



XXIV Seminario Nazionale  
LA VALUTAZIONE DELL'USO E DELLA SICUREZZA DEI FARMACI: ESPERIENZE IN ITALIA

# **Studio osservazionale comparativo del profilo di sicurezza delle formulazioni di tiotropio**

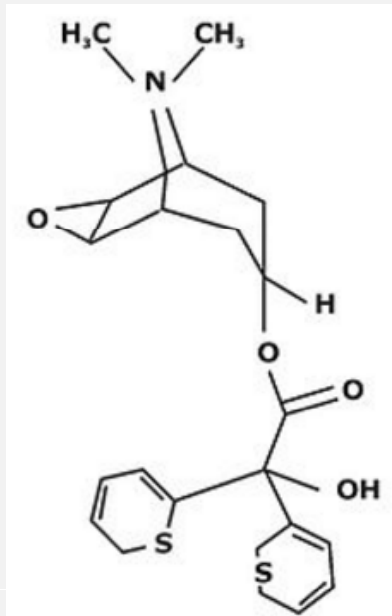
*Stefania Spila Alegiani, Istituto Superiore di Sanità  
Roma, 14 dicembre 2015*

# TIOTROPIO

BRONCODILATATORE ANTICOLINERGICO A LUNGA DURATA D'AZIONE

Indicazione: trattamento BPCO

Uso: DDD 4 x 1000 ab die (Umbria 2014)




2 Formulazioni Disponibili  
(2 device diversi)

- Handihaler (autorizz. Italia 2004)
- Respimat (autorizz. Italia 2011)




# TIOTROPIO

## DUE FORMULAZIONI DIVERSE ...

Handihaler	Respimat
 The image shows the Handihaler device, a large, light-colored, dome-shaped inhaler. Next to it is a blister pack for Spiriva 18 µg tablets, with a single tablet shown next to the pack.	 The image shows the Respimat inhaler, a small, white, cylindrical device with a blue cap, set against a light blue background.
<p>ingestione cps</p> <p>difficoltà uso device da parte di anziani (i.e. disturbi movimento)</p> <p>bassa aderenza</p> <p>sovradosaggio</p> <p>training da parte del medico</p>	<p>attesa maggiore facilità di utilizzo</p> <p>riduzione dosaggio tiotropio (5 µg con R rispetto a 18 µg con H)</p>

# TIOTROPIO

## DATI DI SICUREZZA

<p> <b>Comparative safety of inhaled medications in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomised controlled trials</b></p> <p>Yaa-Hui Dong, Hsien-Ho Lin, Wen-Yi Shau, et al.</p> <p><i>Thorax</i> 2013 68: 48-56 originally published online October 6, 2012 doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-201926</p>	<p><b>Revisione sistematica R vs H (indiretto)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- mortalità OR 1,65 (1,13-2,43)</li><li>- morte CV OR 2,38 (1,20-4,99)</li></ul>
<p> <small>BMJ 2012;345:f786 doi: 10.1136/bmj.f786 Published 9 November 2012 Page 1 of 2</small></p> <p><b>EDITORIALS</b></p> <p><b>Call for worldwide withdrawal of tiotropium Respimat mist inhaler</b> <small>Tiotropium Respimat mist inhaler increases the risk of death</small></p> <p><small>Richard Beasley professor of medicine<sup>1</sup>, Sonal Singh assistant professor of medicine<sup>2</sup>, Yoon K Loke senior lecturer in clinical pharmacology<sup>3</sup>, Paul Enright professor of medicine (retired)<sup>4</sup>, Curt D Furberg professor emerita<sup>5</sup></small></p> <p><small><sup>1</sup>Medical Research Institute of New Zealand, Wellington, New Zealand; <sup>2</sup>Department of Medicine, Johns Hopkins University, School of Medicine, Baltimore, MD, USA; <sup>3</sup>School of Medicine, Health Policy and Practice, University of East Anglia, Norwich, UK; <sup>4</sup>School of Public Health, University of Arizona, Tucson, AZ, USA; <sup>5</sup>Division of Public Health Sciences, Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, NC, USA</small></p> <p> <b>EUROPEAN MEDICINES AGENCY</b> SCIENCE · MEDICINES · HEALTH</p> <p>13 June 2013 EMA/PRAC/336080/2013 Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)</p> <p>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the 13-16 May 2013 meeting</p>	<p><b>4.3.4. Tiotropium (NAP)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Signal of increased mortality from cardiovascular disease and all-cause mortality for tiotropium Respimat mist inhaler raised by an editorial in the British Medical Journal (BMJ).</li></ul> <p><b>Summary of recommendation(s)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• No regulatory action is considered necessary at this time.</li></ul>

