



NIFIC Breaking News

Regione
Lombardia
ASL Milano

a cura
Nucleo di Informazione Farmaceutica
Indipendente e Comparativa (NIFIC)

Notizia n° 2

ACE-inibitori, Sartani e Olmesartan

Quesito Molte Linee Guida sull'ipertensione, incluse quelle Europee, considerano ACE-inibitori (ACEi) e sartani equivalenti come 1^a scelta, e non fanno distinzioni tra sartani.

Oltre a problemi di costi, ci sono validi motivi per iniziare con un ACEi e per non usare olmesartan?

Questo tema è affrontato nella *Pillola* di buona pratica clinica 116-117/2014, già disponibile da settembre, ma che tarderà ancora mesi per la diffusione ai colleghi dell'ASL di Milano. Dato il rilievo del problema, se ne anticipa una sintesi con questa News.

Premessa. Le LG 2013 sull'ipertensione delle Società scientifiche Europee (ESH-ESC) ([link](#)), come pure le LG USA ([link](#)), non fanno distinzione tra ACEi e sartani nell'indicare i farmaci di prima scelta nel trattamento dell'ipertensione: "5.2.1 **Scelta dei farmaci antipertensivi.** ... i maggiori benefici sono dovuti alla riduzione della PA per sé, e largamente indipendenti dai farmaci impiegati. Questa **revisione riconferma che diuretici (sia tiazidici, sia clortalidone e indapamide), β B, CCB, ACEi e sartani sono tutti adatti per l'inizio e il mantenimento della terapia antipertensiva, sia in monoterapia che in alcune combinazioni**".

L'equiparazione di ACEi e sartani tra le prime scelte non è prevista dal Percorso PDTA per il paziente con ipertensione, sottoscritto anche dai rappresentanti della MG e degli Ospedali, dopo lungo confronto sulle prove. Oggi a maggior ragione non sembra ammissibile, non solo per il minor costo medio degli ACEi (salvo per quelli ancora a brevetto), ma per tendenziali differenze negli esiti, documentate da recenti metanalisi.



NIFIC

Breaking News

Regione
Lombardia
ASL Milano

a cura
Nucleo di Informazione Farmaceutica
Indipendente e Comparativa (NIFIC)

Effetti sulla mortalità

Ripetute metanalisi ([link](#), [link](#), [link](#)) hanno mostrato che i **sartani hanno un effetto sulla mortalità totale pari a quello del placebo**.

L'ultima metanalisi ([link](#)) è italiana, ha incluso 26 RCT con ACEi o sartani contro placebo in più di 108.000 pazienti senza scompenso cardiaco.

Risultati. Gli **ACEi riducono** in misura significativa l'**esito composito** (OR **0,83**), l'**infarto miocardico** (OR **0,81**), l'**ictus** (OR **0,80**), la **mortalità da tutte le cause** (OR **0,91**, dunque ottengono una **riduzione fra l'8% e il 9% della mortalità totale**), e la **nuova insorgenza di scompenso cardiaco** (OR **0,79**) e di **diabete** (OR **0,85**).

Invece i sartani riducono in modo significativo, ma **in tendenza meno degli ACEi**, solo l'esito composito, grazie alla componente **ictus**, e la **nuova insorgenza di diabete**. Invece non riducono affatto la mortalità totale (OR 1,01; dunque, come classe, in tendenza **l'aumentano dell'1%**), e **non riducono in modo significativo gli altri esiti**.

Gli autori concludono con diplomatica eleganza: "dunque i sartani rappresentano una valida opzione per ridurre mortalità ed eventi CV in pazienti in cui non si possono usare gli ACEi". Ma clinici impegnati a ottimizzare i trattamenti per il bene dei propri pazienti potrebbero legittimamente chiedersi: perché dovrei prescrivere come prima scelta un sartano, quando la classe degli ACEi li supera praticamente in tutti gli esiti importanti?

E dato che, oltre agli **ACEi**, altre classi di antipertensivi hanno solide prove di ridurre la mortalità totale ([link](#)), se i pazienti fossero compiutamente informati delle alternative quanti acconsentirebbero a iniziare con un sartano?

Ma i diversi sartani hanno esiti differenti?

La metanalisi ([link](#)) mostra quanto è semplificato in Tabella 1.



NIFIC

Breaking News

Regione
Lombardia
ASL Milano

a cura
Nucleo di Informazione Farmaceutica
Indipendente e Comparativa (NIFIC)

Tab. 1 – OR stimato di ciascun esito per ogni principio attivo rispetto al placebo (preso a riferimento, con OR 1,000)

	Mortalità totale	Morte CV	Infartomio cardio	Ictus	Scompenso cardiaco	Diabete (nuova diagnosi)
Candesartan	0,960	0,552	1,161	nd	nd	nd
Olmesartan	1,288	4,181*	0,610	0,999	nd	nd
Telmisartan	1,036	0,930	0,893	0,925	1,043	0,884
Irbesartan	nd	nd	0,873	nd	nd	nd
Perindopril	0,915	0,881	0,724*	0,801	0,686*	nd
Ramipril	0,907	0,840	0,807*	0,856	0,918	0,784
Enalapril	0,933	1,064	0,564	0,451	nd	nd

* = riduzione statisticamente signif.; * = aumento statisticamente signif. // nd = dato non disponibile.

