire una corretta stadiazione del livello di gravità della malattia. Tale stadiazione si basa sui valori di FVC e di FEV<sub>1</sub> (% del valore predetto), come di seguito riportato:

- **BPCO lieve:** FEV<sub>1</sub>/FVC <70%; FEV<sub>1</sub> ≥80%;
- **BPCO moderata:** FEV<sub>1</sub>/FVC <70%; 50% ≤ FEV<sub>1</sub> <80%;
- **BPCO grave:** FEV<sub>1</sub>/FVC <70%; 30% ≤ FEV<sub>1</sub> <50%;
- **BPCO molto grave:** FEV<sub>1</sub>/FVC <70%; FEV<sub>1</sub> ≤30% oppure FEV<sub>1</sub> <50% con insufficienza respiratoria cronica.

Sulla base degli studi attualmente disponibili, si raccomanda di limitare l'impiego di tiotropio ai pazienti affetti da BPCO di livello **grave** e **molto grave**, ovvero a quei pazienti che hanno valori di FEV<sub>1</sub> inferiori al 50% del predetto.

## Bibliografia

1. Calverley, P. M., A. Lee, L. Towse, J. van Noord, T. J. Witek, and S. Kelsen. 2003. Effect of tiotropium bromide on circadian variation in airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 58(10):855-60.
2. Pauwels, R. A., A. S. Buist, P. M. Calverley, C. R. Jenkins, and S. S. Hurd. 2001. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 163(5):1256-76.
3. Celli, B. R., and W. MacNee. 2004. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 23(6):932-46.
4. Casaburi, R., D. A. Mahler, P. W. Jones, A. Wanner, P. G. San, R. L. ZuWallack, S. S. Menjoge, C. W. Serby, and T. Witek, Jr. 2002. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 19(2):217-24.
5. Vincken, W., J. A. van Noord, A. P. Greefhorst, T. A. Bantje, S. Kesten, L. Korducki, and P. J. Cornelissen. 2002. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 19(2):209-16.
6. Donohue, J. F., J. A. van Noord, E. D. Bateman, S. J. Langley, A. Lee, T. J. Witek, Jr., S. Kesten, and L. Towse. 2002. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 122(1):47-55.
7. Brusasco, V., R. Hodder, M. Miravittles, L. Korducki, L. Towse, and S. Kesten. 2003. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax* 58(5):399-404.
8. Barr, R. G., J. Bourbeau, C. A. Camargo, and F. S. Ram. 2005. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*(2):CD002876.
9. Oostenbrink, J. B., M. P. Rutten-van Molken, M. J. Al, J. A. Van Noord, and W. Vincken. 2004. One-year cost-effectiveness of tiotropium versus ipratropium to treat chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 23(2):241-9.

Documento approvato nelle sedute della CRF del 15 settembre 2005 e del 19 gennaio 2006.