# TIOTROPIO

## DATI DI SICUREZZA

<p>ORIGINAL ARTICLE COPD</p> <p>Eur Respir J 2013; 42: 606-615   DOI: 10.1183/09031936.00005813</p> <p><b>Use of tiotropium Respimat Soft Mist Inhaler versus HandiHaler and mortality in patients with COPD</b></p> <p>Katia M.C. Verhamme<sup>1,4</sup>, Ana Afonso<sup>1,4</sup>, Silvana Romio<sup>1</sup>, Bruno C. Stricker<sup>2</sup>, Guy G.O. Brusselle<sup>2,3</sup> and Miriam C.J.M. Sturkenboom<sup>1,2</sup></p>	<p><b>Osservazionale R vs H</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- mortalità HR 1,27 (1,03-1,57)</li><li>- morte CV HR 1,56 (1,08-2,25)</li></ul>
<p>The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE</p> <p>ORIGINAL ARTICLE</p> <p><b>Tiotropium Respimat Inhaler and the Risk of Death in COPD</b></p> <p>Robert A. Wise, M.D., Antonio Anzueto, M.D., Daniel Cotton, M.S., Ronald Dahl, M.D., Theresa Devins, Dr.Ph., Bernd Disse, M.D., Daniel Dusser, M.D., Elizabeth Joseph, M.P.H., Sabine Kattenbeck, Ph.D., Michael Koenen-Bergmann, M.D., Gordon Pledger, Ph.D., and Peter Calverley, D.Sc., for the TIOSPIR Investigators*</p> <p>2013, October</p>	<p><b>RCT R vs H</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- mortalità HR 0,96 (0,84-1,09)</li><li>- esacerbazione BPCO HR 0,98 (0,93-1,03)</li><li>- Adverse events IMA HR 1,41 (0,98-2,00) TIA HR 1,50 (0,85-2,65)</li></ul>

# OBIETTIVI

---

## **Problemi aperti relativi alla sicurezza d'uso del tiotropio**

- Risultati contrastanti RCT – Studi osservazionali
- Differenze pazienti RCT - pratica clinica
  - Età
  - Uso di farmaci precedenti
  - Criteri di esclusione
  - Gravità BPCO
  - Comorbidità (cardiovascolare, disturbi ritmo cardiaco)

### ***Obiettivo primario***

Valutare la differenza del rischio di infarto del miocardio e disturbi del ritmo cardiaco nella popolazione di utilizzatori di tiotropio Respimat® rispetto a quelli con Handihaler®.

### ***Obiettivo secondario***

Valutare l'eventuale aumento di rischio di un esito composto (eventi cardiovascolari, cerebrovascolari e disturbi del ritmo) nella popolazione di utilizzatori di tiotropio Respimat® rispetto a quelli con Handihaler®.

# DISEGNO DELLO STUDIO (I)

---

## ***Tipo di studio***

coorte retrospettivo

## ***Setting***

regioni Umbria e Lombardia (~11 milioni di abitanti)

Periodo di studio: 2011 – 2013

## ***Popolazione in studio***

utilizzatori incidenti di tiotropio Handihaler e Respimat (ATC R03BB04) con età  $\geq 45$  anni

# DISEGNO DELLO STUDIO (II)

---

## ***Fonte dei dati*** (*esposizione, confondenti, eventi*)

- Dati prescrizione farmaceutica SSN
- Schede di dimissione ospedaliera (SDO, ICD-9\_CM)