Commenti:

- per alcuni principi attivi (soprattutto sartani) mancano dati per esiti importanti
- il sartano con la stima puntuale di minor mortalità totale presenta comunque in tendenza una mortalità totale più alta di quella degli ACEi
- **olmesartan** ha in tendenza la peggior stima puntuale per la **mortalità totale** (~+29% rispetto al placebo) e un **aumento** statisticamente significativo **della mortalità CV**.



NIFIC Breaking News

Regione
Lombardia
ASL Milano

a cura
Nucleo di Informazione Farmaceutica
Indipendente e Comparativa (NIFIC)

I RCT con olmesartan

L'aumento di mortalità CV rilevata con olmesartan è dovuto all'esito allarmante dei due RCT pubblicati su pazienti diabetici. Il più grande, condotto in Europa e USA, è ROADMAP ([link](#)). Questo ha interessato quasi 4.500 diabetici, con PA 136/81 mm Hg (nell'ambito della cosiddetta PA "normale alta"), randomizzati a 40 mg di olmesartan o placebo, per 3,2 anni, con l'obiettivo di prevenire/ritardare la microalbuminuria.

Sponsor era il produttore di olmesartan, i biostatistici erano suoi impiegati, molti autori avevano conflitti d'interesse e relazioni finanziarie con lo sponsor. Hanno concluso che "olmesartan ha ritardato l'insorgenza di microalbuminuria, benché il controllo pressorio fosse eccellente in entrambi i gruppi". La conclusione, però, sembra sbilanciata, per due motivi:

- la microalbuminuria (esito surrogato non validato, che può diminuire mentre gli esiti *patient oriented* peggiorano ([link](#))^a) si è manifestata nel 9,8% dei pazienti con placebo e nell'8,2% dei pazienti con olmesartan: risultato non clamoroso
- olmesartan ha **aumentato la mortalità CV** e in tendenza la mortalità totale ([link](#)).

Il più piccolo RCT asiatico ORIENT ([link](#)) ha dato risultati simili per la mortalità CV.

E le Agenzie regolatorie?

La sicurezza CV di olmesartan è stata oggetto di una recente comunicazione della FDA USA che basandosi sui citati RCT e su 4 studi osservazionali (per maggiori dettagli vedi anche (pag. 4 [link](#)), o la *Pillola* di BPC 116-117/2014) ha concluso che le prove valutate non sono sufficienti per un'importante modifica autorizzativa, benché il potenziale aumento di rischio CV osservato con le alte dosi di olmesartan nei diabetici *desti preoccupazione*.

Commento sulla sicurezza CV

La nostra opinione è invece che l'insieme dei risultati pubblicati (e non solo quelli degli RCT) mostri una tendenza compatibile con l'aumento di rischio CV, in



NIFIC

Breaking News

Regione Lombardia
ASL Milano

a cura
**Nucleo di Informazione Farmaceutica
Indipendente e Comparativa (NIFIC)**

particolare ad alte dosi di olmesartan e per tempi non brevi, in pazienti diabetici, nefropatici o con pregressi eventi CV^b.

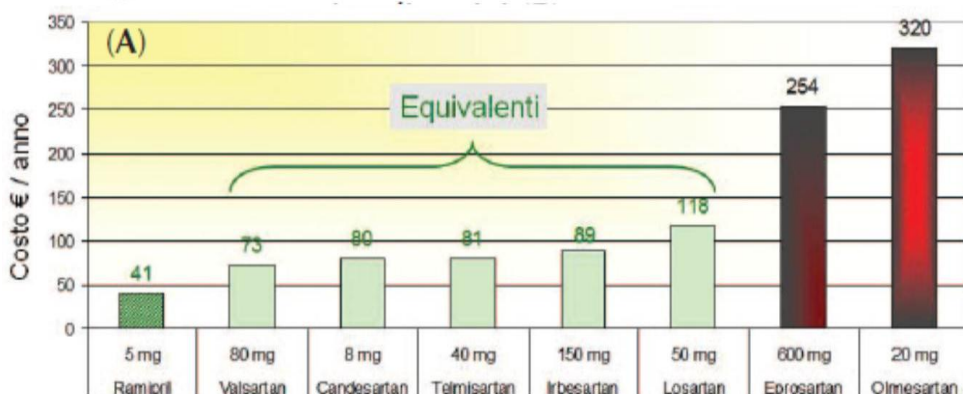
Oltre a una tendenza all'aumentato rischio CV, rispetto ad altri sartani si aggiunge il rischio di rare ma **gravi enteropatie**, già segnalato nel 2013 dalla FDA, e ora dall'Agenzia regolatoria francese con lettera ai sanitari ([link](#)).