## ***Esposizione*** (periodo corrente)

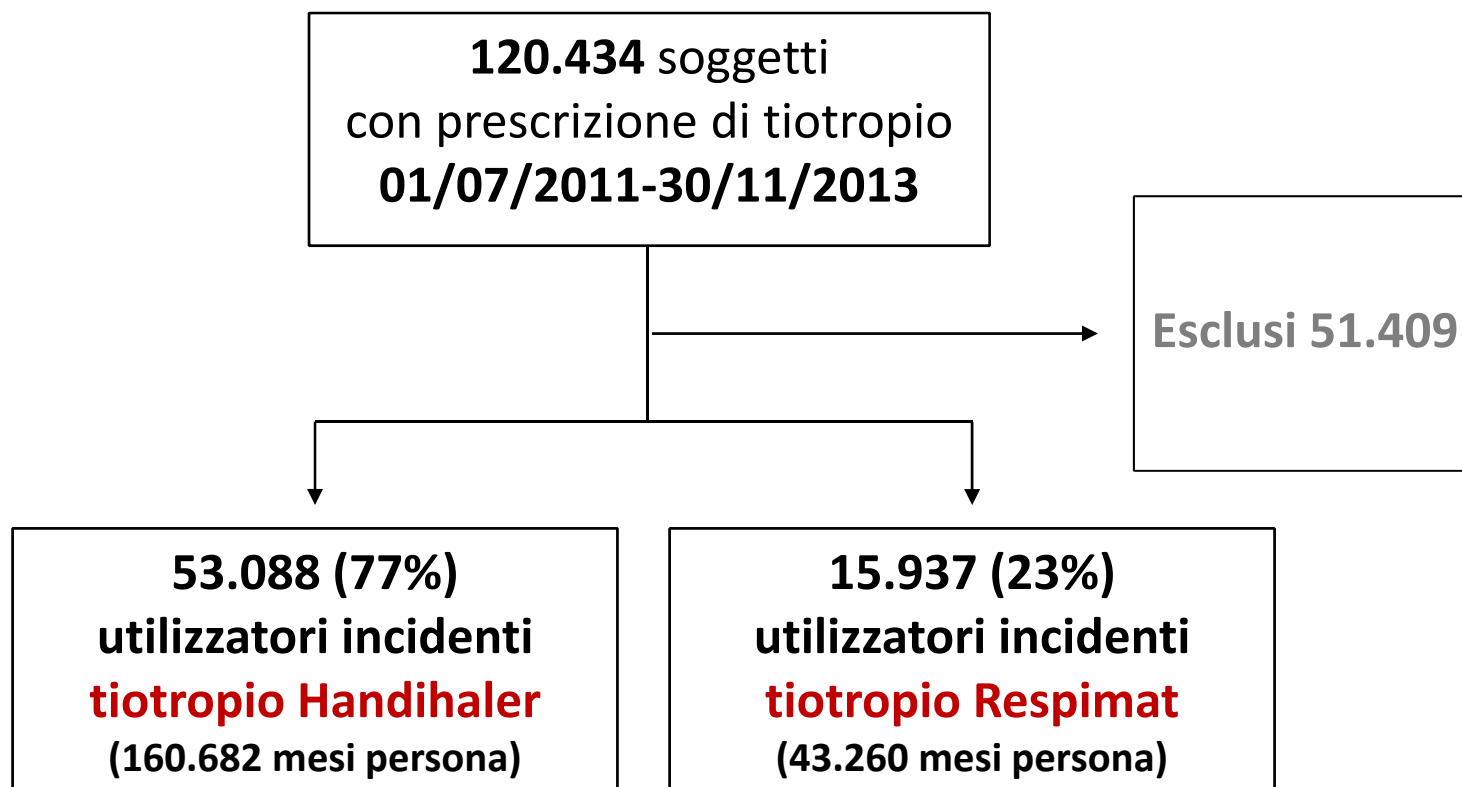
- Durata prescrizione + 15 giorni

## ***Follow-up***

- fine del periodo corrente
- passaggio da una formulazione di tiotropio all'altra (switch)
- ospedalizzazione per gli eventi in studio nel periodo corrente
- fine dello studio (31.12.2013)



# DEFINIZIONE DELLA COORTE



## CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI

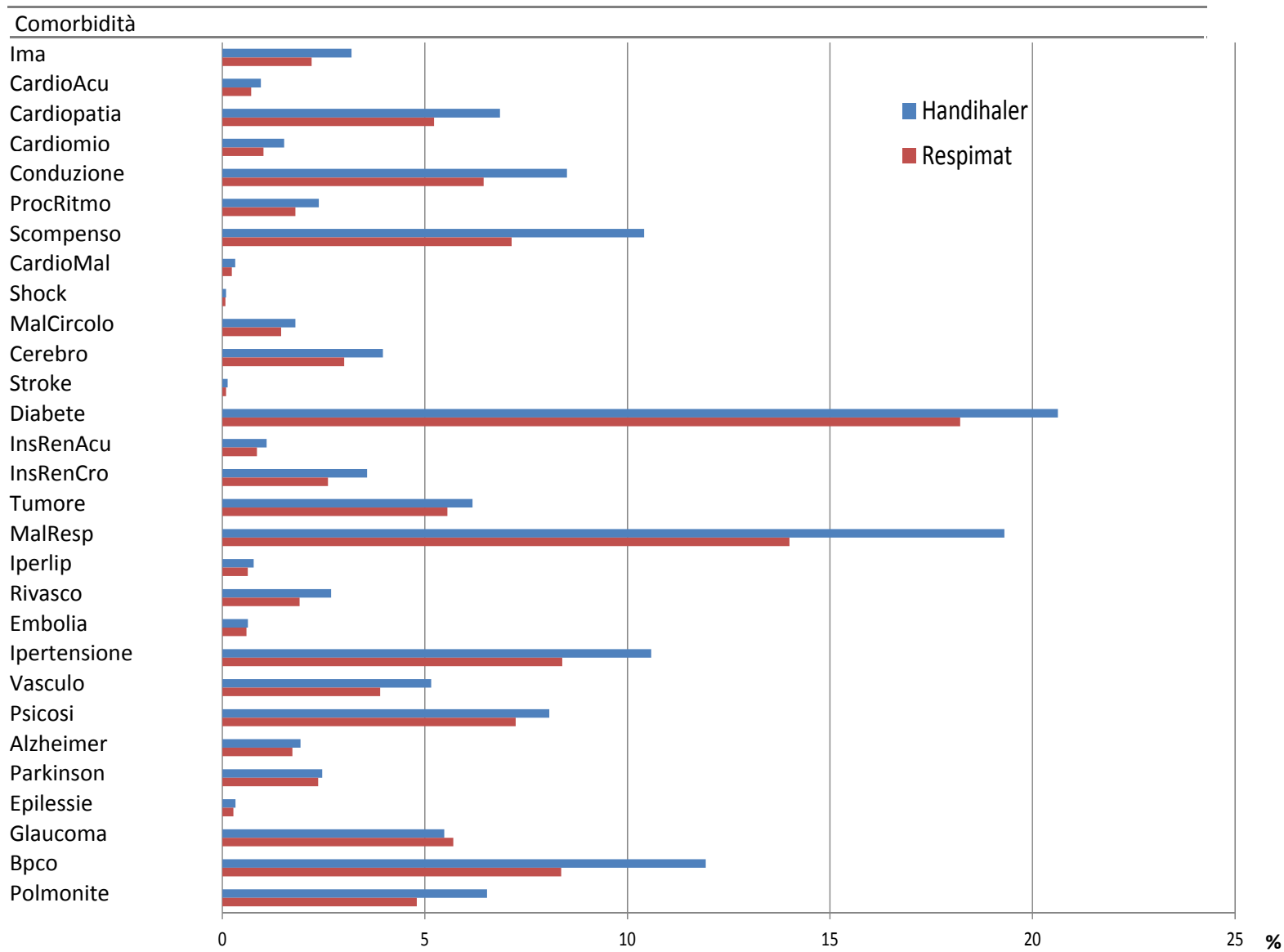
Età media 73,2 anni

56% ♂

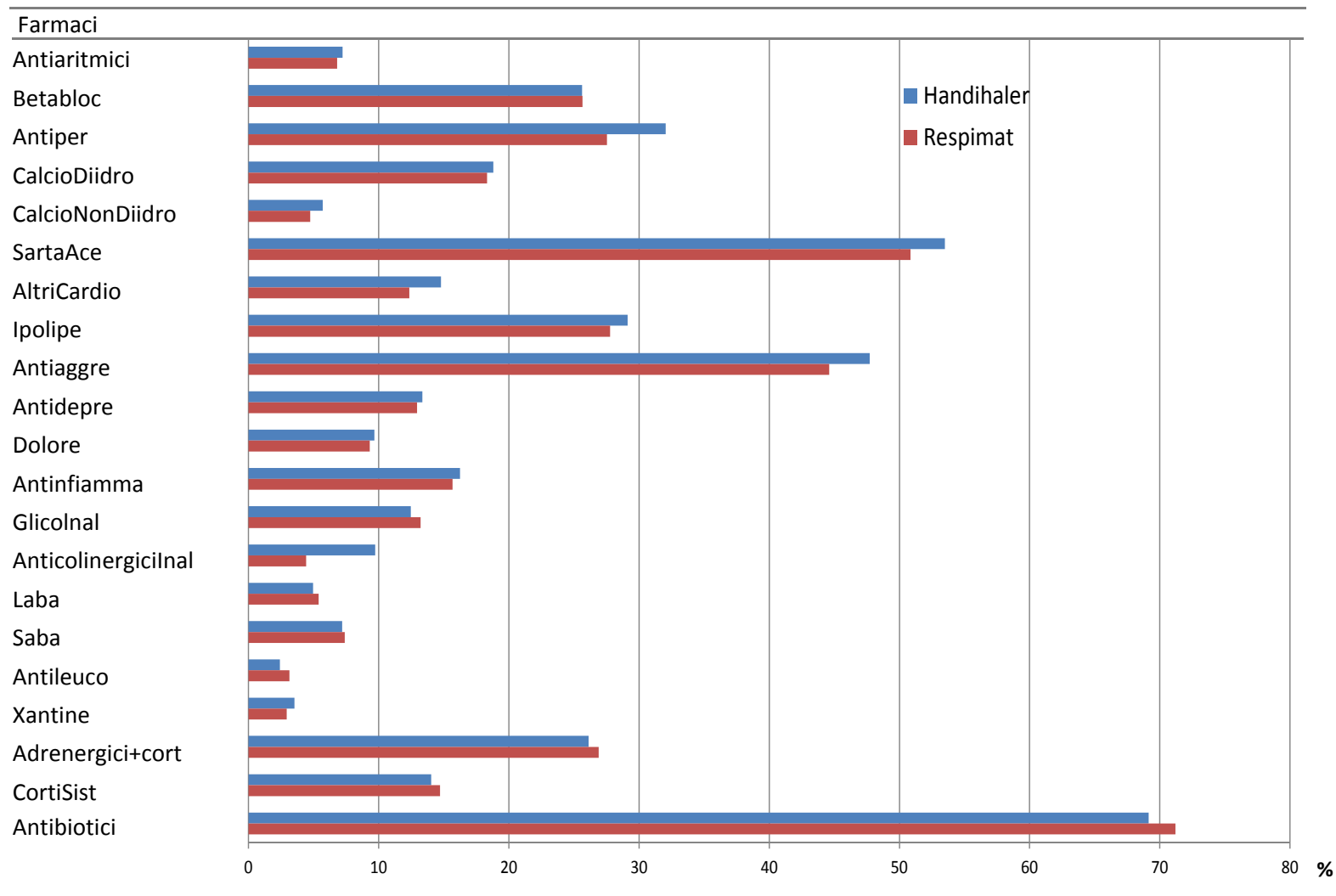
91%



# FATTORI DI RISCHIO (I)



# FATTORI DI RISCHIO (II)

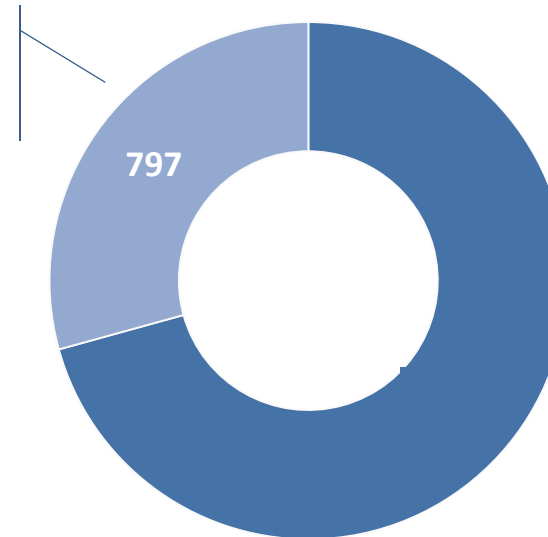


# RISULTATI

**Tutti gli eventi  
(CV, cerebrovascolari, aritmie)**

**n. 2.722**

Esito primario  
(IMA, aritmie)



ESITO PRIMARIO	N. casi	HR (95% CI)
Modello grezzo (Cox)		
Handihaler	645	1
Respimat	152	0,86 (0,72-1,02)

# CONCLUSIONI

---

## *Punti di forza*

Coorte di grande dimensione  
Fattori di rischio (farmaci – ospedalizzazione)

## *Limiti*

Storia clinica  
Dati di mortalità solo intraospedaliera

- Non si osservano differenze di rischio tra le due formulazioni
- Si confermano i dati del trial
- Assenza di differenze nelle popolazioni meno rappresentate nel trial

# Gruppo di lavoro



Roberto Da Cas  
Maja Rajevic  
Giuseppe Traversa  
Stefania Spila Alegiani

---



Francesco Trotta

---



Mauro Venegoni  
Valentino Conti

---



Mariangela Rossi

---