Costi comparativi

Gli unici sartani ancora con brevetto sono olmesartan ed eprosartan (poco usato) e loro associazioni. I confronti comparativi dei costi sono illustrati nella Fig. 2, che includono anche quelli di **ramipril**, ACEi di riferimento, più studiato e con le più ampie indicazioni. In monoterapia **olmesartan costa quasi 5 volte più della media** degli altri sartani senza brevetto, e quasi **8 volte più** di ramipril. Inoltre, associato a diuretico, costa circa **3 volte più** della media degli altri; o **3,5-5,5 volte** di più rispetto all'associazione estemporanea **ramipril+indapamide** o **clortalidone** a basse dosi (che si può assumere insieme all'ACEi, 1 volta al dì). La stessa sproporzione si trova con **olmesartan+amlodipina**, rispetto all'associazione estemporanea di altro sartano+amlodipina.

Nel 1° semestre 2014 la spesa media italiana per olmesartan solo o associato è stata di € 142 milioni. Sostituendolo con altro sartano il **SSN avrebbe speso circa 200 milioni meno** su base annua.

Fig. 2 – Confronto del costo di sartani (A)





NIFIC Breaking News

Regione
Lombardia
ASL Milano

a cura
Nucleo di Informazione Farmaceutica
Indipendente e Comparativa (NIFIC)

Le indicazioni di “opinion leader”

Di fronte a questi dati, cosa dicono esponenti di Società Scientifiche? Quando presiedeva la Società Italiana dell'Iperensione Arteriosa (SIIA), il Prof. Massimo Volpe nel 2012 raccomandava olmesartan dallo schermo di M.D.web tv, su cui campeggiavano i nomi commerciali di olmesartan e sue associazioni. Nel 2014 (ora presiede la fondazione della SIIA) è ancor più esplicito ([link](#)), e raccomanda una *piattaforma* (tratta da [link](#), cui si rinvia per altri dettagli), basata su una singola pillola, “un approccio che impiega il sartano olmesartan, da solo o in combinazione con amlodipina e/o con HCTZ.” Tale piattaforma sarebbe “basata su prove cliniche, linee guida, *best practice* e, dove non disponibili, su esperienza clinica”. In effetti semplifica la terapia, dato che prevede **solo olmesartan e sue associazioni per ogni condizione e tipologia di pazienti**, con o senza qualsiasi fattore di rischio associato all'ipertensione o qualsiasi danno d'organo.

I cinque autori di ([link](#)) dichiarano di aver ricevuto onorari per presentazioni e partecipazione a comitati consultivi, e in un caso fondi di ricerca, da parte dei produttori di olmesartan.

Conclusione e risposte

A) Gli ACEi danno in tendenza risultati migliori dei sartani sui principali esiti, e hanno prove di ridurre la mortalità totale, mentre i sartani no. Per molti pazienti basterebbe questa informazione per preferire un ACEi, accettando anche casi lievi di tosse.

B) Quando un ACEi non fosse tollerato per tosse si può ricorrere a un sartano a brevetto scaduto.

C) **Olmesartan nei RCT disponibili** (su diabetici) **ha aumentato la mortalità CV**. Gli studi osservazionali non hanno confermato la dimensione dell'effetto, ma non escludono aumenti di rischio, soprattutto per alte dosi e pazienti nefropatici o con problemi CV.

Ha comunque segnalazioni di **più gravi enteropatie** e costi da 3 a 5 volte maggiori degli altri sartani. Allo stato delle conoscenze il suo utilizzo non pare giustificabile se si assume il punto di vista del rapporto costo-efficacia o della sicurezza degli assistiti.



NIFIC Breaking News

Regione
Lombardia
ASL Milano

a cura
Nucleo di Informazione Farmaceutica
Indipendente e Comparativa (NIFIC)

a. Un esito surrogato (*disease oriented*) è “non validato” quando il suo raggiungimento non garantisce necessariamente l'esito di maggior interesse (*patient oriented*). Per la microalbuminuria significa che può ridursi, come in effetti accade **associando ACEi e sartani**, senza contestuale miglioramento, anzi con **peggioramento del danno renale**.

b. Un'ipotesi può essere anche che olmesartan sia commercializzato a dosi relativamente elevate, tanto che il marketing lo accredita di una maggior potenza antipertensiva rispetto ad altri sartani. In cardiopatici, nefropatici e diabetici, per il quali si usava anche raccomandare target più stringenti di PA, il relativo sovratrattamento può aver prodotto un eccesso di eventi CV.